

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ

у світі

50 000 прим.

№ 2 (779) • 2022

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

БЕЗКОШТОВНА ПЕРЕДПЛАТА на електронні видання

Сторінка
18-19 у світі

СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



АКТУАЛЬНІ
ПИТАННЯ
ВНУТРІШНІХ
ХВОРОБ

у практиці

СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

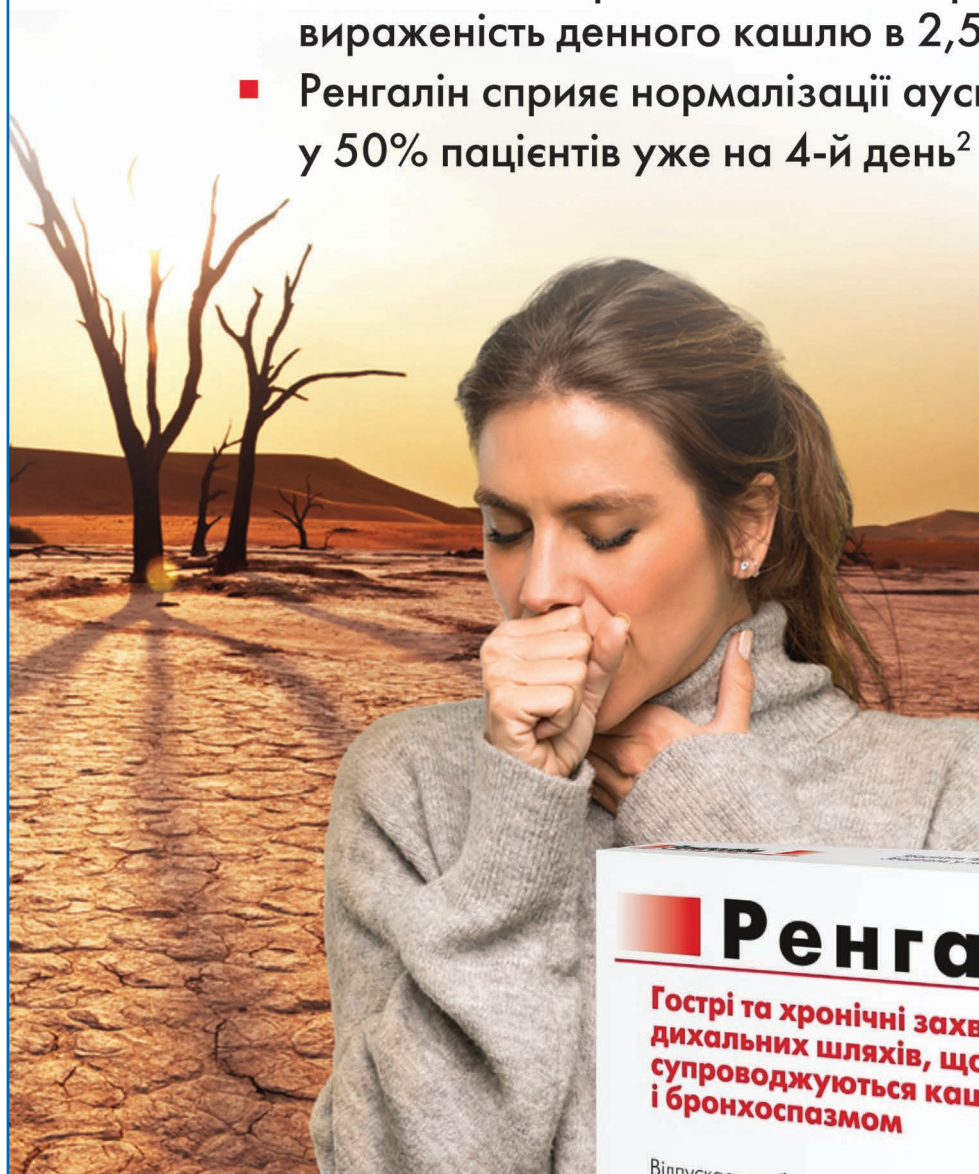
У ПРОДАЖУ!
www.bookvamed.com.ua

Ренгалін

НОВИЙ
протикашльовий препарат

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

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази²
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день²



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.

2. Игнатова Г.Л. и соавт. «Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания» МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. Пульмонология; 2016; стр. 1-7.

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

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

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

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

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



німесулід
Німесил®

**НІМЕСУЛІД № 1
В УКРАЇНІ¹**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 діб. З метою

зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекоменується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® № 1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дата затвердження 01.06.2020.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. № UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗМІСТ

ОХОРОНА
ЗДОРОВ'Я

Світові моделі
надання медичної
стоматологічної допомоги 3



НОВИНИ

IT-експерти закликають
фармацевтичні компанії
дотримуватися кібергігієни 5

Новий найдорощий препарат у світі
коштує майже 3 мільйони євро 5

Daiichi Sankyo
введе на ринок власну вакцину
проти COVID-19 5

Мікробний трансплантат
допоможе лікувати гематологічні
пухлини 5

Ізраїльська компанія
перевірить інноваційну протиракову
молекулу у випробуванні
на людях 5

Дослідження спростували
зв'язок гормональної терапії
та деменції 9

Репродуктивний вік жінки
почав підвищуватися 9

Новий аналіз крові може виявляти
вагітних жінок
з ризиком прееклампсії
до виникнення симптомів 9

Для захисту від раку
потрібно годувати бактерії
у кишечнику 15

Зв'язок між бактеріями кишечника
та постковідним синдромом 15

МЕДИЦИНА
СЬОГОДНІ

Сучасні можливості етіопатогенетичної
та симптоматичної терапії
респіраторних вірусних інфекцій
під час пандемії COVID-19 6

ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

Стратегії схуднення для профілактики
та лікування гіпертензії.
Наукова заява
Американської асоціації серця 10

Вітамін С при критичних станах:
від експерименту до клініки
(частина 2) 16



ДАЙДЖЕСТ

Тривалий COVID-19
пов'язаний з ризиком метаболічного
захворювання печінки 14

Блок SARS-CoV-2
взаємодіє з α -синуклеїном,
прискорюючи утворення амілоїду 14

Вплив споживання кави
та зеленого чаю
на зниження захворюваності
на деменцію в літніх людей
в Японії 14



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 2022 18

УЛЮБЛЕНА
СТОРІНКА

Ріхард фон Крафт-Ебінг
і його класифікація
психічних хвороб 20

СВІТОВІ МОДЕЛІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

ВАХНЕНКО О.М.

ГО «Асоціація стоматологів України»

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

Організаційні та фінансові моделі надання стоматологічної допомоги в країнах далекого зарубіжжя та СНД характеризуються великим різноманіттям та відображають особливості систем охорони здоров'я в цих країнах, історичний досвід та шлях розвитку, який вони пройшли. Як правило, моделі надання стоматологічної допомоги розвивалися від виключно приватних із прямими фінансовими відносинами між медичними працівниками та пацієнтами до різноманітних суспільних моделей, що включають державне фінансування, медичне страхування, змішані форми та переважно приватну практику (8, 9, 11).

Існує 6 основних систем стоматологічної допомоги в країнах Євросоюзу: модель Бісмарка, модель Беверіджа, скандинавська, південноєвропейська, східноєвропейська та змішана моделі. Євросоюз та європейська економічна зона з населенням 456 млн осіб мали у 2000 році 900 тис. спеціалістів в галузі стоматології. Із них лікарі становили 300 тис., стоматологічні гігієністи — 19 тис., зубні техніки — 300 тис. Витрати на стоматологічну допомогу становили 54 млрд євро, або 8 % від всіх витрат на охорону здоров'я [8, 9, 11].

Система стоматологічної допомоги невіддільна від національної системи охорони здоров'я країни та функціонує і розвивається за її принципами [5, 6].

Ефективність діяльності стоматологічної служби, як й охорони здоров'я загалом, характеризується як показниками стану здоров'я, так і фінансовими показниками [5, 6].

Скандинавська модель (Данія, Фінляндія, Норвегія, Швеція) характеризується великим спектром державних стоматологічних послуг, що фінансуються за рахунок національних чи місцевих податкових зборів. При цьому передбачено безкоштовне лікування для дітей до 18 років та деяких категорій дорослих. Застосовується принцип роботи в стоматологічній бригаді з широким залученням стоматологічних гігієністів та медичних сестер. Більше 90 % дітей до 18 років та 60–90 % дорослих регулярно відвідують стоматолога. При цьому показники поширення карієсу в Фінляндії та інших країнах Північної Європи одні із найнижчих у світі [9, 11].

Прикладом централізованої системи гарантованого фінансування стоматологічної допомоги за рахунок державної системи страхування всіх верств населення є досвід Швеції. Витрати на охорону здоров'я цієї країни становлять 7,5 % від валового національного продукту. Близько 80 % витрат здійснюється на рівні регіональних органів управління. Витрати на стоматологічну допомогу населенню країни становлять 6 % від всіх витрат на медичну допомогу. Завдяки державним програмам профілактики стоматологічних захворювань, насамперед карієсу, поширеність карієсу в дітей та його ускладнень у дорослих знижується та є найнижчою серед країн Європи, що приводить до зменшення витрат на стоматологічну допомогу, у тому числі за рахунок коштів страхування. Стоматологічна допомога дітям до 19 років надається безкоштовно

но, лише з 19 років стоматологічні послуги частково сплачуються за рахунок особистих коштів пацієнта. Пацієнт повністю оплачує витрати на стоматологічну допомогу лише у випадку, коли він лікується в лікаря, який не включений до системи соціального страхування. Усі лікарі зобов'язані дотримуватись чинної системи встановлених тарифів. Якість стоматологічної допомоги забезпечується жорстким контролем із боку державних органів влади в поєднанні з контролем громадських організацій на регіональному рівні. Забезпеченість лікарями-стоматологами найвища у світі — 11 на 10 тис. населення [9, 11].

Модель Бісмарка (Австрія, Бельгія, Франція, Німеччина, Люксембург, Голландія) базується на обов'язковому медичному страхуванні за рахунок працівників та працевлаштувачів. Вартість стоматологічних послуг повністю або частково відшкодовується відповідно до програми страхування. Ціни та тарифи узгоджуються між страховими компаніями та стоматологічними асоціаціями. У моделі Бісмарка дуже малий обсяг державної стоматологічної допомоги та нечасто застосовується принцип роботи в стоматологічній бригаді. В Австрії, Бельгії, Франції та Люксембурзі відсутні стоматологічні гігієністи [9, 11].

Аналіз системи організації та управління стоматологічною службою Німеччини свідчить про те, що домінуюче місце в структурі стоматологічної служби посідають державні клініки (їх питома вага становить близько 85 %), приватні клініки не перевищують 15 %. Такий стан речей для країни з ринковою економікою дозволяє стверджувати, що державними пріоритетами є не стільки економічна доцільність від діяльності стоматологічних організацій, скільки насамперед здоров'я нації. Державна система освіти обумовлює принцип відпрацювання, що означає: кожен спеціаліст, який отримав вищу освіту, робить свій внесок в оздоровлення населення країни, відпрацьовуючи певний час у системі державних лікувальних закладів. Діє продумана та збалансована політика з утримання та фінансування медичних закладів за рахунок коштів загальнодержавного медичного страхування, а також приватних страхових компаній. Делегування та розмежування функцій між міністерством охорони здоров'я та асоціацією стоматологів Німеччини сприяють мобільності в системі організації та управління стоматологічною службою з

урахуванням потреби та кон'юнктури цільового ринку [9, 11].

Модель Беверіджа (Великобританія) характеризується змішаним державним та приватним фінансуванням стоматологічної допомоги. Державне фінансування здійснюється у відносно невеликій кількості державних клінік або в приватних клініках, власники яких мають договір із державою. У країні створена система державного забезпечення та контролю фінансування стоматологічної допомоги населенню. Фінансування стоматологічних послуг населенню забезпечується місцевими органами влади. Надання стоматологічної допомоги регламентується низкою урядових документів, наприклад «Правилами загальнодержавного стоматологічного забезпечення» [9, 11].

Стоматологічна допомога в цій країні безкоштовна для дітей до 18 років та особливих категорій населення. Це молодь до 19 років, яка навчається повний день на денній формі навчання, вагітні та жінки, які мають дітей до 1 року, малозабезпечені (громадяни, які отримують допомогу з безробіття, інвалідності та ін.). Значно поширений принцип роботи в стоматологічній бригаді. Із року в рік збільшується кількість стоматологічних гігієністів та інших категорій середнього медичного персоналу. Близько 66 % населення регулярно відвідує стоматолога. Забезпечення стоматологічною допомогою в рамках програми державної служби охорони здоров'я проводиться місцевими органами охорони здоров'я через «довіреніх» лікарів державної служби (працюють у госпіталах чи закладах комун) чи лікарів-стоматологів загальностоматологічних поліклінік. Основний обсяг стоматологічної допомоги населенню Великобританії надається в рамках державної служби охорони здоров'я за медичною стоматологічною страховкою. Для дорослих пацієнтів стоматологічні процедури мають фіксовану оплату, що надходить на рахунок стоматологічної страховки страхової компанії. Реєстрація пацієнта здійснюється за рахунок його прикріплення до певного стоматолога, який його обслуговує. Стоматолог отримує оплату за лікування кожного пацієнта згідно з кількістю та видами виконаних процедур. Велика кількість лікарів-стоматологів надає стоматологічну допомогу на платній основі. Вона здійснюється поза системою державної охорони здоров'я та не оплачується за медичною страховкою. Паралельно ці ж лікарі можуть надавати допомогу за медичною стоматологічною страховкою.

У Великобританії лікарі-стоматологи можуть працювати в загальностоматологічній поліклініці — 78 % від загальної кількості лікарів країни, стоматологічному відділенні при госпіталі — 10 %, стоматологічній службі громади (комуни) — 7 %, університетській стоматологічній клініці — 2,5 % чи в стоматологічній службі Збройних сил — 2,2 %. У поліклініках стоматолог може працювати як лікар — професійний стажер, лікар-асистент, співвласник чи господар клініки. Клініка може бути приватною, працювати в системі державної служби охорони здоров'я чи змішаною. Стоматологічні відділення госпіталів приймають на роботу лікарів-стоматологів із виплатою їм фіксованої заробітної плати та на посади від молодшого помічника лікаря до лікаря-консультанта відділення за спеціалізаціями: «ортодонція», «хірургія» та «відновлювальне загальне лікування зубів». Стоматологи стоматологічної служби громад (комун) проводять моніторинг стану порожнини рота жителів комун, навчання методам гігієни порожнини рота, впроваджують заходи з профілактики стоматологічних захворювань та проводять лікування зубів та порожнини рота в школярів. Невелика кількість стоматологів працює в університетських клініках, де вони проводять дослідницьку роботу та навчають студентів.



Разом із лікарями-стоматологами, яких в країні близько 28 тис., або близько 5 на 100 тис. населення, працюють 24 тис. стоматологічних медсестер, 3,9 тис. зубних гігієністів, 8 тис. зубних техніків та 0,3 тис. зубних лікарів (їм дозволені видалення молочних зубів, найпростіші види пломбування, проведення інфільтраційної анестезії, пришліфовування та поліровка зубів, видалення зубного каменю та проведення гігієни порожнини рота) [9, 11].

Південноєвропейська модель (Кіпр, Мальта, Греція, Італія, Португалія, Іспанія) заснована на приватних стоматологічних послугах без втручання держави. Обмежена кількість державних клінік та програм страхування. Навіть для дітей можливості безкоштовного лікування обмежені. У результаті відсоток регулярного відвідування стоматолога в Португалії та Іспанії становить всього 30 % на рік [8].

Східноєвропейська модель (Чехія, Естонія, Угорщина, Латвія, Польща, Словенія, Словаччина) характеризується віддаленням від великого державного сектора, що надає безкоштовні стоматологічні послуги, у бік приватного. Це негативно вплинуло на стоматологічне здоров'я малозабезпеченого населення, тоді як у країнах «старого» Євросоюзу знижується поширеність карієсу в молоді, стає менше осіб із повною адентією, підвищується кількість випадків попиту на косметичне лікування [9, 11].

У США в 1987 році працювали 140 тис. стоматологів, або 5,78 на 10 тис. населення. 80–85 % стоматологів займалися загальною практикою, решта працювала в спеціалізованих галузях стоматології. Більше 90 % лікарів зайняті в приватній

практиці. Для США не характерна робота стоматологів у бригадах чи групах, більше 70 % лікарів працюють одноосібно. У 2000 році кількість стоматологів становила 154 тис. Добровільним страхуванням на отримання стоматологічної допомоги охоплено близько 130 млн осіб, 108 млн осіб не мають страховки на стоматологічні послуги. Після виходу на пенсію більшість осіб старших вікових груп втрачають страховку, 26 млн дітей позбавлені страховки на отримання стоматологічної допомоги. У дітей, які мають страховку, потреба в лікуванні стоматологічних захворювань у 3 рази нижча порівняно з дітьми, які не мають стоматологічної страховки. У матеріалах звіту головного хірурга США відмічено, що 80 % нелікованих зубів припадає на 25 % населення і ці 25 % — в основному особи з бідних шарів суспільства. Тільки приблизно 5 % населення отримують стоматологічну допомогу за рахунок державних джерел фінансування. Загальні витрати на стоматологічну допомогу становлять 6,5 % від загальних витрат на охорону здоров'я [9, 11].

У країнах СНД відсутні сформовані організаційні та фінансові моделі надання стоматологічної допомоги населенню цих країн. Може йтися лише про тенденції та шляхи подальшої трансформації радянської системи охорони здоров'я (у тому числі і стоматологічної допомоги) в інші моделі. Причому в доступних літературних джерелах вдалося знайти аналітичні матеріали щодо організаційних та фінансових принципів надання стоматологічної допомоги лише Російської Федерації, Республіки Білорусь та Казахстану. Наведений невеликий аналіз стану стоматологічної служби Республіки Таджикистан [2, 9].

Стоматологія Казахстану в 1992 році, зразу після проголошення незалежності Казахстану, пішла по шляху приватизації практично всіх лікувально-профілактичних стоматологічних закладів та їх підрозділів і створення та розвитку системи приватної стоматологічної допомоги. Основна мережа закладів була роздержавлена, стоматологія розвивається в основному за рахунок недержавного сектора, накоплений значний досвід із впровадження ринкових відносин у стоматології [3, 7].

Разом із цим були згорнуті профілактичні програми. Для деяких верств населення стоматологічна допомога стала недоступною, відсутня державна політика з надання стоматологічної допомоги. Ці та низка інших питань призвели до росту стоматологічної захворюваності та одонтогенних ускладнень, виникнення інших проблем, що потребували вирішення.

➔ У 2007 році стоматологічна спільнота разом із державними органами управління охороною здоров'я визначила завдання на найближчі роки:

- ➔ формування державної політики з надання стоматологічної допомоги населенню Казахстану;
- ➔ розробка та прийняття програми профілактики серед дітей та підлітків;
- ➔ формування та прийняття на законодавчому рівні гарантованого обсягу безкоштовної стоматологічної допомоги;
- ➔ розробка та затвердження методики формування тарифів на стоматологічні послуги, порядку фінансування стоматологічних установ та організацій шляхом розміщення держзамовлення;
- ➔ впровадження державної політики з підготовки кадрів, у тому числі зубних лікарів та зубних техніків.

У Республіці Білорусь більша частина стоматологічної допомоги надається в державних структурах. У 2007 році в країні функціонували 72 стоматологічні поліклініки, у складі яких були 98 бюджетних та 37 платних лікувально-профілактичних відділень, 61 ортопедичне відділення [4].

У 770 державних закладах охорони здоров'я працювали стоматологічні підрозділи: 104 бюджетні лікувально-профілактичні відділення, 939 бюджетних кабінетів та 131 платний кабінет. Також працювали 313 стоматологічних структур різних відомств, 618 суб'єктів підприємницької діяльності. Діють державні програми профілактики стоматологічних захворювань [132].

Ситуація у сфері стоматологічної допомоги населенню Російської Федерації багато в чому близька до такої в Україні. Існує невідповідність положень Основного закону країни — Конституції умовам розвитку стоматологічної служби та допомоги в нових соціально-економічних умовах. Відсутні законодавчі основи щодо організації, управління та діяльності стоматологічної служби та надання стоматологічної допомоги населенню, а також відсутні державні програми первинної профілактики основних стоматологічних захворювань. Не виконуються державними органами влади всіх рівнів й органами місцевого самоуправління основні положення законодавства Російської Федерації про охорону здоров'я громадян, зокрема в розділах надання безкоштовної медичної допомоги, проведення профілактичних заходів, формування та фінансування державних програм, відповідальності органів державної влади у сфері охорони здоров'я та фінансування охорони здоров'я, інформаційного забезпечення населення, діяльності професійних громадських організацій [2].

Середній міжнародний показник фінансування витрат на охорону здоров'я по країнах ЄС становить 8 %. У Росії частка витрат на охорону здоров'я не перевищувала 3,1–3,5 % від ВВП. Частка витрат на стоматологічну допомогу в структурі витрат на охорону здоров'я провідних країн світу становить 6–10 %. При цьому витрати на стоматологію окремо в структурі видатків бюджету не виділяються. В Росії такі офіційні показники відсутні. За опосередкованими даними, цей показник значно нижчий [2].

Досвід багатьох країн світу свідчить про те, що при переході держави на ринкову економіку існуюча система охорони здоров'я зазнає докорінного реформування. Населення в цей період відчуває значні труднощі в отриманні медичної допомоги. Це пов'язано з тим, що старі механізми управління охороною здоров'я стають неадекватними, а на пошук нових витрачається багато часу, що потребує додаткових коштів. Ситуація ускладнюється і тими обставинами, що у світі ще не накопичено достатнього досвіду, що можна було б успішно використовувати в різних країнах із перехідною економічною системою [1].

Без реформ у ринкових відносинах державний сектор охорони здоров'я далі існувати не може. Нестача фінансів призведе до його поступового занепаду, відпливу кадрів, руйнування матеріально-технічної бази. Чинна державна система управління не справляється зі своїми функціями, вона неефективна, призводить до зниження всіх раніше досягнутих охороною здоров'я результатів [1].

Результати досліджень переконують, що стоматологічний статус значно впливає на стан здоров'я загалом, а стома-

тологічні проблеми негативно впливають на показники якості життя хворого та значно знижують його. Це примушує суспільство шукати оптимальні системи забезпечення населення стоматологічною допомогою.

ВИСНОВКИ

У світі існує 6 основних моделей системи надання стоматологічної допомоги. Ці системи формувалися історично з урахуванням особливостей систем медичної допомоги країн. Основна їх відмінність лежить у моделях фінансування та забезпеченості населення цих країн стоматологічною допомогою. У країнах, де останніми десятиліттями здійснено перехід до ринкової економіки, все ще триває процес реформування системи медичної допомоги та не створено усталених моделей надання стоматологічної допомоги населенню. Це негативно впливає на доступність цього виду медичної допомоги і, як результат, призводить до погіршення показників стоматологічного здоров'я. Необхідно пришвидшити ці процеси та більш активно працювати над формуванням системи надання стоматологічної допомоги, найбільше прийнятної для даних країн.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гуменюк О.М. Досвід роботи фахівців стоматологічного профілю в США, Канаді та перспективи реформування стоматологічної освіти в Україні. *Новини стоматології*. 1998. № 2. С. 70–71.
2. Леонтьев В.К., Шестаков В.Т., Воронин В.Ф. Оценка основных направлений развития стоматологии. *Нижний Новгород*, 2003. 280 с.
3. Леус П.А. Стоматология Республики Казахстан. *Стоматологический журнал*. 2008. № 2. С. 187–188.
4. Леус П.А. Тенденции стоматологической заболеваемости в Европе и СНГ. *Эпидемиология основных стоматологических заболеваний*. Ивано-Франковск, 2004. С. 9–10.
5. Мазур І.П., Вахненко О.М. Моніторинг основних показників стоматологічної допомоги в Україні за 2019 рік. *Oral and General Health*. 2020. № 1(Т. 1). С. 11–16. <http://www.mif-ua.com/archive/article/49717>
6. Мазур І.П., Вахненко О.М. Сторіччя української стоматології: здобутки та сучасні виклики. *Українські медичні вісті*. 2020. Т. 13. № 1(84). С. 70–76. <https://umv.com.ua/storichchya-ukrainskoi-stomatologii-zdobutki-ta-suchasni-vikliki/>
7. Нургазіна Г.К. Проблемы частной стоматологии Казахстана. *Новое в стоматологии*. Алма-Ата, 2003. № 1. С. 68–70.
8. Павленко А.В., Бугорков И.В. Анализ системы организации стоматологической помощи в Германии. *Дентальные технологии*. 2009. № 2–3(41–42). С. 13–18.
9. Юлдашев И.М. Составляющие стоматологической службы Великобритании. *Проблемы стоматологии*. 2003. № 2. С. 42–43.
10. Lawton R. Burns, Gilbert Gimm, Sean Nicholson. The financial performance integrated health organization. *Journal of healthcare management*. 2005. Vol. 50. № 3. P. 191–211.
11. Steven B. Cohen. Date collection organization effect in the national utilization and expenditure survey. *Journal of economic and social measurement*. 1986. № 14. P. 367–378.

Вперше надруковано у журналі
Oral and General Health, № 4, 2021 ■



ІТ-ЕКСПЕРТИ ЗАКЛИКАЮТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПАНІЇ ДОТРИМУВАТИСЯ КІБЕРГІГІЄНИ

Попри те, що фармвиробники вживають заходів для підвищення стійкості до кібератак, ризики таких загроз постійно зростають.

Ерік Пераксліс, один із керівників Інституту клінічних досліджень Дьюка, заявив, що якби він мав оцінювати рівень кібергігієни фармацевтичних компаній, він би дав їм 6 балів із 10.

Ерік Пераксліс, який колись працював IT-директором у FDA та обіймав керівні посади в IT-департаментах фармгігантів J&J та Takeda, зазначив, що кількісно оцінити серйозність загроз кібербезпеці досить складно. Часто дані дублюються, а це означає, що 4,5 мільйона людей можуть бути 1,5 мільйона, якщо їх дані відображаються у трьох місцях, пояснює експерт.

Проте фахівець вважає, що загроза реальна, незважаючи на те, що компанії вживають заходів для підвищення стійкості до кібератак, адже вони також збільшують «поверхню атаки» — кількість точок, у яких хакер може побачити лазівку. За його словами, щоразу, коли користувач створює обліковий запис або вико-

ристовує пароль, він збільшує свою «поверхню атаки». Робота з дому або використання загальнодоступного Wi-Fi також значно збільшує ризики проникнення.

Його слова підтверджують дані компанії Constella Intelligence, яка повідомляє про різке зростання кількості таких злочинів, у результаті чого за останні три роки було розкрито мільйони файлів провідних фармвиробників.

Аналізуючи записи з 2018 по 2021 рік, Constella Intelligence — компанія захисту від цифрових ризиків — виявила 9830 зломів і витоків у 20 провідних фармацевтичних компаніях зі списку Fortune Global 500, до якого входять J&J, Merck і Pfizer. Ці порушення призвели до розкриття понад 4,5 мільйона записів, близько двох третин з яких містили особисту інформацію. Більшість порушень (76 %) фіксувалися з 2020 року.

Раніше національний центр кібербезпеки Великобританії закликав британські підприємства зміцнювати свою кібербезпеку.

www.endpts.com ■

DAIICHI SANKYO ВИВЕДЕ НА РИНОК ВЛАСНУ ВАКЦИНУ ПРОТИ COVID-19

Daiichi Sankyo активізувала свої зусилля з розробки мРНК-вакцини проти COVID-19, запустивши нове випробування кандидата DS-5670. Дослідження фази 1/2/3 охопить дорослих добровольців, які отримають DS-5670 як бустер принаймні через шість місяців після первинної імунізації вакцинами проти COVID-19, схваленими у Японії (Vaxzevria від AstraZeneca, Comirnaty Pfizer/BioNTech і SpikeVax від Moderna).

Основна увага в цьому клінічному дослідженні приділяється використанню DS-5670 як бустерного щеплення.

Перші випробування DS-5670 на людях Daiichi Sankyo розпочала у березні 2021 року. Попередні дані дослідження за участю 142 здорових дорослих не виявили проблем із безпекою після введення двох доз. Також було показано, що кандидат збільшував титри нейтралізуючих антитіл проти SARS-CoV-2.

Раніше стверджувалося, що експериментальна вакцина Daiichi Sankyo ефективна проти дельта-варіанта SARS-CoV-2. Нові лабораторні тести також показують, що DS-5670 певною мірою активна проти омікрон-варіанта SARS-CoV-2.

Японська компанія запевняє, що зможе завершити клінічну розробку власної ковідної вакцини та вивести її на ринок Японії ще до кінця поточного року. Між іншим, Biotech, дочірня компанія Daiichi Sankyo, раніше заявляла, що планує розгорнути потужності з виробництва COVID-вакцини у великих масштабах до березня 2022 року.

Питання лише в тому, чи знайдеться на ринку місце для DS-6570, навіть якщо її клінічна перевірка пройде успішно: в країні активно використовуються бустери від Pfizer/BioNTech і Moderna.

www.pharmaphorum.com ■

МІКРОБНИЙ ТРАНСПЛАНТАТ ДОПОМОЖЕ ЛІКУВАТИ ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПУХЛИНИ

Французький стартап MaaT Pharma, який розробив інноваційний препарат на основі різноманітних мікробних штамів, повідомив про позитивні дані дослідження початкової фази.

Кандидат, створений на базі платформи Microbiome Ecosystem Therapy, призначений для підвищення виживаності пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, при яких здійснюється аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. За словами розробника, його мікробний трансплантат MaaT033 є ідеальною колонізацією мікріоми кишечника у пацієнтів з гематологічним раком, які отримували інтенсивну хіміотерапію.

По ідеї, MaaT033 потенційно здатний відновити екосистему кишечника до повної функціональності для покращення клінічних результатів. Він також може допомогти в боротьбі з несприятливими подіями, пов'язаними зі стандартними методами лікування пухлин.

Капсульна форма MaaT033 полегшує застосування препарату, зберігаючи різноманітність мікробних штамів.

У дослідженні фази Ib CIMON перевірялася ефективність і максимально переносима доза кандидата MaaT033 у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом або з мієлодиспластичним синдромом високого ризику протягом 14 днів. Чотири когорти (у сукупності 21 пацієнт) приймали по три капсули MaaT033 щодня протягом 14 днів.

MaaT Pharma оголосила про позитивні проміжні результати приживлення трансплантата у перших чотирьох групах CIMON. Позитивні результати допоможуть у просуванні MaaT033 до випробувань фази II/III, які можуть розпочатися у другій половині цього року. Тим часом очікується, що повні результати дослідження фази Ib CIMON будуть доступні в першій половині цього року.

MaaT033 — другий продукт MaaT Pharma та перша пероральна формула компанії. У жовтні 2018 року французька група провела дослідження фази II з оцінки схожого проєкту, MaaT013, який застосовувався для лікування гострої резистентної до стероїдів хвороби «трансплантат проти хазяїна».

www.clinicaltrialsarena.com ■

НОВИЙ НАЙДОРОЖЧИЙ ПРЕПАРАТ У СВІТІ КОШТУЄ МАЙЖЕ З МІЛЬЙОНИ ЄВРО

У Європі схвалено більше препаратів генної терапії, показаних для лікування спадкових захворювань, аніж у США. Та їхні розробники здебільшого не досягли комерційного успіху. Наприклад, Glybera, перший продукт цього класу, зареєстрований у Європі, пізніше був відкликаний своїм розробником UniQure після того, як його застосували лише один раз за п'ять років. GlaxoSmithKline продала через нерентабельність Strimvelis: з моменту схвалення у 2016 році його призначили лише 16 пацієнтам. А зовсім недавно європейський ринок залишила Bluebird bio, яка скарижилася на проблеми з реімбурсацією. Компанія навіть відкликала з ринку два схвалені продукти.

Можливо, лондонська Orchard Therapeutics стане винятком: Національна служба охорони здоров'я Англії та Уельсу погодилася відшкодовувати лікування її препаратом Libmeldy після переговорів про «значну конфіденційну знижку» від розробника.

Libmeldy був схвалений європейським регулятором у грудні 2020 року для лікування дітей з ранньою метакроматичною лейкодистрофією — спадковим захворюванням, зумовленим мутацією, через яку організм втрачає здатність розщеплювати певні жири (сфінголіпіди), і внаслідок цього вони накопичуються в головному мозку та інших органах.

Orchard Therapeutics оцінила вартість лікування Libmeldy майже у 2,9 мільйона євро за одного пацієнта — це набагато дорожче за прайс відомого Zolgensma, який зараз коштує приблизно 2,1 мільйона доларів США.

Libmeldy буде доступний у Королівській дитячій лікарні Манчестера, одному із п'яти медзакладів у Європі, які мають право на застосування препаратів генної терапії.

www.biopharmadive.com ■

ІЗРАЇЛЬСЬКА КОМПАНІЯ ПЕРЕВІРИТЬ ІННОВАЦІЙНУ ПРОТИРАКОВУ МОЛЕКУЛУ У ВИПРОБУВАННІ НА ЛЮДЯХ

Компанія, що розвиває унікальний протипухлинний препарат, очікує отримати перші дані з безпеки та перевірки механізму дії у першій половині поточного року.

Група BioLineRx, розташована в Тель-Авіві, завершила набір пацієнтів з нерезектабельними метастатичними солідними пухлинами у випробування фази I/IIa, у якому оцінюватиметься її кандидат на протиракову вакцину AGI-134. У багатоцентровому відкритому клінічному дослідженні візьмуть участь у сукупності 38 добровольців із Великобританії, Іспанії та Ізраїлю.

Анонсоване дослідження складається із двох частин. У першу частину (за підвищенням дози) включено п'ять суб'єктів для визначення максимально переносимої дози; у другій фахівці визначать рекомендовану дозу AGI-134. Також у межах цього випробування передбачається точніше визначити механізм дії AGI-134 за допомогою кількох біомаркерів.

BioLineRx придбала AGI-134 у результаті поглинання Agalimmune, яке завершилося кілька років тому. AGI-134 — молекула зі складним дизайном. Це синтетичний гліколіпід, який застосовується за допомогою внутрішньо-

пухлинного введення. Вважається, що AGI-134 впливає на існуючі в організмі антитіла, переорієнтовуючи їх на знищення клітин пухлини.

Передбачається, що AGI-134 забезпечує регресування первинних пухлин, а також пригнічує розвиток вторинної пухлини (метастазів). Кандидат уже перевірявся на моделі меланоми у мишей.

Крім того, у доклінічних дослідженнях спостерігався синергізм при використанні AGI-134 у комбінації з інгібітором контрольних точок.

www.clinicaltrialsarena.com ■

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТА СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19



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.

то можливостей виділення й визначення збудників лабораторними методами в кожного хворого та високою вартістю проведення багатоцентричних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.

Оскільки важливим напрямком етіопатогенетичної терапії ГРВІ є за-

стосування протівірусних і симптоматичних засобів [4], метою даної статті є аналіз опублікованих даних проведення клінічних досліджень щодо ефективності та безпеки 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 анти-тіл до інтерферону γ (ІФН- γ), 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- γ 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 анти-тіл до гістаміну, які впливають на патогенетичну ланку — алергічний компонент вірусних інфекцій — і модифікують гістамінзалежну активацію периферичних і центральних H_1 -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 наглядовій програмі «Ермітаж» [11] досліджувалася терапевтична ефективність та безпека застосування препарату Ергоферон. У неї були включені дані 8411 пацієнтів із ГРВІ та грипом із 8 країн 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 «Ермітаж» показали високу терапевтичну ефективність

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 штамами вірусу SARS-CoV-2. Крім того, у Європейському регіоні почала зростати активність грипу на 49-му тижні 2021 року, із різними рівнями активності між країнами та загальним домінуванням вірусів А(H3) і А(H1) [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 серологічного захисту.

- Усунення інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, репаративні процеси відновлення.

Важливим наслідком вивчення патогенезу ГРВІ є те, що одужання після них відбувається за рахунок активізації клітинного захисту, антитіла з'являються пізно, уже в період ранньої реконвалесценції, мають значення переважно для профілактики повторного інфікування.

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, у тому числі 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 для лікування ГРВІ на фармацевтичному ринку, є утрудненим у зв'язку з широким спектром збудників ГРВІ, короткотривалим перебігом захворювання, обмеженіс-

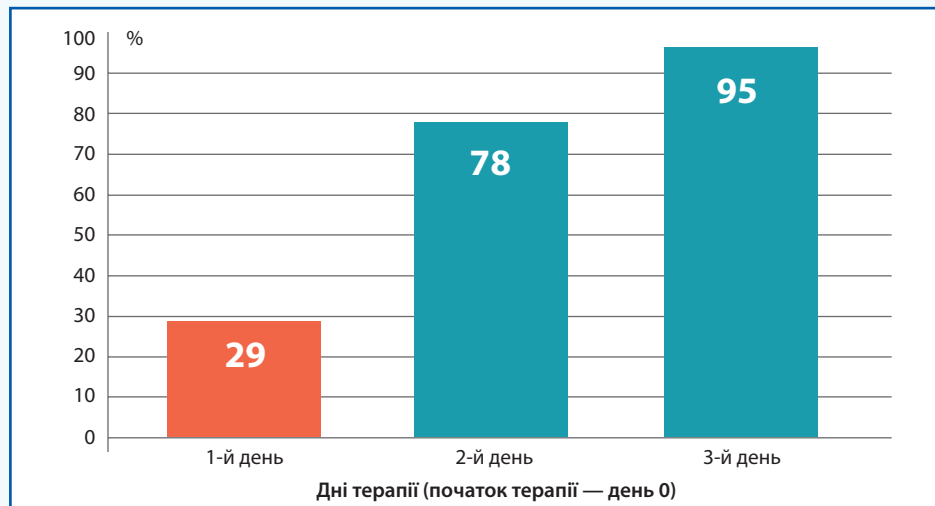


Рисунок 1. Кількість пацієнтів з нормальною температурою тіла < 37 °C на 1-й, 2-й та 3-й дні лікування Ергофероном (11)

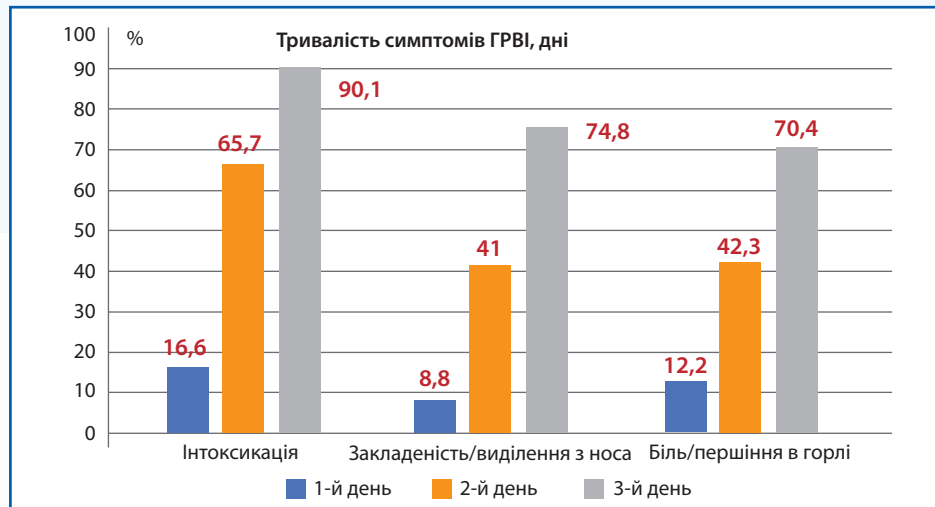


Рисунок 2. Динаміка інтоксикаційного та катарального синдрому протягом 3 днів лікування Ергофероном (11)

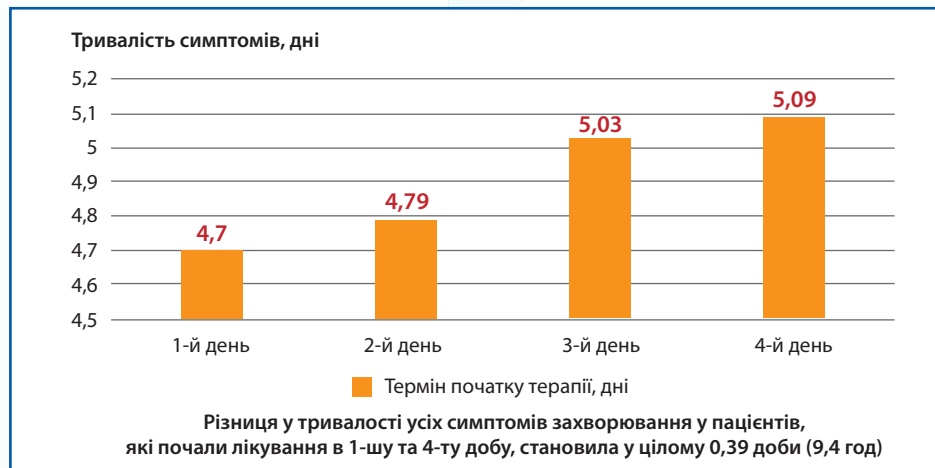


Рисунок 3. Середня тривалість симптомів захворювання залежно від дня початку терапії Ергофероном (у днях) (11)

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 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, 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 [11].

У багатоцентровому порівняльному рандомізованому клінічному дослідженні В.В. Рафальського [10], проведеному на базі 12 медичних установ, 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 $\leq 37,0^\circ\text{C}$ 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 метааналізі А.В. Горелова і співавт. [7] були проаналізовані дані 10 рандомізованих контрольованих досліджень (1732 пацієнти). Критеріями ефективності та безпеки були тривалість гарячки, тяжкість перебігу захворювання, частота погіршень, число небажаних явищ та оцінка лікарської взаємодії.

Результати метааналізу показали, що ймовірність скорочення тривалості гарячки при лікуванні Ергофероном в 1,5 раза вища, ніж при прийомі плацебо. Тяжкість симптомів ГРВІ, яка була розрахована за результатами двох досліджень, становила $32,83 \pm 18,12$ і $36,94 \pm 19,08$ в групах Ергоферону і плацебо відповідно. Отримані дані свідчать про те, що застосування Ергоферону сприяє більш легкому перебігу ГРВІ та грипу.

Частота погіршень у групі Ергоферону була в 7 разів нижчою, ніж у групі плацебо, — 0,6 проти 4,4 % випадків у групі плацебо.

Крім того, терапія Ергофероном була більш безпечною, що підтверджувалося меншим числом пацієнтів із небажаними явищами (0,6 проти 10,8 % у групі плацебо) та відсутністю лікарської взаємодії.

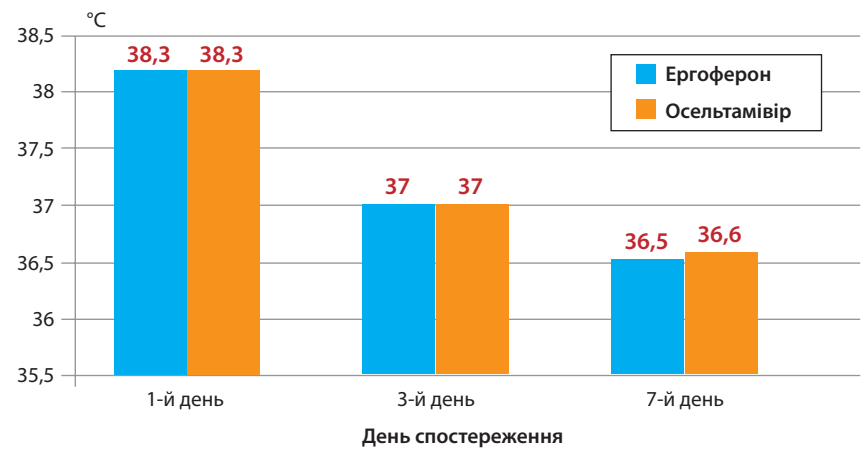


Рисунок 4. Динаміка температури тіла хворих на грип А і В при лікуванні Ергофероном і осельтамівіром

ЕРГОФЕРОН КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГРВІ ТА ГРИПУ



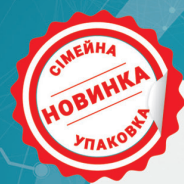
**Посилена
протівірусна дія¹**



**Комбінований ефект: імунотропний,
протівірусний, протизапальний та
антигістамінний¹**



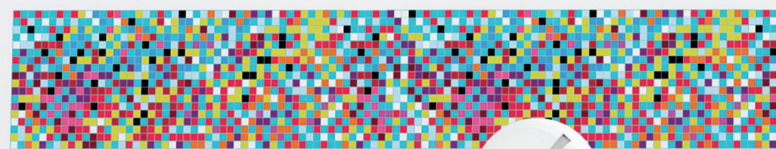
**Ефективність у лікуванні грипу
співставна з осельтамівіром²**



Лікування вірусних інфекцій

40 таблеток

Ергоферон



ється без рецепта

Застосовують у дорослих
та дітей віком від 6 міс.

ergoferon.com.ua

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.

² 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. № UA/12931/01/01. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.



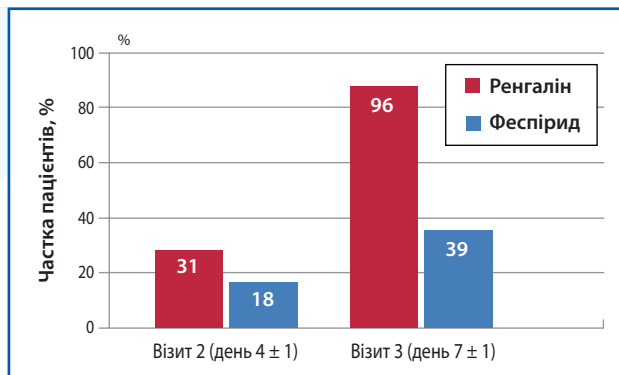


Рис. 5. Вплив Ренгаліну та Фенспіриду на частоту денного кашлю (24)

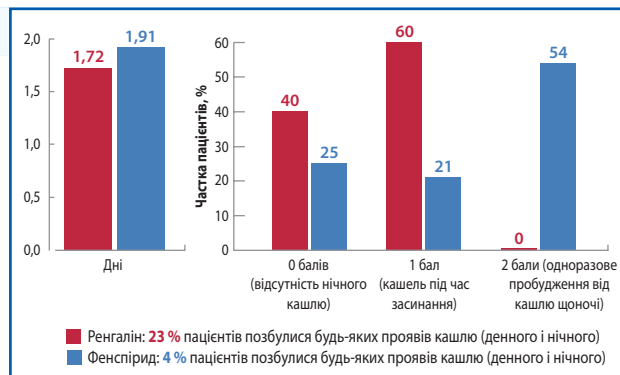


Рис. 6. Вплив Ренгаліну та Фенспіриду на тривалість і вираженість нічного кашлю (23)

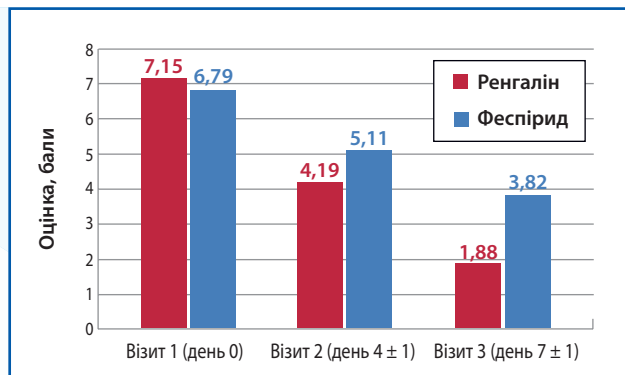


Рис. 7. Середні значення сумарного кашльового індексу за період спостереження (23)

На підставі цього автори дійшли висновку, що лікування Ергофероном ефективно знижує тривалість гарячки при ГРВІ та грипі порівняно з плацебо-терапією. **Середні терміни усунення лихоманки у групі Ергоферону — 2,6 дні.** Застосування Ергоферону полегшувало тяжкість перебігу захворювання і скорочувало частоту бактеріальних ускладнень. Він має хорошу переносимість і сумісність із лікарськими засобами інших класів [7].

