ZASLAVSKY Publishing house
передплатний індекс 21742

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ у світі

50 000 прим.
№ 1 (782) • 2023
Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата.
www.mif-ua.com

СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ХВОРОБ

у практиці СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

У ПРОДАЖУ!
+38 (067) 325-10-26