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-γ [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, тонус 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 антигенів високорозбавлених розчинів антигену (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 формування кашльового рефлексу шляхом пригнічення синтезу й вивільнення брадикініну, а також розслаблення позмусуваної мускулатури органів дихання; водночас вони сприяють зниженню больових відчуттів. АТ до гістаміну впливають на гістамінозалежну активацію гістамінових рецепторів 1-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 М.В. Вершиніної порівнювали ефективність Ренгаліну в терапії інфекційного та постінфекційного кашлю при ГРВІ в дорослих. Пацієнтів із непродуктивним/малопродуктивним кашлем розділили на прийом препарату Ренгалін і комбінації бутамірат + гвайфенезин. Здебільшого учасники дослідження розпочали лікування кашлю на 7–8-й день від початку ГРВІ [23].

У групі застосування Ренгаліну помітна динаміка зменшення кашлю реєструвалася вже на візиті 2; натомість у пацієнтів, які отримували комбінацію бутамірат + гвайфенезин, аналогічні показники були досягнуті тільки до візиту 3. Зменшення вираженості нічного кашлю та тривалості нападів загалом на візиті 3 у хворих, які отримували Ренгалін, виявилось на 30–50 % більш значущим ($p > 0,05$). 80 % пацієнтів з постінфекційним кашлем, які приймали Ренгалін упродовж 7 днів, не потребували подальшого лікування.

Ренгалін скорочує тривалість постінфекційного кашлю до 7 днів у 80 % пацієнтів завдяки вираженій протизапальній, бронхолітичній та протикашльовій дії.

У групі Ренгаліну не було відзначено жодного випадку посилення кашлю, підвищення температури тіла чи інших

симптомів, властивих бактеріальним ускладненням [23].

У 67 % пацієнтів з групи лікування комбінацією бутамірат + гвайфенезин, у яких з'явилося мокротиння, незважаючи на зменшення вираженості кашлю, було зареєстровано підвищення температури тіла, що потребувало подальшого застосування антибактеріальної терапії.

Отже, застосування Ренгаліну з метою лікування постінфекційного кашлю дозволяє домогтися вираженіших терапевтичних ефектів у стислі терміни незалежно від характеру кашлю, а також запобігти розвитку бактеріальних ускладнень ГРВІ [23].

У дослідженні Г.Л. Ігнатової [24] порівнювалися ефективність і безпека Ренгаліну і Фенспіриду в лікуванні гострого бронхіту у дорослих пацієнтів. 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 (≤ 2 бали), становила 96 % у групі Ренгаліну проти 39 % у групі Фенспіриду (рис. 5). Таким чином, **клінічна ефективність Ренгаліну щодо усунення денного кашлю через 7 днів терапії виявилася 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. 6).

Також Ренгалін більше ніж у 2 рази зменшує кашльовий індекс порівняно з Фенспіридом завдяки протизапальному та протинабряковому ефектам (рис. 7).

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 зберігалось 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.

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 безпеку призначення протівірусного препарату Ергоферон, який має протівірусну, антигістамінну та імуномодулюючу 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 ■

ДОСЛІДЖЕННЯ СПРОСТУВАЛИ ЗВ'ЯЗОК ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ДЕМЕНЦІЇ

Гормонозамісна терапія при менопаузі, незалежно від типу препарату, дози або тривалості використання, не підвищує ризик деменції. Такого висновку дійшли автори великого дослідження, результати якого опубліковані в журналі BMJ.

Вчені вказують на те, що раніше були отримані суперечливі дані, але нові результати уточнюють це питання і повинні заспокоїти жінок, які потребують гормональної терапії. Гормональні препарати часто використовуються для боротьби з проявами менопаузи: припливами, розладами сну, емоційними коливаннями, погіршенням пам'яті та депресією. Терапія включає лише естрогенумісні агенти, а також комбіновані препарати з естрогеном та прогестероном.

У дослідженні вчені проаналізували інформацію з двох британських баз даних. Зібрана інформація про 118 501 пацієнтку віком 55 років, яким була призначена гормональна терапія, а пізніше в них була виявлена деменція. Групу порівняння становили майже 500 тисяч жінок загальної популяції.

Виявилося, що в цілому використання гормональних препаратів на тлі менопаузи не впливає на ймовірність деменції. Деякий статистично незначущий зв'язок виявлено у підгрупі жінок з діагностованою хворобою Альцгеймера. Причому про наявність будь-якого вимірюваного зв'язку можна було говорити лише при застосуванні протягом більше 5 років комбінації естрогену та прогестерону.

Слід мати на увазі, що в підгрупі пацієнток, молодших за 80 років, тривале використання (більше ніж 10 років) препаратів на основі естрогенів було пов'язане з незначним зниженням ризику деменції. ■

РЕПРОДУКТИВНИЙ ВІК ЖІНКИ ПОЧАВ ПІДВИЩУВАТИСЯ

Дослідження показало, що середній репродуктивний період життя в сучасних жінок збільшується. І це може вплинути на майбутні рекомендації щодо планування сім'ї.

В авторитетному науковому виданні Journal of American Medical Association були опубліковані результати дослідження, які підтверджують, що репродуктивний вік жінок у Сполучених Штатах може збільшуватися. Його автори проаналізували тенденції щодо змін віку за природної менопаузи і тривалість цього періоду за 6 десятиліть. Виявилось, що середній вік початку менопаузи зріс з 48,4 до 49,9 року. Але середній вік менархе у дівчат зменшився з 13,5 до 12,7 року.

Загалом тривалість репродуктивного періоду у жінок зросла з 35 до 37,1 року. Відзначено, що репродуктивне життя починається від менархе і закінчується початком менопаузи. Іншими словами, репродуктивний період в жінки триває з перших місячних до останніх.

При цьому тривалість репродуктивного періоду у жінок може сильно відрізнятися, це цілком нормально. У когось із представниць прекрасної статі менопауза настає раніше, у когось пізніше. Сьогодні не вважається патологією варіант, коли менархе настає в 11 років. Багато факторів, такі як генетика, етнічне походження та навіть харчування, впливають на етапи життя людини. ■

НОВИЙ АНАЛІЗ КРОВІ МОЖЕ ВИЯВЛЯТИ ВАГІТНИХ ЖІНОК З РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ДО ВИНИКНЕННЯ СИМПТОМІВ

У дослідженні, проведеному за підтримки Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я (NIHR), було проаналізовано генетичний матеріал з більше ніж 2500 зразків крові вагітних жінок з 8 незалежних когорт з різними демографічними даними, включаючи соціальне та економічне становище, регіон проживання, етнічну приналежність та національність. Зразки збиралися за 14,5 тижня до пологів.

Дослідники використовували транскрипти позаклітинної РНК (пкРНК) для вивчення стандартного молекулярного механізму між тканинами плода, матері та плаценти, щоб визначити розвиток плода та нормальний перебіг вагітності. Відхилення

від стандартної експресії пкРНК також вивчалось для встановлення молекулярного шляху для вагітних жінок із ризиком преєклампсії до клінічних проявів.

Сигнал пкРНК з одного зразка крові показав позитивну прогностичну цінність 32,3 % та чутливість 75 %, що перевищує поточні позитивні значення сучасних прогностичних клінічних моделей. Крім того, 73 % учасників з позитивною прогностичною цінністю були ідентифіковані як такі, що «мають показання для дострокового розродження за медичними показаннями», більше ніж за 3 місяці до появи симптомів преєклампсії. Оскільки 1 із 12 вагітних жінок страждає від преєклампсії, а діагноз найчас-

тіше встановлюється тільки в III триместрі, ці результати дають багатообіцяючі перспективи щодо більш ретельного спостереження фахівцями вагітних жінок.

Зараз учені зосереджені на продовженні клінічних досліджень для подальшого підтвердження цих результатів і поліпшення розуміння інших ускладнень вагітності. Також надзвичайно цікаво, що молекулярна сигнатура дозволяє дізнатися про механізми, пов'язані зі здоров'ям вагітних жінок і виникненням таких ускладнень, як преєклампсія; такі знання допоможуть у розробці стратегій лікування у майбутньому.

www.medscape.com ■

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 (регуляторна пептида, отримана із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, етанол. **Лікарська форма:** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Імуномодулятори. Код АТХ L01A X. **Фармакологічні властивості:** Фармакокінетика. Лікарський засіб має імуномодулюючі дії: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунних захворюваннях або синдромі зменшення функції імунізаційного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівні IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтраційних та проліферативних процесів у внутрішніх органах. Прикорисні процеси епітеліалізації, репаративні, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення вишколу набірну та спайкованість забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексцелірувальну фазу запалення суттєво переважає екстракт плаценти. **Фармакокінетика:** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді вискомолекулярних білків попередників в організмі людини та тварин, тому визначення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики:** **Показання:** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запалення заворочанні (сальпітис, софрит, периферит, сальпінгоофорит, параметрит), а також викликані патологічними станами, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування потовщеної стадії аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Тривалість лікування:** 10 днів по 2 мл. **Дітям:** Дослідження застосування дітям відсутні, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передупливання:** Випадки передупливання препарату не спостерігалися. **Побічні реакції:** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після 3-4 ін'єкцій, є зміни в місці введення, викликані почервонінням, набряком, свербом, які не викликають ефекту препарату через розвиток протизапальних реакцій. У небагатьох випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37-37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони супроводжуються запальною реакцією, бажано припинити лікування на 3-5 днів, після чого знову почати курс лікування. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції виникають самі по собі протягом 2-5 днів. **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Незсуємісність:** Незсуємісність не вивчена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка:** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробі з полімерною шарнірною 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. Дані інформації призначені для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA/0611/01/01 від 28.05.2019 р., № 1186

СТРАТЕГІЇ СХУДНЕННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ.

НАУКОВА ЗАЯВА АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ СЕРЦЯ

Michael E. Hall, MD, MS, FAHA, голова, Jordana B. Cohen, MD, MSCE, заступник голови; Jamy D. Ard, MD, Brent M. Egan, MD, FAHA, John E. Hall, PhD, FAHA, Carl J. Lavie, MD, Jun Ma, MD, PhD, FAHA, Chiadi E. Ndumele, MD, MHS, Philip R. Schauer, MD, Daichi Shimbo, MD, від імені Комітету Американської асоціації серця із гіпертензії; Комітету з атеросклерозу, тромбозу та судинної біології; Комітету зі способу життя та кардіометаболічного здоров'я та Комітету із інсульту

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику серцево-судинних та ниркових захворювань у Сполучених Штатах та у всьому світі. Ожиріння є одним з найбільших факторів ризику розвитку первинної гіпертензії через декілька механізмів, включаючи нейрогормональну активацію, запалення та дисфункцію нирок. Оскільки поширеність ожиріння продовжує зростати, частота гіпертензії та пов'язаних із нею серцево-ниркових захворювань також буде зростати, якщо не будуть розроблені більш ефективні стратегії запобігання ожирінню та його лікування.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ АГ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ОЖИРІННЯМ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИМ РИЗИКОМ

Згідно з нещодавно опублікованими оцінками, майже половина (45 %) дорослих у Сполучених Штатах мають АГ, що визначається як систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 130 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥ 80 мм рт.ст., або приймають антигіпертензивні препарати [1, 2]. АГ є основною причиною підвищення смертності, хронічних захворювань нирок та серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність та інсульт. Підвищена маса тіла та ожиріння є основними факторами ризику гіпертензії та часто виникають при цьому; таким чином, стратегії навмисного зниження ваги є ідеальними цілями для зниження ризику хронічних захворювань і смертності в осіб із надмірною масою тіла/ожирінням та АГ. Виразне вісцеральне ожиріння, а не підшкірне ожиріння більш тісно пов'язане із розвитком АГ [3]. Очікується, що поширеність АГ в популяції буде зростати із зростанням поширеності ожиріння в усьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2016 році $> 1,0$ мільярда дорослих мали надлишкову масу тіла і > 650 мільйонів із цих осіб мали ожиріння [4]. Поширеність тяжкого ожиріння серед дорослих у США становила 9,2 % із 2017 по 2018 рік, що на 38 % більше, ніж за 10 років раніше [5]. Крім того, поширеність ожиріння та надмірної маси тіла різко зростає серед дітей та підлітків і вражає > 18 % осіб у всьому світі [4]. Таким чином, АГ, пов'язана із надмірною масою тіла, є зростаючою проблемою, яка помітно вплине на систему охорони здоров'я в усьому світі.

ВПЛИВ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ОЖИРІННЯМ: УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ

Ожиріння та АГ тісно пов'язані з ураженням органів-мішеней: судин, серця, нирок та мозку. Дані широкомасштабних когортних досліджень демонструють чіткий дозозалежний взаємозв'язок між більшим ожирінням та більш високим ризиком серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та інсульту [9, 10]. Крім того, у метааналізі пацієнтів — учасників 39 когортних досліджень Chang і співавтори [11] виявили, що індекс маси тіла (ІМТ) 40 кг/м^2 порівняно із 25 кг/м^2 був

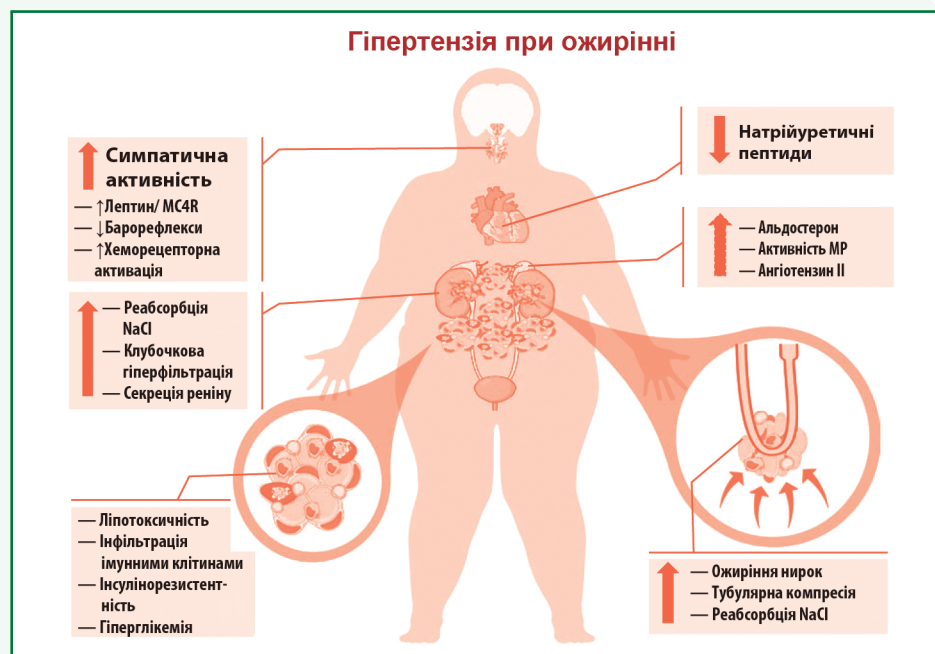


Рисунок 1. Мультифакторіальний ефект ожиріння на підвищення АГ

Примітки: метаболічні порушення та запалення взаємодіють з АГ, викликаючи пошкодження нирок і посилюючи підвищення артеріального тиску. МС4R — рецептор меланокортину-4; МР — мінералокортикоїдний рецептор.

пов'язаний із 2-кратним підвищенням ризику зниження функції нирок на 40 % або розвитку термінальної стадії захворювання нирок. Значна втрата маси тіла внаслідок метаболічної хірургії порівняно із звичайним лікуванням приводила до зменшення гіперфільтрації нирок, протеїнурії та ризику серйозних ускладнень ССЗ та термінальної стадії захворювання нирок [12, 13].

Зв'язок між ожирінням і ризиком ураження органів-мішеней зникає після коригування щодо наявності АГ, що свідчить про те, що гіпертензія є ключовим фактором, який пояснює ураження органів-мішеней при ожирінні [10]. У ретроспективному аналізі дослідження SPRINT початково вищий ІМТ не був пов'язаний із більшим впливом інтенсивного контролю АТ на ризик ССЗ [14]. Однак відповідне лікування АГ залишається вирішальним для зменшення негативного впливу ожиріння на органи-мішені.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ОЖИРІННЯМ

Патофізіологія АГ при ожирінні є багатофакторною й сильно залежить від часу (рис. 1). Перегороджування людей і піддослідних тварин швидко активує симпатичну нервову систему (СНС)

і ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), навіть до того, як відбувається значне збільшення маси тіла [15–18]. І навпаки, зниження споживання калорій внаслідок добровільного обмеження їжі або метаболічної хірургії швидко знижує артеріальний тиск (АТ) і послаблює метаболічні розлади в більшості пацієнтів з ожирінням, включаючи хворих на цукровий діабет 2-го типу [15, 19]. Хоча підвищення АТ, яке супроводжує збільшення ваги, спочатку є легким, при хронічному ожирінні відбувається поступове пошкодження органів-мішеней, що загострює гіпертензію. Довгостроковий вплив ожиріння на АТ також залежить від того, де зберігається надлишок жиру, при цьому вісцеральний жир несе більший ризик розвитку АГ, ніж підшкірний жир [20, 21].

Механізми, які викликають АГ при ожирінні

Ожиріння призводить до збільшення об'єму позаклітинної рідини та збільшення кровотоку в багатьох тканинах, що спричинює збільшення венозного повернення та серцевого викиду [16, 22]. Збільшення об'єму опосередковується підвищенням реабсорбції натрію в ниркових каналцях, оскільки спочатку під

час розвитку ожиріння нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації підвищуються та прогресують до ураження нирок. Принаймні 3 основні фактори сприяють підвищенню реабсорбції натрію: 1) активація РААС, включаючи стимуляцію мінералокортикоїдних рецепторів; 2) активація СНС, особливо підвищення активності ниркового симпатичного нерва; 3) компресія нирки вісцеральним, позачеревним і нирковим синусовим жиром. Декілька інших факторів розглядалися як потенційні медіатори АГ при ожирінні, включаючи резистентність до інсуліну, запалення, дефіцит натрійуретичного гормону, зміни мікробіоти кишечника та збільшення периваскулярної жирової тканини [23, 24]. Однак важливість цих механізмів в ініціації АГ при ожирінні досі не з'ясована.

Активіація СНС

Ожиріння викликає активацію СНС, що диференційовано контролюється в різних тканинах і пов'язана в основному зі збільшенням вісцерального ожиріння [25–27]. Підвищення активності СНС зазвичай є помірним і не зменшує тканинний кровотік, але його достатньо для збільшення ниркової реабсорбції натрію та вивільнення реніну. Ниркова денервація помітно послаблює АГ при експериментальному ожирінні, а також у резистентних до лікування пацієнтів з ожирінням [15, 25]. Активації симпатичної системи при ожирінні сприяють численні фактори, включаючи барорефлекторну дисфункцію, гіпоксію та активацію хеморецепторів, особливо в пацієнтів з апное сну. Лептин, адипокін, що секретуються пропорційно до ступеня ожиріння, також стимулюють активність СНС при АГ, асоційованій з ожирінням, головним чином активуючи нейрони проопіомеланокортину, які, у свою чергу, активують рецептори меланокортину-4 мозку [15, 28].

Активіація РААС

Кілька механізмів, пов'язаних із вісцеральним ожирінням, активують РААС, включаючи компресію нирок та посилення активації СНС [15, 20]. Експериментальні та клінічні дослідження показують, що блокатори РААС ефективні для зниження АТ у пацієнтів з ожирінням, хоча ангіотензин II лише незначно підвищений, що свідчить про підвищену чутливість до ангіотензину II. Антагонізм мінералокортикоїдних рецепторів також знижує АТ і зменшує ураження органів-мішеней при АГ, асоційованій з ожирінням, навіть якщо рівень альдостерону в плазмі є нормальним або субнормальним, що вказує на те, що активація мінералокортикоїдних рецепторів принаймні частково не залежить від альдостерону [29, 30].

Компресія нирок

Із накопиченням вісцерального жиру та жиру в периренальному та нирковому синусах, а також підвищенням внутрішньочеревного тиску нирки стискаються, що ще більше активує РААС, збільшуючи реабсорбцію натрію та сприяючи підвищенню АТ, ініційованому активацією СНС [15, 31].

Запалення, метаболічні розлади та прогресуюче ураження серця і нирок посилюють АГ при ожирінні

Вісцеральне ожиріння ініціює запальні реакції в жировій тканині та органах по всьому організму, включаючи нирки, у результаті активації резидентних макрофагів, інфільтрації макрофагів та секреції прозапальних цитокінів, які діють локально та паракринно/ендокринно [32, 33]. Ектопічне накопичення ліпідів у печінці, скелетних м'язах, нирках, кровоносних судинах та інших органах призводить до ліпотоксичності, запалення та каскаду метаболічних порушень, включаючи дисліпідемію, резистентність до інсуліну, непереносимість глюкози та діабет 2-го типу з часом [15, 32, 33]. Ці хронічні запальні та метаболічні розлади взаємодіють із підвищенням АТ, викликаючи окиснювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулу та мітохондріальну дисфункцію в кровоносних судинах, серці та нирках.

На початку ожиріння спостерігаються легкий або помірний фіброз нирок, мікроальбумінурія, розширення мезангіального матриксу, гломеруломегалія, фокальний сегментарний клубочковий склероз і пошкодження подоцитів, пов'язане із підвищеною швидкістю клубочкової метафільтрації (гіперфільтрація клубочків, ожиріння) [34, 35]. Коли запальні розлади зберігаються протягом багатьох років, клубочкова гіперфільтрація зменшується і змінюється зниженням швидкості клубочкової фільтрації та підвищенням чутливості АТ до солі, що пов'язано із втратою нефронів. Ожиріння також посилює шкідливі ефекти інших первинних ушкоджень нирок, таких як одностороння нефректомія, трансплантація нирки та імуніглобулін-А-нефропатія [31]. Із зниженням функції нирок АГ стає більш вираженою, адекватний контроль АТ стає більш складним, а ушкодження кровоносних судин у всьому організмі та серця прогресує.

ВПЛИВ ДІЄТИ НА СТІЙКУ ВТРАТУ МАСИ ТІЛА ТА КОНТРОЛЬ АГ

Кілька національних рекомендацій радили здорову дієту окремо або як частину цілісного підходу до здорового способу життя для контролю АГ, контролю маси тіла та зниження ризику ССЗ [2, 6, 36, 37]. Існуючі дієтичні рекомендації акцентують увагу на дієті, а не окремих продуктах та поживних речовинах для профілактики та контролю ССЗ [38]. Найвідомішими моделями здорового харчування є середземноморська дієта та DASH-дієта. Ці 2 схеми харчування так само багаті фруктами, овочами, бобовими, горіхами та насінням, із помірним споживанням риби, морепродуктів, птиці та молочних продуктів і низьким споживанням червоного та обробленого м'яса та солодощів. Середземноморська дієта також сприяє широкому вживанню оливкової олії та регулярному, але помірному споживанню вина (особливо червоного).

Середземноморська дієта

Кокрейнівський огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) 2019 року показав, що середземноморська дієта мала значний сприятливий вплив на САТ (−3,0 мм рт.ст. [95% ДІ від −3,5 до −2,5]) і ДАТ (−2,0 мм рт.ст. [95% ДІ від −2,3 до −1,7]) [39]. Метааналіз 16 РКД показав, що застосування середземноморської дієти також знижує масу тіла (−1,8 кг [95% ДІ від −2,9 до −0,6]) та ІМТ (−0,6 кг/м² [95% ДІ від −0,9 до −0,2]) [40].

Дієта DASH

Порівняно із середземноморською дієтою дієта DASH, здається, забезпечує більш надійний ефект зниження АТ. У метааналізі 24 РКД дієтичних втручань

дієта DASH мала сильний ефект на зниження САТ (−7,6 мм рт.ст. [95% ДІ від −10,0 до −5,3]) і ДАТ (−4,2 мм рт.ст. [95% ДІ від −5,9 до −2,6]) [41]. У поєднанні зі схудненням і фізичними вправами дієта DASH призвела до значно більшого зниження АТ (−16,1/9,9 мм рт.ст.), ніж лише DASH-дієта (−11,2/7,5 мм рт.ст.) [42]. Ефект дієти DASH на зниження АТ також виявився сильнішим у поєднанні із меншим споживанням натрію, особливо в осіб, які страждали на АГ. У дослідженні DASH-Sodium порівняно із дієтою DASH із високим споживанням натрію (3450 мг/день) дієта DASH із низьким споживанням натрію (1150 мг/день) знижувала САТ на 0,9 мм рт.ст. (95% ДІ від −2,1 до 0,3), 3,3 мм рт.ст. (95% ДІ від −4,7 до −1,9), 4,9 мм рт.ст. (95% ДІ від −7,3 до −2,6) і 10,4 мм рт.ст. (95% ДІ від −15,5 до −5,3) у дорослих із початковими рівнями САТ < 130, 130–139, 140–149 і ≥ 150 мм рт.ст. відповідно [43].

Незалежно від режиму харчування, низьке споживання натрію також допомагає контролювати АТ. У метарегресійному аналізі 133 РКД зниження споживання натрію на 2300 мг/добу було пов'язане зі зниженням САТ на 7,7 мм рт.ст. (95% ДІ від −10,4 до −5,0) і 3,0 мм рт.ст. (95% ДІ від −4,6 до −1,4) в осіб із АТ > 131/78 мм рт.ст. [44]. Крім того, результати метааналізу показали, що кожне зниження на 50 ммоль 24-годинного натрію в сечі (об'єктивний показник споживання натрію) було пов'язане із зниженням САТ на 1,10 мм рт.ст. (95% ДІ 0,7–1,5) [45]. Ефекти зниження рівня натрію на АТ, мабуть, особливо очевидні в людей старшого віку, гіпертоніків і темношкірих [45–47]. Підвищене споживання калію також пов'язане зі зниженням АТ, хоча надмірне споживання калію може асоціюватися із несприятливими наслідками [48, 49].

Інтервальне голодування

Окрім цих широко рекомендованих підходів до покращення складу та якості дієти, деякі дослідження вивчали час прийому їжі для схуднення та контролю АТ. Дані невеликих клінічних досліджень у пацієнтів із метаболічним синдромом свідчать про те, що інтервальне голодування може призвести до помірного зниження САТ і ДАТ [50], подібно до зниження, досягнутого при втраті маси тіла за допомогою інших заходів. Систематичний огляд 4 РКД показав, що хоча інтервальне голодування було ефективним для короточасної втрати маси тіла, його вплив на зниження артеріального тиску був слабким [51]. Інший систематичний огляд та метааналіз 6 РКД показав, що інтервальне голодування було ефективнішим, ніж відсутність лікування, для втрати маси тіла (−4,1 кг [95% ДІ від −2,0 до −6,3]), але істотно не відрізнялося від ефектів постійного обмеження енергії (−1,0 кг [95% ДІ від −2,5 до 0,4]) [52]. Вплив інтервального голодування на контроль АТ потребує подальших досліджень.

ВПЛИВ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА СТІЙКЕ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА ТА МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА КОНТРОЛЬ АТ

Фізична активність (ФА) визначається як рухи тіла, що виникають внаслідок скорочення скелетних м'язів, що збільшує витрати енергії вище від рівня спокою [53]. Вправи оцінюють за інтенсивністю як помірні, енергійні та інтенсивні, які планують, структурують та повторюють із метою покращення або підтримки здоров'я [53]. Сидячий спосіб життя, що характеризується витратою енергії ≤ 1,5 метаболічного еквіваленту в позі сидіння або лежачи, вважається відмінним від часу ФА помірно або сильно інтенсивності, оскільки

обидва стани незалежно пов'язані зі смертністю від усіх причин [54]. Нижче зазначені механізми, які можуть лежати в основі переваг вищих рівнів ФА для контролю АТ та кардіометаболічного ризику.



Імовірні механізми зниження АТ, пов'язані з вищими рівнями фізичної активності

- Втрата маси тіла і зниження ожиріння.
- Підвищення чутливості до інсуліну та сприйняття глюкози.
- Зниження симпатичної активності і підвищення парасимпатичної активності.
- Підвищення барорефлекторної чутливості.
- Зниження судинного опору.
- Підвищення податливості судин.
- Поліпшення функції ендотелію, опосередкованої оксидом азоту.
- Поліпшення жорсткості артерій.
- Зниження окисного стресу.
- Зменшення запалення.
- Зниження рівня ендотеліну-1.
- Менша затримка рідини, що знижує ризик обструктивного апное сну.

Вплив ФА на гіпертензію при ожирінні

Існують докази того, що ФА та фізичні вправи (ФВ) зменшують ожиріння, АТ та гіпертензію при ожирінні. Хоча зменшення факторів ризику ССЗ відзначається при втраті маси тіла уже на 2–3 %, існуючі рекомендації вказують на необхідність зниження маси тіла принаймні на 5–10 % (клінічно значуща втрата маси тіла) протягом 6 місяців, оскільки в такому випадку відбувається більш значуще зниження факторів ризику ССЗ, включаючи ліпіди, та інших відповідних кардіометаболічних факторів ризику, включаючи чутливість до інсуліну, жорсткість артерій та рівень АТ у стані спокою [55]. ФВ також достовірно впливають на АТ незалежно від маси тіла. Нещодавно Noone та співавтори [56] провели метааналіз 93 РКД і показали, що як ФВ, так і ліки ефективно знижували АТ. Хоча оцінка розвитку кінцевих точок показала перевагу ліків порівняно з ФВ, ця різниця не мала статистичної достовірності. З огляду на низьку вартість та відсутність серйозних побічних ефектів або взаємодій із ліками на додаток до впливу ФВ на підвищення рівня кардіореспіраторної працездатності, можливо, одного з найсильніших маркерів ризику ССЗ, ФВ мають бути частиною всіх заходів боротьби з гіпертензією та зниження маси тіла.

Досягнення втрати маси тіла на 5–10 % може призвести до зниження САТ і ДАТ на > 5 та 4 мм рт.ст. відповідно, а втрата 10 кг маси тіла може знизити САТ на 5–20 мм рт.ст. [55, 57]. Як правило, ФА < 150 хв/тиждень призводить до мінімальної втрати ваги, ФА від 150 до 225 хв/тиждень — від 2 до 3 кг, а ФА від 225 до 420 хв/тиждень призводить до втрати маси тіла від 5 до 7,5 кг, і для довготривалого підтримання зниження маси тіла необхідна ФА 200–300 хв/тиждень [55]. Тренування з опором не сприяють клінічно значущій втраті маси тіла, хоча мають помірний вплив на покращення АТ та сприяють корисним змінам будови тіла [55], а також тренування з опором та м'язова сила впливають на зниження смертності від ССЗ незалежно від ФА/кардіореспіраторної здатності [58].

Зменшення малорухомості для зниження АТ

Існують переконливі докази того, що втручання з ФА знижують АТ. Систематичний огляд 26 досліджень показав, що застосування крокомірів підви-

щувало ФА та знижувало САТ та ДАТ у дорослих амбулаторних пацієнтів [59]. Збільшення кількості доказів, отриманих в інтервенційних дослідженнях, свідчить про те, що зменшення сидячого режиму (тобто скорочення або переривання часу сидіння ходьбою або стоянням) призводить до зниження САТ або ДАТ у діапазоні від 1 до 16 мм рт.ст. [60–65]. Величина зниження АТ із перервами в сидінні положенні може бути більшою у хворих на АГ порівняно з особами без гіпертензії. Через складний взаємозв'язок між ФА та сидячим способом життя настанови зараз не дають конкретних рекомендацій щодо того, на скільки потрібно скоротити час сидіння, щоб спостерігати зниження АТ [66].

ДОВГОСТРОКОВА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЄТИ ТА ФА ДЛЯ КОНТРОЛЮ АТ

Хоча модифікація дієти, фізичні вправи та пов'язана з цим втрата маси тіла є ефективними стратегіями зниження АТ, імовірність рецидиву АГ залишається високою серед тих, хто дотримується таких змін способу життя. Згідно з оглядом проспективних досліджень, сприятливий вплив втрати маси тіла на АТ значно зменшується або змінюється [67]. Більша частина випадків такого рецидиву пов'язана із звичайним явищем відновлення маси тіла. Наприклад, дослідження II фази ТОНР (Trials of Hypertension Prevention) продемонструвало, що в дорослих із помірно підвищеним АТ втрата маси тіла або зменшення споживання натрію знижували АТ, але цей ефект із часом послаблювався [68]. Ретроспективний аналіз дослідження ТОНР-II у групі пацієнтів, які схудли, показав, що ті, хто підтримував втрату маси, мали на 65 % нижчу ймовірність розвитку АГ, ніж учасники, рандомізовані до контрольної групи зі звичайним лікуванням [69]. Кілька складних фізіологічних адаптацій до втрати маси тіла сприяють її відновленню, включаючи підвищення енергоефективності, пов'язане із зниженням швидкості метаболізму в стані спокою і зниженням енергетичних витрат, а також зниження відчуття насичення внаслідок гормональних змін [70]. Тому успішне зниження маси тіла протягом багатьох років зазвичай вимагає високого рівня ФА та обмеження часу сидіння, частого контролю маси та дотримання дієти із високим рівнем обмежень [71].

Повернення підвищеного АТ в осіб, які вживають заходів щодо зміни способу життя, також частково не залежить від відновлення маси тіла. Наприклад, у відповідь на дієту 800 калорій на добу протягом 9 тижнів маса тіла знизилася серед 34 чоловіків і жінок у середньому з 101,7 до 87,3 кг (−14,4 кг), а 24-годинний амбулаторний САТ знизився зі 130,1 до 121,1 мм рт.ст. (−9 мм рт.ст.) [72]. Однак, незважаючи на повне збереження втрати маси через 6 місяців, середній 24-годинний САТ зріс до 126,5 мм рт.ст. (−3,6 мм рт.ст. від початкового рівня, 40 % від початкової відповіді). Аналогічно хоча ≈ 88 % початкової втрати маси було збережено протягом 1 року (−12,6 кг), САТ підвищився до 127,9 мм рт.ст. (−2,2 мм рт.ст. від початкового рівня, ≈ 24 % від початкової відповіді АТ). Деякі фізіологічні зміни, які сприяють зниженню АТ в умовах втрати маси тіла, включаючи зниження активності СНС та активності реніну плазми, є тимчасовими навіть у тих, у кого залишається стійка втрата маси тіла [73]. Це свідчить про те, що нестійкі нейрогормональні реакції на втрату маси можуть додатково сприяти рецидиву АГ в осіб, які досягли втрати маси тіла шляхом зміни способу життя.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Препарати для схуднення, схвалені Управлінням з контролю за продуктами і ліками США

Фармакотерапія може бути розглянута для контролю маси тіла в пацієнтів, які мають обмежену терапевтичну відповідь лише на зміни способу життя та мають $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ за наявності супутніх захворювань, пов'язаних із надмірною масою тіла, таких як АГ [6]. Призначена фармакотерапія проти ожиріння використовується як доповнення до дієти та фізичних вправ. Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) схвалені лише чотири види медикаментозної терапії і тільки для короточасного використання (до 12 тижнів) для лікування ожиріння: фентермін, діетилпропіон, фендиметразин та бензфетамін. Ці ліки мають тісний структурний і механістичний зв'язок з амфетаміном [74]. Зараз FDA схвалило ще 5 лікарських засобів для тривалої втрати ваги: орлістат, фентермін/топірамаат, налтрексон/бупропіон, ліраглутид 3,0 мг і семаглутид 2,4 мг щотижня підшкірно. Основним механізмом дії орлістату є зниження всмоктування жиру в кишечнику [74]. Фентермін/топірамаат, налтрексон/бупропіон та ліраглутид є препаратами центральної дії, які підвищують насичення і зменшують відчуття голоду. У РКД препарати, схвалені для тривалого застосування (разом зі зміною способу життя), зменшують масу тіла в середньому на 3–9 % більше, ніж плацебо (зі зміною способу життя), протягом 1 року [75]. Втрата маси за перші 3–4 місяці після початку фармакотерапії є найбільш послідовним предиктором 1-річної відповіді на ці препарати і може використовуватися як керівництво для продовження фармакотерапії або переходу на альтернативну стратегію зниження ваги [76]. Пацієнти зі стійкою втратою маси тіла та ті, які ці препарати добре переносять, можуть отримати користь від тривалого застосування фармакотерапії проти ожиріння. Відновлення маси або додаткове її збільшення іноді спостерігається, якщо ці препарати продовжують приймати більше 1 року або після припинення їх прийому [74].

Довгострокові ефекти ліків від ожиріння на АТ є неоднозначними через різні фактори, включаючи відмінності в механізмах дії, ефективності зниження маси тіла та досліджуваних популяціях. РКД демонструють незначне зниження АТ у пацієнтів, рандомізованих на прийом орлістату, фентерміну/топірамаату і ліраглутиду, порівняно із плацебо через 1 рік (середнє зниження САТ на 1–3 мм рт.ст. і зниження ДАТ на 1 мм рт.ст.; табл. 1); вважається, що це опосередковано втратою маси тіла [75, 76]. Крім того, РКД демонструють невелике підвищення АТ у пацієнтів, рандомізованих на прийом налтрексону/бупропіону, порівняно з плацебо (середнє збільшення САТ на 2 мм рт.ст. і збільшення ДАТ на 1 мм рт.ст.) [76]. Слід зазначити, що в цьому РКД лише підгрупа тривалого застосування препаратів проти ожиріння мала АГ на початковому етапі. Для препаратів проти ожиріння, які продемонстрували зниження АТ, таке зниження є дещо більшим (у середньому на 1 мм рт.ст.) у підгрупі учасників з основним діагнозом стабільної АГ [75, 76]. У нещодавньому дослідженні підшкірна ін'єкція семаглутиду 2,4 мг 1 раз на тиждень протягом 68 тижнів як доповнення до змін способу життя призвела до зниження середньої маси тіла на 14,9 % і зниження САТ на 6,2 мм рт.ст. від вихідного рівня. Цей препарат,

Таблиця 1. Порівняння впливу фармакотерапії проти ожиріння із плацебо на масу тіла та АТ протягом одного року* (адаптовано з Cohen and Gadde (76))

Лікарський препарат	Зниження маси тіла, %	Зниження САТ, мм рт.ст.	Зниження ДАТ, мм рт.ст.
Орлістат	–3	–1	–1
Фентермін/топірамаат	–9	–3	–1
Налтрексон/бупропіон	–4	2	1
Ліраглутид	–5	–3	–1
Семаглутид†	–15	–6	–3

Примітки: * — для орлістату зміни маси та АТ оцінювали на основі різних метааналізів та систематичних оглядів [75]. Для фентерміну/топірамаату, налтрексону/бупропіону та ліраглутиду зміни маси та АТ були отримані з об'єднаних даних фази 3 рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів з ожирінням без цукрового діабету. Коли досліджували > 1 дозу препарату, оцінки базувалися на результатах найбільш ефективної дози; † — нещодавно семаглутид був схвалений Управлінням з контролю за продуктами і ліками США для схуднення [77].

спочатку розроблений для лікування цукрового діабету, є перспективним для більшого, ніж у середньому, зниження маси тіла із потенційно більшим покращенням кардіометаболічного ризику, особливо при застосуванні препарату в поєднанні з втручаннями, направленими на зміни способу життя [77].

Безпека та ускладнення

Пацієнтів слід попередити про потенційні побічні ефекти фармакотерапії проти ожиріння перед застосуванням. Найпоширенішими побічними ефектами від симпатоміметичних амінів, таких як фентермін, є запор, запаморочення, сухість у роті та безсоння [74]. Існує також потенційний ризик підвищення АТ, пов'язаний із механізмом дії, який включає підвищення рівня катехоламінів. Хоча етикетки FDA попереджають про цей ризик для препаратів, схвалених для тривалої втрати ваги (наприклад, комбінація фентерміну/топірамаату), у РКД цих препаратів клінічно значущого підвищення АТ не спостерігалось [76], що може бути пов'язане з супутньою втратою маси тіла. Орлістат має загалом сприятливий профіль безпеки, що пояснюється його периферичним механізмом дії. Однак він часто погано переноситься через високу частоту рідких випорожнень, імперативних позивів до випорожнення та метеоризму, коли пацієнти суворо не дотримуються дієти з низьким вмістом жиру. Пацієнти, яким призначений орлістат, повинні приймати полівітамінні через зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів. Лоркасерин був раніше схвалений FDA для тривалого застосування для схуднення, але був добровільно вилучений з ринку США в лютому 2020 року через підвищену захворюваність на рак (включаючи рак підшлункової залози, колоректальний рак та рак легень), яка спостерігалася серед пацієнтів, які приймали лоркасерин, порівняно із плацебо під час 5-річного спостереження в РКД [78]. При аналізі національної вибірки даних електронних медичних карток Zhang та співавтори [79] помітили, що < 1 % із майже 2 мільйонів відповідних пацієнтів отримували фармакотерапію для зниження ваги. Низька частота призначення може бути пов'язана із більшим ризиком, ніж користю, для багатьох клініцистів, враховуючи мінімальний вплив на АТ та відсутність даних про довгостроковий вплив цих препаратів на ураження органів-мішеней.

МЕТАБОЛІЧНА ХІРУРГІЯ

Баріатричні операції

Загалом у Сполучених Штатах у 2016 році було проведено 216 000 процедур метаболічної хірургії (МХ) [80]. Рукавна резекція шлунка є найпоширенішою метаболічною процедурою (58 %), за нею йдуть шунтування шлунка за типом Roux-en-Y (RYGB; 19 %),

регульований бандаж шлунка (3 %) і біліопанкреатичне відведення із дуоденальним перемикачем (0,6 %). В даний час > 98 % процедур МХ виконується лапароскопічно [81] із частотою великих періопераційних ускладнень < 5 %, смертністю < 0,2 %, перебуванням у стаціонарі від 1 до 2 днів і відновленням через 2–4 тижні. Загалом ці операції включають певний ступінь зменшення об'єму шлунка або кишкове шунтування. Вважається, що втрата ваги та метаболічні поліпшення насамперед обумовлені нейроендокринними механізмами, які знижують апетит і підсилюють відчуття насичення, а також покращують чутливість до інсуліну та його секрецію. Крім того, процедури кишкового шунтування призводять до зниження всмоктування калорій у кишках, що ще більше зменшує загальне споживання калорій.

Поточні показання

Пацієнти із $IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ із супутніми захворюваннями є кандидатами на МХ, якщо вони психологічно стабільні та не зловживають активними речовинами [82]. Пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ($\geq 27,5 \text{ кг/м}^2$ для пацієнтів, які є азіатами) є кандидатами на МХ, якщо вони не мають належного глікемічного контролю на фоні раціональної медикаментозної терапії [83]. МХ слід проводити в центрах із багатопрофільною командою, яка включає баріатричного хірурга, ендокринолога/діабетолога, кардіолога, анестезіолога, психолога та дієтолога із досвідом догляду в галузі ожиріння та діабету.

Механізми, за допомогою яких метаболічна хірургія знижує АТ

Механізми покращення контролю АТ після МХ виявляються багатофакторними, складними та недостатньо зрозумілими на даний момент. Зниження АТ відбувається вже через 1 тиждень після операції, тобто до будь-якої значної втрати маси тіла, що свідчить про роль нейроендокринних механізмів. Підвищення рівнів інкретину (а саме глюкагоноподібного пептиду 1) спостерігалось після різних типів МХ. Глюкагоноподібний пептид 1 стимулює постпрандіальну секрецію інсуліну, інгібує секрецію глюкагону та має кілька центральних дій, включаючи гіпофагію [84]. СНС може бути залучена до ефектів зниження АТ при МХ, враховуючи, що area postrema, один із органів, розташованих на дні четвертого шлуночка, містить катехоламінергічні нейрони, які реагують на глюкагоноподібний пептид 1. Глюкагоноподібний пептид 1 може бути важливим для гомеостазу води та солі, причому його високі рівні пов'язані з натрійурезом. Натрійуретичні пептиди також можуть відігравати певну роль у покращенні контролю АТ, індукованого МХ. Їх концентрації у крові є низькими в пацієнтів з ожи-

рінням і збільшуються після МХ [85]. На гіпертензію можуть також впливати зміни в поліпептидах, що секретуються білою жировою тканиною, тобто цитокінах (адипокінах), а також системне та ниркове запалення [86]. Нарешті, пацієнти із центральним ожирінням мають підвищену активацію РААС, яка може нормалізуватися після операції.

Огляд клінічних досліджень з МХ як втручанням

Систематичні огляди даних спостережень припускають, що МХ може покращувати перебіг АГ. Один приклад (136 досліджень, 22 094 пацієнти) виявив загальне зниження частоти АГ на 63 % із специфічними для процедури відсотками — 68, 43 і 83 % для RYGB, регульованого бандажа шлунка та біліопанкреатичного відведення з дуоденальним перемикачем відповідно [87]. Під час середнього 10-річного спостереження автори дослідження SOS (Swedish Obese Subject) спостерігали достовірно більше зниження як САТ, так і ДАТ у пацієнтів, які перенесли RYGB, порівняно із контрольними пацієнтами, які не отримували хірургічного лікування (пацієнти, які отримували RYGB, –5,1 і –5,6 мм рт.ст.; контрольні суб'єкти 1,2 і –3,8 мм рт.ст.; $p < 0,01$ для різниці) [88]. Крім того, відсоток пацієнтів, які приймали антигіпертензивні препарати, був значно нижчим у групі RYGB порівняно із контрольною групою (35 проти 53 %; $p < 0,001$). Однак зниження АТ, яке корелювало зі зниженням ІМТ через 2 роки, не спостерігалось через 10 років. Adams та співавтори [89] виявили, що АТ стабілізувався через 12 років після RYGB, тоді як значне підвищення АТ із часом (стандартизований показник в середньому на > 6 мм рт.ст. для САТ та ДАТ) спостерігалось у 2 контрольних групах без операції ($p < 0,05$ для всіх порівнянь між групою RYGB та контролем). З іншого боку, РКД, що порівнювали МХ із медикаментозним лікуванням діабету, не виявили значних довгострокових переваг МХ щодо контролю АТ порівняно із медикаментозним лікуванням. Однак Schauer та співавтори [90] відзначили зменшення використання антигіпертензивних засобів після МХ порівняно із медикаментозним лікуванням.

Дослідження GATEWAY

РКД GATEWAY (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension) є єдиним контрольованим дослідженням, у якому оцінювали вплив МХ на рівень АТ як первинну кінцеву точку [91]. У дослідженні GATEWAY 100 пацієнтів з ІМТ від 30 до 39,9 кг/м^2 , які отримували лікування ≥ 2 антигіпертензивними засобами в максимальних дозах або > 2 засобами в помірних дозах, були рандомізовані 1 : 1 або для RYGB плюс медикаментозна терапія ($n = 50$), або тільки для медикаментозної терапії ($n = 50$).

Первинний результат: через 12 місяців спостерігалось зниження загальної кількості антигіпертензивних препаратів на $\geq 30\%$, необхідних для підтримки офісного АТ $< 140/90$ мм рт.ст., був більш поширеним у групі RYGB порівняно із контрольною групою (83,7 проти 12,8 %; коефіцієнт ризику 6,6 [95% ДІ 3,1–14,0]; $p < 0,001$). Ремісія АГ, визначена як рівень АТ $< 140/90$ мм рт.ст. без застосування ліків, була більш поширеною після RYGB (51 проти 0 %). За 3 роки спостереження в дослідженні GATEWAY первинний результат спостерігався у 73 % пацієнтів із групи RYGB порівняно з 11 % пацієнтів в групі медикаментозної терапії (відносний ризик 6,52 [95% ДІ 2,50–17,03]; $p < 0,001$) [92]. Ремісія АГ (35 проти 2 %) та застосування ліків (медіана 1 [міжквартильний діапазон 0–2] проти 3 [міжквартильний діапазон 2,8–4]) указували на переваги застосування RYGB порівняно з медикаментозною терапією ($p < 0,001$). Загальна втрата маси тіла становила 27,8 та 0,1 % у групах RYGB та медикаментозної терапії відповідно. У групі RYGB у 13 пацієнтів розвинувся гіповітаміноз B₁₂, а 2 пацієнтам була потрібна повторна операція.

Безпека та ускладнення

Відтоді, як малоінвазивна хірургія була запроваджена в 1990-х роках, відбулося значне зниження періопераційної захворюваності та смертності, пов'язаної з МХ. Загальнонаціональна база даних стаціонарних хворих США показала загальний рівень внутрішньолікарняної захворюваності 9 % і ризик смертності 0,1 % [93]. Систематичний огляд літератури показав, що частота періопераційних ускладнень серед пацієнтів, які перенесли МХ, коливалася від 10 до 17 %, а 30-добовий рівень смертності становив 0,08 % [94]. Частота періопераційних ускладнень МХ приблизно еквівалентна такому ж показнику при лапароскопічній холецистектомії або лапароскопічній апендектомії або гістеректомії [95].

ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРТЕНЗІЇ ОЖИРІННЯ

Профілактика збільшення маси тіла та ожиріння має першорядне значення для запобігання кардіометаболічним захворюванням, включаючи АГ та подальші захворювання серця, нирок і мозку. Поширеність ожиріння в дітей та підлітків у віці від 2 до 19 років становила 18,5 %, воно вражало $\approx 13,7$ мільйона осіб з 2015 по 2016 рік [96]. У дітей та підлітків збільшення ІМТ сильно корелює зі збільшенням АТ. Діти з ожирінням мають у 2 рази підвищений ризик розвитку АГ, а діти з тяжким ожирінням мають більше ніж 4-кратний ризик розвитку гіпертензії порівняно з дітьми, які підтримують нормальну вагу. Тому необхідні комплексні та скоординовані зусилля, включаючи мультидисциплінарні стратегії в системах охорони здоров'я, залучення пропаганди та асоціації споживачів, дослідницькі, освітні, медіапрограми [97]. Інші фактори, включаючи ожиріння та АГ у матері та батька, гіпертензивні прояви під час вагітності та генетичні причини раннього ожиріння, можуть відігравати важливу роль у розвитку АГ при ожирінні пізніше в житті і є галузями, які потребують подальшого дослідження [98, 99].

ЗАПИТАННЯ, НА ЯКІ НЕМАЄ ВІДПОВІДІ, ТА НАПРЯМКИ НА МАЙБУТНЄ

На рис. 2 і в тексті нижче висвітлені прогалини в дослідженні та запитання, на які немає відповідей, із пропозиціями щодо майбутніх напрямків.

Критичні прогалини в дослідженні, профілактиці та лікуванні гіпертензії при ожирінні



Рисунок 2. Клінічні проблеми в дослідженнях, запобіганні та лікуванні АГ, обумовленої ожирінням

➔ Питання, на які немає відповіді, та майбутні напрямки

➔ Які нові стратегії та науково обґрунтовані рекомендації необхідні для запобігання дитячому ожирінню та АГ?

➔ Чи запобігає навмисна втрата маси тіла за допомогою фармакотерапії або МХ у дитинстві та ранньому дорослому віці АГ та подальшому ураженню органів-мішеней у подальшому житті?

➔ Яку оптимальну кількість часу мають виділити клініцисти, перш ніж рекомендувати більш агресивні стратегії контролю ваги (наприклад, ліки від ожиріння або МХ), крім зміни способу життя?

➔ Яку оптимальну кількість часу мають виділити клініцисти, перш ніж рекомендувати більш агресивні стратегії лікування АГ, крім зміни способу життя?

➔ Чи є фармакотерапія або МХ проти ожиріння корисними для пацієнтів із поширеними ССЗ, включаючи СН (особливо СН зі збереженою фракцією викиду)?

➔ У який момент або в якому віці лікування схудненням, крім дієти та фізичних вправ, потенційно перевищує точку користі? Чи є шкода, пов'язана із фармакотерапією проти ожиріння або МХ, у літніх людей?

➔ Які є можливості для виявлення та стратифікації пацієнтів з ожирінням, у яких може бути підвищений ризик ураження органів-мішеней і ризик кардіометаболічних або ниркових захворювань у подальшому?

➔ Чи слід розглядати фармакотерапію проти ожиріння або МХ для менш тяжкого ожиріння (тобто при ІМТ < 35 кг/м²) або для тих, хто має надлишкову вагу із раннім ураженням органів-мішеней (наприклад, гіпертрофією лівого шлуночка або ХХН)?

➔ Потрібні подальші дослідження, щоб вивчити, наскільки і в який спосіб негативні соціальні детермінанти здоров'я та нерівність у доступі до медичної допомоги негативно впливають на пов'язані з ожирінням показники здоров'я серед недостатньо представлених расових та етнічних груп.

➔ Чи допомагають заходи, спрямовані на значне зниження рівня анорексигенних гормонів і зниження енергетичних витрат, які супроводжують втрату маси тіла, підтримувати сприятливий вплив втрати маси на АГ?

➔ Необхідні РКД, що оцінюють МХ та фармакотерапію для зниження ризику ХХН, СН та інсульту.

➔ Незрозуміло, чи відрізняються механізми, що пояснюють сприятливий вплив зменшення малорухомого способу життя на АТ, від механізмів, що лежать в основі зниження АТ із збільшенням ФА.

➔ Які мінімальні та максимальні переносимі терміни щодо скорочення часу сидіння для зниження АГ?

➔ Які механізми материнського та батьківського програмування раннього ожиріння та АГ у потомства?

➔ Чи ефективні заходи контролю маси тіла під час критичних періодів вагітності в майбутніх матерів і в постнатальному житті їх нащадків у запобіганні дитячому ожирінню та супутнім кардіоренальним та метаболічним розладам?

➔ Які довгострокові наслідки МХ у підлітків з ожирінням для запобігання кардіоренальним та метаболічним захворюванням у подальшому житті? Наскільки переваги МХ у цих підлітків переважають ризики?

➔ Чому МХ викликає швидке зниження АТ та порушення обміну речовин ще до значного зниження маси тіла або ожиріння?

ВИСНОВКИ

Ожиріння є основною причиною АГ та подальших серцево-судинних, ниркових і мозкових уражень. Механізми зниження АТ після схуднення можуть бути викликані здебільшого зміною механізмів, що опосередковують підвищення АТ із збільшенням ваги. Однак деякі із цих механізмів, як, наприклад, зниження симпатичної активності, здається, швидко вичерпуються зі зменшенням споживання калорій, навіть при значній втраті маси тіла. Стратегії навмисного схуднення, включаючи зміни способу життя, такі як дієта, збільшення ФА та зменшення малорухливого способу життя, є важливими методами зниження АТ в осіб з ожирін-

ням, що може зменшити ризики АГ та пов'язаних із нею захворювань. Однак ці зміни способу життя багатьом пацієнтам складно підтримувати, а швидкість відновлення маси тіла висока. Доказові методи лікування, такі як фармакотерапія та МХ, можливо використовувати для лікування ожиріння і, як наслідок, зниження АТ. Ліки проти ожиріння доступні для короткого та тривалого використання; однак рівень виписування рецептів на ці препарати залишається низьким, ймовірно, через обмежене страхове покриття та низький рівень кваліфікації лікарів у лікуванні ожиріння. Коли фармакотерапія проти ожиріння призначається особам із ризиком або з АГ, важливо враховувати механізм дії при визначенні варіанта лікування. МХ є ефективним довгостроковим способом зниження ожиріння в осіб із тяжкими його формами. Крім того, МХ має як короткостроковий, так і важливий довгостроковий вплив на зниження АТ у пацієнтів з ожирінням. Необхідні додаткові РКД для оцінки впливу МХ на зниження ризику розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як хронічна хвороба нирок, інсульт та серцева недостатність.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАТТЮ

Американська кардіологічна асоціація докладає всіх зусиль, щоб уникнути будь-яких фактичних або потенційних конфліктів інтересів, які можуть виникнути в результаті зовнішніх стосунків або особистих, професійних або ділових інтересів члена комісії. Зокрема, усі члени групи, які пишуть, повинні заповнити та подати анкету про розкриття інформації, яка показує всі такі стосунки, які можуть бути сприйняті як реальний або потенційний конфлікт інтересів.

Цю заяву схвалили Науково-консультативний та координаційний комітет Американської асоціації серця 7 червня 2021 року та Виконавчий комітет Американської асоціації серця 21 червня 2021 року. Копія документа доступна за адресою <https://professional.heart.org/записи> за допомогою «Пошуку рекомендацій та заяв» або розділу «Огляд за темою».

Список літератури знаходиться в редакції

Переклад Ю. Сіренка

Оригінал статті надрукований в журналі Hypertension. 2021. 78. e38–e50. ■

ТРИВАЛИЙ COVID-19 ПОВ'ЯЗАНИЙ З РИЗИКОМ МЕТАБОЛІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП), також відома як неалкогольна жирова хвороба печінки, вважається показником загального стану здоров'я та, у свою чергу, пов'язана з підвищенням ризиком серцево-судинних ускладнень і смертності. Це може бути мультисистемний розлад з різною етіологією.

Підгострий COVID-19 включає симптоми в різних системах органів, зокрема нейрокогнітивні, вегетативні, шлунково-кишкові, респіраторні, кістково-м'язові, психологічні, сенсорні та дерматологічні. За оцінками, 50–80 % пацієнтів з COVID-19 відзначають один або кілька симптомів через 3 місяці після виписки з лікарні.

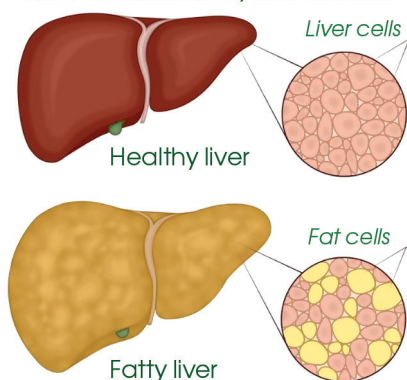
Але проблеми з печінкою виявляються і в гострій фазі COVID-19. Приблизно в половини пацієнтів під час гострої фази можуть бути підвищені печінкові проби, але, ймовірно, є підгрупа осіб, в яких це підвищення зберігається й надалі. У цій статті припускається, що можуть бути деякі метаболічні порушення, пов'язані з COVID-19, які, у свою чергу, здатні збільшити або, можливо, спричинити жирову дистрофію печінки.

Це підкреслює необхідність вакцинації від COVID-19 та дотримання відповідних заходів профілактики, оскільки інфікування може призвести до різних ускладнень, окрім респіраторного захворювання.

Вчені провели ретроспективне дослідження 235 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 у період з липня 2020 р. по квітень 2021 р. 69 % становили чоловіки, середній вік дорівнював 61 рік, 19,2 % перебували на штучній вентиляції легень, і середня тривалість госпіталізації становила 11,7 дня. Симптоми підгострого COVID-19 у середньому тривали протягом 143 днів, у 77,5 % пацієнтів спостерігалися симптоми з боку принаймні однієї системи органів. Із цих симптомів 26,4 % були скелетно-м'язовими, 17,5 % — сенсорними, 34,9 % — нейрокогнітивними, 53,2 % — респіраторними, 29,4 % — психологічними, 25,1 % — дерматологічними.

При пізнішому клінічному зверненні з приводу симптомів підгострого COVID-19 всі пацієнти пройшли скринінг на МАЗХП, що визначалась як наявність стеатозу печінки в поєднанні з надмірною масою тіла/ожирінням або цукровим діабетом 2-го типу. Стеатоз печінки визначали за контрольованим параметром згасання за допомогою транз'єнтної еластографії. Із аналізу були виключені пацієнти зі зловживанням алкоголем або гепатитом В чи С. Всі пацієнти зі стеатозом печінки також мали МАЗХП (55,3 % досліджуваної популяції).

Non-alcoholic fatty liver disease



Індекс стеатозу печінки був розрахований у 103 із 235 пацієнтів. Із них 50 % мали МАЗХП під час госпіталізації з приводу гострого COVID-19 та 48,1 % мали МАЗХП під час виписки з лікарні. При подальшому відвідуванні з приводу підгострого COVID-19 у 71,3% діагностували МАЗХП. Не було статистично значущої різниці у використанні глюкокортикоїдів або тоцилізумабу під час госпіталізації між пацієнтами з МАЗХП та без неї, а використання ремдесивіру в популяції пацієнтів було незначним. Враховуючи, що поширеність МАЗХП у досліджуваній групі в > 2 рази вище, ніж у загальній популяції, автори припускають, що МАЗХП може бути новим кластерним фенотипом підгострого COVID-19, який здатен призвести до тривалих метаболічних і серцево-судинних ускладнень. Потенційним поясненням є втрата безжирової маси тіла під час госпіталізації з приводу COVID-19 з подальшим накопиченням жиру в печінці під час одужання.

Інші інфекції також показали зв'язок зі збільшенням поширеності МАЗХП, включаючи ВІЛ, *Helicobacter pylori* та вірусний гепатит. Автори побоюються, що COVID-19 може загострити фонові захворювання та призвести до більш тяжкого перебігу МАЗХП.

Дослідження обмежене невеликим розміром вибірки, невеликою тривалістю наступного спостереження та відсутністю контрольної групи.

Захворюваність на МАЗХП у контексті підгострого COVID-19 на сьогодні невідома, і необхідно ретельне спостереження за такими пацієнтами, щоб зрозуміти клінічні ускладнення в контексті тривалого COVID-19. Ми припускаємо, що МАЗХП можна розглядати як незалежний фенотип підгострого COVID-19, що потенційно впливає на метаболічне та серцево-судинне здоров'я пацієнтів з підгострим COVID-19.

www.medscape.com ■

ВПЛИВ СПОЖИВАННЯ КАВИ ТА ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ НА ЗНИЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ДЕМЕНЦІЮ В ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ В ЯПОНІЇ



АКТУАЛЬНІСТЬ

Кава, зелений чай і кофеїн є потенційними засобами для профілактики деменції, але даних про це недостатньо. Це дослідження було спрямоване на вивчення взаємозв'язку між споживанням кави, зеленого чаю та кофеїну і ризиком деменції в осіб середнього та літнього віку.

МЕТОДИ

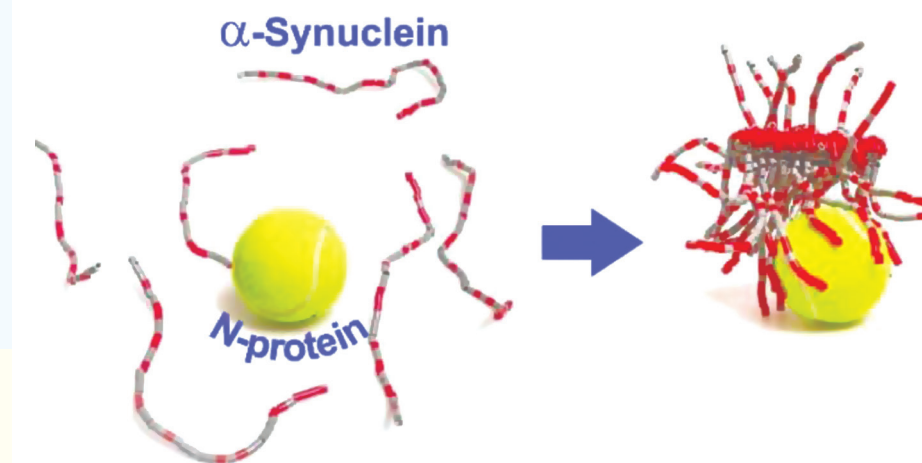
Когортне дослідження з подальшим спостереженням протягом 8,0 року. Учасниками були особи (n = 13 757) віком 40–74 років. У 2011–2013 роках було проведено анкетування. Прогностичним чинником було споживання кави/зеленого чаю, за яким оцінювалося споживання кофеїну; результатом — захворюваність на деменцію. Незалежними факторами були демографічні характеристики (стать, вік, сімейний стан, рівень освіти та рід занять), індекс маси тіла, фізична активність, паління, вживання алкоголю та супутні

БІЛОК SARS-COV-2 ВЗАЄМОДІЄ З α -СИНУКЛЕЇНОМ, ПРИСКОРЮЮЧИ УТВОРЕННЯ АМІЛОЇДУ

Нове дослідження повідомляє, що білок SARS-CoV-2 взаємодіє з альфа-синуклеїном, прискорюючи утворення амілоїдних бляшок.

Повідомлення про випадки порівняно молодих пацієнтів із COVID-19, в яких розвинулась хвороба Паркінсона протягом кількох тижнів після інфікування, змусили вчених замислитися про те, чи може бути зв'язок між цими двома станами.

Вчені довели, що принаймні *in vitro* N-білок SARS-CoV-2 взаємодіє з нейрональним білком α -синуклеїном і прискорює утворення амілоїдних фібрил, що асоціюються з хворобою Паркінсона.



Крім респіраторних симптомів, SARS-CoV-2 може викликати неврологічні порушення, такі як втрата нюху, головний біль і когнітивні дисфункції. Однак питання про те, чи викликані ці симптоми вірусом, що проникає в мозок, або хімічними сигналами, що вивільняються в мозку імунною системою у відповідь на вірус, досі залишається дискусійним.

При хворобі Паркінсона білок альфа-синуклеїну утворює аномальні амілоїдні фібрили, що призводить до загибелі в головному мозку нейронів, які виробляють дофамін. Цікаво, що втрата нюху є найпоширенішим премоторним симптомом при хворобі Паркінсона.

Цей факт, а також повідомлення про випадки хвороби Паркінсона у пацієнтів з COVID-19 змусили вчених замислитися над тим, чи можуть білкові компоненти SARS-CoV-2 запускати агрегацію альфа-синуклеїну в амілоїд. Вони вибрали для вивчення два найбільш поширені білки вірусу: спайковий (S-) білок, який допомагає SARS-

CoV-2 проникати у клітини, та нуклеокапсидний (N-) білок, який інкапсулює РНК-геном усередині вірусу. В експериментах *in vitro* дослідники використовували флуоресцентний зонд, який пов'язує амілоїдні фібрили, щоб показати, що альфа-синуклеїну потрібно > 240 годин для агрегації в фібрили без білків. Додавання S-білка не дало ефекту, але N-білок зменшив час агрегації до < 24 годин.

В інших експериментах вчені довели, що N-білок та альфа-синуклеїн взаємодіють безпосередньо, частково за рахунок їх протилежних електростатичних зарядів. Принаймні 3–4 копії альфа-синуклеїну зв'язуються з кожним N-білком.

Потім дослідники вводили N-білок і флуоресцентно мічений альфа-синуклеїн у клітинну модель хвороби Паркінсона, використовуючи концентрацію N-білка, аналогічну такій усередині клітини, інфікованої SARS-CoV-2. Порівняно з контрольними клітинами, в які вводили тільки альфа-синуклеїн, при ін'єкції обох білків загинуло приблизно вдвічі більше клітин.

Крім того, розподіл альфа-синуклеїну було змінено в клітинах, в які вводили обидва білки, і в них спостерігалися подовжені структури, хоча дослідники не змогли підтвердити, що вони були амілоїдними.

Дослідники зазначають, що невідомо, чи відбуваються ці взаємодії також у нейронах людського мозку, але якщо це так, то вони можуть допомогти пояснити можливий зв'язок між інфекцією COVID-19 та хворобою Паркінсона.

www.neurosciencenews.com ■

захворювання (інфаркт міокарда, інсульт, цукровий діабет II типу).

Медіанні (з 25-м та 75-м процентилями) рівні споживання кави, зеленого чаю, чорного чаю та чаю каркаде становили 120 (26, 300), 300 (94, 600), 0 (0, 0) та 0 (0, 43) мл/добу відповідно. Кількість нових випадків деменції, що виникли в період спостереження, становила 160 у чоловіків та 149 у жінок, а кількість випадків згідно з віковою групою на вихідному рівні становила 5 для учасників віком 40 років, 22 для учасників віком 50 років, 121 для учасників > 60 років та 161 для учасників > 70 років.

РЕЗУЛЬТАТИ

Число випадків деменції у період дослідження становило 309. Учасники з більш високим споживанням кави мали нижчий відносний ризик (BP) (p = 0,0014), при цьому п'ятий квінтиль (≥ 326 мл/день) мав значно нижчий BP (0,49, 95% ДІ 0,30–0,79), ніж перший (< 26 мл/день). Так само учасники

з більш високим споживанням кофеїну мали значно нижчий BP (p = 0,0004), ніж у контрольній групі. Ці асоціації були значущими в чоловіків, але не в жінок. Крім того, учасники, які споживали 2–2,9 чашки кави на день та ≥ 3 чашок кави на день, мали нижчий BP (0,69, 95% ДІ 0,48–0,98, та 0,53, 95% ДІ 0,31–0,89 відповідно), ніж ті, хто споживав 0 чашок/день. Зв'язок між споживанням зеленого чаю та зниженням ризику деменції був значущим (p = 0,0146) лише у віковій підгрупі 60–69 років.

ВИСНОВКИ

Високі рівні споживання кави та кофеїну значною мірою асоціювалися зі зниженням ризику розвитку деменції дозозалежним чином, особливо в чоловіків. Більше того, споживання кави ≥ 3 чашок на день було пов'язане зі зниженням ризику деменції на 50 %.

www.medscape.com ■

ДЛЯ ЗАХИСТУ ВІД РАКУ ПОТРІБНО ГОДУВАТИ БАКТЕРІЇ У КИШЕЧНИКУ

Якщо ви хочете захистити себе від пухлин, ризик яких зростає з віком, обов'язково приділяйте увагу кишковому мікробіому. Таку думку висловив відомий британський лікар Майкл Мослі.

Майклу Мослі 64 роки, у нього сімейна історія пухлин простати. За останні півтора року троє його друзів також зіткнулися з цією хворобою і зазнали хірургічних операцій. На щастя, у кожному випадку недугу вдалося виявити вчасно, але для будь-якого пацієнта це дуже сильний стрес. Тим більше, що через коронавірус сьогодні набагато менше чоловіків з ранніми симптомами пухлин простати (проблеми з сечовипусканням, слабкий потік сечі або кров у сечі) приходять на тестування.

Нещодавні дослідження показали, що мікробом, тобто спільнота бактерій у нашому кишечнику, відіграє дуже істотну роль при формуванні пухлин, особливо агресивних. Існує близько 1000 різних типів мікробів, що живуть у кишечнику, і деякі з них дуже важливі для довготривалого здоров'я, тому що вони допомагають імунітету, впливають на настрій та інші аспекти здоров'я, а інші бактерії, навпаки, призводять до хронічних запалень, здатних викликати рак. Наприклад, бактерія хелікобактер пілорі, що живе в організмі багатьох людей, тепер визначається як одна з головних причин виразки та пухлини шлунка, а також деяких інших недуг.

Ось чому дуже важливо уважно ставитися до власного харчування і стежити за тим, щоб добре почувалися тільки кишкові бактерії, корисні для здоров'я, а шкідливих було менше. Цілком можливо, що вже в майбутньому з'являться тести, на основі яких пацієнтам пропонуватимуть специфічні напої, що впливають на конкретний мікробіом. Ну а зараз потрібно просто приділяти увагу здоровій дієті і обов'язково проводити обстеження при появі будь-яких підозрілих симптомів.

www.medikforum.ru

ЗВ'ЯЗОК МІЖ БАКТЕРІЯМИ КИШЕЧНИКА ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

Як свідчить дослідження, опубліковане онлайн в журналі Gut, структура мікробіому кишечника може асоціюватися із ризиком розвитку у людини постковідного синдрому через багато місяців після початкового зараження SARS-CoV-2, вірусом, відповідальним за інфекцію COVID-19. Дослідники припускають, що «профілювання» мікробіому може допомогти визначити осіб, найбільш схильних до розвитку цього стану.

Надмірна відповідь імунної системи, пошкодження клітин або фізіологічні наслідки критичного захворювання можуть сприяти розвитку постковідного синдрому. Але неясно, що саме його викликає або чому деякі люди є більш сприйнятливими.

Все більше доказів свідчать про причетність мікробіому кишечника — трильйонів бактерій, грибів та інших мікроорганізмів, які населяють травний тракт. Тому дослідники намагалися з'ясувати, чи може структура мікробіому кишечника бути пов'язана з постковідним синдромом, який визначається як принаймні один стійкий симптом через 4 тижні після елімінації SARS-CoV-2 з організму. Вони відстежили зміни в мікробіомі кишечника 106 пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19, які проходили лікування в 3 різних лікарнях у період з лютого по серпень 2020 року, а також 68 осіб групи порівняння, які не хворіли на COVID-19, протягом того ж періоду часу. Це було зроблено шляхом аналізу зразків випорожнень учасників. Серед 106 пацієнтів із COVID-19 зразки калу були відібрані під час надходження (68), а також через 1 місяць (64) і через 6 місяців (68). Зразки калу також були зібрані в 11 пацієнтів через 9 місяців.

Дослідники перевірили наявність 30 найпоширеніших симптомів постковідного синдрому через 3 і 6 місяців після початкового зараження COVID-19. Аеробна працездатність і витривалість, що є показниками тривалого COVID, також були виміряні в 6-хвилинному тесті із ходьбою.

Середній вік хворих на COVID-19 становив 48 років; трохи більше половини учасників становили жінки. Більшість (81 %) мали інфекцію легкого та середнього ступеня тяжкості; 25 лікувались антибіотиками.

Постковідний синдром був зареєстрований у 86 (81 %) із цих пацієнтів через 3 місяці та у 81 (76,5 %) — через 6 місяців. Найпоширенішими симптомами через 6 місяців були втома (31 %), погана пам'ять (28 %), випадіння волосся (22 %), занепокоєння (21 %) і порушення сну (21 %).

Не було значних відмінностей у потенційно впливових факторах, таких як вік, стать, поширеність основних захворювань, використання антибіотиків, противірусних препаратів або тяжкість COVID-19, між пацієнтами з тривалим COVID-19 або без нього через 6 місяців після первинної інфекції.

Серед 68 пацієнтів з COVID-19, зразки калу яких були проаналізовані через 6 місяців, 50 мали тривалий COVID. Хоча початкове вірусне навантаження не було пов'язано з тривалим COVID-19, їх мікробіом відрізнявся від мікробіому пацієнтів без тривалого COVID-19 і тих, хто не мав цієї інфекції. Ці пацієнти мали менш різноманітний і багатий мікробіом; мікробіом кишечника пацієнтів, у яких не розвинувся постковідний синдром, був подібним до тих, хто не хворів на COVID-19. Серед видів бактерій, виявлених у пацієнтів із постковідним синдромом, 28 зменши-

лися, а 14, навпаки, мали підсилене збільшення популяції як під час надходження до лікарні, так і через 3 та 6 місяців після виписки.

Через 6 місяців пацієнти з тривалим COVID-19 мали значно менше «дружніх» *F. prausnitzii* та *Blautia obeum* та більшу кількість «недружніх» *Ruminococcus gnavus* і *Bacteroides vulgatus*, ніж люди, які не хворіли на COVID-19. З іншого боку, мікробіом кишечника тих, у кого COVID-19 не трансформувалася у постковідний синдром, показав зміни лише 25 видів бактерій під час надходження до лікарні, які повністю відновились через 6 місяців.

Було встановлено зв'язок між 81 видом бактерій та різними категоріями проявів постковідного синдрому, багато видів були пов'язані з більше ніж двома категоріями стійких симптомів. Наприклад, через 6 місяців стійкі респіраторні симптоми були сильно пов'язані з кількома умовно-патогенними «недружніми» мікробами, включаючи *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus gordonii* та *Clostridium disporicum*.

З іншого боку, деякі види мікроорганізмів, які, як відомо, підвищують імунітет, включаючи *Bifidobacterium*

pseudocatenulatum, *F. prausnitzii*, *R. inulinivorans* і *Roseburia hominis*, були виснажені через 6 місяців у пацієнтів із тривалим перебігом COVID.

Це спостережене дослідження, і тому не можна встановити причину. Адже лише невелика кількість учасників була включена до дослідження. Проте висновки порівнянні з результатами інших досліджень, які вказують на розлади мікробіому кишечника в низці довгострокових умов, зазначають дослідники. Вони роблять висновок: «Узагальнюючи, можна стверджувати, що змінений склад мікробіому кишечника тісно пов'язаний із симптомами у пацієнтів з постковідним синдромом тривалістю до 6 місяців після елімінації вірусу SARS-CoV-2. З огляду на мільйони людей, інфікованих під час пандемії, що триває, наші висновки є сильним поштовхом до розгляду модуляції мікробіоти з метою прискорення своєчасного одужання та зменшення тягаря постковідного синдрому».

Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome; doi 10.1136/gutjnl-2021-325989

ПРОПЕС® ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипичних 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® — препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу — α-дефенсини і β-дефенсини — взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипичних 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

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA/7647/01/01 від 06.04.2020.

ВІТАМІН С ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ: ВІД ЕКСПЕРИМЕНТУ ДО КЛІНІКИ (частина 2)

ЧУКЛІН С.М., ЧУКЛІН С.С.

Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Початок у № 15–16, 2021

ВСТУП

Концентрація вітаміну С (аскорбінової кислоти — АК) часто є низькою при таких гострих захворюваннях, як інфаркт міокарда, гострий панкреатит, сепсис, тяжкі опіки та критичні стани загалом [1]. Зниження рівня АК є вторинним наслідком поєднання зменшеного споживання й абсорбції вітаміну С, збільшення метаболізму та розподілу, збільшення втрат сечі та окиснення АК надлишком вільних радикалів, що не містять кисню, які виникають під час критичного стану [1]. З урахуванням безлічі механізмів дії АК застосування вітаміну С може сприяти покращенню лікування таких пацієнтів, забезпечивши успіх мультимодального підходу. Нещодавні клінічні випробування показали дуже цікаві результати та відновили значний інтерес до цієї стратегії лікування, яка досліджувалася десятиліттями. У 2004 році E. Cimi зі співавт. [2] виявили значне зниження рівня 28-денної смертності після того, як АК та вітамін Е були призначені пацієнтам у критичному стані в дозі до 500 мг/добу та 400 МО/добу відповідно. Через чотири роки B. Collier зі співавт. [3] проводили аналіз до та після введення АК та вітаміну Е 1000 МО тричі на день плюс 200 мг внутрішньовенного селену [3]. Авторі повідомили про асоціацію зі зниженою смертністю, із вражаючим коефіцієнтом шансів 0,32 та скороченням перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і в лікарні загалом. Багато рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) вивчали подібні дози і не змогли знайти позитивного впливу на клінічні результати у гетерогенній популяції критично хворих пацієнтів [4, 5]. Нещодавні фармакокінетичні дані, що підтримують введення більшої дози, можуть пояснити ці негативні результати. Час ініціації також може вплинути на висновки з огляду на результати, виявлені після швидкого початку лікування Collier зі співавт. [3].

ВИЗНАЧЕННЯ ДОЗИ ВІТАМІНУ С

У критичних пацієнтів відмінність у часі, дозі та способі введення АК відіграє важливу роль, оскільки пряме видалення радикалів залежить від плазмової концентрації > 175 мг/л (1000 ммоль/л) [6]. Пероральний прийом не може підвищити концентрацію в плазмі до нормального рівня, оскільки транспортоване опосередковане ентеральне поглинання обмежене швидкістю і погіршується при критичному стані. Хворим на сепсис для корекції низького рівня АК у плазмі (тобто < 23 ммоль/л) може знадобитися приблизно 6 г/добу вітаміну С, що в 30 разів перевищує загальну добову дозу для здорових людей [1]. Однак детальніше оптимальний підхід стосовно дозування ще вивчається. У нещодавньому фармакокінетичному дослідженні 20 пацієнтів із поліорганною недостатністю були рандомізовані в чотири групи, щоб отримувати 2 або 10 г/добу АК, що вводилася у вигляді болюсної інфузії двічі на день або тривалої інфузії протягом 48 год. Два грами на добу призводили до нормальних концентрацій у плазмі крові (29–50 мг/л), а 10 г/добу призводили до наднормальних концентрацій, а також до посиленої екскреції оксалату та метаболічного алкалозу [7]. Рекомендується розводити АК або в 0,9% хлориді натрію, або у 5% декстрозі перед введенням і вводити не швидше ніж 250 мг/хв. Водночас кращою вважають швидкість інфузії 33 мг/хв, щоб запобігти можливим побічними діям — непритомнос-

ті, млявості, припливам, запамороченню та головному болю. Вирішити проблему дефіциту АК у пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, також складно. Вітамін С може діалізуватися, і до 50 % дози АК може очищатися протягом 4-годинного сеансу гемодіалізу [8]. Ретроспективне дослідження тяжкохворих пацієнтів, яким проводили гемодіаліз, показало, що 87 % (13 з 15) мали дефіцит АК [9]. Тому оптимальна стратегія дозування у пацієнтів із нирковою недостатністю потребує подальшого вивчення [10].

Сама АК вивчалася при різних критичних станах (сепсис і септичний шок, гострий респіраторний дистрес-синдром, тяжкі опіки, травми та операції на серці), при різних режимах дозування (2–10 г/добу в/в), які іноді описані різними дослідниками як «низькі до високих доз». Параметри відстежування включали дні без вазопресорів та ШВЛ, показники недостатності органів, рівні біомаркерів, обсяги рідинної ресусцитації, виникнення післяопераційної фібриляції передсердь, гостру ниркову недостатність та інсульт, ризик інфікування, тривалість перебування у ВІТ і в лікарні та летальність [11–14].

У чотирьох випробуваннях вводили дозу, що перевищує 2 г/добу, теоретичний мінімум для поповнення. Перше РКД було проведено на початку 2002 року Nathens зі співавт. [15]: 1000 мг АК та 1000 МО α -токоферолу давали кожну годину назогастральним або орогастральним шляхом, за винятком першої дози АК, яку вводили внутрішньовенно. Після випадкового поділу 595 критичних хірургічних пацієнтів у ВІТ автори виявили значно знижену частоту поліорганної недостатності, а також зменшену тривалість ШВЛ. Різниця щодо смертності не було виявлено. У 2008 році M. Berger зі співавт. [16] випадковим чином призначали 200 пацієнтам 2700 мг аскорбату в коктейлі із селеном (540 мг), цинком (60 мг), вітаміном В (305 мг) та вітаміном Е (600 мг) ентерально і 12,8 мг парентерально і порівнювали з контролем. Крім зменшення С-реактивного білка, біомаркера запалення, не виявлено впливу на клінічні переваги при загальному аналізі. Лише у підгрупі хворих із травмою визначено зменшення кількості днів перебування у лікарні. У двох останніх РКД, M. Zabet зі співавт. [13] та A. Fowler зі співавт. [12], як монотерапію внутрішньовенно вводили високу дозу вітаміну С. Авторі зробили таблицю для подальшого дослідження, незважаючи на значні методологічні обмеження. У першому випадку 28 набраних пацієнтів спочатку не давали достатньої потужності для оцінки 28-денної смертності, але автори виявили інші вражаючі результати. У групі плацебо померло 9 (64 %) з 14 пацієнтів, а 2 (14 %) з 14 померло після прийому АК у дозі 100 мг/кг/24 год внутрішньовенно [13]. Зважаючи на невеликий розмір вибірки, абсолютне зниження смертності на 50 %, ймовірно, завищене, але позитивний напрямок відзначається. Дослідження, проведене A. Fowler зі співавт. [12], було розроблено як випробування 1-ї фази для оцінки безпеки введення АК невеликої кількості пацієнтів: 8 пацієнтів отримували плацебо, 8 пацієнтів — 50 мг/кг за 24 год протягом 96 год, 10 пацієнтів — 200 мг/кг за 24 год у такі ж терміни. Було виявлено значне зниження показника SOFA, С-реактивного білка та прокальцитоніну. Однак із групи з 10 пацієнтів одного члена сім'ї перевели до іншого закладу,

а іншого вилучили після діагностування сепсису та гемофагоцитарного синдрому. Аналіз проводився за протоколом, а тому не включав цих пацієнтів, що в аналізі «намір — сукупність» становили 6 20 % пацієнтів. Тому ці результати слід трактувати обережно. Важливе і нещодавно проведене дослідження Magik зі співавт. [17]. У дослідженні автори проаналізували 47 пацієнтів із сепсисом із запропонованим лікуванням та 47 пацієнтів без нього. Додаткове лікування полягало у введенні вітаміну С по 1,5 г кожні 6 год протягом 4 діб, тіаміну 200 мг кожні 12 год протягом 4 діб та гідрокортизону 50 мг кожні 6 год протягом 7 діб. Це дозволило значно зменшити прояви органної дисфункції і смертність від 40,4 до 8,5 %. Тим не менше ці вражаючі результати слід тлумачити обережно, беручи до уваги малу кількість пацієнтів і ретроспективний аспект.

Нещодавно проведене дослідження H. de Grooth зі співавт. [7] оцінило чотири парентеральні режими поповнення АК (2 проти 10 г/добу; болюсне введення проти безперервної інфузії) протягом 48 год критичним хворим із поліорганною дисфункцією. У пацієнтів, які отримували 10 г АК на день, були надфізіологічні рівні АК і гіпероксалурія. Ці дані викликають занепокоєння щодо підвищеного ризику оксалатної нефропатії, що спостерігалось при застосуванні АК у високих дозах або тривалому прийомі при інших захворюваннях [18]. Цей теоретичний ризик оксалатної нефропатії протиставляється переважно заспокійливим даним про безпеку короткочасного введення АК у високих дозах [17].

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сепсис

За останні 3 десятиліття було опубліковано понад 100 клінічних випробувань, у яких не вдалося знайти нового терапевтичного підходу, який покращив би результати пацієнтів із тяжким сепсисом та септичним шоком [19]. Однак сепсис — це, мабуть, найскладніше захворювання, яке відоме людині. Дійсно, S. Salvano зі співавт. продемонстрували, що ендотоксин змінює експресію понад 3700 унікальних генів у мононуклеарних клітинах [20]. Тому досить спростено уявити, що блокування або зміна однієї молекули чи шляху матиме значущий вплив на патофізіологію сепсису. Щодо цього АК відрізняється від попередніх підходів, оскільки ця молекула має численні та різноманітні способи дії, спрямовані на кілька біологічних шляхів [11, 21, 22].

Клінічні дослідження показують, що всі хворі на сепсис мають низький рівень АК, причому у 40 % він на межі з «прихованою цингою» [1, 23]. Зважаючи на нездатність людини синтезувати АК та швидко виснаження запасів АК при сепсисі, логічно, що добавка АК була б корисною при сепсисі. Багато фізіологічних ролей АК важливі у пацієнтів із сепсисом. До них відносяться основні антиоксидантні властивості, виведення активних форм кисню, поповнення інших найважливіших антиоксидантів організму — вітаміну Е та глутатіону [24] та переваги для серцево-судинної системи, підтримка вироблення ендогенного норадреналіну, дофаміну та вазопресину [13]. Крім того, АК захищає від втрати епітеліальних та ендотеліальних бар'єрів та поліпшує функцію нейтрофілів, сприяє лім-

фоцитарній та нейтрофілній активності, одночасно послаблюючи нейтрофільний некроз та NETоз, які сприяють поліорганній недостатності [25]. Вітамін С також регулює клітинні реакції на стрес та гіпоксію, регулюючи HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) [26], продукує епігенетичні модифікації NF- κ B (nuclear factor- κ B) [27] завдяки його здатності деметилювати гістони [28], регулює експресію протизапальних та коагуляційних генів [28] та керує імунною системою і гомеостазом циркулюючих цитокінів плейотропними шляхами. Поєднання життєво важливих функцій АК та її виснаження при септичних станах виправдовує використання АК внутрішньовенно у високих дозах на ранніх фазах тяжкого сепсису та септичного шоку [29]. Вітамін С також впливає на септичних пацієнтів, більш уразливих щодо виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Цей вплив полягає у посиленні бар'єрної епітеліальної функції за допомогою клаудинів та оклюдинів, а також епігенетичному та транскрипційному посиленні білкових каналів, які регулюють кліренс альвеолярної рідини, таких як аквапорин-5, регулярний трансмембранний кістозний фіброз (CFTR — cystic fibrosis transmembrane regular), епітеліальні натрієві канали (ENaC — epithelial sodium channels) та Na/K-АТФази [30].

На сьогодні не існує великих рандомізованих контрольованих досліджень щодо АК при сепсисі та септичному шоці. У дослідженні I фази [12] 24 пацієнти ВІТ з тяжким сепсисом отримували плацебо, низькі дози (50 мг/кг на день) або високу дозу (200 мг/кг на день) парентеральної АК протягом чотирьох днів; було виявлено значне зниження показників SOFA та рівня С-реактивного білка у плазмі у групах, які лікувалися АК. У подвійному сліпому РКД у 28 дорослих хірургічних пацієнтів із септичним шоком було виявлено значно нижчу потребу у вазопресорах та швидшу їх відміну. На додаток до цього 28-денна смертність була значно нижчою при застосуванні АК порівняно з групою плацебо [13]. Найбільше РКД з АК на сьогодні — це CITRIS-ALI, яке було опубліковано у 2019 році [31]. Це багаточентрове рандомізоване подвійне сліпе випробування включало 167 пацієнтів із сепсисом та ГРДС, які були рандомізовані для отримання 50 мг/кг АК кожні 6 год протягом 4 днів порівняно з плацебо. Було визначено статистично вірогідну різницю у 28-денній смертності, яка становила 29,8 % у групі АК проти 46,3 % у групі плацебо. Статистичний вплив на смертність зберігався до 60 днів після завершення дослідження. Найбільш різке зниження смертності відмічено в період інфузії високих доз АК. Крім того, у групі застосування високих доз АК відзначено сильну тенденцію до скорочення днів перебування на ШВЛ, зменшилась тривалість перебування у ВІТ і в лікарні загалом. Це випробування не виявило значного зниження показників SOFA, С-реактивного білка, тромбомодуліну або прокальцитоніну. Тим не менше ці біомаркери та показники не вимірювались у пацієнтів, яких швидко виписали з ВІТ (група, яка сильно змістилася до групи високих доз АК) або у тих пацієнтів, які померли (сильно змістилися до групи плацебо); це вказує на сильну упередженість селекції, що ускладнює інтерпретацію цих результатів. На сьогодні проводиться декілька інших РКД із застосуванням високих доз АК, такі як ASTER (NCT04291508), ORANGES (NCT03422159), ALESS (NCT03756220), LOVIT (NCT03680274), ACTS (NCT03389555), HYVCTTSSS

(NCT03258684), VICTAS (NCT03335124). Проте у цих дослідженнях АК, як правило, вводиться в поєднанні з гідрокортизоном і вітаміном В₁.

Виявляється, що додавання кортико-стероїдів та тіаміну надає синергетичний сприятливий ефект у поєднанні з АК (терапія НАТ — hydrocortisone, ascorbic acid, thiamine) [21, 22, 32]. Дійсно, попередні дані демонструють, що НАТ-терапія може знизити захворюваність та смертність пацієнтів із сепсисом та септичним шоком [17, 33]. Те, що робить терапію НАТ справді чудовою, — це повна відсутність побічних ефектів [11, 21, 22]. Хоча деякі дослідники вважають, що АК є нефротоксичною [34, 35], ця думка є помилковою. У рекомендованому дозуванні терапія НАТ значно знижує ризик гострого пошкодження нирок [17, 36]. У даний час низка рандомізованих контрольованих випробувань оцінює терапію НАТ у різних популяціях хворих на сепсис [32, 37]. Багато хто вважатиме ці випробування остаточним доказом, за яким можна судити про користь терапії НАТ. У дослідженні VITAMINS рандомізували 216 хворих на сепсис із септичним шоком [38]. При порівнянні НАТ-терапії з окремим введенням гідрокортизону автори не знайшли різниці у тривалості вазопресорної терапії і в 90-денній летальності. Однак, хоча РКД вважається золотим стандартом, важливо усвідомити, що більшість РКД не повторюють реальний досвід; головним чином завдяки численним критеріям виключення, відібраний популяції пацієнтів і затримці у призначенні лікування. Зрештою, лікар сам повинен зважити сукупність доказів, перш ніж відмовитись від безпечного, дешевого та потенційно ефективного лікування.

Опіки

Попередні клінічні дослідження з АК при опіках були багатообіцяючими. У пацієнтів з опіками знакові випробування проведені Н. Tanaka зі співавт. [39, 40]. Виявлено зменшені потреби в поповненні рідини, поліпшене співвідношення РаО₂/FіО₂ та скорочення тривалості ШВЛ від початку введення в перші 2 години після надходження масивної дози АК 66 мг/кг на годину, унаслідок чого в середньому для дорослої людини масою 70 кг виходить 110 г/добу. Уведення АК також зменшило потребу в рідині, набряк рани. Однак навіть якщо це дослідження претендувало на РКД, процес випадкового розподілу був передбачуваним і таким чином створив значне зміщення вибору. У ретроспективному огляді 40 пацієнтів з опіками > 20 % загальної площі тіла АК (66 мг/кг на годину) сприяла збільшенню виділення сечі та зменшенню потреби в рідині, але без жодних змін у частоті результатів чи гострої травми нирок [41]. Систематичний огляд літератури, що стосується антиоксидантів у пацієнтів з опіками [42], повідомив лише про одне РКД, проведене у 32 дітей, під час якого коктейль з вітаміну С, вітаміну Е та цинку покращив загоєння ран [43].

Збільшення витоку з капілярів є клінічною ознакою опікової травми. Він пов'язаний зі значною екстравазацією рідини та білка. Термін «повзистість рідини» було введено для опису явища, коли пацієнти з опіками часто отримують значно більше рідини при ресусцитації, ніж передбачалося, виходячи з розрахунків за формулою Parkland [44]. Цей надлишок рідини може призвести до ускладнень внаслідок набряку [45]. Пошкодження ендотелію, що призводить до підвищення проникності у пацієнтів з опіковими травмами, частково може бути опосередковане пероксидацією ліпідів, спричиною АФК. Як антиоксидант, АК може застосовуватися для зменшення потреби в інфузії рідини при опіках [46, 47], зокрема колоїдів [48].

Одне з останніх досліджень показало, що введення АК хворим із тяжкими опіками (опіковий індекс ≥ 15) у дозі 10 г у перші два дні після госпіталізації призводить до зменшення летальності [49].

Політравма і геморагічний шок

Існують поодинокі дослідження щодо ефективності застосування АК при тяжкій травмі. При проведенні антиоксидантної терапії 35 хворим із політравмою (Injury Severity Score > 16) шляхом пролонгованої інфузії (вітамін С 3000 мг/24 год і N-ацетилцистеїн 1200 мг/24 год) під час усього терміну перебування у ВІТ (в середньому 14–18 діб) було відзначено зниження тяжкості стану хворих, частоти сепсису і летальності [50]. Незважаючи на експериментальні дані із застосування АК при геморагічному шоці, клінічні дослідження не проводилися.

Вітамін С у кардіохірургії

Одне дослідження у пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях показало, що доопераційне введення АК послаблює пригнічення надниркових залоз, спричинене етомідатом [51]. Таким чином, існує значний інтерес до використання АК для лікування гемодинамічно нестабільних пацієнтів [52].

Хоча в нещодавньому огляді було зроблено висновок про відсутність достатніх доказів на підтримку використання АК для зменшення ризику серцево-судинних захворювань або смертності серед загальної популяції, все більше даних свідчить про те, що він може бути корисним у пацієнтів з гострими коронарними синдромами або при хірургічних процедурах у кардіологічних хворих [53]. Кардіохірургія, екстракорпоральна мембранна оксигенація та гемодіаліз призводять до окиснювального стресу, який негативно впливає на ускладнення та смертність [54]. Здатність АК знешкоджувати реактивні види оксигену та збільшувати виробництво оксиду нітрогену за допомогою індукції ендотеліальної синтази оксиду нітрогену зробила його предметом інтересу як доповнення до серцево-судинної терапії [55]. В одному дослідженні кардіохірургічних пацієнтів, які перенесли штучний кровообіг, було встановлено статистично значуще зниження рівня АК у плазмі крові порівняно з доопераційними рівнями ще до початку штучного кровообігу. Це зниження рівня вітаміну С у плазмі тривало після штучного кровообігу принаймні шість днів [56]. У більшості досліджень періодичне введення АК також запобігало післяопераційній фібриляції передсердь [57]. Її ефекти призводять до скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі та реанімації після кардіохірургічних операцій [57].

В інших дослідженнях, які вивчали вплив прийому АК на пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, яким робили коронарну реваскуляризацію, повідомлялось про поліпшення фракції викиду лівого шлуночка, мікроциркуляції та обмеження розміру інфаркту [58]. Одне нещодавнє РКД пацієнтів з інфарктом міокарда, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику, не показало значного зменшення розміру інфаркту або поліпшення фракції викиду на момент втручання з введенням АК. Однак зниження фракції викиду лівого шлуночка між 7–15-м днями та 2–3-м міс., яке відмічене у контрольній групі, не спостерігалось у групі із застосуванням АК [59]. Автори цього дослідження припустили, що АК, можливо, зменшує реперфузійне пошкодження міокарда [59]. Окрім потенційного сприятливого впливу на мікроперфузію та захист міокарда, все більша кількість доказів свідчить про те, що введення АК може позитивно впливати на гемодинамічні параметри та прискорити відміну вазопресорів у тяжко хворих пацієнтів [17]. Цікаво, що деякі дані свідчать про те, що вплив АК на гемодинаміку може бути максимальним. Нещодавно опубліковане фармакокінетичне дослідження de Grooth зі співавт. [7] виявило лише мінімальне зниження частоти серцевих скорочень серед пацієнтів у критичному стані, рандомізованих на отримання 2 г/добу проти 10 г/добу АК. Однак лише група пацієнтів, яка отримала 2 г/добу АК, але не 10 г

добу, мала клінічно важливе зниження потреби в норадреналіні протягом 48 год [7].

Існує мало клінічних досліджень в/в АК під час проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при ішемії міокарда. Перипроцедурне пошкодження міокарда виникає приблизно при 15–35 % ЧКВ і коливається від очевидного клінічного інфаркту міокарда до помірного збільшення серцевих ферментів [60]. Це пов'язано зі збільшенням довгострокової смертності, рецидивуючим інфарктом та реваскуляризацією при наступному спостереженні. Перипроцедурне пошкодження міокарда може виникати внаслідок оклюзії бічних гілок поблизу місця втручання або через структурну та функціональну мікросудинну дисфункцію на нижньому відрізьку обробленої артерії з постійним відтоком. Проведено два дослідження з АК у пацієнтів, яким виконано планову ЧКВ при стабільній стенокардії. S. Basili зі співавт. продемонстрували, що одноразова інфузія 1 г АК до проведення черезшкірного коронарного реперфузії значно покращила мікроциркуляторну перфузію із помітним зменшенням маркерів оксидативного ураження [61]. Потенційний механізм кращої мікроциркуляторної перфузії завдяки АК — це підвищена біодоступність NO. Вітамін С перешкоджає окисненню тетрагідробіоптерину (BH4), кофактора NOS, який є високочутливим до окиснення. Коли BH4 окиснюється, активність ендотеліальної NOS стає незв'язаною, що призводить до утворення супероксиду замість NO, тим самим посилюючи окиснювальне ушкодження.

Аналогічно Z. Wang та його колеги продемонстрували, що 3 г АК в/в перед плановою черезшкірною коронарною реперфузією асоціювались із меншим пошкодженням міокарда [62]. Вітамін С, що вводився до ЧКВ, значно поліпшив мікроциркуляторну реперфузію, причому 79 % пацієнтів досягли перфузії міокарда ІІІ ступеня проти 39 % у контрольній групі [61].

S. Khan зі співавт. оцінили, що до 2020 року опубліковано тільки 8 повноцінних РКД стосовно застосування АК при ЧКВ [63]. Внутрішньовенна доза АК в основному була від 1 до 3 г, а в двох дослідженнях досягала 56 г. При цьому у хворих зменшувалися показники оксидативного стресу, рівні медіаторів запалення і маркерів ендотеліальної дисфункції, покращувався індекс перфузії міокарда. Проте не було статистично значущого зменшення розміру інфаркту міокарда, частоти рестенозів коронарних артерій і покращення скоротливої здатності лівого шлуночка (за фракцією викиду).

МЕТААНАЛІЗИ З ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНУ С

Метааналіз, який включав 8 рандомізованих контрольованих досліджень, продемонстрував, що АК у дозі 2 г в/в, що введена до операції, значно знижує ризик фібриляції передсердь у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічну операцію [57].

Чотири систематичні огляди та метааналізи нещодавно узагальнили дослідження АК у критичних пацієнтів [64–67]. Послідовним висновком досліджень у некардіохірургічних хворих на сепсис і/або дихальну недостатність було те, що введення в/в АК було пов'язано зі зменшеною потребою у підтримці вазопресорами, зменшенням тривалості ШВЛ та скороченням тривалості перебування у ВІТ, однак не було різниці в частоті гострої ниркової недостатності, смертності або тривалості перебування в лікарні.

A. Fowler зі співавт. у нещодавно опублікованому багатоцентровому дослідженні, не включеному у вищезазначені метааналізи, рандомізували 167 пацієнтів із сепсисом та гострим пошкодженням легень (ГПЛ), які перебували у ВІТ менше ніж 24 години, для отримання в/в інфузії АК (50 мг/кг) або плацебо кожні 6 годин протягом 96 годин [31]. Потрібно зазначити, що 65 % пацієнтів отримували кортикостероїди при вступі у дослідження. Дослідники не виявили сут-

тевих відмінностей між групами АК та плацебо в первинних кінцевих точках оцінки недостатності органів (SOFA) від вихідного рівня до 96 годин або в рівнях біомаркерів запалення (С-реактивний білок) та судинного пошкодження (тромбомодулін) через 168 годин. Однак пацієнти групи АК мали нижчий показник смертності протягом перших 96 годин (на той час був підрахований показник SOFA) порівняно з групою плацебо (~ 4 проти ~ 23 %) та меншу кількість днів перебування у ВІТ і лікарні. У цілому якість та кількість доказів щодо застосування тільки АК у критичних пацієнтів, особливо хворих на сепсис, залишаються недостатніми, і необхідні подальші дослідження.

Н. Hemila і E. Chalker визначили дев'ять потенційно придатних досліджень, вісім з яких були включені в метааналіз [68] і об'єднали 685 пацієнтів. Автори встановили, що застосування АК скорочувало тривалість ШВЛ в середньому на 14 % (p = 0,00001). Однак між дослідженнями спостерігалася значна неоднорідність ефекту АК. Вітамін С виявився найбільш корисним для пацієнтів із найдовшою вентиляцією, що відповідає найбільшій тяжкості стану хворих. У п'яти випробуваннях, включаючи 471 пацієнта, при потребі вентиляції протягом 10 годин введення АК у дозі 1–6 г/добу скорочувало час вентиляції в середньому на 25 % (p < 0,0001). Тому автори дійшли висновку, що під час подальших досліджень слід брати до уваги тяжкість хвороби і порівнювати різні дози АК.

В іншому метааналізі, що включав 1210 пацієнтів, було відзначено, що АК у дозі 3–10 г/добу знижувала смертність критично хворих, а низькі (< 3 г/добу) або високі (> 10 г/добу) дози не надавали подібного ефекту. Крім того, застосування АК асоціювалося зі зменшеною тривалістю вазопресорної підтримки та ШВЛ, але не впливало на потребу в інфузійній рідині або на виділення сечі протягом перших 24 годин [69].

Метааналіз, проведений у 2020 році, мав на меті переоцінити значення лікування АК у пацієнтів із сепсисом [70]. Були включені дані 10 досліджень (4 РКД та 6 ретроспективних досліджень) за участю 1671 пацієнта (495 у групі лікування АК і 1176 у контрольній групі). Вживання АК не зменшило ризик 28-денної, у ВІТ або стаціонарної смертності. Не було різниці в тривалості використання вазопресорів і тривалості перебування в лікарні. Ретроспективний метааналіз не зміг виявити сприятливий вплив АК у пацієнтів із сепсисом. Тому для уточнення ролі АК при сепсисі в майбутньому знадобляться високоякісні РКД.

ВИСНОВОК

Вітамін С знову стає центром значного інтересу щодо його ролі в лікуванні тяжкохворих. Сучасні дані свідчать про те, що прийом АК може справляти різноманітний сприятливий вплив на рідині, зменшити частоту періопераційної фібриляції передсердь, зменшити потенційну смертність, пов'язану із сепсисом. Тому потрібні доповнення до зростаючої кількості досліджень, які вивчають роль АК для покращення результатів при критичних станах.

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

Внесок авторів у підготовку статті: Чуклін С.М. — дизайн роботи, пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

Список літератури
знаходиться в редакції ■

ПЕРЕДПЛАТА — 2022

З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ
ПРО ПАЦІЄНТІВ

ZASLAVSKY®
Publishing house



УЛЮБЛЕНА ГАЗЕТА ЛІКАРІВ УКРАЇНИ



Тематичні номери
газети
«Новини медицини та фармації»:

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

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



ШЕФ-РЕДАКТОР
ЗАСЛАВСЬКИЙ
Олександр Юрійович



ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
БРАНДІС
Тетяна Яківна



ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
КУПРІНЕНКО
Наталія Василівна



ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ТЛУСТОВА
Тетяна Володимирівна



Наклад 50 000 прим.

25 років
бездоганної
роботи
в Україні

У 2022 році вийде
800-й номер газети

МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ
ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
21742

Індексується
в міжнародних
наукометричних
і спеціалізованих базах

ULRICHSWEB®
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

Google
Scholar



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

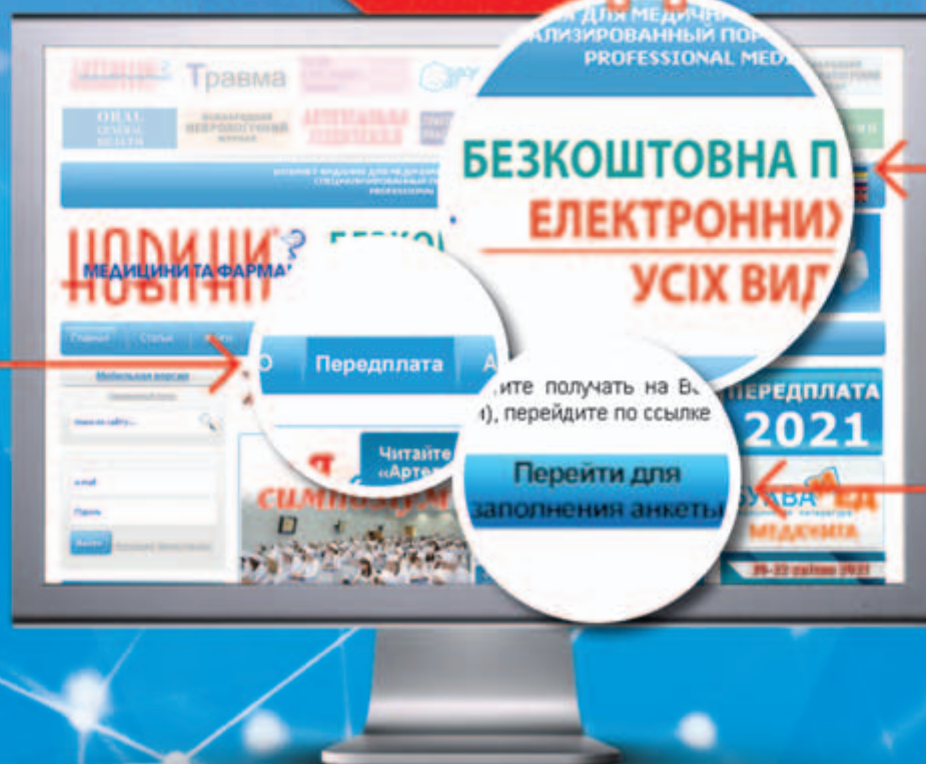
ШАНОВНИЙ ЧИТАЧУ!

ВД «ЗАСЛАВСЬКИЙ» ПРОПОНУЄ ВАМ

БЕЗКОШТОВНУ ПЕРЕДПЛАТУ НА ЕЛЕКТРОННІ ВЕРСІЇ ВСІХ НАШИХ ВИДАНЬ.

1

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



2

Натискаємо
кнопку
«Безкоштовна
передплата
на електронні
видання»

3

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

ПЕРЕДПЛАТА — 2022

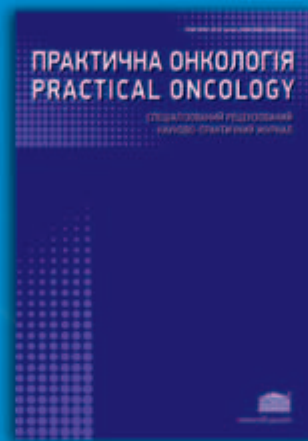
З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ
ПРО ПАЦІЄНТІВ

ZASLAVSKY
Publishing house



ПРОФЕСІЙНІ ВИДАННЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ

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



РЕДАКЦІЙНА ПЕРЕДПЛАТА НА ПЕРІОДИЧНІ ВИДАННЯ НА 2022 РІК

БЛАНК ЗАМОВЛЕННЯ І РАХУНОК-ФАКТУРА

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

Одержувач Адреса:
тел.:

Замовлення Без замовлення

Рахунок-фактура № 0000

від «___» _____ р.

№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Газета «Новини медицини та фармації» ☐	16 номерів	1680,00
Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації» на 2022 рік			
2	Гастроентерологія, Проктологія ☐	6 номерів	900,00
3	Кардіологія, Ревматологія ☐	6 номерів	900,00
4	Неврологія, Нейрохірургія, Психіатрія ☐	6 номерів	900,00
5	Оториноларингологія, Пульмонологія, Алергологія ☐	6 номерів	900,00
6	Репродуктологія, Акушерство, Гінекологія, Урологія ☐	6 номерів	900,00
Журнали			
7	Журнал «Oral and General Health» ☐	4 номери	600,00
8	Журнал «Актуальна інфектологія» ☐	6 номерів	900,00
9	Журнал «Артеріальна гіпертензія» ☐	6 номерів	900,00
10	Журнал «Архів офтальмології України» ☐	3 номери	450,00
11	Журнал «Біль, Суглоби, Хребет» ☐	4 номери	600,00
12	Журнал «Гастроентерологія» ☐	4 номери	600,00
13	Журнал для педіатрів «Здоров'я дитини» ☐	8 номерів	1200,00
14	Журнал «Медицина невідкладних станів» ☐	8 номерів	1200,00
15	«Міжнародний неврологічний журнал» ☐	8 номерів	1200,00
16	«Міжнародний ендокринологічний журнал» ☐	8 номерів	1200,00
17	Журнал «Нирки» ☐	4 номери	600,00
18	Журнал «Травма» ☐	6 номерів	900,00
19	Журнал «Практична онкологія» ☐	4 номери	600,00
Всього на суму:			Без ПДВ
Без ПДВ			Всього:

Виписав (ла):



Заславський О.Ю.

Новий
журнал
з проблем
стоматології
й комор-
бідних
станів

**ORAL
and
GENERAL
HEALTH**

Том 1, № 1, 2020

Кожному передплатнику друкованої версії газети на 2022 рік
ДАРУЄМО СЕРТИФІКАТ магазину «Буквамед» із 7% знижкою
і **ТРИ КНИГИ** на вибір із серії «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



Ми раді бачити вас серед передплатників
Видавничого дому «Заславський» у 2022 році.
Сподіваємося, що всі наші видання, які ви отримаєте,
будуть вам корисні й цікаві. Чекаємо на вас!

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

РІХАРД ФОН КРАФТ-ЕБІНГ І ЙОГО КЛАСИФІКАЦІЯ ПСИХІЧНИХ ХВОРОБ

Ріхард Фрідолін Йозеф барон Краффт фон Фестенберг ауф Фронберг, званий фон Ебінгом (кличте мене просто Ріхард фон Крафт-Ебінг, гут?), народився 14 серпня 1840 року в Мангаймі, Квадратештадте, де в центрі красується замок пфальцських курфюрстів, а весь центр паралельний та перпендикулярний стінам цього замку. Ріхард походив із родини потомствених юристів та держслужбовців.

У всякому разі дід за материнською лінією отримав прізвище «захисник проклятих», оскільки, бувало, захишав на суді тих, про кого й говорити в ті часи було якось не дуже пристойно — усіляких аморалів та збоченців. І міг дещо розповісти і про самих підзахисних, і про хід процесу під час сімейних посиденьок — що пізніше Ріхарду ще відгукнеться.

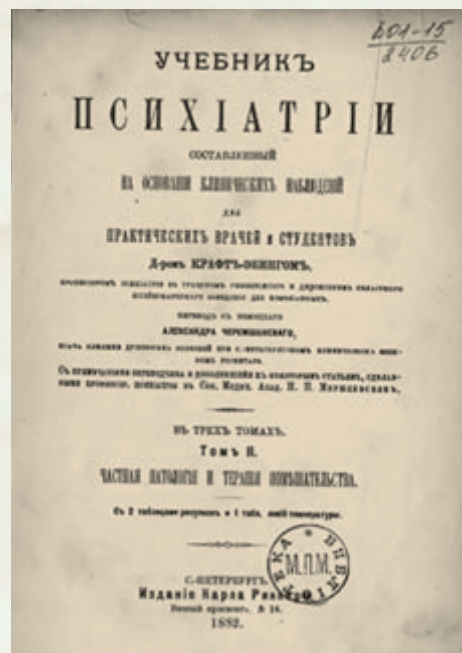
Уперше інтерес до психіатрії в Ріхарда виник під час навчання на медичному факультеті Гайдельберзького університету: лекції з цього предмету читав тоді мастодонт від психіатрії Йоханн Баптіст Фрідрейх. А пізніше, захворівши на тиф і відправившись для видужання в Цюрих, Крафт-Ебінг став відвідувати лекції в Цюрихському університеті, де в той час якраз ділився знаннями Вільгельм Грізінгер, — і просто закохався в психіатрію.

Свій докторський диплом Крафт-Ебінг захищає у 23 роки, у 1863-му, написавши дисертацію, присвячену маренням. Захищає і вирушає в мале європейське турне: Відень, Прага, Берлін. В університетах цих міст читають цікаві лекції, а в університетських клініках можна поповнити практичний досвід. Турне триває рік, і в 1864 році Ріхард влаштовується асистентом в Іллену (ну, ви пам'ятаєте про цей інкубатор німецьких психіатрів).

А за шість років, у 1870-му, почалася Франко-пруська війна. Безумовним шлягером знову став «Марш гренадерів Фрідріха II» (Fridericus Rex Grenadiermarsch): «Король Фрідріх, наш князь і господин, покликав своїх солдатів до зброї. Двісті батальйонів і тисяча ескадронів, і кожний гренадер отримує шістьдесят патронів». І якщо в Австро-прусько-італійській війні, що відгрімала чотирма роками раніше, Ріхарду брати участь не довелося, то цього разу захопило і його: він вступає на службу військовим лікарем.

Після війни Крафт-Ебінг на якийсь час осідає в Баден-Бадені, де займається приватною практикою та реабілітацією поранених, а також на запрошення читає лекції у Страсбурзькому університеті.

Лекції привертають увагу, і в 1863 р. Ріхарда запрошують в австрійський Грац: мовляв, у нас тут не тільки арсенал, у нас і університет є, і навіть університетська клініка! Причому кафедра психіатрії в університеті Граца вважалася в ті часи другою за рейтингом після кафедри у Віденському університеті — і Крафт-Ебінг погоджується.



Чверть століття очолює Крафт-Ебінг кафедру психіатрії в університеті Граца. А ще відразу ж після прибуття до цього славного міста його турботам доручають Фельдхоф, місцевий будинок для божевільних. Мало того, через два з невеликим десятки років Ріхард відкриває у передмісті приватний Штеєрмаркський притулок для божевільних.

Саме в роки завідування кафедрою психіатрії у Граці, узагальнюючи досвід спостереження за хворобами понад 20 тисяч (вдумайтесь в цю цифру!) пацієнтів, Крафт-Ебінг і пише свій знаменитий

Місто Мангайм (Німеччина)



«Підручник психіатрії», виданий уперше в 1879 році (його перекладали російською і надрукували в Санкт-Петербурзі вже в 1881 році), що пережив багато-багато перевидань. І не дивно: мало того, що це був на той час чи не найдокладніший підручник у галузі психіатрії, то він ще й написаний був шикарно, дуже художньо, так би мовити.

Подібно Шюле і цілком у дусі ідей Мореля, Крафт-Ебінг ділить усі психози на дві групи: психічні захворювання цілком розвинутого мозку і стан психічного недорозвинення, при цьому хвороби з печаткою виродження поміщає як у першу, так і в другу групу.

Класифікацію психічних захворювань Крафт-Ебінг пропонує свою, ще більш повну, ніж Шюле. Хоча якщо порівнювати із сучасною, вона здається вам ще досить лаконічною.

А. Психічні захворювання цілком розвинутого мозку.

І. Хвороби без очевидних патологоанатомічних змін — функціональні психози.

АА. Психоневрози, тобто захворювання нормально схильного та правильно розвинутого мозку.

1. Меланхолія, або похмуре божевілля, або невроз із психічною затримкою (Hemmungsneurose): а) меланхолія проста і б) меланхолія з отупінням.

2. Манія (невроз із психічним збудженням, Entladungsneurose): а) маніакальне збудження і б) шаленство.

3. Отупілість, або гостре виліковне недоумство (невроз із психічним виснаженням).

4. Чуттєве марення, або галюцинаторне божевілля (delirium hallucinatorium, Wahnsinn).



ББ. Психічні виродження (тобто захворювання мозку, хворобливо-схильного від народження або такого, що став схильним — інвалідним або недужим — протягом життя).

1. Конституційно-афективне, або резонуюче, божевілля (folie raisonnante).

2. Первинне божевілля (paranoia): а) природжена форма (paranoia originaria), б) набута або запізнювальна форма (paranoia tarda), у рамках останньої розрізняють типову форму з маренням переслідування та величі, сутяжне божевілля, релігійне божевілля та еротичне божевілля.



Перше видання «Сексуальної психопатії» (1886) Ріхарда фон Крафт-Ебінга

3. Періодичне божевілля.

4. Божевілля, що розвивається з конституційних невропсихозів: а) неврастеничне божевілля, б) епілептичне божевілля, в) істеричне божевілля і г) іпохондричне божевілля.

II. Хвороби з постійними патологоанатомічними змінами — органічні хвороби мозку з переважанням психічних розладів, органічні психози.

1. Гостре марення (у патологоанатомічній картині — трансудативна гіперемія з переходом в гострий дифузний періенцефаліт).

2. Хронічний параліч божевільних, або паралітичне недоумство (з дифузним хронічним періенцефаломегалією у патологоанатомічній картині).

3. Сифіліс головного мозку.

Додаток:

1. Алкоголізм хронічний.

2. Морфінізм.

Б. Стан психічного недорозвинення.

Ідіотизм (при поєднанні його з тілесними ознаками виродження — кретинізм): а) з переважанням розумового недорозвинення (природжене недоумство і безумство), б) з переважанням морального недорозвинення (природжене моральне божевілля).

www.dpmmax.livejournal.com



Місто Грац (Австрія)

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ в Україні

50 000 прим.

№ 2 (779) • 2022

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

www.mif-ua.com

СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



АКТУАЛЬНІ
ПИТАННЯ
СЕРЦЕВО-
СУДИННИХ
ХВОРОБ

у практиці

СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

У ПРОДАЖУ!
www.bookvamed.com.ua



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН²**



По 1 табл.
2 рази на день²

- Довготривала та короткочасна пам'ять¹
- Концентрація уваги та здатність до навчання²
- Підвищення контрольованості лікування¹
- Стала безпечність при тривалому застосуванні¹
- Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1, 2}

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

Прамістар. Прамірацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар, №1250 від 26.05.2020.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации, №1(525) -2015, стр. 3-5.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар, №1250 від 26.05.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: Космо С.п.А. Італія.

Адреса: Віа К. Коломбо 1, 20020, Лайнате, Італія.

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

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



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C. **Склад Респеро Миртолу:** 1 капсула містить 120 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртолу Форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендовано приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчочам'яної і сечочам'яної хвороби. **Виробник.** Г. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РП №4948/01/01, 4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте. Затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

та дози. Капсули Респеро Миртолу Форте рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчочам'яної і сечочам'яної хвороби. **Виробник.** Г. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РП №4948/01/01, 4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте. Затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis - results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinootologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаточентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x 4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом «гострий неускладнений синусит», з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 - до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнти в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня, або 300 мг ефірної олії щодня, або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів.

* У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі).

UA-RES-01-2021-V1 - Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА
СЬОГОДНІ

Затяжний субфебрилітет,

фебрильні лихоманки

та фебрильні атаки

неясного генезу:

новий підхід до діагностики

та лікування.

Частина 1. Клініка3

Тіотриазолін

у підвищенні ефективності

і безпеки комплексного лікування

COVID-196



НОВИНИ

Деменція:

чи можуть кишкові бактерії

відігравати певну роль? 11

Два нові генетичні фактори ризику

хвороби Альцгеймера 11

АКТУАЛЬНА
ТЕМА

Тромбоз глибоких вен

і легенева емболія:

схожі, але різні.

Специфічність проявів

при COVID-19 12

МЕДИЧНА
КНИГА

Рецензія на книгу

члена-кореспондента НАН

і академіка НАМН України

І.М. Трахтенберга

«Слово про alma mater,

її вихованців, учителів

і мудрих попередників» 15

ІСТОРІЯ
МЕДИЦИНИ

Медицина

Стародавнього Ізраїлю 16

ЗАТЯЖНИЙ СУБФЕБРИЛІТЕТ, ФЕБРИЛЬНІ ЛИХОМАНКИ ТА ФЕБРИЛЬНІ АТАКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗУ: НОВИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Частина 1. Клініка

МАРКОВ І.С.^{1,2}, МАРКОВ А.І.¹⁻³¹ Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна² Клініка Маркова, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ВСТУП

Одним із найбільш складних у діагностичному плані залишається питання походження таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет та фебрильна лихоманка. А коли немає діагнозу, то і лікування зазвичай залишається неефективним і не допомагає: численні і нерідко тривалі курси медикаментозної терапії не дають ні полегшення пацієнтові, ні задоволення лікарю. Точно як у прислів'ї «Собака гавкає, а караван іде». Нескінченні стопки аналізів, які складаються за багато років у товсті папки. Деякі з аналізів мають напрочуд дивний характер, нічого не додають до діагнозу захворювання, але коштують чималих грошей. Якось у клініку приїхав пацієнт із Одеси, зайшов до кабінету, дістав товстелезну папку з аналізами, поклав її на руку і, ніжно дивлячись на неї, як, напевно, мати дивиться на своє дитя, запитав: «Лікарю, як ви думаєте, що це таке?» Почувши відповідь, що це, мабуть, його аналізи, оксамитовим голосом промовив: «Ні, доктор, це «мерседес». І якщо навіть не новий, то у відмінному стані».

Поговоримо про ці температурні аномалії неясного генезу, діагностика та лікування яких за вартістю інколи дорівнює вартості шикарного автомобіля, але до сьогодні вони залишаються, як правило, у повсякденній практиці лікарів terra incognita клінічної медицини.

Спочатку про термінологію та клінічне тлумачення цих станів.

Під субфебрилітетом (лат. *sub* — під, трохи + *febris* — лихоманка) розуміють підвищення температури тіла в межах 37,0–37,9 °C постійно або частіше в певний час доби упродовж декількох тижнів, місяців і навіть довгих років. Саме тривалість зазвичай невмотивованого субфебрилітету, коли інші скарги у пацієнта практично відсутні, більше ніж 10–14 днів відрізняє його від короткочасної субфебрильної температури при гострих захворюваннях.

За інформацією з «Вікіпедії», до найбільш частих симптомів, які супроводжують субфебрилітет, відносять слабкість, сонливість, відсутність апетиту, тахікардію. Захворювання, що характеризуються субфебрилітетом, пропонують групувати таким чином.

1. Хронічні захворювання інфекційно-запального характеру: хронічний туберкульоз (насамперед позалегеневі форми: лімфовузлів, уrogenітальні, кісткові), токсоплазмоз, цитомегаловірусна, Епштейна — Барр і викликана вірусом простого герпесу інфекція, хронічний інфекційний мононуклеоз і багато інших системних інфекцій у хронічній формі.

2. Малосимптомні або асимптомні запальні вогнища хронічної бактеріальної інфекції: тонзилігенні, одонтогенні, ото-генні, локалізовані в носоглотці, бронхо-легеневі, ендокардіальні, урогенітальні (включаючи пієлонефрит), локалізовані в жовчному міхурі.

3. Хвороби, пов'язані з порушенням імунної відповіді і патоімунним компонентом: ревматизм, ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерева, хронічний гепатит, аутоімунні захворювання кишечника — неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, васкуліти, системні захворювання сполучної тканини та ін.

4. Неопластичні захворювання: лейкози, лімфогранулематоз і неходжкінські лімфоми, гепатома, аденокарцинома, при злоякісних новоутвореннях будь-якої не-встановленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

5. Захворювання незапального характеру: нейроциркуляторна дистонія; постінфекційний термоневроз, гіпоталамічний синдром із порушенням терморегуляції, гіпертиреоз, субфебрилітет неінфекційного походження при деяких захворюваннях внутрішніх органів: хронічних залізодефіцитних анеміях, B₁₂-дефіцитній анемії, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

6. Фізіологічний субфебрилітет: передменструальний, конституційний, у дітей грудного віку — у зв'язку з незрілістю центру терморегуляції, періодом дентації.

Педіатри схильні заспокоювати матерів грудних дітей і віком до 3–4 років тим, що субфебрилітет у їхніх дітей має «фізіологічний» характер у зв'язку з ще не усталеною терморегуляцією організму, із прорізуванням зубів (так званий період дентації) і взагалі «не має зв'язку з будь-якою патологією або хворобами». Для дорослих, коли пошуки причин субфебрилітету не дають бажаного результату і температура продовжує підвищуватися щодня, теж складена красива легенда про те, що причиною стійкої субфебрильної температури нез'ясованої етіології можуть бути психологічне і розумове перенапруження та стрес. Ну а хто ж сьогодні у своєму повсякденному житті не напружується або не потрапляє у стресову ситуацію? Тому і нічого не вдіяти: виходить, що субфебрилітет — це варіант норми. Не потрібно хвилюватися, метушитися, шукати причину, намагатися лікувати. Життя таке. Або «заспокоюють» пацієнта тим, що в більшості випадків затяжна субфебрильна температура відображає банальну вегетативну дисфункцію або постінфекційний термоневроз, який роз-

винувся після перенесеного інфекційного захворювання, або посилюється на загальний гіпоталамічний синдром, з яким нічого вдіяти не можна. А тому просто обличчя міряти, хай їй грець — сама мине.

Незважаючи на такий, здавалося б, значний перелік діагнозів, які можна було б встановити пацієнтам із затяжною субфебрильною температурою, кількість дітей і дорослих із затяжним субфебрилітетом неясного генезу як невирішеною діагностичною проблемою не зменшується, а, навпаки, залишається досить великою, займаючи далеко не останнє місце в щоденній терапевтичній та педіатричній практиці. У цьому глухому діагностичному куті пацієнтам часто призначають зовсім непотрібне їм лікування, яке не тільки не допомагає нормалізувати температуру, але і призводить до виражених побічних ефектів.

Під фебрильною лихоманкою розуміють клінічний синдром або лихоманку неясного генезу (ЛНГ), основною ознакою яких є температура на рівні зазвичай 38,5–40 °C і вище, яка не минає самостійно і утримується довше (більше 7–10 днів), ніж при звичайному інфекційному захворюванні. Причини її не вдається встановити, незважаючи на проведення загальноприйнятих у таких випадках лабораторних та інструментальних діагностичних досліджень.

За характером коливань добової температури виділяють такі типи фебрильних лихоманок:

➔ постійна лихоманка (febris continua) — тривале стійке підвищення температури тіла. Добові коливання не перевищують 1 °C;

➔ послаблююча, або ремітуюча, лихоманка (febris remittens) — значні добові коливання температури тіла в межах 1,5–2 °C, але при цьому температура не знижується до нормальних цифр;

➔ переміжна, або інтермітуюча, лихоманка (febris intermittens) — характеризується швидким значним підвищенням температури, яка тримається декілька годин, а потім змінюється швидким падінням до нормальних значень;

➔ виснажлива, або гектична, лихоманка (febris hectica) — добові коливання досягають 3–5 °C, при цьому підйоми температури зі швидким спадом можуть повторюватися кілька разів протягом доби;

➔ зворотна, або збочена, лихоманка (febris inversa) — для неї характерна зміна добового ритму з більш високими підйомами температури вранці;

➔ неправильна лихоманка (febris atypica) — для неї характерні коливання

температури протягом доби без певної закономірності із чергуванням різних типів лихоманки;

➔ поворотна лихоманка (febris recidivans) — характеризується чергуванням періодів підвищення температури з періодами нормальної температури, які тривають кілька діб;

➔ одноденна, або ефемерна, лихоманка (febris ephemera або febriculara) — підвищена температура тіла спостерігається протягом декількох годин і більше не повторюється. Зустрічається при легких інфекціях, перегріванні на сонці, після переливання крові, іноді після внутрішньовенного введення лікарських засобів.

До найбільш важливих причин класичної ЛНГ «Вікіпедія» відносить такі:

1) інфекції (чим довше зберігається ЛНГ, тим менше їх ймовірність) — частіше легеневої і позалегаєвої туберкульоз; абсцеси (внутрішньочеревні, піддіафрагмальні, паранефральні, органів малого таза), інфекційний ендокардит, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, черевний тиф і паратифи, хронічний простатит, системні грибкові інфекції; рідше зоонози (домінують хвороби мандрівників, особливо тропічні): малярія, бруцельоз, туляремія, орнітоз, рикетсіози (плямиста лихоманка, висипний тиф), Ку-лихоманка, лептоспіроз, ВІЛ-інфекція, ерліхіоз і анаплазмоз, хвороба котячої подрпини та ін.;

2) аутоімунні захворювання — системні захворювання сполучної тканини, хвороба Стілла, вузликовий періартеріїт, дерматоміозит, системний червоний вовчак; у літньому віці частіше гігантклітинний скроневий артеріїт, ревматична поліміалгія, ревматоїдний артрит та ін.;

3) злоякісні новоутворення — найбільш часто кровотворної та лімфатичної системи (лімфома Ходжкіна і неходжкінські лімфоми, лейкози і мієлодиспластичний синдром), світлоклітинний рак нирки, аденоми і рак печінки, рак підшлункової залози, рак товстого кишечника, первинні злоякісні пухлини головного мозку та ін.;

4) медикаментозні лихоманки, у тому числі і перш за все — на антибіотики, які може супроводжувати еритематозна, макулозна або макулопапулозна висипка, а також збільшення кількості еозинофілів у крові; характер температурної кривої не є суттєвим, зате часто присутня відносна брадикардія;

5) інші — цироз і алкогольний гепатит, рецидивна тромбоемболія легеневої артерії (без тяжких клінічних проявів), неспецифічні захворювання кишечника (особливо хвороба Крона).

Характеристика лихоманки зазвичай не має великого значення у диференціальній діагностиці. В етіологічному плані близько 25 % випадків ЛНГ пов'язують з пухлинами і системними захворюваннями, ще 25 % — з різними причинами. Близько 50 % випадків, як правило, так і залишаються неверифікованими, нерідко навіть після патогістологічного дослідження.

У 1984–1988 рр. під час тривалого зарубіжного відрядження в Монголію старшому співавтору цієї статті довелося проводити диференціальну діагностику ЛНГ, із затяжними формами якої до інфекційного відділення Центральної районської лікарні направляли чималу кількість хворих дітей та дорослих. Уперше на території МНР серед радянських спеціалістів були верифіковані такі природно-вогнищеві зоонозні інфекції, як генералізована септична (тифоїдна) форма ерсініозу, у потужне природне вогнище якого потрапили радянські спеціалісти та члени їхніх родин, а також лихоманка Ку та після 40 років відсутності — кліщовий висипний тиф [1].

І, нарешті, про фебрильну атаку (ФА). Клінічні спостереження 2009–2020 рр. за

пацієнтами, у яких лихоманка досягала високих цифр, дозволили нам сформулювати новий, раніше невідомий клінічний термін [2]. Під фебрильною атакою розуміли раптово температуру токсичного походження з несподіваним швидким і зазвичай нетривалим (від декількох годин до 5–7 днів) її підвищенням від 38 до 40 °C і більше у зовні клінічно здорової дитини або дорослого, яка залишалася майже моносимптомною (без розвитку локальних ознак запального процесу). ФА, як правило, з'являється без провісників і досить швидко минає незалежно від призначеного лікування, без небажаних видимих клінічних наслідків. Протягом такої температури можна було б сказати, що вона проходить без оголошення війни та йде без оголошення капітуляції. Температура при ФА перебігає, як правило, абсолютно незалежно від зусиль батьків і лікарів: зазвичай погано піддається дії жарознижувальних препаратів, рідко реагує на призначення антибіотиків і часто швидко знижується після проведення дезінтоксикаційної терапії.

Упродовж 2009–2020 років під нашим наглядом знаходилися більше ніж 5 тисяч пацієнтів з діагнозом «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ), що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу [2]. Діагностичний термін «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» та інші дотичні до цього діагнозу нові терміни, включаючи фебрильну атаку, почали використовувати з лютого 2009 р., коли вперше був встановлений цей діагноз [3]. Але остаточно їх розуміння, тлумачення та формулювання відбувалося упродовж усього періоду спостережень. До групи статистичної обробки результатів спостереження за методом випадкової вибірки були включені 4500 імунокомпетентних (за ознакою відсутності ВІЛ/СНІДу) осіб із СХБІ, про яких уперше було повідомлено у лютому 2021 року [4]. Матеріалами дванадцятирічних спостережень було доведено, що у звичайній клінічній практиці хворі на СХБІ проходять під загальною діагностикою «синдром хронічної втоми» (СХВ). Дітей від грудного віку до 14 років було 2160/4500 (48 %), дорослих (до 80 років) — 2340/4500 (52 %). Серед дорослих чоловіків було 1287/2340 (55 %), жінок — 1053/2340 (45 %). З попередньо встановленим діагнозом СХВ до клініки звернулися майже третина дорослих, яким після обстеження у клініці він був змінений на СХБІ. Дітям майже у всіх випадках діагноз СХБІ був первинно встановлений при огляді та обстеженні у клініці, що пояснює дуже малий статистичний відсоток реєстрації СХВ у дітей, який зазвичай маскується під іншими діагнозами.

Одним з типових проявів СХБІ, що часто домінував у клінічній картині захворювання, було порушення температурного гомеостазу організму: від затяжного моносимптомного субфебрилітету до виснажливих довготривалих фебрильних лихоманок. Порушення температурного режиму на рівні субфебрилітету було виявлено більше ніж у половині дітей та у двох третин дорослих хворих на СХБІ (серед дорослих — 1778/2340, або 76 %, дітей шкільного віку — 565/870, або 65 %, дітей віком від 3 до 7 років — 398/750, або 53 %, перших 3 років життя — 243/540, або 45 %).

У деяких випадках (у 70/2340 дорослих, або 3 %, та 25/2160 дітей, або 1,1 %, сумарно — у 95/4500, або 2,1 % випадків захворювання на СХБІ) фебрильна лихоманка на рівні 38–40 °C і вище безперервно щоденно трималася упродовж від 1 до 3 місяців (в окремих непоодиноких випадках — декілька років). Фебрильну атаку спостерігали у 562/2340 (24 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третині дітей: віком до 3 років — у 205/540, або 38 %, дошкільного віку — у 263/750,

або 35 %, та шкільного віку — у 253/870, або 29 % [4]. Нерідко (від 17 до 23 % випадків) фебрильні атаки поєднувалися із затяжним субфебрилітетом

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У цьому повідомленні ми проаналізуємо клінічний стан та результати лабораторних досліджень 3999 хворих із порушеннями температурного режиму. У тому числі 2047/3999 (51,2 %) дорослих, а саме 1578/2047 (77,1 %) — із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) — з фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) — із фебрильними атаками. При цьому у 363/2047 (17,7 %) випадків в одного пацієнта були зареєстровані і ФА, і затяжний субфебрилітет. Під наглядом також перебували 1952/3999 (48,8 %) дитини від грудного віку до 14 років, у тому числі із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %) та з ФА — 721/1952 (36,9 %). Дітей віком до 3 років із затяжним субфебрилітетом було 243/1952 (12,4 %), із фебрильними атаками — 205/1952 (10,5 %), віком від 3 до 7 років — відповідно 398/1952 (20,4 %) та 263/1952 (13,5 %), віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %) та 253/1952 (12,96 %). Ще 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %) страждали на фебрильну лихоманку на рівні 38–40 °C і вище. Майже у чверті випадків (у 450/1952, або 23,0 %) у дітей були одночасно присутні і ФА, і затяжний субфебрилітет. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих до звернення в клініку залишався невизначеним.

Усі пацієнти були обстежені бактеріологічно культуральним методом з використанням відповідних живильних середовищ. Бактеріологічне підтвердження діагнозу нефродисбактеріозу та відповідно діагнозу СХБІ у плановому порядку виконували шляхом посіву ранкової теплої сечі тричі (три дні поспіль), що зазвичай проводили у домашніх умовах з використанням відповідних приладів Diaslide® DS-101 та DS-105 (Novamed, Ізраїль) з нанесеними на них живильними середовищами — агар CLED, агар Мак-Конкі та хромогенний агар UriSelect. У випадках появи росту культури мікроорганізмів їх пересівали у чашки Петрі з такими живильними середовищами, як м'ясопептонний агар з додаванням 5 % крові, середовище Ендо, агар Сабуро, агар Мюллера — Хінтона (для ідентифікації бактерій роду *Pseudomonas*) і деякі інші, та продовжували стандартну процедуру ідентифікації виділених культур. Сечу для бактеріологічного дослідження отримували природним шляхом без використання інвазивного методу катетеризації сечового міхура. У всіх випадках робили також баквисіви сечі та мазків з носа і горла, за клінічними показаннями — зі шкіри, кон'юнктиви, ясен, уретри, цервікального каналу, піхви, секрету простати, еякуляту, виділень з рани та з нориць.

Токсикологічне дослідження крові проводили методом комплексної токсикометрії з використанням діагностичної системи «Токсикон» [5] на базі Міського опікового центру (Київська міська клінічна лікарня № 2, Україна) та дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» (Київ, Україна). Упродовж 2012–2020 рр. токсикологічне обстеження було проведене більше ніж 2 тисячам хворих на СХБІ, у тому числі — із порушеннями температурного режиму. До групи статистичної обробки результатів за методом випадкової вибірки були включені 818 хворих (дітей віком від 3 до 14 років — 96, або 11,7 %, дорослих — 722, або 88,3 %). Вивчали параметри токсемії з визначенням характеристик токсичних протеомів. Окремо розглядали цитолітичну та аутоімунну активність токсич-

них протеомів, а також залежно від клінічно домінуючого токсичного впливу на органи і системи та залежно від домінуючого етіологічного збудника, а саме ентєрококів, кишкової палички, стафілококів та клебсіел [6]. Для описової статистики кількісних показників використовували середнє арифметичне (М) і стандартне відхилення (SD). Розподіл якісних ознак наведений у відсотках. Для порівняння показників між групами використовували T-test і дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння розподілів якісних ознак використовували критерій хі-квадрат. Програмний продукт для статистичного аналізу — STATA 12. Консультативна допомога з формування первинної бази даних і статистичного аналізу отримана на кафедрі медичної статистики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна, доцент О.Б. Тонковід).

Також робили загальноклінічні обстеження, які включали загальні аналізи крові, сечі, калу та ін., за клінічними показаннями — біохімічне обстеження (біохімічний аналізатор Beckman Coulter AU480, США): печінкові та ниркові проби, білкові фракції та ревмопроби, глюкоза та глікований гемоглобін, обмін ліпідів, вітамінів, мікроелементів та ін. Майже усім пацієнтам у плані диференціальної діагностики проводили ІФА та ПЛР-дослідження (у режимі real-time) на віруси герпесу (HSV 1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), за клінічними та епідеміологічними показаннями — на борелії, ВІЛ, інші вірусні та бактеріальні інфекції. Практично всім пацієнтам проводили обстеження імунного статусу з визначенням: клітинної ланки методом проточної цитометрії з імунофенотипуванням клітин периферійної крові (проточний цитофлуориметр CytoFLEX, Beckman Coulter, США), імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, систем комплементу C3 та C4, фагоцитозу та циркулюючих імунних комплексів. За клінічними показаннями додатково — маркери аутоімунних захворювань, аутоімунних гепатитів, алергії (загальний та специфічні IgE), онкомаркери, гормони (насамперед щитоподібної залози), мікроскопічне дослідження урогенітальних мазків, соку простати, мокротиння, виділень з носа. За клінічними показаннями пацієнти проходили інструментальне обстеження: УЗД, рентгенологічне, МРТ та/або КТ, ЕКГ, ЕЕГ та ін.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на десятки діагнозів та захворювань, з якими можна було би пов'язати виникнення у 1578/2047 (77,1 %) дорослих та у 1206/1952 (61,8 %) дітей, у тому числі віком до 3 років — 243/1952 (12,4 %), віком від 3 до 7 років — 398/1952 (20,4 %) та віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %), затяжного щоденного субфебрилітету, що чергувався зазвичай з періодами тимчасової нормалізації температури (частіше перед сном та зранку), етіологічне походження та діагноз цього патологічного стану залишалися невизначеними. При цьому тільки 145/1206 (12,0 %) дітей та 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет. Інші 1061/1206 (88 %) дитина та 1281/1578 (81,2 %) дорослий хворий тривалий час зазвичай неодноразово зверталися на амбулаторний прийом у поліклініку та навіть проходили обстеження в умовах стаціонару (табл. 1).

Як видно із табл. 1, більше ніж половину дітей (608, або 50,4 %) обстежували та лікували у зв'язку із субфебрильною температурою упродовж 1–3 років, а 162 (13,3 %) та 53 (4,4 %) дитини — до 7 та 15 років відповідно. Ще більш сумно виглядала ця «субфебрильна» картина по-невір'янь серед дорослих: мандри в часі цих хворих у пошуках «свого» діагнозу

тривали більше ніж у половині випадків (50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнта — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років. Загалом майже у 2/3 дітей та дорослих (1802/2784, або 64,7 %) лікування від захворювання із невстановленим діагнозом тривало упродовж 1–15 років. Абсолютні «рекордсмени» (46/1578, або 2,9 % дорослих) присвятили пошуку відповіді на запитання про походження субфебрильної температури відповідно більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Але дарма: субфебрилітет майже не реагував на численні курси лікування, що призначалось за формальними приводами, часом притягнутими за вуха. Наприклад, неодноразово лікували гельмінтози, хоча позитивні титри антитіл були в межах неспецифічної або хибнопозитивної серологічної відповіді. Лікували «хронічний інфекційний мононуклеоз», хоча ще у 2002 році ми звертали увагу на те, що існує хронічна EBV-інфекція з різними рівнями реплікативної активності збудника, яка в імунокомпетентних осіб майже не потребує лікування. А такого діагнозу, як «хронічний інфекційний мононуклеоз», взагалі не існує [7]. Інфекційний мононуклеоз, так само, як, наприклад, вітрянка, закінчується одужанням і не має хронічних форм, назавжди залишаючи по собі вірус-збудник в організмі людини, яка перехворіла.

Багатьом пацієнтам призначали численні та довготривалі курси лікування, включаючи антибіотики, з приводу «хронічного токсоплазмозу». Хоча ще у 2001 році ми наголошували, що в імунокомпетентних осіб такого діагнозу взагалі не існує [8]. За наступні 20 років, що минули з тієї пори, при обстеженні більше ніж 10 тисяч імунокомпетентних дітей та дорослих із позитивними ІФА-тестами на токсоплазмоз нами не було діагностовано або підтверджено жодного випадку хронічного перебігу цієї інфекції. У маленьких дітей без явних ознак ГРВІ субфебрильну температуру часто пояснювали терміном «дентація», до чого 20–25 років тому вимушено вдавалися і ми, не в змозі дати точне етіологічне тлумачення такого стану дитини. Хоча формально відповідно до МКХ-10 дентація (код K00) — це порушення розвитку і прорізування зубів, а температура, якщо і могла підвищуватися, то при синдромі прорізування зубів (код K00.7).

Ще лікували «поганий» або «дуже поганий» імунітет багаторазовим введенням різних імуноглобулінів, наполегливо проводили імуномодуляцію та імунокорекцію, призначали противірусні та заспокійливі препарати, неодноразові курси антибіотиків, харчові добавки, вітаміни, проводили «очищення» крові та/або плазми, ультрафіолетове або лазерне опромінювання крові, після яких зазвичай ставало не ліпше, а навіть гірше. Усе було марно — недужі залишалися недужими. Ці хворі нагадували недоглянуту дитину із сімома няньками (ту, що без ока): кожен фахівець симптоматично лікував свій діагноз, але загальний стан хворого, на жаль, після цього майже не поліпшувався. Багато хворих присвячували роки життя та витрачали останні сили, яких і так було обмаль, на пошуки свого правильного діагнозу та свого лікаря. Як казав один наш пацієнт (Саша, 33 роки) із субфебрилітетом невстановленого генезу: «Лікарю, я всім набрид з своїми скаргами та за два довгих роки у пошуках діагнозу обійшов у Києві майже всіх лікарів, багатьох — по декілька разів». Потім на мить замислився і сумно додав: «Ні, мабуть, помилився: я ще не був у патологоанатома». Такий гіркий гумор.

Впертий зяятий субфебрилітет викликав навіть більше, ніж фізичні страждання, постійну психологічну втому: у зв'язку з невстановленою причиною його

Таблиця 1. Тривалість зятого субфебрилітету у 2784 хворих (дітей — 1206, дорослих — 1578) на попередніх етапах обстеження та лікування

Пацієнти	Тривалість зятого субфебрилітету, n (%)						
	До 3 місяців	4–6 місяців	7–12 місяців	1–3 роки	4–7 років	8–15 років	16–20 років
Діти (n = 1206)	37 (3,1)	105 (8,7)	241 (20)	608 (50,4)	162 (13,3)	53 (4,4)	–
Дорослі (n = 1578)	140 (8,9)	115 (7,3)	221 (14,0)	467 (29,6)	331 (21)	181 (11,5)	77 (4,9)
Усього (n = 2784)	177 (6,4)	220 (7,9)	462 (16,6)	1075 (38,6)	493 (17,7)	234 (8,4)	77 (2,8)

походження він сам по собі призводив особливо вразливих пацієнтів до повної знемоги, примушуючи їх кожну годину знову і знову хпатися за термометр. Намагання лікаря, збентеженого відсутністю вагомих причин для виникнення субфебрилітету, пояснити температуру загальними фразами про «порушення в центрі терморегуляції у головному мозку» або «термоневроз» зазвичай не викликало у пацієнтів довіри і змушувало їх шукати іншу, більш правдоподібну причину цього стану. Багатьом пацієнтам як причину виникнення субфебрилітету називали наявність у них хронічного тонзиліту. Дуже часто, особливо після виділення у них із горла золотистого стафілококу (*St. aureus*) та повної неефективності його лікування антибіотиками, з метою позбутися підвищеної температури рекомендували видалення мигдаликів, «бо іншого шляху немає». Та дарма: геть не потрібна у цих випадках тонзилектомія у зв'язку із зятим субфебрилітетом, з усіма можливими небажаними наслідками хірургічного втручання, була проведена 93/1578 (5,9 %) дорослим та 45/1206 (3,7 %) дітям переважно шкільного віку. Та зі зрозумілих причин це майже не мало позитивного клінічного впливу на температуру, яка зберігалася після операції у 89/93 (95,7 %) дорослих та у 42/45 (93,3 %) дітей.

Але існував, на жаль, і більш агресивний варіант порушення температури з короткочасною лихоманкою, який ми спостерігали у 1120/3999, або 28 % пацієнтів, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1578, або 36,9 %), а саме: віком до 3 років — у 205/1578 (10,5 %), дошкільного віку — у 263/1578 (13,5 %) та шкільного віку — у 253/1578 (12,9 %), і називали фебрильною атакою. У цих випадках, які ми у 1,8 рази частіше спостерігали у дітей, ніж у дорослих, як говорять, «на рівному місці», без усяких попереджень та повідомлень від зовнішнього здорового організму, температура критично швидко сягала зазвичай 39–40 °C або навіть вище. ФА у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже в третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 % випадків, — до 5–7 діб. Підвищення температури при ФА, особливо упродовж усього декількох годин, нагадувало відому із літератури одноденну, або ефемерну, лихоманку (*febris ephemera*, або *febriculata*), тому що також не мала видимих причин, була клінічно майже моносимптомною і часто зникала раніше, ніж встигала викликати паніку. Тільки інколи дорослі пацієнти відмічали нетривалий супутній головний біль, невеликий озноб, відчуття жару, біль у м'язах. Діти могли геть не помічати високу температуру, продовжуючи свої дитячі ігри. Але на відміну від ефемерної лихоманки у 848/1120 (75,7 %) осіб вона поверталася, повторюючись по декілька разів через різні інтервали часу. Більше того, майже у чверті випадків у дітей (у 450/1578, або 23,0 %) та у 363/2047 (17,7 %) дорослих ФА були одночасно наявні разом із зятим субфебрилітетом. Добре відомі фебрильні судоми, що зазвичай нерідко з'являються у малих дітей

на висоті лихоманки, під час ФА відмічені дуже рідко: лише у 4/205 (1,9 %) дітей віком до 3 років.

У 70/2047 (3,4 %) дорослих та 25/1578 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %), сумарно — у 95/3999 (2,37 %) пацієнтів порушення температури мало перебіг фебрильної лихоманки на рівні 38–40 °C і вище, яку зазвичай діагностично визначали пацієнтам як лихоманку неясного генезу. Тривалість лихоманки у більшості випадків (70/95, або 73,7 %) становила: від 1 до 3 місяців — у 11/95 (11,6 %) пацієнтів, від 4 до 6 — у 19/95 (20,0 %) та від 7 до 12 місяців — ще у 40/95 (42,1 %). Але більше ніж у чверті випадків (25/95, або 26,3 %) така виснажлива щоденна температура трималася більше ніж 1 рік: від 1 до 3 років — у 16/95 (16,8 %) хворих, від 4 до 7 років — у 7/95 (7,4 %) та ще у 2/95 (2,1 %) — аж 9 та 10 років. Трималася, незважаючи на нескінченні обстеження та множинні курси лікування, що проводилися упродовж усього періоду захворювання.

Тип лихоманки у хворих, що знаходилися під наглядом, був різним, але значно переважала переміжна лихоманка інтермітуючого характеру (*febris intermittens*) зі зниженням протягом доби температури до норми і новим підвищенням — у 67/95 (70,5 %) випадків. Ще у 18/95 (18,9 %) хворих лихоманка мала ремітуючий, або послаблюючий, характер (*febris remittens*) із добовою зміною у межах 1 °C, яка, однак, не знижувалася до норми. Інші типи лихоманки, які зустрічалися у 10/95 (10,6 %) випадків, мали поодинокий характер: постійна лихоманка (*febris continua*) — у 2/95 (2,1 %) пацієнтів, гектична лихоманка (*febris hectica*) — у 3/95 (3,2 %), поворотна лихоманка (*febris recurrens*) — у 4/95 (4,2 %) та зворотна, або збочена, лихоманка (*febris inversa*) — у 1/95 (1,1 %). Фебрильні лихоманки у хворих зазвичай погано піддавалися впливу жарознижуючих препаратів та майже не реагували на застосування антибіотиків, що і зрозуміло — бо вони переважно мали не запальний, а токсичний характер [6]. Довготривалі ЛНГ призводили до значного фізичного та емоційного виснаження та вже потребували виключення онкологічних, автоімунних та системних захворювань, ВІЛ/СНІДу та інших прогностично небезпечних діагнозів.

У цьому тяжкому стані більше ніж половина дорослих пацієнтів (1105/2047, або 54 %) починали швидко втрачати вагу, при цьому маса тіла могла зменшуватися за короткий термін, упродовж 2–3 місяців, від 4–5 до, інколи, 15–20 кг. Зрозуміло, що коли таке швидке схуднення додатково поєднувалося ще із субфебрилітетом чи, більше того, з фебрильною лихоманкою та загальним знесиленням, це не додавало пацієнтам наснаги і у них, відповідно, з'являлися різноманітні фобії, насамперед локально невизначеного онкологічного захворювання та страх смерті. Це тільки підсилювалося відсутністю будь-якого більш-менш зрозумілого діагнозу, який би пояснював людині походження та причини її жахливого фізичного та психічного стану.

Ну що, ви трохи втомилась? То зробимо перерву, та вже у наступному повідомленні 2 почнеться найцікавіше.

ВИСНОВКИ

1. Серед 3999 хворих (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей від грудного віку до 14 років — 1952/3999, або 48,8 %), які упродовж 2009–2020 років знаходилися під нашим наглядом із підвищеною температурою невстановленого походження, переважали пацієнти із зятим субфебрилітетом (дорослих — 1578/2047, або 77,1 %, дітей — 1206/1578, або 61,8 %), фебрильними атаками (дорослих було 399/2047, або 19,5 %, дітей — 721/1578, або 36,9 %) та із фебрильною лихоманкою, або лихоманкою неясного генезу (дорослих було 70/2047, або 3,4 %, дітей переважно шкільного віку — 25/1578, або 1,3 %). При цьому у 363/2047 (17,7 %) дорослих та майже у чверті випадків у дітей (у 450/1578, або 23,0 %) у різні періоди часу по черзі реєстрували і ФА, і зяятий субфебрилітет.

2. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках зятого субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих із звернення в клініку залишався невизначеним. Серед 2784/3999 (69,6 %) хворих із зятим субфебрилітетом, що знаходилися під нашим наглядом, більше половини дітей (608/1206, або 50,4 %) обстежували та лікували із цього приводу упродовж 1–3 років, ще 162/1206 (13,3 %) та 53/1206 (4,4 %) дитини — до 7 та до 15 років відповідно, і тільки 1/3 дітей (383/1206, або 31,8 %) хворіла без діагнозу до 1 року, серед яких 145/1206 (12,0 %) дітей звернулися до нашої клініки уперше.

3. Серед дорослих хворих мандри в часі із зятим субфебрилітетом у пошуках «свого» діагнозу тривали більше ніж у половині випадків (798/1578, або 50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнта — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років та у 46/1578 (2,9 %) — більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Тільки 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на зяятий субфебрилітет.

4. У 1120/3999, або 28 % випадків, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1578, або 36,9 %) виникали, зазвичай неодноразово, фебрильні атаки — раптова або несподівана лихоманка, майже моносимптомна (без розвитку локальних ознак запального процесу або вірусної інфекції), яка виникала у зовні клінічно здорової дитини або дорослого та критично швидко сягала близько 39–40 °C або навіть вище. Така температура, яку називали ФА, у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже у третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 %, — до 5–7 діб.

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

Список літератури
знаходиться в редакції ■

ТІОТРИАЗОЛІН У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ COVID-19



КРИВЕНКО В.І.¹



КОЛЕСНИК М.Ю.¹



БЕЛЕНІЧЕВ І.Ф.^{1,2}



КУЧЕРЕНКО А.І.^{1,2}



МАЗУР І.А.²



ЯДЛОВСЬКИЙ О.Є.³



ПАВЛОВ С.В.¹

¹ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

³ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, Україна

Незважаючи на впровадження військового стану в Україні з 24.02.2022 р. у зв'язку зі вторгненням в Україну російських військ, боротьба з хворобою COVID-19 та постковідним синдромом залишається важливою і складною проблемою як для медиків, так і для фармацевтів, тому і на сьогодні є актуальними розробка та впровадження в клініку нових методів та засобів для лікування COVID-19 та постковідного синдрому. Встановлено, що більшість людей, які хворіють на COVID-19, повністю одужують протягом кількох тижнів. Але деякі люди, навіть ті, у яких був легкий перебіг захворювання, можуть продовжувати відчувати певні симптоми після первинного одужання і мати ускладнення після COVID-19 (1, 2).

На сьогодні лікарі-клініцисти перебіг хвороби COVID-19 поділяють на три фази.

Перша фаза характеризується швидкою реплікацією вірусу, а симптоми викликані прямою цитотоксичною дією; фаза триває 7–8 днів, супроводжується легкими і час-то неспецифічними симптомами, такими як лихоманка, нездужання, міалгія, головний біль, сухий кашель, почервоніння кон'юнктиви, біль у животі та діарея.

Друга фаза — гостра, або фаза пневмонії, зазвичай настає через 7–8 днів з моменту появи симптомів і характеризується високою температурою, кашлем і задишкою, які потребують ретельного спостереження та лікування. На цьому етапі у пацієнтів розвивається явна вірусна пневмонія; при візуалізації на КТ виявляються двосторонні інфільтрати або феномен «матового скла», ретенційні та тракційні бронхоектази, а в аналізах крові — лімфоцитопенія та підвищені рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ) та С-реактивного білка. За даними досліджень, проведених за час пандемії, показники функції легень були знижені у 53 % пацієнтів, що свідчило про стійке порушення легеневої тканини.

Під час моніторингового дослідження за участю пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-1, було показано, що порушення дифузії легень зберігалися приблизно в однієї третини хворих. Гістопатологічні зміни, що посилюються, аналогічні картині при SARS-CoV-1, спостерігалися і при пневмоніях, зумовлених COVID-19, з внутрішньоальвеолярним та інтерстиціальним відкладенням фібрину та хронічними запальними інфільтратами через кілька тижнів після початку захворювання. У пацієнтів розвивається імунна дисфункція, і за її надмірної активації виникає фаза ускладнень — третя фаза.

Третя фаза, яку переживає менша частина пацієнтів з COVID-19, характеризується позалегеновим системним гіперза-

пальним синдромом, який також називають «цитокіновий шторм» через надмірну реакцію імунної системи з надмірним виробленням прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення [1–8].

На жаль, на сьогодні не існує високоєфективних та безпечних лікарських засобів для комплексного лікування інфекції COVID-19, а також її наслідків. Зараз для терапії використовують наступні групи препаратів.

Противірусні препарати. У комплексному лікуванні COVID-19 основну роль відіграють противірусні препарати, що отримали позитивну оцінку при клінічному застосуванні в умовах пандемії: ремдесивір, лопінавір, ритонавір, галідезивір, арбідол (уміфеновір), хлорохін, гідроксихлорохін, рибавірин, фавіпіравір, озельтамівір, дарунавір. Однак при призначенні цих засобів, особливо літнім пацієнтам, виявляються численні серйозні побічні реакції — кардіотоксичність (іноді з летальним наслідком), нейротоксичність, гепатотоксичність, алергічні реакції, що потребує додаткового медикаментозного лікування.

У даний час також проводяться доклінічні випробування нових противірусних засобів для лікування COVID-19 із числа нових молекул з різним первинним фармакологічним ефектом: потенційні інгібітори протеаз, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), інгібітори інтегрази, протеасомні інгібітори, інгібітори білка злиття [1, 17, 18].

Блокатори IL-6. Доказова база щодо засобів лікування COVID-19 швидко розширюється, і вже є засоби з підтвердженою ефективністю. Для обґрунтування практичних рішень проводиться велика кількість рандомізованих випробувань низки препаратів. Отримано нові дані, а також рекомендації щодо блокування рецепторів до інтерлейкіну (IL)-6, включаючи тоцилізумаб та сарилумаб у пацієнтів з тяжким або вкрай тяжким

перебігом COVID-19. Тоцилізумаб та сарилумаб є препаратами моноклональних антитіл, які схвалені для використання при ревматоїдному артриті. Вони є антагоністами мембранозв'язаних та розчинних форм рецептора до IL-6 (IL-6R/sIL-6R). Тоцилізумаб дозволено використовувати для внутрішньовенного введення при ревматоїдному артриті, тоді як сарилумаб — для підшкірного введення, хоча для лікування COVID-19 вивчалася внутрішньовенна застосування обох препаратів. На підставі досліджень, присвячених ревматоїдному артриті, вважають, що при COVID-19 обидва препарати у вивчених дозах дозволять забезпечити дуже високе зв'язування з рецепторами. У даний час інгібітори IL-6 перепрофілюють з точки зору їх показань, але не основного механізму, який зумовлює фармацевтичні ефекти. Ефективність при COVID-19 більше залежить від важливості сигнального шляху, опосередкованого IL-6, у патофізіологічному каскаді захворювання, ніж від досягнення цільової концентрації препарату при введенні дози, що використовується [5–10, 33–35]. Анакінра та рецептор-антагоніст IL-1 (РАІЛ) — рекомбінантні антагоністи рецептора IL-1 або IL-1β (залежно від дози). IL-1 — ще один важливий цитокін, що бере участь у «цитокіновому штормі». Деякі дослідження показали, що вірус COVID-19 викликає піроптоз — форму програмованої смерті клітин при масовому вивільненні IL-1β. У деяких звітах про клінічні випадки задокументовано ефективність цього препарату при помірній/тяжкій пневмонії COVID-19. Більше того, ретроспективне нерандомізоване когортне дослідження з невеликою вибіркою на популяції пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 показало ефективність анакінри у покращенні дихальної функції та зниженні 21-денної смертності. З огляду на обнадійливі результати цих попередніх до-

сліджень разом із механізмом дії препарату та його високим профілем безпеки анакінра або РАІЛ теоретично можуть бути надзвичайно корисними у боротьбі із захворюванням COVID-19 [8, 27, 29]. Проводяться доклінічні дослідження інтраназальної форми РАІЛ. Доклінічними дослідженнями показано, що РАІЛ гальмує апоптоз, підвищує експресію білків теплового шоку 70 кДа [29]. Таким чином, очевидно є терапевтична перспективність цього препарату в лікуванні COVID-19.

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

У комплексному лікуванні COVID-19 застосовуються імуномодулятори. На сьогодні задіяні кілька груп імуномодуляторів:

I. Препарати бактеріального походження: лізати мікроорганізмів — бронхо-ваксом, бронхо-мунал, рибомуніл, імуновак-ВП-4 (вакцина полікомпонентна), ісміджен, біостим, ІРС-19, імудон, рузам, флонівін-БС тощо; синтетичні препарати — лікопід.

II. Препарати рослинного походження: елеутерокок, китайський лимонник, женьшень, глід, левзея, ехінацея, імунал.

III. Мед і продукти бджільництва: прополіс, маточне молочко.

IV. Гормони, цитокіни і медіатори:

1. Препарати тимуса: природного походження — тактивін, тималін, тимотропін; синтетичні препарати — тимоген, імунофан.

2. Препарати кісткового мозку: природного походження — мієлопід; синтетичні препарати — сераміл.

3. Інтерферони: природного походження — інтерферон лейкоцитарний, лейкоінтерферон; рекомбінантні препарати — реалдерон, реаферон, інтрон А, віферон тощо.

4. Індуктори вироблення інтерферону: природного походження — саврац, рогасин, мегасин, кагоцел, гозалідон, рідостин, ларіфан; синтетичні препарати — циклоферон, аміксин, полудан, полігудацил, ампліген.

5. Інтерлейкіни: беталейкін, ронколейкін.

6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальні колонієстимулюючі фактори: лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарний трансфер-фактор.

7. Фактор некрозу пухлини α (у рамках мультидисциплінарної програми реабілітації пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19).

V. Похідні поліетиленпіперазину: поліоксидоній (азоксимеру бромід).

VI. Препарати, що містять нуклеїнові кислоти: природного походження — нуклеїнат натрію, зимозан; синтетичні препарати — метилурацил, пентоксил.

VII. Сульфонопіримідинові похідні: діуцифон.

VIII. Похідні імідазолу: левамизол.

IX. Імуноглобуліни: імуноглобулін людини донорський, імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення, октагам, цитотект, інтраглобін, імуноглобулін протиалергічний. Рослинні препарати досить безпечні, але менш ефективні, вони вимагають більш тривалого прийому та можуть бути призначені у постінфекційному періоді пацієнтам з COVID-19 як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими імуноотропними препаратами [18, 31, 35, 37].

Азоксимеру бромід (поліоксидоній) — один із сучасних препаратів, застосовується в комплексному лікуванні опортуністичних інфекцій (герпетична інфекція, хламідіоз, уреаплазмоз, мікоплазма інфекція); рецидивуючої піодермії та фурункульозу; алергічних та автоімунних захворювань, ускладнених інфекціями (атопічний дерматит, бронхіальна астма). Цей препарат є високомолекулярною, фізіологічно активною сполукою, що має виражену імуноотропну активність. Поліоксидоній впливає на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені і знижуючи підвищені показники імунітету. Мішенями для азоксимеру броміду є клітини як вродженого імунітету — фагоцити та природні кілери, так і адаптивного імунітету — лімфоцити. Препарат має імуномодуючий та протизапальний ефект, характеризується наявністю детоксикаційної, антиоксидантної та мембраностабілізуючої активності. Як показав метааналіз клінічних досліджень, включення азоксимеру броміду як препарату патогенетичної терапії до складу комплексного лікування респіраторних інфекцій дає можливість краще контролювати симптоми інтоксикації та знижувати тяжкість перебігу інфекційно-запального процесу. Отже, азоксимеру бромід, що пригнічує нетоз, але при цьому не має імуносупресивної дії щодо противірусної імунної відповіді, є дуже перспективним імунопатогенетичним препаратом у комплексній терапії COVID-19. Але при цьому подвійна супресивна дія з боку вірусів SARS-CoV-2 та препаратів, що використовуються в терапії COVID-19, спрямованих на пригнічення факторів імунної відповіді, згодом може призвести до небажаних наслідків. Грамотний підбір імуноотропних препаратів для призначення в постінфекційному періоді COVID-19 може стати важливим інструментом для ефективної комплексної реабілітації пацієнтів незалежно від тяжкості перенесеної коронавірусної інфекції [21, 24, 37].

КОРТИКОСТЕРОЇДИ

Численними клінічними дослідженнями показано, що використання системних кортикостероїдів є більш бажаним порівняно з їх невикористанням і рекомендується у пацієнтів з тяжким і вкрай тяжким перебігом COVID-19. Абсолютні протипоказання щодо курсу системної терапії кортикостероїдами тривалістю 7–10 днів зустрічаються рідко. Застосування кортикостероїдів призводить до скорочення 28-денної смертності на 8,7 % у пацієнтів з вкрай тяжким та на 6,7 % — у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Однак до цього часу не вивчено лікарську взаємодію імуномодуляторів з кортикостероїдами

для системного застосування, а також вплив кортикостероїдів на імунітет [1, 2, 4, 5, 37].

ТРОМБОЛІТИКИ ТА АНТИКОАГУЛЯНТИ

Значно зріс інтерес до потенціалу застосування антикоагулянтів у хворих на COVID-19. Гепарин потенційно має переваги щодо інших антикоагулянтів через те, що має не тільки антикоагулянтні, але й протизапальні властивості (зменшення запалення легень та поліпшення оксигенації), а також — потенційно — противірусні властивості. Застосування антикоагулянтів побічно пов'язане зі зниженням смертності у всіх пацієнтів, і зокрема, у пацієнтів з більше ніж 3 балами за шкалою, що оцінює сепсисасоційовану коагулопатію (SIC score). Необхідно відзначити, що, як і за будь-яких випадків ДВЗ-синдрому, стан пацієнтів може прогресувати до гіпокоагулянтного фенотипу, коли рівень фібриногену починає знижуватися. У цьому випадку має бути розглянуто припинення антикоагулянтної терапії. Імовірно, пацієнти, які отримують безперервну замісну ниркову терапію або перебувають на екстракорпоральній мембранній оксигенації, можуть мати ускладнення, пов'язані з коагуляцією, і запобіжна антикоагулянтна терапія в таких випадках буде виправдана. На додаток до зростаючої кількості негативних подій, пов'язаних зі згортанням крові, приєднується наростання дефіциту антитромбіну-3, що веде до неможливості застосування гепарину в антикоагулянтній терапії. Багато медичних установ перейшли на бівалірудин при виборі антикоагулянтів, розробляючи схеми лікування. Невелика кількість випадків із застосуванням тромболітиків спільно з тканинним активатором плазміногену (tPA) у випадках гіпоксії, що погано піддається лікуванню, показує позитивні результати, пов'язані з нормалізацією індексу оксигенації при пролонгованих інфузіях. Зараз проводиться рекрутинг пацієнтів для різнобічних досліджень tPA.

Протизапальні властивості гепарину мають потенційні переваги. Зростаючий рівень D-димеру може опосередковано служити маркером запальної відповіді, що посилюється, у цій популяції. Теоретично при імунотромботичній взаємодії — коли запалення та формування тромбіну безпосередньо взаємопов'язані — гепарин може знижувати запальну відповідь шляхом блокування утворення тромбіну. Проведений метааналіз свідчить про зниження смертності при застосуванні препаратів низькомолекулярного гепарину у хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром, не пов'язаний з COVID-19. Гепарин може мати противірусні властивості, впливаючи на поверхневі білки злиття та інгібуючи прикріплення вірусу до клітини [1–3, 37].

Останнім часом усе більше засобів та зусиль спрямовують на лікування **постковідного синдрому**. Згідно з визначенням ВООЗ, постковідний синдром — це стан після COVID-19, що виникає у людей із ймовірно або підтверджено перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, який зазвичай проявляється протягом 3 місяців від початку COVID-19 симптомами, які неможливо пояснити іншими причинами, та триває щонайменше 2 місяці [1–6, 34, 36, 37].

Загальні симптоми після перенесеного COVID-19 можуть включати втомлюваність, задишку та зниження розумових здібностей, таких як пам'ять або здатність зосередитися (когнітивна дисфункція).

Симптоми можуть з'явитися під час гострого епізоду COVID-19 або зберігатися після захворювання, можуть мінятися або повторюватися з часом. Перелік можливих проявів постковідного синдрому не є вичерпним, оскільки дослідження ще тривають [31].

Також виділяють доволі серйозні довгострокові ускладнення, особливо у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які були госпіталізовані. Переважно це літні особи із супутніми захворюваннями, такими як:

- кардіоваскулярні (запалення серцевого м'яза);
- респіраторні (порушення функції легень);
- дерматологічні (висип);
- неврологічні (порушення відчуття смаку і запаху, порушення сну);
- психологічні (депресія, неспокій, перепади настрою).

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями більш схильні до ускладнень COVID-19. Варто звернути увагу на можливе погіршення їх функціональних можливостей після одужання. Згідно із сучасними даними, коронавірусна інфекція викликає помірний розлад дихальних шляхів та серцево-судинні порушення. У тяжких випадках інфекції, спричинені такими представниками родини коронавірусів, як SARS (ТОРС), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) і COVID-19, можуть призвести до летального результату, у тому числі і тому, що всі ці форми коронавірусу дають пізні та відтерміновані серцево-судинні та респіраторні ускладнення. Висока експресія ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) у дихальній та серцево-судинній системах може захистити ці системи та зменшувати їхню дисфункцію, призводячи до зниження показників смертності після інфекції COVID-19 та інших видів коронавірусів.

Зазначимо, що ця терапевтична рекомендація (активація АПФ2 або збільшення його експресії) є прийнятною і може бути корисною для захисту серцево-легеневої системи від пізніх ускладнень тільки у разі коронавірусної інфекції. Більше ніж у 20 % госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 спостерігаються значні пошкодження міокарда, у тому числі міокардит зі зниженою систолічною функцією та аритміями. Пацієнти з патологією серця через підвищений рівень АПФ2 у кардіоміоцитах більш схильні до розвитку інфекції, спричиненої SARS-CoV-2 [14, 19, 21]. На додаток до АПФ2-експресії асоційовані протеази, а саме трансмембранна протеаза серину 2 (TMPRSS2) та катепсин L (CTSL) полегшують проникнення вірусу в клітини. З огляду на ці дані стають зрозумілими наслідки цієї інфекції для осіб із захворюваннями серця. SARS-CoV-2 на 82 % є гомологічним людському бета-коронавірусу SARS-CoV і використовує ті ж механізми для подальшого зараження. При інфекції виникає дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та значно підвищується рівень циркулюючого ангіотензину II. Поліорганне ушкодження інфекцією при COVID-19 може мати загальну для всіх пацієнтів основу у вигляді ендотеліальної дисфункції. Це припущення підтверджується кількома клінічними доказами. Ендотеліальна дисфункція також підтверджується даними посмертних досліджень пацієнтів із COVID-19, які показують збільшення тромбоемболічних ускладнень, що передбачає лікування низькомолекулярним гепарином. Дані електронної мікроскопії свідчать про наявність значного пошкодження ендотеліальних клі-

тин, пов'язаного з проникненням у клітини SARS-CoV-2, поширеного тромбозу дрібних судин, мікроангіопатії, оклюзії капілярів альвеол та ознак неоангіогенезу. Добре відомо, що пошкодження ендотеліальних клітин може значно активувати систему згортання через вплив тканинного фактора та інші шляхи. Отже, інфекція COVID-19, що посилюється ендотеліальною дисфункцією, генерує стан гіперкоагуляції [9, 11, 16–21, 29, 36]. Наслідком «цитокінового шторму» може стати розвиток порушень згортання крові. На початкових стадіях захворювання характерним є розвиток гіперкоагуляції без ознак коагулопатії споживання та ДВЗ-синдрому. Коагулопатія при COVID-19 характеризується активацією системи згортання крові у вигляді значного підвищення концентрації D-димеру в крові [1]. Кількість тромбоцитів помірно знижена, незначно подовжений протромбіновий час, значно підвищений фібриноген. Поодинокі дослідження вказують, що концентрація в крові антитромбіну рідко знижується до 80 %. Концентрація протейну С суттєво не змінюється. Таким чином, коагулопатія при COVID-19, поряд з ознаками, характерними для розгорнутої фази ДВЗ-синдрому у вигляді високого рівня D-димеру, не має типових ознак споживання фібриногену та тромбоцитів. Також не відзначено споживання компонентів протизгортальної системи антитромбіну та протейну С, характерного для ДВЗ-синдрому, що відзначається при сепсисі. Наявність коагулопатії при COVID-19 асоціюється із ризиком смерті. Крім того, у хворих на COVID-19 часто спостерігається артеріальний та венозний тромбоз. Аналіз секційних даних пацієнтів, загинувших від COVID-19, вказує на наявність, крім дифузного пошкодження альвеол, безлічі тромбозів дрібних судин легень і пов'язаних з цим множинних геморагій в альвеолах. У тромботичний процес у легенях залучені мегакаріоцити, тромбоцити; тромби, що формуються, багаті не тільки фібрином, але і тромбоцитами. Відзначаються ознаки тромботичної мікроангіопатії у легенях. Описано поствірусну імунну тромбоцитопенію, що виникає після зараження цілою низкою патогенів, включаючи тяжкий гострий респіраторний синдром при SARS-CoV-1, грип та вірус Зіка. Крім того, раптова глибока тромбоцитопенія була виявлена на 29-й день на фоні одужання у пацієнта з COVID-19 [22].

Неврологічні прояви були описані майже у половині пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19. Вони включають гострі цереброваскулярні ускладнення (наприклад, інсульт), симптоми порушення свідомості та міалгії. Цікаво, що загальна кількість лімфоцитів у крові була значно нижчою у пацієнтів із симптомами, пов'язаними з ЦНС (наприклад, головний біль, запаморочення, атаксія), або м'язовими симптомами (наприклад, міалгія). Також у цієї групи спостерігався підвищений рівень С-реактивного білка у плазмі порівняно з пацієнтами без симптомів з боку м'язів. Імунологічні дані у пацієнтів із COVID-19 з неврологічними симптомами збігаються з раніше отриманими даними, що описують значно знижену кількість лімфоцитів у крові. У ретроспективному звіті про пацієнтів з COVID-19 описано енцефалопатію або постійні зміни свідомості приблизно в однієї п'ятої хворих людей. Примітно, що рівні прозапальних цитокінів у плазмі крові (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-2R) були значно вищими за смертельних випадків COVID-19, що вказує на гіперцитокінемію або синдром «цитокінового

шторму», про який також повідомлялося при SARS-CoV-1 і який може лежати в основі енцефалопатії [11]. Крім гострих наслідків «цитокінового шторму», нещодавній метааналіз випадків делірію у пацієнтів блоку інтенсивної терапії показав наявність стійких нейрокогнітивних порушень, що зберігалися після виписки, а також легких когнітивних порушень.

З огляду на деякі нові ознаки гіперцитокінемії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 описані відстрочені неврологічні ускладнення після інфекцій SARS-CoV-1 та MERS-CoV, такі як периферична нейропатія, міопатія, енцефаліт Бікерстаффа та синдром Гієна — Барре, при цьому зазначені патології відзначаються через два-три тижні після респіраторних симптомів, можливе тяжке тривале марення, особливо у літніх пацієнтів, які більш схильні до постінфекційних нейрокогнітивних ускладнень. Є достатньо доказів розвитку несприятливих психоневрологічних ефектів, що включають когнітивні порушення та порушення сну, марення, гіпоманію, манію, депресію та психоз. Гіпокамп особливо вразливий для коронавірусних інфекцій, що збільшує ймовірність постінфекційного погіршення пам'яті та прискорення прогресування нейродегенеративних розладів, наприклад хвороби Альцгеймера. Попередні нейropsychологічні дослідження віддалених результатів показали, що у 78 % дорослих пацієнтів, які потребують з різних причин вентиляції легень, через рік після виписки спостерігаються порушення уваги, пам'яті, мовлення. У близько половини пацієнтів ці порушення зберігалися і пізніше, до 2 років. Отже, можна з великою часткою ймовірності припускати, що психопатологічні порушення викликані вірусним механізмом дії, або є побічним ефектом прийому препаратів, або обумовлені сумою цих факторів.

Відомо, що хворі на рак схильні до інфекції COVID-19. Вивчається питання, чи може інфекція COVID-19 посилювати схильність до раку. Після активації основних сигнальних шляхів, залучених до абераційного клітинного зростання, унаслідок наступного «цитокінового шторму» послаблюється реакція імунної системи на пухлини, і через накладені мутагенні та/або канцерогенні події у пацієнтів може розвинути рак. Існують запальні реакції, які можуть сприяти раку. Порушення регуляції імунної реакції на SARS-CoV у мишей з дефіцитом TRIF пов'язується з абераційним проти-вірусним IFN (IFN- α та IFN- β), про-запальними цитокінами та хемокінами (IL-6, TNF- α , IFN- γ та хемоатрактантом моноцитів CCL5) і інтерферонстимульованою генною відповіддю (RSAD2, IFIT1 і CXCL10), що є ще одним можливим фактором розвитку раку. Передбачається існування явного зв'язку між новою коронавірусною інфекцією та розвитком раку шляхом активації сигнальних шляхів MAPK та JAK-STAT та транскрипційного фактора NF- κ B. Сигнальний шлях MAPK, що активується при інфекції COVID-19, бере участь в онкогенезі низки ракових захворювань, включаючи гепатоцелюлярну карциному, рак надниркових залоз, рак ендометрія, коло-ректальний рак та аденоми гіпофіза [1, 2, 20, 29]. Уведення противірусних агентів та інші запропоновані способи лікування (наприклад, використання гідроксихлорохіну — протималарійного лікарського засобу) можуть викликати стійкість до протиракової терапії, такої, як використання засобів таргетної терапії та імунотерапії. Більш того, вірусна інфекція може поставити під загрозу таргетні методи лі-

кування, оскільки багато існуючих засобів націлені на фактори зростання, які, можливо, схильні до вірусної трансдукції; однак це ще належить з'ясувати. У пацієнтів з інфекцією COVID-19 спостерігається загальне виснаження Т-клітин, що може вплинути на нормальний розвиток циклу імунітету проти раку.

Таким чином, коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом, у тому числі «цитокіновим штормом», що призводить до оксидативного стресу, вторинної мітохондріальної дисфункції, енергодефіциту і лактатацидозу в клітині і до порушення функції і загибелі клітин за типом апоптозу або навіть некрозу [31–35]. Усе це теоретично обґрунтовує перспективність застосування в комплексній терапії COVID-19 препаратів з протизапальною, антиоксидантною, кардіопротективною активністю, таких як Тіотриазолін.

Механізм політропної дії Тіотриазоліну — антиоксидантний. Тіотриазолін реактивує антиоксидантні ферменти і гальмує оксидативний стрес. Тіотриазолін є скавенджером активних форм кисню і монооксиду азоту. Є дані, що Тіотриазолін виявляє імуномодуючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також підвищуючи кількість Т-лімфоцитів. Тіотриазолін виявляє протизапальну активність, знижуючи експресію прозапальних цитокінів — IL-1b, IL-6, TNF- α , а також С-реактивного білка, стабілізує мембрани базofilів, тучних клітин і еозинофілів [23–26]. Тіотриазолін виявляє ендотеліопротективну активність, що має велике значення при COVID-19, тому що при цьому захворюванні розвивається ендотеліальна дисфункція. Тіотриазолін підвищує біодоступність NO, щільність ендотеліоцитів, підвищує експресію VEFF і ендотеліальної синтази монооксиду азоту (eNOS) [28–30].

Відомо, що COVID-19 викликає низку ускладнень, порушує згортальну систему крові і призводить до тромбоутворення. Тіотриазолін виявляє фібринолітичні і антиагрегантні властивості — зменшує в крові рівень тромбосанів. Актуальними є дані про кардіопротективну дію Тіотриазоліну (11 звітів з доклінічних та клінічних досліджень) — зниження летальності, поліпшення ЕКГ, зменшення зони некрозу, підвищення АТФ, зниження лактоацидозу в кардіоміоцитах шляхом утилізації лактату в піруват-дегідрогеназній активності, нормалізація циклу Кребса, активація в умовах гострої ішемії компенсаторного малат-аспартатного шунта. За силою кардіопротективної дії Тіотриазолін перевершує деякі метаболітопротективні кардіопротектори. Нейротоксичний вплив SARS-CoV-2 також обумовлює використання Тіотриазоліну, який проявляє нейропротективну дію при хронічній церебральній ішемії, гальмує нейроапоптоз і оксидативний стрес [28–30]. Медикаментозна терапія COVID-19 є агресивною, викликає низку серйозних побічних реакцій з боку печінки і має низку протипоказань (пацієнти з печінковою недостатністю, які перенесли гепатит, літні пацієнти). У кінці 80-х рр. минулого століття експериментально і клінічно доведено високу гепатопротективну активність Тіотриазоліну (3 звіти з доклінічних та клінічних досліджень). Тіотриазолін відноситься до V класу токсичності — практично нетоксичні речовини, а за період з 2007 по 2020 р. частота побічних реакцій лежить у межах 0,000007–0,0027 % (рідкісні) [23].

Розглянемо докладніше фармакологічні ефекти Тіотриазоліну. Препарат активує антиоксидантні ферменти — су-

пероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, сприяє більш економному витрачанню ендогенного антиоксиданта — α -токоферолу, нормалізує тіол-ди-сульфідну систему і підвищує рівень відновленого глутатіону, гальмує окиснювальну модифікацію білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, знижуючи утворення маркерних продуктів цих процесів — нітротирозину, 8-гідроксигуаніну, карбонілованих білків та малонного 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^{-5} – 10^{-7} М знижує концентрацію таких активних форм кисню (АФК), як супероксидрадикал (O_2^-) та пероксинітрит ($ONOO^-$). Подібну дію Тіотриазолін виявляє завдяки тому, що в його структурі міститься тіольна група, що надає всій молекулі високі відновлювальні властивості та здатна приймати від АФК електрони. У результаті сірка в тіольній групі переходить з дво- до чотиривалентного стану. Тіотриазолін зменшує утворення АФК у біоенергетичних реакціях у мітохондріях, а також у ксантиноксидазній реакції. Найбільш вивчено протективну дію Тіотриазоліну щодо сульфгідрильних груп цистеїнових та метіонінових фрагментів білкових молекул. Тіотриазолін конкурує з цими структурами за супероксидрадикал, унаслідок чого запобігає як оборотній, так і необоротній їхній модифікації. Найбільш 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 та сульфонових груп, які надалі легко окиснюються. Здійснюючи гальмуючий вплив на необоротну окисну модифікацію сульфгідрильних груп цистеїнових фрагментів білкових молекул, Тіотриазолін нормалізує зрушення red/oxi-регуляції в умовах оксидативного стресу. 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 та цілісність клітинних мембран. Тіотриазолін перешкоджає необоротній інактивації фактора транскрипції NF- κ B, захищаючи від надлишку АФК чутливі залишки цистеїну — Cys 252, Cys 154 та Cys 61 у його ДНК-зв'язуючих доменах. Крім того, Тіотриазолін може брати участь у відновленні цих груп при оборотній інактивації, беручи на себе роль Redox Faktor-1. Гальмуючи окисну інактивацію фактора транскрипції NF- κ B при надлишку АФК, Тіотриазолін, можливо, посилює активацію експресії редокс-чутливих генів, відповідальних за синтез білків рецепторів.

Таким чином, у механізмі антиоксидантної дії Тіотриазоліну можна виділити наступне: зменшуючи концентрацію АФК (супероксидрадикал та пероксинітрит) за рахунок як прямої взаємодії з ними, так і гальмування шляхів їх утворення, цей препарат знижує ступінь окисної модифікації білкових структур рецепторів. Дослідженнями член-кор. НАН та НАМН України І.С. Чекмана було встановлено, що Тіотриазолін підвищує ефективність β -адреноблокаторів, блокаторів АТ2 при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця (ІХС) за рахунок

збереження чутливості адренорецепторів та ангіотензинових рецепторів в умовах активації оксидативного стресу при цих патологіях серцево-судинної системи. Тіотриазолін сприяє підвищенню рівня відновленого глутатіону, який регулює red/oxi-механізми експресії генів, відповідальних за синтез рецепторних білків. Тіотриазолін в силу своєї антиоксидантної дії захищає мембрани гепатоцитів та кардіоцитів шурів, знижуючи процеси пероксидації фосfolіпідів мембран при Fe²⁺-залежному перекисному окисненні *in vitro* та в умовах модельної патології. Тіотриазолін захищає мембрани мітохондрій печінки при токсичному гепатиті та нейронів при ішемії головного мозку. Цей ефект підтверджується збереженням мембранного потенціалу мітохондрій та функціональною збереженістю циклоспорин-А-залежної мітохондріальної пори. Мембраностабілізуюча активність Тіотриазоліну реалізується завдяки його антиоксидантному механізму і може виявлятися в гальмуванні процесів перекисного окиснення ліпідів у мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінки (зниження утворення МДА, гальмування біохемілюмінесценції) при її токсичному ураженні. Мембранопротективна активність Тіотриазоліну проявляється також у здатності нормалізувати низку фізико-хімічних параметрів структури мембран (флуоресценція 1,8-аніліно-8-сульфонат амонію, що демонструє цілісність мембран, власна білкова флуоресценція, константа Штерна — Фольмера (швидкість гасіння вільних радикалів), мікров'язкість). Здатність Тіотриазоліну модифікувати систему згортання крові, змінюючи показники згортання у бік активації системи фібринолізу, показана при проведенні доклінічних і клінічних досліджень як в умовах фізіологічної норми, так і при інфаркті міокарда. Можна припустити, що фібринолітичний ефект Тіотриазоліну має чіткий антиоксидантний механізм. Тіотриазолін зменшує утворення проміжних та кінцевих продуктів окисної модифікації ліпідів та білків, які беруть участь у формуванні тромбозу як у нормі, так і при ішемії міокарда. Тіотриазолін гальмує гіперпродукцію АФК, пероксинітриту, кисневих радикалів, пероксидів, епоксидів, альдегідів, ліпопероксидів арахідонової кислоти, які викликають розслаблення гладком'язових клітин стінок судин і уповільнення кровотоку в результаті опосередкованої активації гуанілатциклази, що сприяє формуванню тромбу. Також при ішемії міокарда Тіотриазолін у тромбocyтах значно підвищує активність глутатіонпероксидази, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, ймовірно, призводить до зменшення рівня тромбосанів, які беруть участь у тромбоутворенні. Не виключається вплив Тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазміногену. У досліджах на тваринах та при проведенні клінічних досліджень встановлено, що Тіотриазолін стимулює синтез білка, підвищуючи рівень РНК та утилізацію вільних амінокислот. Ця дія встановлена як у нормі у відносно здорових пацієнтів, так і при інфаркті міокарда, хронічній серцевій недостатності, алкогольній хворобі, а також при фізичних навантаженнях. У методичних рекомендаціях для спортивних лікарів Тіотриазолін позиціонується як метаболітопротективний кардіопротектор і регулятор обмінних процесів, у тому числі і білкового [23–30].

Відомо, що Тіотриазолін регулює АФК- та NO-залежні механізми апоптозу шляхом підтримки експресії антиапоп-

тичного білка bcl2 на фізіологічному рівні. Злоякісні новоутворення можуть бути ініційовані при гіперекспресії bcl2 [29].

Тіотриазолін також гальмує окисну модифікацію нуклеїнових кислот, активація якої призводить до мутацій та раку. Так, в експерименті при моделюванні патологічних станів, що призводять до активації оксидативного стресу, спостерігали зниження маркера окисної модифікації нуклеїнових кислот — 8-гідроксигуаніну під дією Тіотриазоліну в сечі тварин.

Є дані, що Тіотриазолін виявляє імуномодуючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також кількість Т-лімфоцитів.

У численних дослідженнях встановлено, що Тіотриазолін виявляє проти-запальну активність, перешкоджаючи необоротній інактивації фактора транскрипції NF-κB та гальмує експресію прозапальних цитокінів — IL-1b, IL-6, TNF-α, а також С-реактивного білка, індукційної синтази монооксиду азоту. Тіотриазолін стабілізує мембрани базифілів гладких клітин та еозинофілів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів. При проведенні доклінічних досліджень та вивченні загальної та специфічної токсичності, згідно з вимогами Фармакологічного комітету МОЗ СРСР та Державного експертного центру МОЗ України, не було виявлено тератогенних, канцерогенних та ембріотоксичних властивостей Тіотриазоліну. У цих дослідженнях Тіотриазолін не виявляв загально-токсичної дії як у терапевтичній дозі, так і в дозах, що перевищують її у 5 і 10 разів, при 180-добовому введенні гризунам, а також собакам і кішкам [23–30].

Беручи до уваги вищевикладені дані, що переконливо доводять негативну роль АФК, цитотоксичних інтермедіатів оксиду азоту та оксидативного стресу в механізмах запалення, болю та набряків, включення Тіотриазоліну в комплекс лікування прогнозовано потенціує дію засобів базової терапії. Також, враховуючи низку серйозних побічних ефектів базових нестероїдних протизапальних та анальгетичних ненаркотичних засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, призначення в комплексній терапії антиоксидантів, у тому числі **Тіотриазоліну, може підвищити безпеку пропонованого медикаментозного лікування.**

До дуже цікавих ефектів Тіотриазоліну відноситься його захисна дія на **ендотелій 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 швидше відбувається у літніх пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Ендотеліальна дисфункція є предиктором таких грізних захворювань, як інсульт та інфаркти міокарда. 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. У разі дефіциту тіольних сполук при COVID-19 порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикал та гідроксилрадикал, з перетворенням на цитотоксичний продукт — пероксинітрит. При цьому спостерігається посилення формування дисфункції ендотелію. У звітах з доклінічного вивчення Тіотриазоліну та в 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 взаємодій з активними формами кисню та від його перетворення на цитотоксичний та прозапальний пероксинітрит. Тіотриазолін підвищує щільність ендотеліоцитів, щільність проліферуючих ендотеліоцитів, підвищує експресію васкулоендотеліального фактора та eNOS. У клінічних дослідженнях показано, що комбінування Тіотриазоліну та аргініну призводить до значного посилення ендотеліопротективної дії та справляє протективний вплив на синтез та транспорт NO, його біодоступність.

Відомо, що COVID-19 призводить до ускладнень, порушує систему згортання крові і викликає тромбоутворення. Тіотриазолін виявляє фібринолітичні та антиагрегантні властивості. Отримано численні дані, що при ішемії міокарда Тіотриазолін значно підвищує активність глутатіонпероксидази у тромбоцитах, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, ймовірно, призводить до зменшення рівня тромбосанів, які беруть участь у тромбоутворенні. Не виключається вплив Тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазміногену.

З огляду на ускладнення з боку серцево-судинної системи, викликані впливом як самого коронавірусу, так і препаратів, що застосовуються при лікуванні COVID-19, актуальними є дані про кардіопротективну дію Тіотриазоліну, які були отримані в низці доклінічних та клінічних досліджень, а також підтверджені 20-річним досвідом його застосування у кардіології. Тіотриазолін знижує летальність, покращує показники ЕКГ, зменшує зону некрозу при експериментальному інфаркті міокарда. Тіотриазолін посилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій і підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот (ВЖК), глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний анаеробний гліколіз і запобігає розвитку лактоацидозу в кардіоміоцитах, нормалізує роботу ферментів циклу Кребса, а в умовах ішемії міокарда активує компенсаторний малат-аспартатний шунт енергії (більш продуктивний і безпечний, ніж анаеробний гліколіз). Існує єдиний препарат, що активує перетворення лактату на піруват, — це Тіотриазолін. Тіотриазолін стимулює лактатдегідрогеназу у напрямку утворення пірувату з лактату, що, по-перше, усуває лактатацидоз та нормалізує внутрішньоклітинний рН, по-друге, стимулює роботу циклу Кребса завдяки збільшенню кількості пірувату. Крім цього, Тіотриазолін стимулює глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу та низку інших ключових ферментів гліколізу, що дозволяє вважати його прямим активатором гліколізу.

Інші метаболітотропні кардіопротектори, представлені на ринку, впливають на іншу частину метаболічних каскадів, у яких задіяні вільні жирні кислоти. На сьогодні велика кількість препаратів надає енергетичну підтримку саме у цьому сегменті — при метаболізмі ВЖК. Відомо, що метаболітотропний препарат карнітин максимально відкриває можливості надходження ВЖК у клітину, що призводить до покращення метаболізму у присутності кисню. Однак при ішемії в результаті збільшення надходження ВЖК у клітину підвищується кількість недоокиснених продуктів, і клітина піддається агресивному впливу продуктів бета-окиснення.

Точка прикладання іншого препарату, мілдронату, також транспорт ВЖК усередину клітини, тобто спроба по-

ліпшення метаболічних процесів у ній. Триметазидин, що найбільш широко використовується на сьогодні, блокує фермент, який каталізує процес бета-окиснення, унаслідок чого окиснення йде повільніше, тому в умовах дефіциту кисню в клітині накопичується менше продуктів бета-окиснення. Тіотриазолін діє і з цього боку каскаду, проте механізм відрізняється. У структурі препарату міститься тіольна група — акцептор електронів, що важливо за наявності недоокиснених продуктів, які намагаються «стабілізувати» свою структуру. За силою кардіопротективної дії Тіотриазолін перевершує такі відомі кардіопротектори, як мілдронат, L-карнітин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавін, янговіт, мітомін, коензим Q₁₀, АТФ-лонг. У клінічних дослідженнях більше ніж на 1000 пацієнтів (у тому числі старечого 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 прогресуючим зниженням витрати енергії на міокард. Поряд із цим у групі пацієнтів, які отримували Тіотриазолін, підвищувалася толерантність до фізичного навантаження, що супроводжувалося помітним зростанням інотропного резерву міокарда. 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, швидше відновлення скорочувальної функції міокарда.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ) проводилася оцінка клінічної ефективності Тіотриазоліну порівняно з плацебо у 292 пацієнтів зі стабільною стенокардією функціонального класу II–III (2011 р.). Порівняно з плацебо у групі Тіотриазоліну середня кількість нападів стенокардії на тиждень зменшилася на 46,32 %, у контрольній групі — на 33,24 % (відмінність вірогідна, $p = 0,028$), кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину — на 57,94 та 47,75 % відповідно ($p = 0,031$). Середня кількість епізодів ішемії за добу зменшилася з 6,58 на початку до 4,85 під час заключного візиту в основній групі та з 4,74 до 3,9 — у контрольній, відносно зменшення становило 26,36 % в основній групі та 17,32 % у контрольній ($p = 0,008$). Частка пацієнтів з достатньою ефективністю в основній групі становила 42 % (95% ДІ: 34,65–51,05 %), тоді як у контрольній групі — 25 % (95% ДІ: 18,62–33,12 %) ($P = 0,003$).

Є порівняльні дослідження Тіотриазоліну з мельдонієм та триметазидином, з часом накопичуватимуться нові дані. Дослідження при гострому коронарному синдромі показали, що Тіотриазолін у парентеральній формі може призначатися з першого дня захворювання. Відбувалося вірогідне зниження смертності, пов'язане зі зменшенням кількості шлуночкових аритмій, швидше відновлення скоротливої функції міокарда. На особливу увагу заслуговує велика робота за участю 8298 пацієнтів з різними захворюваннями серцево-судинної системи, у тому числі 5700 пацієнтів з різними варіантами ІХС. Доведені ефекти Тіотриазоліну — це вірогідне зменшення кількості шлуночкових аритмій та корекція порушень ритму (екстрасистолія, пароксизмальна форма фібриляції передсердь, синдром слабкості синусового вузла). Препарат має точку

прикладання також при міокардіодистрофіях, тому що працює в умовах як нестачі, так і достатньої кількості O₂. Крім того, він покращує метаболізм не тільки кардіоміоцита, а й клітин ЦНС, печінки тощо. Останні дані вказують також на нейротоксичний вплив SARS-CoV-2, що, зокрема, проявляється у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому внаслідок токсичного пошкодження стовбура мозку, що призводить до розладу кардіореспіраторного центру та зупинки дихання.

Доклінічними дослідженнями було встановлено нейропротективну активність Тіотриазоліну при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК). Так, введення Тіотриазоліну призводило до зменшення летальності, підвищення щільності нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку, гальмування нейроапоптозу, підвищення АТФ та АДФ у тканинах мозку та гальмування оксидативного стресу. Також введення Тіотриазоліну призводило до зниження неврологічної симптоматики після моделювання ГПМК.

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 ЦНС поліпшення стану досягається в короткі терміни, а також відзначаються віддалені результати. Антибіотики групи цефалоспоринов, які застосовуються в лікуванні COVID-19, призводять до дефіциту ГАМК та інших нейротрансмітерів, що підвищує судомну готовність головного мозку, а також до депресії, тривожності, кошмарних сновидінь. Установлено, що Тіотриазолін підвищує протисудомну активність базового препарату карбамезепіну та протитривожну активність гліцину та ноофену при призначенні дітям та підліткам. Комбінування Тіотриазоліну з гліцином підвищує стійкість нейронів до гіпоксії шляхом гальмування гіперзбудливості NMDA-глутаматних рецепторів (потенціювання *red/oxi*-механізму), а також посилення ГАМКергічних властивостей гліцину та підвищення концентрації ГАМК у головному мозку. Комбінування Тіотриазоліну та гліцину підвищує стійкість нейронів до гіпоксії завдяки посиленню функціонування компенсаторних механізмів вироблення АТФ (ГАМК-шунт).

Медикаментозна терапія COVID-19 є агресивною і має низку серйозних побічних реакцій з боку печінки та низку протипоказань (пацієнти з печінковою недостатністю, які перенесли гепатит, літні пацієнти). Наприкінці 80-х років минулого століття встановлено високу **гепатопротективну активність Тіотриазоліну**. Показано, що Тіотриазолін призводить до нормалізації активності АЛТ та АСТ, ЛДГ, знижує тимолову пробу, підвищує рівень білка та знижує активність оксидативного стресу. Тіотриазолін модулює процеси біотрансформації ксенобіотиків, збільшує активність детоксикаційної системи печінки, резистентність гепатоцитів. Показано, що застосування Тіотриазоліну при лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки супроводжується позитивною динамікою клініко-біохімічної активності захворювання: регресуванням клінічних симптомів, значним зниженням вираженості цитолітичного синдрому, поліпшенням білково-синтетичної функції печінки. Включення Тіотриазоліну з пірацетамом у комплексну терапію

хворих на субкомпенсований цироз печінки призводить до істотного зниження симптомів печінкової енцефалопатії, покращуючи якість життя пацієнтів. Включення Тіотриазоліну в лікування хворих на цироз печінки надає хороший терапевтичний ефект, у тому числі призводить до нормалізації маркерів фібротичних процесів протягом 6 місяців. Тіотриазолін при його призначенні при гострому ураженні печінки парацетамолом сприяє суттєвому зменшенню проявів оксидативного стресу, зниженню концентрації IL-1 β , зменшенню рівня ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз, відновленню активності супероксиддисмутази, каталази, компонентів системи глутатіону печінки, росту N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом, поліпшенню гістологічної структури печінки (збереження структури печінкової часточки, зменшення явищ білкової дистрофії гепатоцитів та лімфогістіоцитарної інфільтрації портальних трактів) [23–30].

! Таким чином, Тіотриазолін — вітчизняний препарат з імуномодулюючою, протизапальною, антиоксидантною, кардіопротективною, гепатопротективною дією та з великим досвідом застосування у клінічній практиці і добре вивченим профілем безпеки є перспективним засобом для профілактики інфікування та лікування (у складі комбінованої терапії) хворих на COVID-19. Усе це дає підстави для проведення клінічних випробувань Тіотриазоліну з метою обґрунтування його застосування для профілактики інфікування коронавірусом та лікування коронавірусної хвороби, а також її ускладнень.

Було організовано відкрите проспективне рандомізоване суцільне порівняльне дослідження 1004 пацієнтів з доведеним діагнозом коронавірусної пневмонії на базі установи «Гомельський обласний клінічний госпіталь інвалідів Вітчизняної війни» (листопад і грудень 2020 року) та проспективне суцільне дослідження 797 пацієнтів на базі державного закладу охорони здоров'я «Гомельська міська клінічна лікарня № 3» у лютому 2021 року. До складу комплексної терапії (гормони, антикоагулянти, антиагреганти) включали Тіотриазолін 2,5% — 4,0 мл внутрішньовенно на 150 мл фізрозчину 1 раз на день протягом 10 днів. За даними КТ, усі 1004 пацієнти мали ознаки двосторонньої вірусної пневмонії, характерні для COVID-19. Було встановлено, що інфекція COVID-19 перебігає з вираженим порушенням оксигенації крові, пошкодженням альвеол, мітохондрій та порушенням окисного фосфорилування. Єдиним шляхом вироблення енергії для життєво важливих процесів при тяжкому перебігу захворювання є анаеробне окиснення глюкози, яке погано поповнює потреби організму в енергії. Результатом такого шляху вироблення енергії є виражений ацидоз зі швидким зростанням лактатдегідрогенази венозної крові, протонів водню в цитоплазмі або лактату в артеріальній крові, що безпосередньо корелює з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Підсумок — загибель клітини. Своєчасна антикоагулянтна терапія, зниження ймовірності тромбозу знижує рівень ЛДГ у крові. З відомих препаратів, що безпосередньо знижують рівень лактату в крові, обґрунтоване застосування Тіотриазоліну, який

дозволяє розгорнути реакцію утворення піровиноградної кислоти з лактату, що активує малат-аспартатний шунт у мітохондріях, роботу циклу Кребса. Використання Тіотриазоліну у пацієнтів у дослідженні дозволило стабілізувати їх стан, зменшити пошкодження клітин, вірогідно знизити рівень ЛДГ в основній групі в динаміці на 342,7 $\pm$ 92,8 Од/л (з 495,7 $\pm$ 136,8 Од/л до 153,0 $\pm$ 26,5 Од/л за 5 днів використання) порівняно з контрольною групою ($p = 0,0001$), значно покращити якість життя пацієнтів. Встановлено, що комплексна антикоагулянтна й індивідуальна глюкокортикостероїдна терапія в поєднанні з киснетерапією, використанням Тіотриазоліну у пацієнтів високого ризику несприятливого результату з інфекцією COVID-19 дозволила збільшити виживаність з 82,1 до 96,8 % на госпітальному етапі ($p = 0,0001$) [37].

Дослідженнями, проведеними у ННМЦ «Університетська клініка ЗДМУ» із залученням 62 хворих (від 30 до 65 років) з постковідним синдромом, які на тлі базової терапії (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота) отримували Тіотриазолін у таблетках (по 200 мг) або супозиторіях (препарат Далмаксін по 0,2 г, діюча речовина — тіотриазолін) двічі на день протягом 30 діб, встановлено, що після лікування у групі пацієнтів, які приймали Тіотриазолін, зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість та підвищена втомлюваність. Сатурація у 40 (95,2 %) пацієнтів основної групи підвищилася до 98–99 %. У контрольній групі у 9 (45 %) з 20 пацієнтів сатурація була на рівні 98 %.

Застосування Тіотриазоліну призводить до вірогідного підвищення експресії eNOS (вірогідне підвищення щодо групи пацієнтів при надходженні в середньому на 134,3 % та щодо групи базової терапії — на 73,8 %), що свідчить про ендотеліопротективну активність досліджуваного препарату. Тіотриазолін вірогідно знижує у крові хворих рівень D-димеру (біохімічний маркер тромбоутворення; вірогідне зниження щодо групи пацієнтів при надходженні на 32,3 % та щодо групи базової терапії — на 16,1 %), а також нормалізує показник міжнародного нормалізованого відношення, який відображує стан згортальної системи крові. Тіотриазолін вірогідно зменшує агрегаційну активність тромбоцитів на 32 % та швидкість агрегації на 30-ту секунду — на 54 % (щодо показників відносно здорових пацієнтів). Усе це свідчить про виражені антиагрегантні та фібринолітичні ефекти Тіотриазоліну, а також його здатність знижувати ризики інфарктів та інсультів при постковідному синдромі [36].

Уведення в базову терапію хворих з постковідним синдромом Тіотриазоліну у вигляді таблеток або супозиторіїв забезпечує гепатопротективний ефект, що проявляється у зниженні АЛТ та АСТ на 56,4 та 67,1 % порівняно з показниками групи хворих при надходженні та на 48,5 та 61,0 % порівняно з групою хворих, які отримували базову терапію; у нормалізації тимолової проби, ГГТ та значень загального білірубіну та зменшенні проявів цитолітичного синдрому. Важливо зазначити, що у групі хворих, які отримували базову терапію, значення АСТ залишилися підвищеними. Також у пацієнтів основної групи нормалізувалась білоксинтезуюча функція печінки, про що свідчила нормалізація показника тимолової проби, на відміну від групи хворих, які отримували базову терапію. У 40 хворих із 42 (95,2 %), які отримували курсом

Тіотриазолін, відмічалась позитивна динаміка, а саме зменшення астеновегетативного, холестатичного, болювого синдрому в епігастрії та правому підребер'ї. У групі, яка отримувала базову терапію, позитивна динаміка мала місце тільки у 9 хворих із 20 (45 %). З огляду на низку серйозних побічних ефектів базових засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, введення в комплексну терапію постковідного синдрому Тіотриазоліну підвищує безпеку базової медикаментозної терапії.

Встановлено, що у пацієнтів з постковідним синдромом спостерігається значний дефіцит інтерферону (на 82,1 % нижче, ніж у групі здорових людей), що свідчить про порушення імунної системи організму та зниження його захисних механізмів. Базова терапія призводить до незначного (невірогідного) підвищення вмісту інтерферону. Включення в комплексну терапію Тіотриазоліну призводить до значного (вірогідного) підвищення інтерферону на 72,7 % порівняно з нелікованими пацієнтами та на 62,2 % порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування. Широко відомо, що IFN- γ є активатором мононуклеарних клітин та стимулює експресію Мас-1, підсилює ендотіотоз та фагоцитоз моноцитами, активує макрофаги. Крім того, IFN- γ стимулює диференціювання Т- та В-лімфоцитів, підсилює проліферацію активованих В-клітин та взаємодіє із IL-2, що підсилює синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Важливо, що IFN- γ активує нейтрофіли, NK-клітини та ендотеліальні клітини судин та знижує ризики формування дисфункції ендотелію. У пацієнтів з постковідним синдромом при надходженні до стаціонару була зареєстрована підвищена концентрація IL-4, IL-2 та IL-17 у 8,3 рази, 9,45 рази та 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 із вродженим імунітетом (проковується зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з експресуючими АПФ-2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) 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 проникнення вірусу в мозок. Потрапляючи до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, активуючи каскад нейрозапалення та нейродегенерації шляхом вивільнення фактора некрозу пухлини, цитокінів та інших медіаторів запалення. Прозапальні інтерлейкіни та TNF- α можуть призводити до апоптозу лімфоцитів. Активация цитокінів також може бути пов'язана з атрофією лімфоїдних органів, у тому числі селезінки, що знижує кількість циркулюючих лімфоцитів. Наявність лактатацидозу, який є вираженням у пацієнтів у ранній постковідний період, також може інгібувати проліферацію лімфоцитів. Великомасштабні дослідження показали, що циркулюючі рівні IL-2, IL-4 та IL-17 є потенційними факторами ризику тяжкості та високої смертності при COVID-19. Більше того, сироваткові рівні

IL-2, IL-4 та IL-17 були вищими у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 порівняно з пацієнтами з нетяжкою формою. Відомо, що прогресування COVID-19 до ускладненого захворювання може бути наслідком надмірної, нерегульованої імунної відповіді хазяїна та аутоімунного ушкодження. Попередні дослідження показують, що інгібування цитокинового шляху на рівні IL-4 за допомогою лікарських засобів може бути ефективним способом керування такою 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 та смертності, пов'язаних з міокардитом, спричиненим вірусом COVID-19. На фоні базової терапії та у хворих, які додатково отримували Тіотриазолін, концентрація IL-4, IL-2 та IL-17 знижувалася відповідно на 60, 56 та 62 % порівняно з групою хворих при надходженні. Причому у пацієнтів, які приймали Тіотриазолін у складі базової терапії, показники всіх інтерлейкінів статистично вірогідно були нижчими, ніж показники групи пацієнтів, які отримували базову терапію. Прийом препаратів базової терапії призводив до зниження IL-4, IL-2 та IL-17 лише на 22,3; 28,6; 35,6 %. Отримані дані не тільки узгоджуються з нашими попередніми результатами про ендотеліопротективну та антиагрегантну дію Тіотриазоліну при постковідному синдромі, але і пояснюють та доповнюють її механізми.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що комплексна антикоагулянтна й індивідуальна глюкокортикостероїдна терапія в поєднанні з киснетерапією та застосуванням Тіотриазоліну (2,5% — 4,0 мл внутрішньовенно на 150 мл фізіологічного розчину 1 раз на день протягом 10 днів) у пацієнтів з інфекцією COVID-19 з високим ризиком несприятливого результату дозволяє збільшити виживаність з 82,1 до 96,8 % на госпітальному етапі, а також покращити якість життя пацієнтів і нормалізувати тонкі ланцюги енергетичного метаболізму.

2. Включення у комплексну базову терапію (антикоагулянти, антиагреганти, антибіотики) постковідного синдрому препарату Тіотриазолін у вигляді таблеток (по 200 мг двічі на день) або супозиторіїв (Далмаксін, діюча речовина — тіотриазолін, по 0,2 г двічі на день) протягом 30 днів призводить:

➔ до вірогідного значного покращення загальноклінічних показників у пацієнтів з постковідним синдромом — зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зменшилися скарги на слабкість та підвищену втомлюваність, у 95,2 % пацієнтів сатурація підвищилася до 98–99 % (у контролі — у 45 %);

➔ вірогідного підсилення ефективності базової антикоагулянтної терапії та профілактики тромбоутворення на тлі поліпшення стану міокарда та ендотелію судин;

➔ вірогідного покращення показників імунної системи;

➔ зменшення порушень гепатобіліарної системи, обумовлених як самим захворюванням, так і побічними реакціями базової терапії.

Список літератури
знаходиться у редакції ■

ДЕМЕНЦІЯ: ЧИ МОЖУТЬ КИШКОВІ БАКТЕРІЇ ВІДІГРАВАТИ ПЕВНУ РОЛЬ?

На тлі зростаючого інтересу до мікробіому з'ясувалось, що мікроорганізми шлунково-кишкового тракту причетні до ще одного стану. Нещодавно дослідники виявили різкі відмінності в рівнях специфічних кишкових бактерій у людей з деменцією.

Наші тіла насичені мікроскопічними формами життя, які присутні на нашій шкірі, у роті, глибоко в наших легенях і, звичайно, в нашій травній системі. Давно відомо, що кишкові бактерії сприяють травленню, але в останні роки стало зрозуміло, що їх вплив є набагато ширшим. Так, зокрема, вже відомо, що бактерії причетні до таких різноманітних станів, як діабет і шизофренія. Ми справді переживаємо еру мікробіому.

Нещодавно вчені з Японії проводили дослідження з вивчення питання, чи можуть кишкові бактерії коли-небудь допомогти в діагностиці та навіть лікуванні деменції. На чолі цієї групи вчених стояв доктор Наокі Саджі з Центру комплексної допомоги та досліджень розладів пам'яті при Національному центрі геріатрії та геронтології в Обу, Японія. Свої висновки дослідники презентували на Міжнародній конференції з інсульту Американської асоціації інсульту 2019 року в Гонолулу, штат Гаваї.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕКАЛІЙ

Дослідники залучили 128 учасників із своєї клініки. Їх середній вік становив 74,2 року, жінок було 59 %. Когнітивні здібності оцінювали за допомогою нейропсихологічних тестів, а мозок кожного учасника сканували за допомогою МРТ. Деякі учасники мали встановлений діагноз деменції, інші — ні. Далі вчені проаналізували зразки калу, щоб знайти відмінності. Як і очікували дослідники, були встановлені чіткі відмінності у вибірках людей з деменцією та тих, хто її не мав. Зокрема, у фекаліях людей з деменцією був підвищений вміст аміаку, індолу, скатолу та фенолу. Цікаво, що індол і скатол, за умови присутності в великих концентраціях, мають інтенсивний фекальний запах, але, на диво, при менших концентраціях вони мають квітковий запах; насправді вони зустрічаються у природі у деяких видів квітів.

ЗМІНА ПОПУЛЯЦІЇ БАКТЕРІЙ

У калі учасників з деменцією вчені також встановили значні зміни рівня певних кишкових бактерій. Вони виявили більш низькі рівні бактерій роду *Bacteroides*, які вважаються «хорошими» бактеріями. Бактерії роду *Bacteroides* розщеплюють токсичний рослинний матеріал на цукри, які може використовувати людський організм. Також було продемонстровано, що особи з деменцією мають більш високі рівні представників роду *Rutinosoccus*, ніж ті, хто не має деменції.

«Хоча це було лише спостережне дослідження і ми оцінили невелику кількість пацієнтів, співвідношення шансів, безумовно, є високим, що свідчить про те, що кишкові бактерії можуть бути мішенню для запобігання деменції», — зауважив провідний автор дослідження доктор Наокі Саджі.

Це не перше дослідження, що пов'язує зміни у складі мікробіому з деменцією, але вчені все ще обговорюють, як саме бактерії кишечника впливають на мозок. Деякі автори вважають, що оскільки кишкові бактерії можуть впливати на імунну систему, а отже, і на рівень запалення, це може дати частину відповіді, адже хронічне запалення вже само по собі асоціюється з нейродегенеративними станами.

НАДІЯ НА МАЙБУТНЄ

Деменція викликає величезне занепокоєння. Зараз хвороба Альцгеймера — найпоширеніша форма деменції — вражає приблизно 5,7 мільйона людей у Сполучених Штатах. У всьому світі ця цифра становить близько 47 мільйонів, і, за прогнозами, до 2030 року вона зросте до 75 мільйонів. Оскільки середня тривалість життя населення США повільно зростає, ймовірно, буде поступово зростати і поширеність деменції. Поки що проти неї немає ліків, тому дослідники зосереджені на розумінні процесів, що стоять за хворобою.

Хоча поточне дослідження було невеликим, між зразками калу були помітні відмінності. Дослідники дійшли висновку, що мікробіота кишечника є незалежним і сильним фактором ризику деменції.

Майбутні дослідження повинні розмежувати причину та наслідок: чи є відмінності на рівні кишкового мікробіому наслідком деменції або зміни у складі кишкових бактерій викликають деменцію?

Це інноваційне дослідження дає свіже уявлення та, можливо, потенційний шлях до ранньої діагностики та майбутніх втручань.

www.medicalnewstoday.com

ДВА НОВІ ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Варіанти ATR8B4 і ABCA1 були ідентифіковані в проведеному дослідженні як нові фактори ризику хвороби Альцгеймера, і є докази того, що рідкісні варіанти ADAM10 також можуть створювати ризик.

Це дослідження підтримує попередню роботу з виявлення дефектних варіантів генів SORL1, TREM2 та ABCA1.

Гени RIN3, CLU, ZCWPW1 та ACE також можуть бути генами-драйверами (повногеномний пошук асоціацій).

Чому це важливо:

Хвороба Альцгеймера є найбільш поширеною причиною деменції, а генетичні варіанти можуть сприяти ризику захворювання;

Попередні дослідження виявили генетичні фактори ризику хвороби Альцгеймера, проте багато з цих варіантів мають низьку величину ефекту окремо, і все ще необхідно краще розуміння факторів ризику;

Великі дослідження, що порівнюють дані секвенування тисяч пацієнтів з хворобою Альцгеймера і здорових осіб із контрольної групи, можуть дати більше інформації про фактори ризику;

Розуміння факторів ризику та патофізіології захворювання може мати клінічне значення, оскільки лікування хвороби Альцгеймера стає доступним.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідженні були проаналізовані дані секвенування екзома у 32 558 осіб, включаючи 16 036 пацієнтів з хворобою Альцгеймера і 16 522 особи контрольної групи.

Аналіз стадії 1 порівняв тягар рідкісних варіантів у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (n = 12 652) та осіб контрольної групи (n = 8693). При аналізі стадії 2 був вивчений незалежний набір даних пацієнтів із хворо-

бою Альцгеймера (n = 3384) та осіб контрольної групи (n = 7829). Аналіз підтвердив попередню ідентифікацію рідкісних дефектних варіантів генів SORL1, TREM2 та ABCA1.

Дефектні варіанти передбачались у ATR8B4, ABCA1 і ADAM10. Однак, ймовірно, через низьку поширеність сигнал ADAM10 не був значущим для всього екзома, і для підтвердження необхідний більший набір даних.

Дефектні варіанти генів RIN3, CLU, ZCWPW1 та ACE також можуть бути пов'язані з раннім початком хвороби Альцгеймера. Ці гени можуть відігравати роль у патології хвороби Альцгеймера, у тому числі за допомогою процесингу білка-попередника бета-амілоїду, метаболізму ліпідів, агрегації Аβ або нейрозапальних процесів.

www.medscape.com

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 Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріновів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B 5. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує енергозатратну функції нервових клітин, підвищення активності синаптического апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, ангіопроцедна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-інстинктивних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, заліскові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови, при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінесангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабощі судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** — при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психомовною затримкою (неяккого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі — у підострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та епілейсифікації, м'яких паралічах. У неонатальному періоді — при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** — сильна макулярна дистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулярна дистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непериферична діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним тиском. **Протипоказання.** 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 років — по 1-2 мл через день, курс — 10 ін'єкцій; віком від 3 років — 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Дітям 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 Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перитубулярно, 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 фіхівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Розроблено посвідчення № UA75160101 від 17.01.2018

ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН І ЛЕГЕНЕВА ЕМБОЛІЯ: СХОЖІ, АЛЕ РІЗНІ. СПЕЦИФІЧНІСТЬ ПРОЯВІВ ПРИ COVID-19



МЕЛЬНИК О.О., к.б.н.

ТОВ «ЛАБІКС», м. Київ, Україна

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і легеневу емболію (ЛЕ) відносять до одного захворювання — венозної тромбоемболії (ВТЕ), що є серйозною проблемою для громадської охорони здоров'я і залишається предметом обговорення в клінічній медицині, зачіпає професійну сферу лікарів усіх спеціальностей. Щорічна частота венозних тромбозів становить 0,1–0,3 % на рік, у європейській популяції частота їх — 1–2 на 1000 осіб (1–6). Симптоматична тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) присутня приблизно у третини пацієнтів із венозним тромбозом (6). Легенева емболія — найбільш серйозний прояв ТГВ, це тяжке та потенційно смертельне захворювання. Так, виживання через 3 місяці після ЛЕ становить лише 62,8 %, що набагато нижче, ніж після ТГВ (91,9 %) (7), а летальність протягом 30 днів вища в пацієнтів із ЛЕ порівняно з пацієнтами із ТГВ (відповідно 9,7 проти 4,6 %). Найчастіше легенева емболія виникає як ускладнення вираженого клінічного прояву чи «тихого» тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Епідеміологію ЛЕ складно визначити, тому що вона може залишатися безсимптомною, а її діагностика виявиться випадковою.

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ

Давно було відомо, що кров людини може утворювати згустки, виходячи з кровоносного русла. На це звертали увагу у своїх працях давньогрецький лікар та філософ Гіппократ (бл. 460–377 рр. до н.е.) та давньоримський медик Клавдій Гален (130–200 рр. н.е.). У трактаті «Про частини тварин» геніальний давньогрецький філософ Арістотель (384–322 рр. до н.е.) у книзі другій вказує на елементи, із яких складаються тварини, зокрема волокна (твες), під якими мається на увазі фібрин, що утворюється при зготанні крові. Основоположник патологічної анатомії Джованні Баттіста Морганьї (1682–1771) у класичній праці «Про місцезнаходження та причини хвороб, виявлених анатомом» першим описав згустки крові, утворені всередині судини, і припустив, що існує взаємозв'язок між легеневою патологією та ураженням. Подібні дослідження проводили шотландський хірург Джон Хантер (1728–1793), французький патологоанатом Жан Крювельє (1791–1874) та австрійський лікар Карл фон Рокитанський (1804–1878). У роботі видатного французького медика Рене Лаеннека (1781–1826) було описано геморагічний інфаркт легень й висловлено припущення, що тромби нижніх кінцівок є джерелом тромбоемболії в легеневій артерії. Це експериментально довів німецький учений Рудольф Вірхов (1821–1902). Тріадою Вірхова описуються фактори ризику патогенезу ВТЕ, які припускають, що венозний тромбоз є результатом принаймні одного з трьох етіологічних факторів: гіперкоагуляції, гемодинамічних змін (застій, турбулентність), пошкодження/дисфункції ендотелію. Від 75 до 96 % пацієнтів із ВТЕ мають хоча б один із цих факторів.

НАСЛІДКИ ТГВ ТА ЛЕ

Захворюваність та смертність

Захворюваність на ВТЕ у світі становить близько 10 мільйонів випадків на рік. Є дані, які показують, що щорічно понад пів мільйона смертей у Європі і понад 300 000 у США пов'язані з венозним тромбозом. Але є підстави вважати, що рівень захворюваності та загальна кількість випадків можуть бути значно вищими. Тромбоз глибоких вен сам по собі не часто призводить до смерті, що підтверджують звіти Національного центру статистики охорони здоров'я США, тоді як легенева емболія відповідає за набагато більше смертей [8, 9]. ЛЕ часто не діагностується, і тому справжня смертність,

очевидно, суттєво вища. Дані епідеміологічних досліджень на рівні угруповань показують, що приблизно кожна п'ята людина помирає практично відразу від ЛЕ, а 40 % — протягом 3 місяців [10, 11]. Багато хто з пацієнтів, які вижили, страдатимуть все життя з ризиком прояву ще одного епізоду. У 30 % тих, у кого був зафіксований ТГВ, є імовірність повторення епізоду в найближчі 10 років із найбільшим ризиком у перші два роки [12, 13]. Рецидив імовірніший, якщо початковий епізод був «спонтанним», тобто неспровокованим (часто разові події). Пацієнти з симптоматичною ЛЕ схильні до більш високого ризику рецидиву ВТЕ порівняно з пацієнтами із симптомами лише ТГВ [14]. Із причин, які залишаються досі незрозумілими, ризик рецидиву ВТЕ вищий у чоловіків, ніж у жінок.

Визначення понять

«**тромбоз глибоких вен**» та «**легеневий емболізм**»

Тромбоз глибоких вен означає утворення одного або кількох згустків крові (згусток — **тромб**, множинні згустки називаються **тромбами**), що утворюються в одній із великих вен, найчастіше в нижніх кінцівках [15]. Згусток(-ки) можуть спричинити часткове або повне припинення циркуляції у вені, що призводить до набряку, болю в ногах, зміни кольору або почервоніння ураженої ділянки, виразок [16–19]. Найсерйозніше ускладнення, що виникає від ТГВ — тромбоемболія

легеневої артерії, яка зустрічається більше ніж у третини пацієнтів [20].

Ембол — це будь-який сторонній матеріал у судинній системі, який може застрягти в судині та блокувати її просвіт. До них відносяться атероматозні бляшки, розростання на серцевих клапанах, фрагменти пухлини, навколоплідні води, повітря та жир. Понад 90 % великих емболів походять із тромбів. Емболія виникає тоді, коли ембол блокує кровообіг. Симптоми тромбозу та емболії можуть відрізнятися залежно від локалізації та типу закупорки тромбом глибоких вен.

Утворення тромбів

Згусток крові утворюється тоді, коли клітини накопичуються на стінці пошкодженої кровоносної судини, щоб захистити її та зупинити кровотечу. У фізіологічних умовах після загоєння рани тромб розчиняється. Якщо цього не відбувається, згусток може відірватися й порушити прохідність судини. У деяких випадках тромби утворюються випадково. Сформований тромб може відокремлюватися від місця свого утворення й переноситися током крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, правий шлуночок і, нарешті, обтурувати структури артеріального русла легень. Основним джерелом тромбів є система нижньої порожнистої вени (до 85 %). Значно рідше тромби утворюються у системі верхньої порожнистої вени (1,3–1,7 %). Найчастіше місцем утворення тромбу служать

вени гомілки. Найбільшу небезпеку становлять так звані флотуючі (від англ. floating — «плаваюча») тромби (рис. 1).

Поінформованість громадськості про ВТЕ залишається досить низькою. Деякі мають лише базові знання про її симптоми та фактори ризику, на відміну від інших основних судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт. У зв'язку з цим необхідно знати фактори, що сприяють її виникненню, що надасть можливість у подальшому здійснювати цілеспрямовану профілактику та призначити адекватне лікування.

Фактори ризику ТГВ

- **Тромбоз та тромбоемболія в анамнезі, тромбофілія.** Люди з сімейним анамнезом тромбоутворення можуть мати більш високий ризик їх розвитку. Крім того, наявність одного тромбу збільшує ймовірність розвитку іншого.
- **Травми.** Серйозне ушкодження глибокої кровоносної судини. Наприклад, після перелому кістки або автомобільної аварії.
- **Імобілізація** (у зв'язку із госпіталізацією, відновленням після травми, постільним режимом або паралічем). Люди, які протягом тривалого часу ведуть малорухливий спосіб життя, мають більш високий ризик розвитку ТГВ.
- **Вагітність.** Вагітні більш уразливі до утворення тромбів. Крім того, дуже рідко може розвинути небезпечний для життя стан, а саме емболія навколоплід-

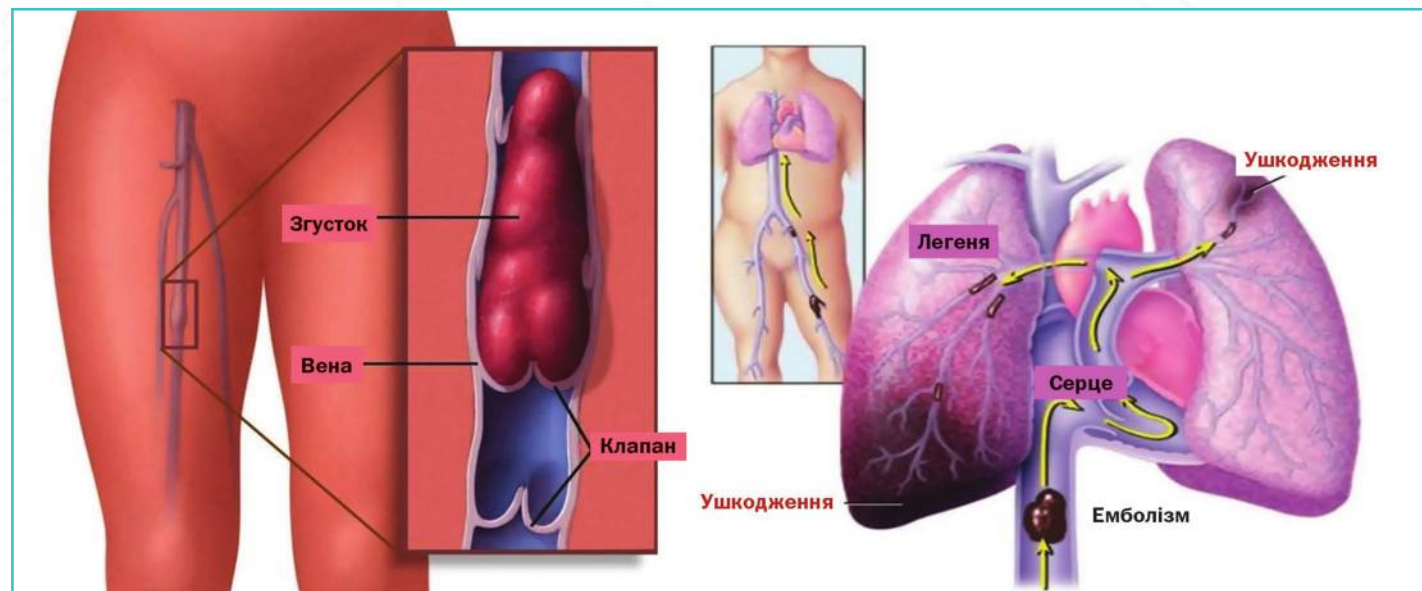


Рисунок 1. Утворення тромбу у вені та його переміщення в серце та легені

ними водами. Ризик найвищий у третьому триместрі вагітності і через 6 тижнів після пологів (у 60 разів вище через 3 місяці після пологів, якщо порівнювати з невагітними жінками). Екстракорпоральне запліднення збільшує ризик ВТЕ.

➔ **Гормональна замісна терапія.** У жінок у постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію.

➔ **Рак** є добре відомим фактором ризику ВТЕ. Найбільш висока ймовірність ВТЕ для онкогематології, раку легень, шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, а також головного мозку. Загальний ризик ВТЕ у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями в 4 рази вищий, ніж у популяції. Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають у шість разів підвищений ризик ВТЕ порівняно зі здоровою популяцією.

➔ **Хірургія та пов'язані з нею стани.** Хірургічні процедури, особливо операції на стегні, тазі чи коліні підвищують ризик утворення тромбу.

➔ **Деякі лікарські препарати** (проти-заплідні пігулки, замісна гормональна терапія, тамоксифен, еритропоестин).

➔ **Літній вік.** Особливо особи, старші від 65 років.

- ➔ **Нефротичний синдром.**
- ➔ **Серцева недостатність.**
- ➔ **Попередній ТГВ чи ЛЕ.**
- ➔ **Ожиріння.**
- ➔ **Куріння.**

Фактори ризику емболії

➔ **Повітря у вені.** Потрапляння повітря в кровоносну судину може спричинити утворення емболу.

➔ **Сторонні предмети в організмі.** Будь-який сторонній предмет, наприклад уламок або куля, потенційно може потрапити в кровоносні судини та викликати закупорку.

➔ **Інфекція.** Деякі інфекції можуть спричинити проникнення шкідливих патогенів та викликати обтурацію кровоносних судин.

➔ **Септична емболія.** Септична емболія легеневого русла зазвичай пов'язана з ендокардитом у правих відділах серця. Фактори ризику включають внутрішньовенне введення препаратів та інфіковані катетери або електроди кардіостимуляторів. Інші причини включають септичні тромби з мигдаликів, а також яремної, зубної та тазової ділянок.

➔ **Жирова емболія.** Емболізація жиром тканиною відбувається практично у всіх пацієнтів з переломами таза або трубчастих кісток. Крім того, емболія може бути викликана інфузією ліпідних препаратів, жиром хворобою печінки, панкреатитом, виникати після ліпосакції.

➔ **Повітряна емболія.** Найчастіше венозна повітряна емболізація — це ускладнення маніпуляцій із центральними венозними та гемодіалізними катетерами.

➔ **Емболія амніотичною рідиною.** Амніотична емболія — рідкісне, але дуже небезпечне ускладнення, унікальне для вагітності. Найбільш ймовірний механізм полягає в тому, що при пологах амніотична рідина потрапляє у вени матки під тиском або коли плацента відшарована або травмована втручанням. Наслідком цього є те, що легеневі судини закриваються клітинами і меконієм, викликаючи запальну реакцію і виділяючи активні метаболіти. У більшості пацієнток розвиваються судоми. Зазначається висока смертність (до 21 %).

➔ **Емболія тканиною пухлини.** Легеневі внутрішньосудинні пухлинні емболи виявляються у 26 % автопсії пацієнтів із солідними новоутвореннями (діагноз рідко встановлюється прижиттєво). Найбільш часті причини — рак простати, травної системи, печінки та молочної залози. Хоча більшість ЛЕ відбувається у хворих на рак товстої кишки, легень та простати, найвищий відносний ризик ВТЕ при мієломній хворобі, раку голов-

Таблиця 1. Фактори ризику ВТЕ (сильні, проміжні та слабкі)

Сильні фактори ризику	Проміжні фактори ризику	Слабкі фактори ризику
Перелом (стегна або ноги) Хірургічна операція на стегні чи коліні Загальна хірургія Пошкодження спинного мозку	Артроскопічна хірургія коліна Хіміотерапія Хронічна серцева та дихальна недостатність Гормональна терапія Рак Інсульт Вагітність/післяпологовий період Попередня венозна тромбоемболія	Постільний режим (понад 3 дні) Тромбофілія Нерухомість через сидіння (наприклад, поїздка на автомобілі або літаком понад 8 годин) Вік Лапароскопічна хірургія Ожиріння (індекс маси тіла понад 40 кг/м²) Варикозне розширення вен Вагітність/допологовий період

Таблиця 2. Основні параметри відмінності тромбозу та емболії

Параметр	Тромбоз	Емболія
Значення	Тромб — це згусток крові, що утворюється всередині системи кровообігу, який може перешкоджати кровотоку. Тромбоз — це утворення тромбу в кровоносній судині, що призводить до блокування кровотоку. Тромбоз відноситься до утворення тромбів в ділянках, де тромби не потрібні з медичної точки зору	Ембол — це згусток крові, жирові відкладення, пухирці повітря тощо, які переносяться кровотоком доти, доки не осідають в кровоносній судині. Емболія — це відокремлення згустку крові (повного або його частини) від свого місця, що призводить до закупорки іншої частини тіла. Емболія в основному відноситься до заблокованої кровоносної судини
Утворення	Згусток крові, який утворюється в системі кровообігу	Згусток крові, що переміщається по кровоносних судинах. При емболії згусток проходить по кровоносних судинах, перш ніж досягне судини меншого розміру
Кровообіг	При тромбозі кровообіг знижений	При емболії кровообіг повністю перекривається
Розмір	Тромбоз має великий розмір	Емболія менша, тому що це частина тромбозу
Причини	Завжди викликається компонентами крові, такими як тромбоцити, фібрин та клітинні елементи	Емболія в основному викликається тромбозом (у 90 % випадків через тромб). Іншими причинами можуть бути повітря, інфекційні частинки тощо
Маса	При тромбозі маса нерухома	При емболії маса вільно плаває
Типи	Артеріальний та венозний тромбози, тромбоз глибоких вен. Артеріальний тромбоз може викликати нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад. Венозний тромбоз призводить до набряку, болючості в гомілці, почервоніння шкіри в задній частині ноги, а також відчуття тепла в шкірі	Залежно від локалізації може спостерігатися кілька типів емболії. Це тромбоемболія легеневої артерії, головного мозку та сітківки. Легенева емболія — це закупорка легеневої артерії емболом ТГВ. Емболія головного мозку може викликати ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку в головному мозку. Емболія сітківки виникає через закупорку артерій сітківки ока
Симптоми	Ускладнює рух крові кровоносними судинами, викликаючи тромбоз. Закупорка кровоносних судин тромбом може викликати біль, почервоніння, набряк, нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад	Емболії в кровоносних судинах головного мозку, серця чи легень можуть бути фатальними. Закупорка кровоносної судини емболом може спричинити кашель, задишку, надмірне потовиділення, нерегулярне серцебиття та біль у грудях

Таблиця 3. Відмінності в лабораторних та клінічних даних у пацієнтів із COVID-19, гострим ДВС-синдромом та сепсисом

Лабораторні та клінічні дані	Коагулопатія при COVID-19	Гострий ДВС-синдром	Сепсис-індукована коагулопатія
Кількість тромбоцитів	↔	↓↓↓	↓↓
АЧТЧ (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑
ПЧ (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑↑
Фібриноген (концентрація)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
D-димер (концентрація)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Епізоди кровотечі	Дуже рідко	Поширені, часто серйозні	Рідко
Епізоди мікротромбозів	Дуже поширені, особливо в мікроциркуляторному тракті легень	Поширені у початковій фазі до коагулопатії споживання	Поширені, призводять до гіпоксії та органної недостатності
Ураження органів	Зазвичай уражаються лише легені	Поліорганна недостатність	Поліорганна недостатність

ного мозку, підшлункової залози. У деяких поодиноких випадках емболії створюються штучно, щоб зменшити приплив крові до ракової пухлини.

➔ **Нетромботична легенева емболія.** Різні типи клітин, такі як адипоцити, гемопоетичні та пухлинні клітини, трофобласти, бактерії, гриби, паразити, чужорідні матеріали, газ.

Наслідки легеневої емболії:

➔ **масивна ЛЕ** (зниження кровотоку > 60 %). Швидко призводить до смерті (раптова смерть). Зазвичай це довгі тромби, що потрапляють з вен ніг;

➔ **велика ЛЕ** — ураження судин середнього розміру. Пацієнти із задишкою, кашлем, мокротинням з плямами крові, болем у грудях, запамороченням, непритомністю, шок, колапс;

➔ **мала ЛЕ** — закупорка дрібних периферичних легневих артерій. Безсимп-

томна чи незначна задишка. Рецидивні незначні ЛЕ призводять до легеневої гіпертензії. Можуть залишитись непоміченими.

Фактори ризику ВТЕ диференціюють на сильні, проміжні та слабкі [21] (табл. 1).

Основні відмінності тромбозу та емболії

Основні параметри відмінності тромбозу та емболії наведені в табл. 2.

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ТА ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19

Захворювання COVID-19 залишається глобальною пандемією з 2019 року зі зростаючими показниками смертності та захворюваності. Кількість виявлених інфікованих вірусом SARS-CoV-2 у світі, за даними американського університету Джонса Хопкінса, на середину січня 2022 року станови-

ла 335 424 530 осіб. При цьому зафіксовані 5 573 790 летальних випадків [22].

На початку пандемії COVID-19 пацієнти із захворюванням на COVID-19 (особливо у відділенні інтенсивної терапії) мали збільшення часу згортання крові або тромбоз. Це проявлялося як ТГВ чи ТЕЛА. Крім венозних тромбів, також було виявлено, що в пацієнтів із COVID-19 відзначається тромбоз артерій головного мозку, що викликає інсульт та утворення тромбів у кровоносних судинах, які живлять серцевий м'яз. Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ, ТЕЛА, тромбоз підшкірних вен) у період пандемії COVID-19 набули особливої актуальності не тільки як одні з ключових факторів тяжкого перебігу та несприятливого прогнозу у хворих, але і як новий фактор ризику ВТЕ після одужання. ВТЕ є найчастішим ускладненням COVID-асоційованої коагулопатії [23–26].

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЇ ПРИ COVID-19

Виділяють два основних фенотипи пацієнтів із тромботичними ускладненнями при COVID-19:

1. Пацієнти із «звичайною» ВТЕ.
2. Пацієнти з легневим мікротромбозом, який може бути результатом локальної гіперкоагуляції. Механізми, що лежать в основі коагулопатії, індукованої COVID-19, можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються у пацієнтів із гострим ДВС-синдромом та сепсисом (табл. 3).

Прямі та непрямі патологічні наслідки COVID-19, такі як тяжка гіпоксія, супутні захворювання та пов'язана з ними органна дисфункція, спричиняють порушення гемостазу [27], а саме:

- ➔ гіпоксію (збільшення в'язкості крові);
- ➔ ендотеліальну дисфункцію (підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів, тканинного фактора, комплементу, вивільнення цитокінів);
- ➔ «цитокіновий шторм» — викликає активацію згортання крові, підвищуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що сприяють виникненню тромбоемболій (рис. 2).

Існує кілька механізмів, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 може сприяти тромбозу мікро- і макросудин, включаючи «цитокіновий шторм» з активацією лейкоцитів, ендотелію та тромбоцитів. У результаті цього відбуваються активація тканинного фактора, утворення тромбіну та фібрину, порушення коагуляції з дисбалансом PAI-1, інгібітора шляху тканинного фактора та активованого протеїну С, які стимулюють утворення фібрину та обмежують фібриноліз (рис. 3) [28].

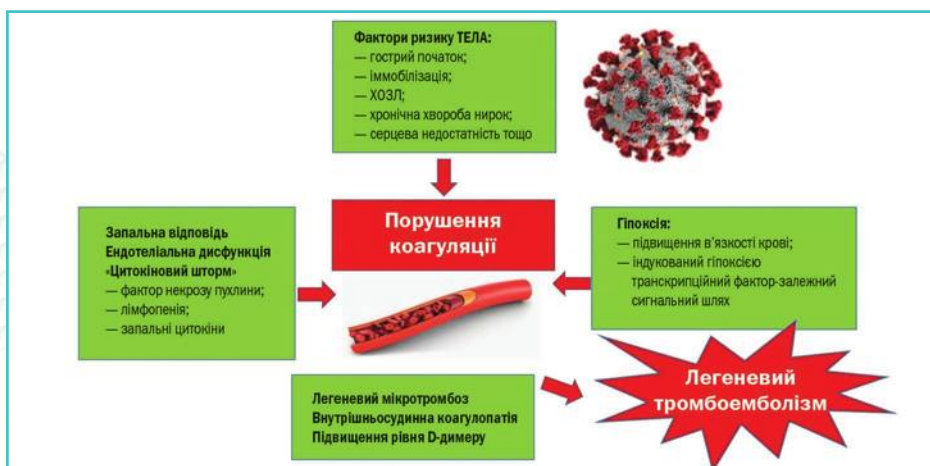


Рисунок 2. Схематичне зображення можливих патофізіологічних механізмів, що лежать в основі порушення гемостазу в пацієнтів із COVID-19

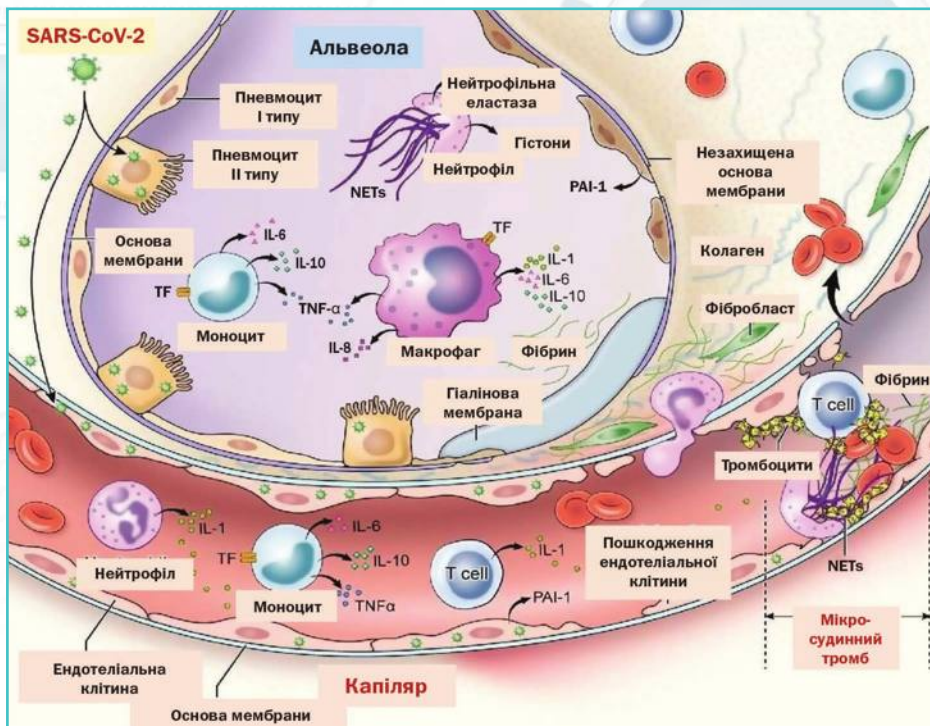


Рисунок 3. Механізми коагулопатії та імунної активації при COVID-19

ВИСНОВКИ

Схожість між тромбом та емболом

1. Належать до згустків крові.
2. Виникають усередині кровоносної системи.
3. Можуть блокувати просвіт кровоносних судин.

Основні відмінності між тромбозом та емболією

1. При тромбозі тромб утворюється в кровоносній судині, яка блокує кровообіг. При емболії або весь згусток крові, або його частина відокремлюється від фактичного місця, що призводить до закупорки судини іншої частини тіла.
2. Тромбоз триває кілька днів, тоді як емболія триває кілька хвилин.
3. Симптоми тромбозу менш серйозні та менш драматичні на відміну від емболії.
4. При тромбозі кровообіг зменшується, тоді як при емболії кровообіг повністю припиняється.
5. Тромбоз більший за розміром порівняно з емболією.
6. При тромбозі тромб утворюється всередині системи кровообігу, а при емболії згусток крові проходить кровоносними судинами.

Захворювання COVID-19 супроводжується серйозними порушеннями згортання крові, що реалізуються тромботичними епізодами у різних відділах судинного русла. Тромботичні ускладнення COVID-19 включають ВТЕ, мікрovasкулярні тромбози. Потенційний механізм полягає у пошкодженні ендотелію, гіперкоагуляції та запаленні. Тяжкий перебіг COVID-19 істотно збільшує ризик тромбозів порівняно з іншою патологією.

Список літератури
знаходиться в редакції ■

VIVERE
Клініка нейроімунології

Від мрії до надії

Перша в Україні клініка
сучасної діагностики
та лікування
нейроімунологічних
захворювань

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній

- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій

- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Аутистичного спектру у дітей

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

www.vivereclinic.com м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б



РЕЦЕНЗІЯ НА КНИГУ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАН І АКАДЕМІКА НАМН УКРАЇНИ І.М. ТРАХТЕНБЕРГА «СЛОВО ПРО ALMA MATER, ЇЇ ВИХОВАНЦІВ, УЧИТЕЛІВ І МУДРИХ ПОПЕРЕДНИКІВ»

2-ге видання, перероблене та доповнене (Київ: ВД «Авіцена», 2021. 400 с.)

Коли я отримав даровану мені книгу «Слово про alma mater, її вихованців, учителів і мудрих попередників», мене переповнило почуття сердечної вдячності її автору — всесвітньо відомому вченому-токсикологу, письменнику та публіцисту, гордості й славі України, професору Ісааку Михайловичу Трахтенбергу. Ця книга з теплим дарчим надписом автора й її редактора Наталії Данкевич (друге, перероблене та доповнене видання, ВД «Авіцена», 2021 р.) присвячена 180-річчю з дня заснування Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — нашої alma mater, моєї сім'ї, а також і роду Радзівовських у двох поколіннях.

Глибоко змістовну й аналітичну передмову до книги написав ректор університету Юрій Леонідович Кучин, відомий учений, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України. У передмові висвітлено величні й трагічні віхи історії прославленого, керованого ним закладу.

З почуттям гордості автор книги по-іменню назвав засновників медичних шкіл і їхніх послідовників, надав характеристику науково-педагогічного потенціалу вишу, у якому нині 200 докторів і понад 1300 кандидатів медичних наук, які навчають близько 15 тисяч студентів та інтернів, з яких 4 тисячі становлять іноземці з 50 країн світу, що виводить університет в лідери серед вищих медичних шкіл сучасної Європи. У книзі викладені біографічні дані професорів і викладачів, які сприяли розвитку вітчизняної науки.

А сам автор книги, академік НАМНУ Ісаак Трахтенберг, за особливих досягнень у науково-педагогічній діяльності, популяризації знань по праву заслуговує почесного звання патріарха — Учителя Вчителів. І незважаючи на вік, його серце й розум горять енергією творчого неспокою, нескореним духом патріотизму та любові до рідної України. Йому, як оголошено нерву, болить за долю та екологічне здоров'я планети в цілому. І він поспішає через друковане слово засівати зерна мудрості на ниві науки та освіти. Нам і грядущим поколінням І.М. Трахтенберг залишає як заповідь науково обгрунтоване вчення, як запобігати, а не лікувати наслідки голодоморів, холокостів, чорнобиль.

Щиро дарує читачеві щасливі миті — перейнятися почуттям гордості за славний град Київ і його світового рівня Національний медичний університет, його alma mater. Через великих подвижників медицини минулого та сьогодення допомагає розширити кругозір, поглибити знання щодо збереження найціннішого, що природа дарує кожному з нас, — життя та здоров'я.

Ніколи не згаснуть у моїй пам'яті роки навчання в нашій спільній alma mater, бодай найкращі у моєму житті, хоча після отримання диплома лікаря промайнуло понад пів століття. А таке враження, що буцїмто ще вчора із захопленням угамовував жагу до знань, формував свій світогляд, кріпив греблю духовних цінностей, опановував професію хірурга, створював сім'ю, будував житло.

Усіма нами, студентами лікувального факультету прославленого вишу набору далекого 1963 року, як мудрі трудяги-садівники улюбленого саду опікувалися наші невтомні вчителі. Вони ліпили згідно

з клятвою Гіппократа з кожного з нас майбутнього ескулапа, безкорисливих слуг страждених. Свято пам'ятаючи мудрі слова Валентина Войно-Ясенецького про те, що в основі милосердя лежать жалість і співчуття, основні складові любові до хворого. Без цих духовних рис, духовних основ милосердя до стражденого людина не в праві бути лікарем, тому що одвічним покликанням лікаря завжди було служіння хворому з любов'ю до нього.

Кожний з моїх учителів — легенда, улюбленець студентської молоді, про яких так тепло пише автор книги. Перш ніж сказати про дорогих моєму серцю вчителів, дозволю собі коротко зупинитись на конструкції цієї оригінальної книги про alma mater.

Перший розділ після передмови й слова від автора має назву «Часи та особистості». У нарисах сторічний ювілей, що запізнився на три роки, і наступні, які відзначені у свій час. Це спомини про 1944 рік, які присвячені урочистому святкуванню ювілею в Оперному театрі столиці за участю провідних діячів української медицини, представників уряду й наукових організацій, про нагородження інституту орденем Трудового Червоного Прапора. Живим словом названі імена тих, хто навечно увійшов в історію не тільки alma mater, а й вітчизняної охорони здоров'я. У цьому розділі описано жакливі руйнівні наслідки фашистського окупаційного режиму, відбудову навчальних приміщень силами викладачів і студентів після повернення з Челябінська.

У підрозділі «Пам'ятні імена» наведено нарис про 29 видатних учених, які золотими літерами вписані в історію alma mater. Перший з них — Михайло Сергійович Спіров, завідувач кафедри нормальної анатомії, професор без захисту докторської (як визнання особливих досягнень у науці). Строгий екзаменатор і разом з тим улюбленець студентів. Я теж навчався в нього, склав іспит на «відмінно». Його портрет маслом був в експозиції моєї персональної виставки в морфологічному корпусі в 1968 році.

Друге місце у цьому підрозділі відведене завкафедрі гістології, аристократичному красномовцю професору Миколі Івановичу Зазибіну. Він, як і М.С. Спіров, був захоплений музейним мистецтвом, і нині в їхніх музеях особлива цінність — унікальні експонати.

Із моїх дорогих учителів у цьому підрозділі славні імена професорів, завідувачів кафедр: Федір Якович Примаєв — пропедевтики внутрішніх хвороб, Сергій Степанович Дяченко — мікробіології, Олександра Семенівна Сокол — інфекційних хвороб, Галина Костянтинівна Степанківська — акушерства та гінекології, Юрій Сергійович Сапожников — судової медицини, Олександра Пилипівна Кисельова — патологічної анатомії. До них автор книги, як і я, ставиться з почуттям незмінної поваги та вдячності.

Наступний розділ у книзі «Друзі та однопісляки з alma mater, біографічні та мемуарні нарис». У ньому перше зі славних імен — легендарний Микола Михайлович Амосов, близький друг автора книги, їхні долі поєднані, вони майже ровесники, це ціла епоха. Ці імена, особисто для мене, постають у нерозривному зв'язку медичних світил XX–XXI століть.

Другий нарис у розділі автор книги присвятив моєму побратиму по творчості, академіку НАМНУ, відомому фізіологу й геронтологу, доктору медичних наук, професору, талановитому художнику, композитору та поету — Владиславу Вікторовичу Безрукову.

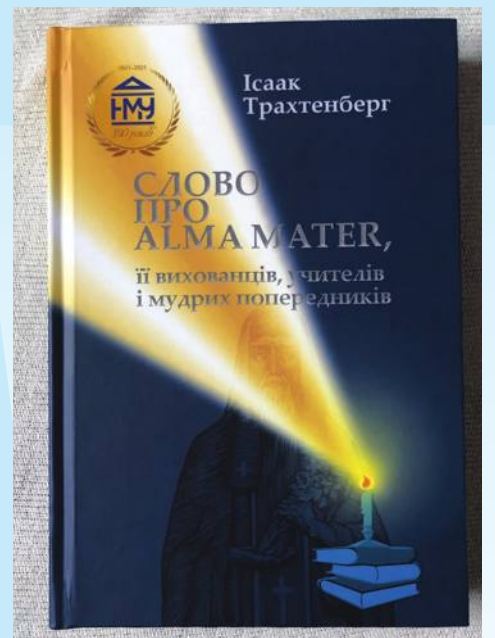
Посмертний нарис-посвяту теж випускає alma mater, незабутньому Юрію Григоровичу Віленському, Ісаак Михайлович написав з особливим пієтетом. Їх об'єднував не тільки вік. Їх об'єднував літературний талант. Книги про знаменитих киян — Михайла Булгакова, Віктора Некрасова та Олега Антонова принесли заслужену літературну славу Юрію Віленському. Мені особисто поталанило дружити і з Юрієм Григоровичем як із журналістом, практично моїм біографом. Безліч інтерв'ю і репортажів про художні виставки, презентації атласів і книг були надруковані в різних газетах і журналах. Незабутньою ніжністю відлунувся в душі дарчий надпис в книзі «Доктор Булгаков»: «...одному із моїх самих близьких друзів і захисників в цьому світі Анатолію Павловичу Радзівовському від автора», підпис і дата: 21.12.2005 р. З чистим почуттям вдячності я зберігаю пам'ять про великого гуманіста, лікаря, письменника, історика, біографа, мемуариста, Людину з великої літери.

У розділі «Із записників, вибране» автор у хронології конкретних дат сповіщає про свою долю, пов'язану з історією alma mater. І які це захоплюючі спомини про знакові події, скільки світлич імен!

В останньому розділі «Замість післямови» у підрозділі «Минуле в спогадах попередників і вчителів як надбання теперішнього та майбутнього» автор як глибокий аналітик з багажем енциклопедичних знань не тільки історії медичної науки, а й світової літератури словами класика характеризує пам'ятну цінність минулого, сьогодення та майбутнього. У цьому розділі поміщені вислови вчених і громадських діячів про зміст і соціальну значимість медицини як світочів знань.

Фотонарис включає 100 портретів попередників, учителів, колег і пам'ятні фотографії різних років.

Серед легендарних особистостей, які відіграли у моїй долі значну роль, постає Василь Дмитрович Братусь. Він після закінчення Куйбишевської військово-медичної академії в 1940 році хірургом потрапив у пекло Радянсько-Фінської війни, у якій, як у м'ясорубці, перемелено майже чверть мільйона людських тіл. І це випробування смертями випало на юні роки Василя Дмитровича, як взагалі і Другою світовою війною. Оперуючим хірургом він зустрів Перемогу в Берліні. У повоєнні роки він був міністром охорони здоров'я, директором Київського державного інституту удосконалення лікарів і одночасно завідувачем кафедри хірургії № 1 у 1957–1959 роках. Ця кафедра була створена в 1936 році для підготовки хірургів загальному профілю. Завідувати кафедрою призначили Михайла Сидоровича Коломійченка. З початком війни всі викладачі кафедри були мобілізовані на фронт. Професор Коломійченко як досвідчений хірург, науковець і організатор героїчно пройшов дорогами війни від Сталінграда до Берліна, очолюючи хірургічну службу ударних танкових армій, особисто прооперувавши не



одну тисячу поранених. Після закінчення війни він повернувся на створену ним кафедру, якою й мені довірено було керувати в 1989–2016 роках у стінах Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Зупиняюсь на цих великих історичних постатях нашої alma mater з почуттям вдячності ще й тому, що перший — професор В.Д. Братусь, будучи ректором КМІ, прийняв мене на лікувальний факультет в 1964 році, а другий — Михайло Сидорович Коломійченко своїм авторитетом захопив у полон хірургії — «добровільної каторги» на все життя.

Паралельно з освоєнням професії хірурга ще в студентські роки я активно займався малярством. У санітарно-гігієнічному корпусі alma mater у далекому 1968 році за ініціатиби бюро комсомолу факультету була організована моя персональна художня виставка, на її відкриття прийшли професіонали-художники та критики, викладачі й портретовані професори: Василь Дмитрович Братусь, Михайло Сидорович Коломійченко, Микола Михайлович Амосов. Повний аншлаґ, близький до ефекту вибуху. Великий хол корпусу був повністю заповнений студентами. Газета «Медичні кадри» поміщала репортажі. Пізніше, проходячи інтернатуру з хірургії на базі кафедри факультетської хірургії, я написав чотири картини на медичну тему. Вони й донині прикрашають хол історичної споруди колишнього Університету св. Володимира, нині Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Якраз в операційній, де й мені щастило оперувати, колись у далекому XIX сторіччі оперували великі Володимир Караваєв, перший декан медичного факультету, і його вчитель Микола Пирогов.

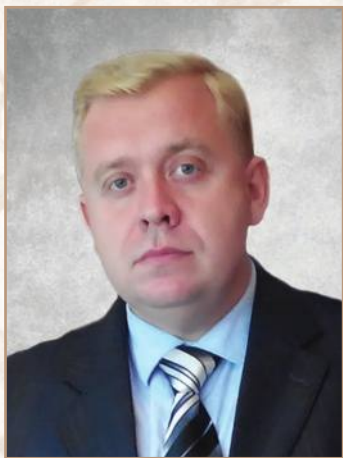
У цій операційній оперував відомий засновник школи біліарної хірургії професор Іван Миколайович Іщенко. Хірург-легенда. У роки Другої світової війни — головний хірург Першого Українського фронту, генерал медицини. У повоєнні роки — головний хірург Київського військового округу й завідувач кафедри факультетської хірургії. Нам, вихованцям alma mater, випало щастя слухати блискучі лекції й переймати його хірургічну майстерність. Його образ увічнений у скульптурних портретах у холі кафедри й на центральній алеї Національного військового шпиталю, а також і в портреті маслом у генеральській формі, написаному мною ще в студентські роки.

В іменному покажчику, який наведений у кінці книги, понад 1150 імен. Багато з них викарбувані в пам'яті людства безсмертними золотими літерами. Їм автор віддає сердечну данину світлої пам'яті.

Багато можна писати в захваті про дорогих наших учителів, але так як він, тонкий психоаналітик, блискучий володар могутньої зброї — Слова, Ісаак Михайлович Трахтенберг, написав про нашу alma mater, рідко кому вдається.

Анатолій Радзівовський, професор, заслужений діяч науки і техніки України ■

МЕДИЦИНА СТАРОДАВНЬОГО ІЗРАЇЛЮ



ОПАРІН О.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти, президент Української академії історії медицини, м. Харків, Україна

Закінчення. Початок у № 15–16, 2021

«Не мстися і не май злоби на синів народу твого, але люби ближнього твого, як самого себе. Я Господь» (Левит 19: 18)

Це, мабуть, один із найвідоміших біблійних висловів, тільки зазвичай він асоціюється у нас із Новим Заповітом, де ці слова промовляє Христос, називаючи їх до того ж новою заповіддю. Але останнім висловом він хотів наголосити, що люди у своїй гордині та самоправедності настільки відійшли від Бога, що цей один із найголовніших принципів духовного життя був ними повністю забутий.

Зазначимо, що ближнім тут є будь-яка людина, навіть наш недруг. Це проілюстрував в одній із своїх притч сам Христос: *«На це сказав Ісус: один чоловік йшов з Єрусалиму до Єрихону і потрапив розбійникам, які зняли з нього одяг, поранили його та пішли, залишивши його ледве живим. Випадково один священик йшов тією дорогою і, побачивши його, пройшов повз. Також і левит, бувши на тому місці, підійшов, подивився і пройшов повз. Один же самарянин, проїжджаючи, знайшов його та, побачивши його, зглянувся і, підійшовши, перев'язав йому рани, підливаючи олію та вино; і, посадивши його на свого осла, привіз його в готель і поклопотався про нього; а другого дня, від'їжджаючи, вийняв два динарії, дав господарю готелю і сказав йому: подбай про нього; і якщо витратиш більше цього, я, коли повернуся, віддам тобі. Хто з цих трьох, думаєш ти, був ближчий до розбійників? Він сказав: той, хто вчинив йому милість. Тоді Ісус сказав йому: іди і ти чини так само»* (Лука 10: 30-37).

«Уставів Моїх дотримуйтесь; худоби твоєї не зводи з іншою породою; поля твого не засівай двома родами насіння; в одяг з різнорідних ниток, з вовни та льону, не одягайся» (Левит 19: 19)

У цьому невеликому вірші закладені наукові закони, які офіційна наука відкриє лише за 3500 років. Справді, зведення худоби різних пород (наприклад, коня та віслюка) призводить або до появи мула, нездатного давати потомство, або, частіше, до появи нежиттєздатного потомства. Посіяні на одному полі різні сільськогосподарські культури перешкоджають взаємному росту, а одяг, зшитий із різних тканин, є негігієнічним для людського тіла.

«Якщо хтось переспить із жінкою, а вона раба, заручена чоловікові, але ще не викуплена, або свобода ще не дана їй, то має покарати їх, але не смертю, тому що вона невідома: нехай приведе він до входу скинії зборів жертву повинності, овна на жертву повинності своєї; і очистить його священик овном повинності перед Господом»

від гріха, яким він згрішив, і буде прощено йому гріх, яким він згрішив» (Левит 19: 20-22)

У Стародавньому Ізраїлі існували найнезвичайніші постанови щодо рабства в усьому Стародавньому світі, що зовсім не вписуються в існуючі тоді погляди і звичаї.

По-перше, в Ізраїлі як ізраїльтяни, так і прибульці користувалися рівними правами. *«Один закон нехай буде і для природного жителя, і для прибульця, що оселився між вами»* (Вихід 12: 49). *«Для вас, громада Господня, і для прихосьця, що живе у вас, втомившись один, втомлений вічний у родині вашій: що ви, то і прихось нехай буде перед Господом; Закон один і одні права нехай будуть для вас і для прихосьця, що у вас живе. Якщо ж один хто згрішить через незнання, то нехай принесе однорічну козу в жертву за гріх; і очистить священик душу, що зробила помилково гріх перед Господом, і буде очищена, і буде прощено їй. Нехай буде один закон для вас, як для природного жителя з Ізраїлевих синів, так і для прибульця, що живе у вас, якщо хто зробить що помилково»* (Числа 15: 15, 16, 27-29).

По-друге, і юдеї, і елліни, і будь-які прибульці повинні були поклонятися Богу в одному святилищі, за тими самими приписами. *«І синів чужинців, що приєдналися до Господа, щоб служити Йому та любити Ім'я Господа, бути рабами Його, усіх, що зберігають суботу від осквернення її та твердо тримаються завіту Мого, Я приведу на святу гору Мою і потішу їх у Моїм домі молитви; цілопалення їх та жертви їх будуть сприятливі на жертівнику Моєму, бо дім Мій назветься домом молитви для всіх народів»* (Ісаїя 56: 6-7). *«Якщо і чужинець, що не від Твого народу Ізраїля, прийде з землі далекої заради імені Твого, — бо і вони почують про Твоє ім'я велике і про Твою руку сильну і про витягнене раменю Твоє, — і прийде він і помолиться біля храму цього, почуй з неба, з місця проживання Твого, і зроби все, що буде кликати до Тебе чужинець, щоб усі народи землі знали ім'я Твоє, щоб боялися Тебе, як народ Твій Ізраїль, щоб знали, що ім'ям Твоїм називається цей храм, який я збудував»* (3 Царств 8: 41-43).

«Так говорить Господь про всіх злих Моїх сусідів, що нападають на спадок, який Я дав у спадок народові Моєму, Ізраїлю: ось Я вирву їх із землі їх, і дім Юдин вирву з-поміж них. Але після того, як Я вирву їх, знову поверну і помилую їх, і приведу кожного в спадок його і кожного в землю його. І якщо вони навчатися шляхам народу Мого, щоб присягатися ім'ям Моїм: «живий Господь!», як вони навчили народ Мій присягатися Ваалом, то оселяться серед народу Мого» (Єремія 12: 14-16).

Це вже потім, відходячи поступово від самої сутності релігії та постанов Біблії — любові до ближнього та проповіді Євангелія всім народам, юдеї часів Христа у храмі для язичників, що прийняли істину, відвели окреме місце.

По-третє, на відміну від інших народів, якщо ізраїльтянин потрапляв до ізраїльтянина в раби, він мав дуже істотні права. Так, після 6-річного перебування

у рабстві він отримував волю і мав право залишити свого хазяїна. *«Якщо купиш раба єврея, нехай він працює шість років, а сьомого нехай вийде на волю задарма»* (Вихід 21: 2).

Понад те, при цьому господар був зобов'язаний забезпечити його всім необхідним. *«Якщо продасться тобі брат твій, єврей, або єврейка, то шість років він повинен бути рабом тобі, а сьомого відпусти його від себе на волю; коли ж будеш відпускати його від себе на волю, не відпусти його з порожніми руками, але забезпеч його від стад твоїх, від гумна твого і від точила твого: дай йому, чим благословив тебе Господь, Бог твій: нам'ятай, що (і) ти був рабом у єгипетській землі, і визволив тебе Господь, Бог твій, тому я сьогодні й заповідаю тобі це»* (Повторення Закону 15: 12-15).

Також якщо раб до свого рабства мав дружину та дітей, то він мав повне право взяти їх із собою. *«Якщо він прийшов один, нехай один і вийде; а якщо він одружений, нехай вийде з ним і його дружина»* (Вихід 21: 3). Особливе ставлення передбачалося до раби — дівчини/жінки. *«Якщо хтось продасть дочку свою в рабині, то вона не може вийти, як виходять раби; якщо вона не угодна хазяїну своєму і він не заручить її, нехай дозволить викупити її; а чужому народу продати її не владний, коли сам знехтував нею; якщо він заручить її синові своєму, нехай надійде з нею по праву дочок; якщо ж іншу візьме за нього, то вона не повинна позбавлятися їжі, одягу та подружнього співжиття; а якщо він цих трьох речей не зробить для неї, нехай вона відійде даремно, без викупу»* (Вихід 21: 7-11). Протакі права не могла навіть мріяти жодна рабиня Стародавнього світу.

По-четверте, ізраїльські закони суворо забороняли жорстоке ставлення до раба незалежно від його національності. *«Коли збідніє в тебе брат твій і проданий буде тобі, то не накладай на нього роботи рабської... не пануй над ним із жорстокістю і бійся Бога твого... Він має бути у нього, як найманець, у всі роки; він не повинен панувати над ним з жорстокістю в очах твоїх»* (Левит 25: 39, 43, 53).

По-п'яте, раби та рабині незалежно від національної приналежності мали повний відпочинок у суботу. *«Шість днів роби діла твої, а сьомого дня спочивай, щоб відпочив вил твій і осел твій, і заспокоївся син раби твоєї та прибулець»* (Вихід 23: 12). *«А день сьомий — субота Господу, Богу твоєму. Не роби ніякого діла, ні ти, ні син твій, ні дочка твоя, ні раб твій, ні раба твоя, ні вил твій, ні осел твій, ні всяка худоба твоя, ні прибулець твій, який у тебе, щоб відпочив твій раб, і твоя раба, як і ти»* (Повторення Закону 5: 14). Вони мали право брати участь у жертвних бенкетах: *«І веселіться перед Господом, Богом вашим, ви і сини ваші, і дочки ваші, і раби ваші, і рабині ваші, і левит, що серед ваших оселей, бо немає йому частки й спадку з вами»* (Повторення Закону 12: 12), і у святкових веселощах: *«І веселись перед Господом, Богом твоїм, ти, і син твій, і дочка твоя, і раб твій, і раба твоя, і левит, що в оселі твоїй, і прибулець, і сирота, і вдова, що серед тебе, на місці, яке вибере Господь, Бог твій, щоб перебувало там ім'я Його... і веселись*

у свято твоє ти і син твій, і дочка твоя, і раб твій, і раба твоя, і левит, і прибулець, і сирота, і вдова, що в оселях твоїх» (Повторення Закону 16: 11, 14).

По-шосте, за вбивство раба незалежно від його національності його господар зазнавав смерті (Вихід 21: 20), а у разі скалічення раба раб відпускався на волю (Вихід 21: 26).

По-сьоме, якщо раб утік від господаря, його не можна було віддавати назад, і він мав право оселитися в Ізраїлі, де йому було завгодно. *«Не видавай раба хазяїну його, коли він прибіжить до тебе від свого хазяїна; нехай він у тебе живе, серед вас на місці, яке він вибере в якійсь із осель твоїх, де йому сподобається; не утискай його»* (Повторення Закону 23: 15-16).

По-восьме, згідно з ізраїльським законодавством, ретельно охоронялися права полонених ізраїльтянами під час війни жінок з інших народів. *«Коли вийдеш на війну проти ворогів твоїх, і Господь Бог твій віддасть їх у руки твої, і візьмеш їх у полон, і побачиш між полоненими жінку, гарну виглядом, і полюбиш її, і захочеш узяти її собі за жінку, то приведи її в дім свій, і нехай вона стриже голову свою, і обріже нігті свої, і зніме з себе полонянську одягу свою, і живе в домі твоїм, і оплакує батька свого та матір свою протягом місяця. І після того ти можеш увійти до неї та стати її чоловіком, і вона буде твоєю жінкою; якщо ж вона не сподобається тобі, то відпусти її, куди вона захоче, але не продавай її за срібло і не звертай її в рабство, тому що ти впокорив її»* (Повторення Закону 21: 10-14).

По-дев'яте, у Біблії існувало поняття особливого ювілейного року. *«Якщо брат твій збідніє і занепаде в тебе, то підтримай його, чи прищелець він, чи поселенець, щоб він жив із тобою; не бери від нього зросту та прибутку, і бійся Бога твого; щоб жив твій брат з тобою; срібла твого не віддавай йому в ріст, і хліба твого не віддавай йому на отримання прибутку. Я Господь, Бог ваш, який вивів вас із єгипетського краю, щоб дати вам землю Ханаанську, щоб бути вашим Богом. Коли збідніє в тебе брат твій і буде проданий тобі, то не накладай на нього роботи рабської: він має бути в тебе як найманець, як поселенець; до ювілейного року нехай працює в тебе, а тоді нехай відійде він від тебе, сам і діти його з ним, і повернеться до свого племені, і знову прийде до володіння батьків своїх, бо вони Мої раби, яких Я вивів із єгипетського краю. Не слід продавати їх, як продають рабів; не пануй над ним з жорстокістю і бійся Бога твого. А щоб раб твій та рабиня твоя були в тебе, то купуйте собі раба та рабиню у народів, що навколо вас; також і з дітей поселенців, що оселилися у вас, можете купувати, і з їхнього племені, яке у вас, яке в них народилося в землі вашій, і вони можуть бути вашою власністю; можете передавати їх у спадок і вашим синам по собі, як маєток; завжди володійте ними, як рабами. А над вашими братами, Ізраїлевими синами, один над одним не пануйте з жорстокістю. Якщо прибулець чи поселенець твій матиме достаток, а брат твій перед ним збідніє і продасться прибульцеві, що поселився в тебе, або комусь із племені прибульця, то після продажу можна викупити його;*

хтось із братів його повинен викупити його, або дядько його, або син дядька його, повинен викупити його, або хтось із споріднення його, з племені його, повинен викупити його; або, якщо матиме достаток, сам викупиться. І він повинен розрахуватися з тим, хто купив його, починаючи від того року, коли він продав себе, до року ювілейного, і срібло, за яке він продав себе, слід віддати йому за кількістю років; як тимчасовий найманець він має бути в нього; і якщо ще багато років, то в міру їх він повинен віддати у викуп за себе срібло, за яке він куплений; якщо ж мало залишається років до ювілейного року, то він має поррахувати і в міру років віддати за себе викуп. Він має бути в нього, як найманець, у всі роки; він не повинен панувати над ним із жорстокістю в очах твоїх. Якщо ж він не викупиться таким чином, то в ювілейний рік відійде сам і діти його з ним, бо Ізраїлеві сини Мої раби; вони Мої раби, яких Я вивів із єгипетського краю. Я Господь, Бог ваш» (Левит 25: 35-55).

Це справді унікальні постанови про соціальні взаємини.

Насамперед зобов'язувалося матеріально підтримувати збіднілих, яких Бог називає братами, підкреслюючи цим, що всі вони є братами один одному. При цьому слід підтримати будь-якого збіднілого незалежно від його соціального походження і того, чи був він природним ізраїльтянином або прибульцем. При цьому при особливій нужді ухвалювалося, що необхідно було взяти збіднілого брата до свого дому (Левит 25: 36), але жодною мірою не користуватися його тяжким становищем, допомагаючи йому з користю і даючи кошти в ріст (Левит 25: 36). Подібного не було і немає в жодному законодавстві. Це воістину божествена любов і гуманність. Більше того, навіть якщо твій одноплемінник буде проданий тобі в рабство (причому слово «німкар», перекладене як «проданий буде», дослівно означає, що він добровільно продавався), то на нього заборонялося накладати рабську працю. «Коли збідніє в тебе брат твій і буде проданий тобі, то не накладай на нього роботи рабської» (Левит 25: 39).

Статус цієї людини має розглядатися не як статус раба, а як статус найманця (Левит 25: 40). Причому на сьомий рік він отримував визволення, а в ювілейний рік — і втрачений наділ землі. У зв'язку з цим часто не розуміють два біблійні тексти, що, на перший погляд, суперечать один одному. Розглянемо їх.

«Якщо купиш раба єврея, нехай він працює шість років, а сьомого нехай вийде на волю задарма» (Вихід 21: 2). «Він має бути в тебе як найманець, як поселенець; до ювілейного року нехай у тебе працює» (Левит 25: 40).

Отже, у низі Вихід Бог говорить про те, що раба-єврея необхідно звільняти кожного сьомого року, а в книзі Левит — у ювілейний рік. Що ж тут мається на увазі? Справа в тому, що сьомого року людина отримувала звільнення від рабства, але оскільки вона не мала землі, то певний термін аж до ювілейного року вона жила в будинку свого колишнього господаря, але вже не на правах раба, а маючи самостійне господарство, для чого їй виділялося все потрібне. «Якщо продасться тобі брат твій, єврей, або єврейка, то шість років він повинен бути рабом тобі, а сьомого відпусти його від себе на волю; коли ж будеш відпускати його від себе на волю, не відпусти його з порожніми руками, але забезпеч його від стад твоїх, від гумна твого і від точила твого: дай йому, чим благословив тебе Господь, Бог твій» (Повторення Закону 15: 12-14).

Після настання ювілейного року він отримував свій спадковий земельний наділ, повертаючись туди. Після цих гуманних постанов, які не мають аналогів, ідуть вірші, що регулюють ставлення євреїв до рабів-неізраїльтян. «А щоб раб твій та рабиня твоя були в тебе, то купи собі раба та рабиню у народів, що навколо вас; також і з дітей поселенців, що оселилися у вас, можете купувати, і з їхнього племені, яке у вас, яке в них народилося в землі вашій, і вони можуть бути вашою власністю; можете передавати їх у спадок і вашим синам по собі, як маєток; завжди володійте ними, як рабами. А над вашими братами, Ізраїлевими синами, один над одним, не пануйте з жорстокістю» (Левит 25: 44-46). На перший погляд, ставлення до них прямо протилежне тому, що було до рабів-євреїв.



Але, по-перше, як ми розглядали вище, для природного мешканця та прибульця має існувати один закон. «Один закон нехай буде і для природного жителя, і для прибульця, що оселився між вами» (Вихід 12: 49); «Один суд має бути у вас як для прибульця, так і для тубільця; бо Я Господь, Бог ваш» (Левит 24: 22). Також ухвалювалося, що ставлення до них має бути таке саме, як до своїх одноплемінників. «Пришлець, що оселився у вас, нехай буде для вас те саме, що тубілець ваш; любі його, як себе; бо й ви були прибульцями в єгипетському краї. Я Господь, Бог ваш» (Левит 19:34).

Для того, щоб іноплеменник отримав права, рівні з ізраїльтянином, він повинен був зректися язичництва і прийняти істинного бога. Приймавши його, він прирівнювався у правах до ізраїльтянина, і, отже, на нього поширювалися і закони про рабство, які застосовуються до природних ізраїльтян. Отже, у суботній рік вони також отримували звільнення з рабства. Таким чином, вічне рабство поширювалося лише на іноплеменників, які не бажали розлучатися з язичницькою релігією. «Так що встановлення щодо «вічного рабства» мало певну мету — наочно показати завзятим ідолопоклонникам, як невигідна позиція, що робить їх потомственими рабами. Рабами — аж до того моменту, коли вони, нарешті, духовно прозріють» (Щедровицький. Вказ. твір. С. 733).

Необхідно також зазначити, що закон забороняв захоплювати людей у рабство і займатися перепродажем рабів. Це докорінно відрізнялося від принципів суспільства того часу, що базувалося на работоргівлі. При цьому також ізраїльтянам зобов'язувалося викуповувати своїх побратимів, які потрапили, насамперед внаслідок воєн, до навколишніх народів (Левит 25: 47-49).

Все це, з одного боку, об'єднувало націю, а з іншого — привчало до милосердя щодо всіх людей. Поняття рабства, як ми бачимо, існувало в Іудеї

лише формально і більше відповідало поняттю найманої праці, причому в найгуманнішій формі.

Щоб зрозуміти, наскільки вражаючим був приклад Стародавньої Іудеї щодо рабства, необхідно згадати про те становище, яке раби мали в сусідніх із давніми ізраїльтянами державах.

Так, згідно з законами вавилонського царя Хаммурапі (1792–1750), господар мав право відрізати своєму рабу вухо за втечу (Закони Хаммурапі. Параграф 282).

У Стародавньому Римі, «коли переможні війни викидали на ринок величезні натовпи дешевих рабів, а самі раби утримувалися в полуказарменому становищі, рабовласник був мало зацікавлений у доброму поводженні з ними: він намагався якнайшвидше вичавити зі своїх невільників більший додатковий продукт. Знесиленого або хво-

рого раба продавали або просто залишали напризволяще, оскільки на рабському ринку можна було дешево купити нового раба... Безнадійно хворих рабів господарі вивозили на острів Ескулапа (на річці Тибр) і кидали там напризволяще» (Історія Стародавнього Риму. За ред. В.І. Кузіщина. М.: Вища школа, 1993. С. 250-251).

Історія залишила нам страшні описи становища рабів у Римі. Поряд із жорстокістю іншою характерною рисою римського суспільства була розбещеність, породжена рабством. Адже існували не тільки раби-робітники, а й раби для задоволення, раби, звичним обов'язком яких було задовольняти забаганки і хтивість господарів, або навіть добувати їм гроші в місцях ганьби, або шукати серед оргій привід для розпусти чи розбещення. Це звичайне, всім відоме, визнане законом явище (Валлон А. Історія рабства в античному світі. М.: ОДВИД; Держполітвидав, 1941. С. 398).

Особливо вродливих рабів і рабинь господарі або залишали собі як сексуальні іграшки, або... віддавали у храми як жриць або жерців любові. Бо «сама релігія в багатьох храмах опікувалася і наказувала такі жертви хтивості, начебто це були почесті, віддані богам» (Валлон. Вказ. твір. С. 191). Під час розкопок у Помпеях, які були свого роду містом-притоном для римської знаті, знайдено багато написів, що свідчать про гомосексуальні насилиства над рабами. Закони імператорів Адріана й Авреліана дозволяли господарям використовувати рабів як повій та наложниць незалежно від статі пана та раба (Там же. С. 647, 648).

Символом рабства стали і звірячі глadiatorські бої, де раби гинули тисячами для розваги римських патрициїв. Раб був просто річчю, яку можна було продати, спотворити, принизити, нарешті просто вбити. У Стародавній Греції раб розглядається і законодавством, і громадською думкою як обдароване мовою знаряддя виробництва, як істота нижчого порядку, як напівлюдина.

У IV ст. до н.е. була створена відповідна рабовласницька теорія, особливо повно розроблена Аристотелем. Відбиваючи загальнопоширену практику свого часу, Аристотель обґрунтував необхідність рабства потребами життя і виробництва, вважаючи рабів істотами з іншою фізичною та психічною організацією, ніж у вільних людей. «Природа влаштувала так, — писав Аристотель, — що і фізична організація вільних людей відмінна від фізичної організації рабів: в останніх тіло потужне, придатне для виконання необхідних фізичних робіт, вільні люди тримаються прямо і непридатні для виконання подібних робіт: зате вони придатні для політичного життя... Одні люди за своєю природою є вільними, інші — рабами, і цим останнім бути рабами і корисно, і справедливо». Раб був власністю хазяїна, останньому належали його час, його життя. Користуючись безконтрольною владою, господарі могли морити своїх рабів голодом, наражати їх на будь-які покарання, аж до вбивства. Але, з іншого боку, купити раба, заплатити за нього певну (і чималу) суму грошей, а потім убити його або вморити голодом було невигідним для гаманця. Щоб раб міг нормально працювати, його треба було нагодувати та одягнути. Господар мав дбати про своїх рабів, так само як і про свою худобу, як про свої робочі інструменти. В основі цих відносин лежали не якісь абстрактні принципи гуманізму, а прямий інтерес: адже нагодований і здоровий працівник приносив більший прибуток своєму господарю, ніж голодна та хвора людина. Підвищення ступеня експлуатації рабів у товарних господарствах, погіршення загального соціального становища рабів аж до низведення їх до рівня напівлюдини призводили до загострення антагонізму між рабами та їхніми власниками. Раб є потенційним ворогом господаря — такою була загальноприйнята думка. Розроблялася система заходів, щоб запобігти спалахам незадоволення. Господарям рекомендували старанно охороняти рабів, регулювати кількість представників однієї народності, сіяти ворожнечу в рабському колективі, виділяти довірених рабів, зайвий раз не озлобляти їх (Історія Стародавньої Греції. За ред. В.І. Кузіщина. М.: Вища школа, 2000. С. 162-163).

Необхідно також відзначити, що рабство не відійшло в небуття з падінням Стародавнього світу. Ні, рабство процвітало в середньовічних і нових мусульманських країнах, які стали протягом багатьох століть центрами работоргівлі. Успішно велася і заохочувалася работоргівля в середньовічній католицькій Іспанії, першій колоніальній імперії. Заохочувалося рабство й у XVIII і XIX століттях урядами Англії, Франції, які вивозили негрів у рабство в Америку. Не померло воно, як відомо, і в наші дні, ставши страшною невід'ємною частиною сучасного суспільства. І це не дивно, бо завжди і скрізь, де суспільство відходить від Бога, з'являється рабство на чолі з головним рабовласником людських душ — сатаною, який намагається не тільки фізично, а й духовно закабали кожну людину.

Так, у дні книги Левит рабство в ізраїльському суспільстві не було скасовано повністю, оскільки це було неможливо через звичай та особливості всієї економіки давнини, але водночас рабство в Ізраїлі принципово відрізнялося від рабства в усіх інших народів, та й взагалі поняття раба в ізраїльтян було рівносильне поняттю найманого робітника. Ізраїль став і однією з перших держав давнини, де зникла практика продажу в рабство.

«Коли прийдете в землю, яку Господь Бог дасть вам, і посадите якесь плодове дерево, то плоди його почитайте за необрізані: три роки слід почитати їх за необрізані, не слід їх їсти; а на четвертий рік усі плоди його мають бути присвячені для свят Господніх; а п'ятого ж року ви можете їсти плоди його і збирати собі всі твори його. Я Господь, Бог ваш» (Левит 19: 23-25).

Тут надані перші у світі закони про збереження навколишнього середовища, що також є невід'ємною частиною любові до ближнього. Наприклад, у наші дні, незважаючи на катастрофічні прояви екологічної кризи, досі багато економічно розвинених країн (і насамперед США) не бажають підписувати Токійську угоду щодо підтримки екологічного середовища та обмежень викидів відходів в атмосферу.

БІБЛІЯ ТА МІСТИЧНА МЕДИЦИНА

Розглядаючи історію медицини епохи Стародавнього світу та Середньовіччя, ми бачимо панування в ній містичних та окультичних понять щодо розуміння як самої хвороби, так і методів її діагностики та лікування. Єдиною з усіх стародавніх книг, що виступає категорично проти містики та окультизму, була Біблія.

«Не їжте з кров'ю; не ворожіть і не гадайте» (Левит 19: 26)

У цьому вірші пов'язані між собою вживання крові в їжу, ворожба та гадання, і це не випадково.

Справа в тому, що в язичництві крові приписувалась особлива сила. Вважалося, що, використовуючи кров, людина отримує силу того, кому вона належала. Саме тому в давнину було так поширено вживання людської крові. «Для того, щоб отримати властивості загублених ворогів, первісні народи найчастіше вживають у їжу їхнє серце, а також з'їдають руки та ноги вбитих ворогів, вірячи, що через них набувають мужності та інших якостей. Щоб зміцнити власні руки та коліна, об'їдали кисті рук та коліна вбитого ворога... щоб набратися хоробрості, випивають кров та з'їдають мозок своїх жертв... Усі намагалися стати могутніми. Тому ставили собі за правило приєднувати до своєї душі душі інших людей. Коли, наприклад, воїн вбивав вождя, він одразу ж видавлював йому очі і ковтав їх, бо в цьому органі нібито ховається його божественність. Таким чином, він не тільки вбивав ворога, а й ставав володарем його душі» (Фрезер Д. Золота гілка. М.: Політвидав, 1986. С. 521-522). Недарма лікар Честертон пише: «Люди їдять людей зовсім не тому, що не бачать тут нічого поганого. Вони чудово знають, що це жахливо, і тому їдять» (Честертон Г. Цит. за: Світлов Є. Магізм і єдинобожжя. Брюссель, 1971. С. 67).

Вживання в їжу крові пов'язане з магією, спиритизмом. Таким чином, канібалізм породило саме антибіблейське вчення про безсмертя душі, вчення про те, що можна заволодіти після смерті душею іншої людини. Пройдуть століття, і державна церква, яка прийняла це антибіблейське вчення про безсмертя душі, почне за гроші продавати індульгенції, розпоряджаючись душами померлих людей, виводячи або вводячи їх у пекло.

Цікаво, що слово «ворожити», наведене в цьому тексті (Левит 19: 26), перекладене з єврейського «нахаш» (буквально «шепотіти»). І саме цим словом, «нахаш», названий у Біблії змій, який спокусив Єву. Змій, в образі якого з'явився сам сатана. І це не випадково, бо це був перший у світі спиритичний сеанс. Сатана використовував змія як медіума, через

якого і спілкувався з Євою. Саме сатана є засновником спиритизму, засновником вчення про безсмертя душі. Нехушим (від «нахаш»), або ворожба, — це вид чаклунства, що полягає у проголошенні заклинань для викликання злих духів.

Дієслово «гадати» (Левит 19: 26) є перекладом давньоєврейського слова «анан», що буквально означає «обволікати, затуманювати». І справді, під час гадання розум людини огортається, затуманюється і їй більше не належить, надходячи у відання злої сили. Сьогодні ці сили намагаються увійти до нашого світу в наукоподібній формі, у вигляді парасихології, хілерства, медитацій, натуропатії, екстрасенсорики, біополів, але суть їх залишається незмінною. Біблія чітко говорить: «Не звертайтеся до тих, хто викликає мертвих, і до чарівників не ходіть, і не доводьте себе до осквернення від них. Я Господь, Бог ваш» (Левит 19: 31). «Боязливих і невірних, і поганих, і вбивць, і любовдів, і чарівників, і ідолослужителів, і всіх брехунів доля в озері, що горить вогнем і сіркою. Це смерть друга» (Об'явлення 21: 8).

«Не стрижіть голови вашої навколо і не псує краю бороди твоєї. Заради померлого не робіть нарізів на вашому тілі» (Левит 19: 27-28).

У давнину похоронні обряди були дуже тісно пов'язані з магією та окультизмом, супроводжуючись вистриженням волосся та нанесенням собі каліцтв. Розглянемо це на прикладі народів давнини.

Скіфи. «Жителі області, куди привозять тіло царя, відрізають шматок свого вуха, обстригають волосся на голові, роблять кругом надріз на руці, роздряпують лоб і ніс і проколюють ліву руку стрілами» (Геродот. Історія. М.: Ладомир, АСТ, 1999. Книга IV, 71. С. 257).

Ассирія та Вірменія. «Жінки Ассирії та Вірменії в давнину також мали звичай роздряпати собі щокі на знак печалі» (Фрезер Д. Фольклор у Старому Завіті. М.: Політвидав, 1985. С. 415).

Стародавня Греція. «У Стародавній Греції жінки, які оплакують своїх близьких родичів, зрізали своє волосся і дряпали собі нігтями до крові обличчя, інколи ж і шию. Чоловіки теж обстригали волосся на знак поваги до померлого та скорботи про нього». Гомер розповідає, як грецькі воїни під стінами Трої покрили тіло Патрокла зрізаним волоссям, а Ахілл вклав у руку мертвого друга пасмо волосся (Фрезер. Вказ. твір. С. 414-415; Гомер. Іліада. М., 2008).

Гунни. Гунни після смерті свого царя Аттили «обрізали, за своїм звичаєм, частину волосся і спотворили і без того потворні обличчя свої глибокими ранами» (Пріск Панійський. Сказання Пріска Панійського. Рязань: Олександрія, 2005. С. 516).

Африка. В Африці, якщо не рахувати випадків обрубання пальців, самокатування на знак жалоби практикується порівняно рідко. Ефіопи на знак глибокої жалоби за кровним родичем мають звичай остригати волосся, посипати попелом голову і дряпати до крові шкіру на скронях. Коли вмирає людина з племені ваньїка у Східній Африці, її родичі та друзі збираються разом, голосно ридають, зрізають волосся на голові та роздряпують свої обличчя. У кісі, племені на кордоні Ліберії, жінки під час жалоби покривають своє тіло, особливо голову, товстим шаром бруду і роздирають собі нігтями обличчя та груди.

Північна Америка. Індіанці тінне, або дені, після смерті родича робили собі на тілі надрізи, обстригали волосся, рвали свій одяг і каталися по землі в пилюці. А в племені кністено, або крі, що займа-

ло велику територію Західної Канади, у подібних випадках «піднімали гучний плач, а у разі особливої жалоби близькі родичі голили волосся, встромляли стріли, ножі тощо в руки та стегна і мазали обличчя вугіллям».

Південна Америка. У патагонських індіанців у разі чиєїсь смерті плакальниці, щоб висловити своє співчуття, приходили до вдови або інших родичів померлого і починали найвідчайдушнішим чином ридати, вити і співати, вичавлюючи з очей сльози і встромляючи собі в руки і стегна гострі шипи, щоб ішла кров. За такий прояв горя їх винагороджували скляними намистами та іншими дрібницями. Тубільці Вогненної Землі, дізнавшись про смерть родича або друга, відразу вибухають пристрасними криками та риданнями, роздирають собі обличчя гострими краями раковини і голять маківки на голові.

Полінезія. Звичаїв такого роду, мабуть, дотримувались всі гілки полінезійської групи народів, що широко розселилася на островах Тихого океану. Так, на острові Таїті тіло померлого поміщали у спеціально для цієї мети збудований будинок або хатину тупапоу, де його залишали гнити, поки все м'ясо не відвалиться від кісток. «Шойно тіло перенесене в тупапоу, церемонія оплакування відновлюється. Жінки збираються разом і вирушають у тупапоу на чолі з найближчою родичкою покійного, яка кілька разів проколює маківку своєї голови зубом акули; ясно витікаюча кров ретельно збирається на шматочки полотна, які потім кидають у труну. Інші жінки наслідують її приклад».

Нова Зеландія. «Дружини та близькі родичі, головним чином жінки, виявляли своє горе розрізами на обличчі та на лобі за допомогою раковин або ножів. Вони давали ясным струмкам крові підсихати на обличчі, і чим більше було на ньому таких струнів, тим вірнішим вважався доказ їх поваги до покійного; волосся завжди обрізали на знак скорботи; чоловіки зазвичай остригали одну половину голови, від чола до потилиці».

Австралія. Але ніде цей звичай самокатування живих на честь померлих не практикувався з більшою систематичністю та суворістю, ніж у первісних мешканців Австралії, що стоять на нижньому щаблі громадських сходів. Так, у племен Західної Вікторії вдівець оплакував свою дружину протягом трьох місяців. Щоночі він ридав, перераховуючи всі її добрі якості, і роздирав собі нігтями лоба, доки кров не починала текти по щоках; крім того, він обмазував білою глиною обличчя та голову (Фрезер Д. Фольклор у Старому Завіті. М.: Політвидав, 1985. С. 416-425).

Як же пояснити ці звичаї нанесення ран на тіло та остриження волосся під час поховання, поширені, як ми бачили, у всіх без винятку народів давнини і заборонені лише в юдеїв, які отримали від Бога заборону це робити?

Отже, ці звичаї ґрунтувались на поглядах, що мали своєю підставою все те ж саме страшне вчення про безсмертя душі.

По-перше, роздряпування обличчя в кров і нанесення собі кривавих ран було своєрідним жертвопринесенням живих духу покійного. Кров'ю, що стікає з їхніх тіл, живі розраховували залобити дух померлого, вступити з ним у договір.

По-друге, ця кров, що стікає з тіла, служила, згідно з уявленнями того часу, їжею для духів померлих, життя яких триває після смерті. Недарма Гомер пише про те, що тіні стародавніх кіммерійців (плем'я, що населяло Крим) жадібно п'ють кров.

По-третє, у розумінні язичницьких народів волосся має особливу силу (Фрезер. Вказ. твір. С. 431), і тому, зрізуючи його в дар покійному, вони тим самим нібито забезпечують його дух джерелом енергії. Як бачимо, всі звичаї просякнуті вірою в безсмертя душі, і тому найзвісніший етнограф світу доктор Джеймс Фрезер, роботи якого стали класикою, пише: «...скрізь, де панують ці звичаї, можна вважати доведеними віру цього народу в посмертне існування людської душі та його прагнення зберегти з нею відносини» (Фрезер. Вказ. твір. С. 431).

«Не безчесть своєї дочки, і не роби її блудливою, щоб не стала блудливою ця земля, і не наповнилась земля розпустою» (Левит 19: 29)

Цей вірш безпосередньо пов'язаний із попередніми віршами, де йшлося про служіння іншим богам і чаклунство, і це не випадково, бо язичницькі культу на той час супроводжувалися як магією та спиритизмом, так і священною проституцією.

Стародавній Єгипет. «На святах Ісідиди (одна з богинь Єгипту. — Прим. авт.) відразу ж за коровою йшла група молодих дівчат, Cystophores, з містичним міхуром у руках, тут же йшла жриця із золотою скринькою на грудях, а в скрині знаходився Фалос, який, за висловом Апулея, був священним зображенням верховного божества та знаряддям таємних наслод. У культурі подібного роду священна проституція відігравала, звичайно, дуже помітну роль... тут відбувалося повне змішення статей і найжорсткіший розгул пристрастей» (Дюпу Е. Проституція в давнину. Кишинів: Logos, 1991. С. 35).

Стародавній Вавилон. Розглядаючи медицину Стародавнього Вавилону, ми вже говорили про вкрай низькі моральні закони, згідно з якими кожна жінка Вавилонії повинна була раз у житті пожертвувати своєю честю та принести зароблені цим гроші у храм (Геродот. Вказ. твір. Книга I, 199. С. 87-88).

Стародавня Лідія. Ця країна, що розташовувалась у Малій Азії, увібрала у свій релігійний культ розпусту і Сходу, і Європи. Особливою популярністю користувався культ Аттіса та Кібели, який святкувався протягом кількох днів. «Третій день називався Кривавим. Цього дня архігал (першосвященик) розкривав собі вени на руці. Жерці нижчого рангу, збуджені неприборканою, варварською музикою — боєм кімвалів, гуркотінням барабанів, гудінням рогів і вереском флейт, з тремтячими головами і майорілим волоссям кружляли в танці до тих пір, поки, нарешті, привівши себе в стан казку і втративши чутливість до болю, не починали наносити собі рани глиняними черепками і ножами, забризкуючи вітвар і священне дерево своєю кров'ю... Потім один за одним вони скидали з себе одяг і з серцем, що шалено билось від музики, з блукаючим від видовища крові, що летіється, поглядом вистрибували з натовпу, хапали приготовлені спеціально для цієї мети мечі і при всіх кастрували себе і кидали відрізані частини тіла в статую жорстокої богині... Наступного дня, 25 березня (цей день вважався днем весняного рівнодення), на честь воскресіння бога віруючі вдавалися до нестримних веселощів. Цього дня дозволялося все. Кожен міг діяти і висловлюватися, як йому заманеться» (Фрезер Д. Золота гілка. М.: АСТ, 1998. С. 366-368).

Стародавня Греція. «Храми Венери зводилися часто коштом куртизанок, які в епоху священної проституції вважали себе істинними жрицями божині. Проте основні доходи вітваря надходили до рук жер-

ців, яким вони (куртизанки) були лише помічницями. У коринфському храмі роль священнослужительок виконували куртизанки, яких утримували правовірні та шанувальники божества. Вони називалися гієродулами, або присвяченими, і виконували всі обов'язки священнослужительок (публічні молитви богиням, процесії і т.ін.), що є незаперечним доказом існування релігійної проституції» (Дюпуї Е. Проституція в давнину. Кишинів: Логос, 1991. С. 55-59).

Стародавній Рим. У цій великій цивілізації давнини існували спеціальні свята релігійних повій — Ігри Флори, названі так на честь богині садів Флори. Ось що вони собою являли: «Куртизанки виходили зі своїх будинків цілим кортежем, якому передували трубачі, одягнені в просторий одяг на оголеному тілі, прикрашені всіма своїми коштовностями; вони збиралися в цирку, де їх оточував з усіх боків народ; тут вони скидали з себе одяг і здавалися зовсім оголеними, охоче виставляючи на показ все, що завгодно було глядачам, і вся ця безсоромна виставка супроводжувалася непристойними рухами тіла. Вони бігали, танцювали, боролися, стрибали, наче атлети чи блазні; щоразу нова хтива пара ви-кликала крики та оплески з вуст шаленого народу. І раптом на арену при звуках труб кидався натовп голих чоловіків; тут же, публічно, при нових захоплених криках натовпу відбувалася жахлива оргія розпусти.

Страшним аморальним святом були знамениті римські вакханалії, загальна назва яких збереглася й досі. Головна церемонія полягала у ході, під час якого носили посудини, наповнені вином і прикрашені виноградними лозами. Прийшовши в призначене місце — чи то в тихому лісі, чи в глибокій долині, оточеній скелями, весь цей натовп розпусних і фанатично налаштованих людей витягав з особливого ящика зображення Бахуса. За цим слідувало щедре частування фруктами та вином. Поступово під впливом щедрих винних виливів, криків, непомірного захвату, спілкування осіб обох статей з'являлось чуттєве збудження, і безумство охоплювало жерців цього мерзенного божества. Кожен із присутніх чинив на людях так, ніби він був один у цілому світі, найганебніші акти розпусти відбувалися на очах кількох сотень глядачів. Голі жінки бігали туди-сюди, збуджуючи чоловіків рухами тіла і безсоромними пропозиціями. Чоловіки в ці моменти не дбали про те, що робили в цих зборах їхні дружини, сестри та дочки; безчестя не чіпало їх, тому що воно було взаємним — словом, немає жодного виду розпусти, який не культивувався б тут з новою витонченістю» (Dulaur. Les divinites generatrices ou le culte de Phallus. Paris, 1805).

Стародавня Індія. Дуже значно релігійна проституція була поширена і в Стародавній Індії, де існували спеціальні класи жінок — баядери, які займалися нею на славу бога Шиви. «Ці індійські жінки виконували балетні танці; звуки спі-ву і музики, аромати есенцій і квітів, чарівність, що відчувається глядачами, — все це помалу розпалювало і п'яніло почуття жінок. Подібно до авлетрид Греції, їх раптом ніби пронизував якийсь невідомий вогонь. Здивовані, збуджені, тремтячі, вони знемагали під тяжкістю нових невідомих переживань. Жести, експресивні пози, пристрасні й приглушені зітхання, погляди, повні вогню чи розніженої втоми, — ось прийоми, якими вони висловлювали спочатку сором'язливість, потім бажання, нетерпіння, надії, нарешті загрози і трепет хтивості» (Дюпуї. Вказ. твір. С. 19-21).

Ми спеціально зупинилися докладніше на розборі цього питання, щоб показати:

- що поняття релігійної проституції існувало в кожного народу давнини;
- це була саме релігійна проституція;
- державні закони всіх народів давнини не лише не забороняли, а заохочували її чи, у крайньому випадку, намагалися просто обмежити;
- лише в біблійному законодавстві містилася повна заборона будь-якої проституції і загроза смертного покарання тим, хто братиме в ній участь (Левит 20). Це ще раз наголошує на унікальності релігії давніх євреїв, яка перебувала в повній суперечності з розпусними приписами язичницьких культів.

Говорячи про релігійну проституцію, необхідно зазначити, що вона не зникла з кризою язичницької ідеології та загибеллю Стародавнього світу. Справа в тому, що саме релігійна проституція стала першою проституцією як такою і саме релігійна проституція породила сучасну нерелігійну проституцію, що також почала формуватися ще в Стародавньому світі (Дюпуї. Вказ. твір. С. 59). Уперше афінський державний діяч VI ст. до н.е. Солон створює інститут легальної нерелігійної проституції (Дюфур П. Історія проституції. К.: Інтербук, 1991. С. 53). Причому він це робить з метою хоч якось обмежити релігійну проституцію, що стала загрожувати моральним падінням грецького народу, розпадом сімей, кровозміщенням (Там же. С. 54-55).

Люди завдяки тому заступництву, яке надавала релігія проституції, взагалі перестали бачити у розпусті зло. Вона ставала нормою поведінки навіть малолітніх дітей. І ось, щоб якось приборкати це, Солон намагається звільнити саме поняття проституції від покриву релігії і тим самим захистити одружених людей і дітей від занять нею. Він знімає з храмових повій ореол духовності, відокремлюючи їх від цивільного населення і позбавляючи їх багатьох прав (Дюфур. Вказ. твір. С. 54). Але це мало що дало. Незабаром після смерті Солона стала знову процвітати і релігійна, і світська проституція, що дожила до наших днів і панує й сьогодні.

Релігійна проституція породила такі явища, як куртизанки на Заході та гетери на Сході (Дюфур. Вказ. твір. С. 90-91), що стали ганебною сторінкою історії всіх без винятку держав Середньовіччя та Нового часу. Куртизанки ставали найвпливовішими людьми у суспільстві, визначаючи часом історію багатьох країн. Релігійна проституція породила поняття цивільного шлюбу (який бере свій початок у «релігійному» поєднанні чоловіка та жінки у стародавньому храмі). Сьогодні поняття «цивільний чоловік» або «цивільна дружина» стали нормою для суспільства. Цього вже ніхто не соромиться, і навіть на офіційні прийоми таких партнерів запрошують разом.

Релігійна проституція породила вар'єте, нічні клуби, оскільки це аж ніяк не винахід нового часу, а просто невелика модифікація стародавніх язичницьких храмів — центрів розпусти, виконання хтивої музики, еротичних танців, названих сучасним терміном «стриптиз». Все це не тільки руйнувало мораль людей, а й завдавало величезної шкоди фізичному здоров'ю.

Релігійна проституція породила і, якщо можна так сказати, освятила гомосексуалізм і лесбійство. Саме вона вперше в історії заявила, що це є нормою (Дюфур. Вказ. твір. С. 94-95).

Релігійна проституція вперше стала винаходити лікарські засоби та зілля збудливого характеру (Дюфур. Вказ. твір. С. 93-94). При цьому ні куртизанки,

що продають їх, у давні часи, ні робітники аптек сьогодні не замислювалися над тим, якими небезпечними можуть бути ці препарати, особливо для людей старшого покоління або тих, хто страждає від захворювань серцево-судинної системи. Головне — це хтиві задоволення, головне — відчуття оргазм. Недарма древні автори писали: «Споживання зілля небезпечне. Часто воно буває фатальним. Але не має значення! Важливо жити з любов'ю чи від любові померти» (Дюфур. Вказ. твір. С. 94).

Релігійна проституція породила та поширила масу венеричних захворювань, що широко процвітають і сьогодні. Вона безпосередньо сприяла не тільки духовній, а й фізичній деградації людини, і саме вона є однією з провідних причин падіння всього Стародавнього світу, зникнення цілих народів, що знищили себе своїм гріхом, своєю розпущою. Так виповнилися біблійні слова про те, що розпуста веде до осквернення всієї землі. «Не безчестя своєї дочки, і не роби її блудливою, щоб не стала блудливою ця земля, і не наповнилась земля розпущою» (Левит 19: 29).

БІБЛІЯ ТА РЕЛІГІЇ СТАРОДАВНЬОГО СВІТУ

Для розглядання питання про дивовижні відмінності та найвищий рівень медичних знань Стародавнього Ізраїлю необхідно звернутися до аналізу особливостей його релігії, у догматах якої, викладених у Біблії, і надані розглянуті нами вище медичні уявлення та рекомендації.

Характер Бога

Поняття Бога є одним із основних для будь-якої релігії. Ось як Біблія описує Бога: «Бог людинолюбний і милосердний, довготерпеливий і багатомилостивий і істинний, що зберігає [правду і виявляє] милість у тисячі родів, прощає вину і гріх, але не залишає без покарання, карає провин батьків у дітях і в дітях дітей до третього та четвертого роду» (Вих. 34: 6, 7). Тепер розглянемо, як репрезентовані боги в релігіях того часу.

Фінікія. «Анату — пані земної родючості, народження земних плодів і водночас богиня земної любові та втілення жіночої краси. Але водночас вона дуже войовнича та кровожерлива, готова завжди боротися. Іноді здається, що насильство по-добається їй саме собою, поза зв'язком із будь-якими загрозами їй чи тим, кого вона захищає чи кому заступається. Навіть повернувшись до свого палацу після чергового побиття людей, вона, все ще не заспокоївшись, починає трошити власні меблі, ніби це її живі вороги. Анату — мстива богиня, що суворо карає за найменшу відмову їй у її домаганнях. Боги знають це і бояться її гніву» (Циркін Ю. Міфи Фінікії та Угаріта. М.: Астрель: АСТ, 2000. С. 52). Верховний бог фінікійців Ваал постає у вигляді вельми аморальної істоти, що регулярно чинить перелюб зі своєю рідною сестрою (Там же. С. 106). Інший головний бог фінікійців, Ел, убив свого сина та дочку, оскопив свого батька, скинув у глиб землі рідного брата (Там же. С. 140). Не відрізнялися від них інші боги фінікійського пантеону, наприклад Асирату, що спокусила власного брата (Там же. С. 108).

Бог Ілу дуже любив сильно випити: «Вставши з-за бенкетного столу, попрямував він до своїх покоїв. Але не міг іти сам. Шукомуні і Шунама підтримували його, а бог Хаббай з рогами і хвостом допомагав їм. Так дістався Ілу до своїх покоїв і впаав там мертвим, і голова його розколювалася від болю. І лише пізніше, випивши сік ранніх олив, виликувався Ілу» (Там же. С. 111, 112).

Стародавня Греція. З міфів нам добре відомі боги Олімпу, які відрізнялися підступністю, розбещеністю, жорстокістю, мстивістю, заздрістю.

Стародавній Єгипет. Ми вже писали про те, що єгиптяни зображували свої божества у вигляді тієї чи іншої тварини. Причому характер бога часто відповідав характеру цієї тварини. Говорили ми і про розбещений характер Ісиди. Тому тут торкнемося лише деяких богів. Дочка бога Ра, богиня Сехнет, одного разу «в образі левиці стала вбивати і пожирати людей, їхнє винищення прийняло такі розміри, що Ра вирішив зупинити її. Проте богиня, розлютована смаком крові, не вгамувалася. Тоді її хитрістю напоїли червоним пивом, і вона, сп'янівши, заснула і забула про помсту» (Міфи народів світу. Енциклопедія в 2 т. М.: Радянська енциклопедія, 1980. Т. 1. С. 425). Бог Сет ненавидів бога Осіріса і врешті-решт убив його. Однак боги Ісіда і Гор воскресили Осіріса і перемогли Сета (Там же. С. 425, 426). Інша єгипетська богиня, Нут, щодня поїдала своїх дітей (Коростовцев М.А. Релігія Стародавнього Єгипту. СПб.: Нева: Літній сад, 2000. С. 98). Богиня Хатхор дуже любила пити вино, під впливом якого змінювала свої рішення (Там же. С. 155).

Держава Мітанні. Міфологія стародавніх хурітів сповнена оповідань про боротьбу за владу між богами. Ось одне з них: «У давні часи на небі царював бог Алалу, і навіть могутній бог неба Ану служив йому. Через дев'ять років правління Алалу Ану виганяє його на землю і царює на небесах. Йому прислуговує Кумарбі, але за дев'ять років повстає проти нього. Ану з переляку біжить, злітаючи на небо, але Кумарбі наздоганяє його і оскопляє» (Вільгельм Г. Стародавній народ хурритів. М.: Наука, 1992. С. 101). Тим часом Ану був батьком Кумарбі. Кумарбі, у свою чергу, скидає бог Тешуб, і так далі. Богиня Шавушка для перемоги над своїми ворогами жертвує всякою сором'язливістю, оголюючись, і зваблює їх своїми непристойними діями на смерть (там же. С. 103).

Хеті. У міфології хетів є цілий цикл, присвячений боротьбі богів за престол, що супроводжується змовами, каструванням один одного, всілякими непристойностями (Герні О. Хеті. М.: Наука, 1987. С. 167-169). Богиня Інара використовувала для боротьби зі своїми ворогами людей: «Богиня Інара задумала нескладну хитрість. Вона приготувала великий бенкет з діжками всілякого пиття. Потім вона запросила на допомогу людину на ім'я Хунасія. Той відповів: «Якщо ти дозволиш мені поспати з тобою, я прийду і зроблю, що ти захочеш». І вона спала з ним» (Там же. С. 160).

Стародавній Вавилон. Однією з найпопулярніших богинь Вавилону була Іштар. «Спокусливо прекрасна жінка, вона зачаровувала чоловіків, часто накликаючи при цьому на них нещастя. В одному з давньовавилонських гімнів вона оспівується наступним чином: «...Будь оспівана, Іштаре, особливо шанована серед богинь! Вона сповнена сили, чарівності, плідності, спокусливої краси, пишної краси. Солодкі, як мед, її губи, вуста її життя, образ її народжує радість» (Кленгель-Брандт Е. Подорож в Стародавній Вавилон. М.: Наука, 1979. С. 164-165). Спочатку Іштар була наложницею бога Ану, ставши згодом його дружиною. Багато легенд присвячено зв'язку Іштар із її коханцем Таммузом (Там же. С. 164, 165).

Отже, боги сусідніх із Ізраїлем країн у своєму повсякденному житті нічим не відрізнялися від людей. Вони ненавиділи і любили, вбивали і перелюбничали, зраджували і крали.

Ставлення людей до богів

Безумовно, описані вище язичницькі боги не вселяли у своїх прихильників і не могли навіювати їм ні любові, ні поваги, викликаючи лише страх.

Хетити. «Для хетитів було характерним те, що вони без вагань приписували своїм богам і богиням таку поведінку, яку, на наш погляд, треба було б визнати непристойною. Бог для його шанувальників був тим самим, чим пан був для його рабів. Його годилося годувати, обслуговувати, утихомирювати і лестити йому. Але навіть при цьому не можна було сподіватися, що він буде на варті інтересів своїх слуг; частину свого часу він проводить у розвагах, або в подорожах, або уві сні, або займається іншими справами, і в цей час благання його шанувальників залишаються марними... Навіть тоді, коли він виконував свої обов'язки, його дії часом не відрізнялися мудрістю і могли спричинити непередбачувані наслідки; у таких випадках його вірний слуга повинен був вказати йому на це, і можна було очікувати, що бог виправить свою помилку... «Що ж ви наробили, о боги? — молитесь цар Мурсілі. — Ви впустили мор, і вся країна Хатті, вся вона вмирає, тож ніхто не готує приношень їжі та пиття. І ви приходите до нас, о боги, і звинувачуєте нас за це... і що б ми не робили, ми перед вами не маємо рації». Тут цар відверто заявляє богам, що такий недогляд з їхнього боку зрештою шкодить їм, оскільки боги позбавляються послуг своїх шанувальників» (Герні. Вказ. твір. С. 140, 141).

Стародавній Вавилон. «Уявляючи богів у вигляді людей, їм приписували людські якості. Хоча вони вважалися безсмертними, вони могли все ж таки померти... Подібно до людей, вони любили смачно поїсти, супроводжуючи їжу вином та іншими хмільними напоями, пили при цьому надміру і гойдалися, як п'яні. Вони користувалися зручними ліжками та стільцями. На ніч служителі роздягали і клали в ліжко статуї богів, а вранці їх чисто вмивали і зачісували. Між богами виникали сварки, які мав залагоджувати верховний бог. Їм були притаманні заздрість, зарозумілість та інші людські якості. Вони постійно намагалися перехитрити один одного і зовсім не були всюдисущими» (Кленгель-Брандт. Вказ. твір. С. 170, 171).

Держава Мітанні. «Людина підпорядкована божеству, як раб своєму панові... і має робити все необхідне для його благополуччя. Проте ідея do ut des («даю, щоб і ти мені дав»), що лежить в основі жертвопринесення, може перетворити його на засіб тиску на божество — адже без культових дій людей богам довелося б самим піклуватися про свою їжу, і їх пануванню було б тим самим завдано шкоди... Якби ви знищили людство, воно перестало б шанувати богів, і нікому стало б приносити вам у жертву хліб та питво. І дійде до того, що бог Бурі, могутній цар Куммі, сам візьметься за плуг; і дійде ще до того, що Іштар та Хепат самі візьмуться за зернотерки. Звідси випливає, що відносини людини і божества — це відносини того, хто дає і бере» (Вільгельм. Вказ. твір. С. 107).

Стародавній Єгипет. «Боги і душі людей розглядалися єгипетською релігією як щось цілком матеріальне, хоч і невидиме, неловиме; боги могли хворіти, старіти, вми-

рати» (Коростовцев М.А. Релігія Стародавнього Єгипту. СПб.: Нева: Літній сад, 2000. С. 380).

Отже, ставлення стародавніх людей до богів ґрунтувалося на страху, розрахунку та зневазі.

Ставлення Бога до людини

У Біблії чітко показано ставлення Бога до людини: «Господь, Господь, Бог людинолюбний і милосердний, довготерпеливий і багатомилостивий та істинний...» (Вихід 34: 6); «Але Ти, Господи, Боже щедрий і благосердний, довготерпеливий і багатомилостивий та істинний...» (Псалтир 85: 15). У всіх же давніх релігіях, як ми вже зазначили, люди для богів були рабами, які задовольняли їхні потреби, забаганки, а часто й похоть. Боги через забаганки вбивали людей, мучили їх, сміялися з них. Боги ґвалтували жінок, а богині переслідували чоловіків.

Служіння істинному Богу засноване на добровільному принципі любові та вдячності і неможливе без такого ставлення людини до людини (Левит 19: 18). Релігії інших народів, сучасних Ізраїлю, будували своє служіння богам на прямо протилежних принципах жорстокості та розпусти.

Фінікія. Служіння богу Молоху (правильніше — Баал-Хаммон), одне з найпопулярніших і поширених, викликає жах навіть сьогодні. «Особливо відома практика принесення в жертву дітей, головним чином первістків — хлопчиків, але часто й дівчаток... Більшість жертв були молодшими за шість місяців, нерідко це були новонароджені, але іноді вік таких нещасних досягав і чотирьох років. Дитину... спалювали на бронзових руках статуї бога. Відбувалося це вночі при звуках флейт, тамбуринів та лір. Фінікійці вважали, що внаслідок цього душа жертви піднімається безпосередньо до Бога» (Циркін. Вказ. твір. С. 247-248).

Фригія. Центральне місце у Фригії займав культ богині Кібелі і Аттиса, який потім набув значного поширення і популярності в Стародавньому Римі (Фрезер. Вказ. твір. С. 373, 374) та й по всій території Римської імперії, зберігаючи популярність протягом кількох століть. Ось що являв собою цей культ: «У Провансі, Лангердоні та Ліоні користувався великою пошаною Св. Футен, послідовник Пріапа. Св. Футену приписувалася сила наділяти плодючістю... Відповідно до ритуалу йому підносили зображення ослаблених або хворих членів. У Руупе-Valay шанування Св. Футена тривало до XVIII століття. Статуя його мала вигляд величезної фалічної гілки» (Фреймарк Р. Магія та сексуальність. М., 1992. С. 47, 48).

«У культі Великої Богині-Матері існував один ізверський культ — кастрування... на третій день великих весняних свят на честь Кібелі і Аттиса первосвященик розкривав собі вени на руці, а жриці нижчого рангу, збуджені неприборканою, дикою музикою, з тремтячими головами і майорілим волоссям кружляли в танці доти, поки, нарешті, привівши себе в стан екстазу і втративши чутливість до болю, не починали завдавати ран глиняними черепками і ножами, забризкаючи кров'ю вітар. Цей день називався Кровавим. Довівши себе до найвищого ступеня релігійного збудження, жерці оскопляли себе і кидали відрізані частини тіла до статуї жорстокої богині» (Смирнова. Вказ. твір. С. 247).

Кастрували себе не тільки жерці, їм наслідував також простий народ. Люди, що брали участь у цих урочистостях, до того збуджувалися хтивою музикою і жакли-

вими картинами страждань Аттиса, що без жодних вагань йшли на кастрування. «Один за одним вони скидали з себе одяг і з серцем, що шалено б'ється від музики, з блукаючим від видовища крові, що летіє, поглядом вистрибували з натовпу, хапали приготовлені спеціально для цієї мети мечі і при всіх оскопляли себе. Новопосвячений пробігав через все місто, тримаючи в руці закривавлений шматок м'яса, а потім запускав їм в один із будинків» (Фрезер. Вказ. твір. С. 329).

Стародавній Рим. Дуже часто у підручниках з історії релігія римлян зображується дуже аскетичною та моральною, головними принципами якої були любов до родини та батьківщини. Однак це було не так. Ось як описує один із стародавніх культів, присвячених Бахусу, найвидатніший давньоримський історик Тіт Лівій: «Спочатку в його тайнства були посвячені небагато, але потім доступ до них ставав все ширшим і для чоловіків, і для жінок, а щоб залучити ще більше людей, обряди стали супроводжувати пияцтвом і бенкетами. І оскільки вино розпалювало бажання, а змішення під покровом ночі чоловіків з жінками і підлітків з дорослими дозволяло забути про сором'язливість, стала набирати силу всіляка розпуста, залежно від смаків і нахилів кожного. Але справа не обмежувалася розбещенням жінок і благородних юнаків; з тієї ж майстерні пороку стали поширюватися лжесвідчення, підроблені печатки та заповіти, наклепницькі доноси, отруєння та вбивства рідних — такі, що часом не залишалося для поховання навіть трунів... Як тільки туди вводять посвяченого, його, немов жертвну тварину, передають жерцям, а ті відводять його в приміщення, де звідусіль звучать зойки і завивання, спів і музика, кімвали і тимпани, щоб заглушити крики ґвалтуємого... Участь в обрядах і чоловіків, і жінок, та ще й під покровом ночі, неминуче спричинила розпусту і всі мерзоти, які тільки можна уявити. Чоловіки там більше займалися одне одним, ніж жінками, а тих, хто ухилився від цих огидних обійм або йшов на них неохоче, таких вбивали як жертвних тварин. Терпимість до будь-яких злочинів і блюзнірств у них вважалося верхом благочестя» (Тіт Лівій. Історія Риму від заснування міста. У 3 т. М.: Наука, 1994. Книга 39, 8, 10, 13. С. 324-327).

Стародавня Греція. Культ богині Афродіти, що користувався серед греків величезною популярністю, включав насамперед священну проституцію і святкування на кшталт описаних вище. Святкування на честь Венери та Адоніса були тотожні щодо проведення з культом Кібелі та Аттиса, описаним вище.

Стародавня Індія. Служіння індуським богам нерозривно пов'язане зі всілякими ставесними проявами. В індуських храмах «групі, рідше індивідуальні скульптури представляють нескінченну низку мисливих і немисливих проявів еротичної практики... У цьому еротична скульптура в індуїзмі не пов'язана з якоюсь специфічною релігійною сектою, вона зустрічається у храмах майже всіх індійських божеств — Шиви, Сур'ї... досить часто зустрічаються зображення пристрасного злягання, групового сексу і навіть зв'язку з тваринами... Фігури деяких аскетів і жінок зображені в стані аутоеротики та демонстрації своїх геніталій» (Релігії світу: енциклопедія. У 2 т. М.: Аванта плюс, 1996. С. 582, 583). Невід'ємною частиною культу є священні танці, які виконували голі дівчата. Процвітала при храмах і священна проституція.

Таким чином, у всіх релігіях та культурах давнини ставлення богів до людей нагадувало ставлення рабовласників до рабів, і лише в Біблії Бог постає як той, хто заради спасіння людей віддає свого власного сина. Примітно також, що саме слово «бог» у Стародавньому Ізраїлі, з одного боку, та інших стародавніх народів — з іншого мало зовсім різне значення. Так, давньосемітське слово «бог» означає мету, а в давньохамітських мовах — жах. На давньосемітському слово «гріх» означає «потрапити повз мету», тобто те, що знаходиться поза Богом (Делич. Біблія та Вавилон).

Релігійні постанови

Основні релігійні постанови, що регулюють як ставлення людини до Бога, так і відносини між людьми, відображені в Десяти заповідях. Нічого подібного не було в жодного народу давнини. Аморальні за своєю сутністю релігії Стародавнього світу пропонували відповідні правила взаємин для своїх прихильників. Це регулярні принесення богам жертв — від тварин до людей, суворе формальне за своєю суттю та формою дотримання релігійних свят та обрядів. Ні про які моральні вимоги не йшлося, а якщо вони й були, то мали або чисто абстрактний, або фанатично-аскетичний характер. Взагалі саме життя розумілося давніми релігіями як можливість задоволення всіх бажань та забаганок. Існуючі ж закони були покликані охороняти інтереси правлячого класу і підтримувати елементарні необхідні для цього норми поведінки.

Отже, релігія Стародавнього Ізраїлю суперечила всім нормам та поняттям, що панували в ті часи. Проголошені нею піднесені духовні критерії пережили всі давні язичницькі царства та імперії, будучи еталоном моральності й сьогодні.

І справді, досить простого погляду на релігії давнини, з одного боку, і релігію Ізраїлю — з іншого, щоб побачити в останній божественне, а не людське походження. Релігія Стародавнього Ізраїлю, на думку видатного вченого академіка Б.А. Тураєва, була справді революційною для свого часу. «Отже, Єгова є Богом усього світу і всіх народів. Він вимагає не обрядів культу, які іноді навіть можуть бути йому мерзотністю, а правди. Етика вища за культ; Єгова — не стільки природний захисник Ізраїлю, скільки правосудний і добрий Владика миру, який не зупиниться перед знищенням Свого народу, якщо останній виявиться недостойним Його. Це були абсолютно нові ідеї, і тим більше для нас незрозуміло, як міг Амос і пророки, які йшли за ним, так сміливо йти з ними, мабуть, абсолютно не припускаючи, що вони провіщають не те, що розуміється само собою, а щось нечуване і неприйнятне. Проповідь Амоса може бути з повним правом названа щаблем до християнства» (Тураєв Б.А. Історія Стародавнього Сходу. У 2 т. Л.: ОДВИД, 1935. Т. 2. С. 68, 69).

Саме ця релігія і визначила найвищі принципи в галузі медицини, що містяться в Біблії, і дозволила перемогти правильному, науковому підходу до розглядання цілісності людського організму з урахуванням його душевної, духовної та фізичної сторони; сприяла визначенню поняття хвороби та здоров'я; встановленню ролі спадковості у формуванні захворювань; розробленню принципів профілактики інфекційних захворювань; встановленню ролі харчування у формуванні як духовного, так і фізичного здоров'я; високим критеріям особистості та суспільної гігієни; ролі стресу у формуванні захворювань внутрішніх органів. Все це на багато століть випередило розвиток медичної науки та практики. ■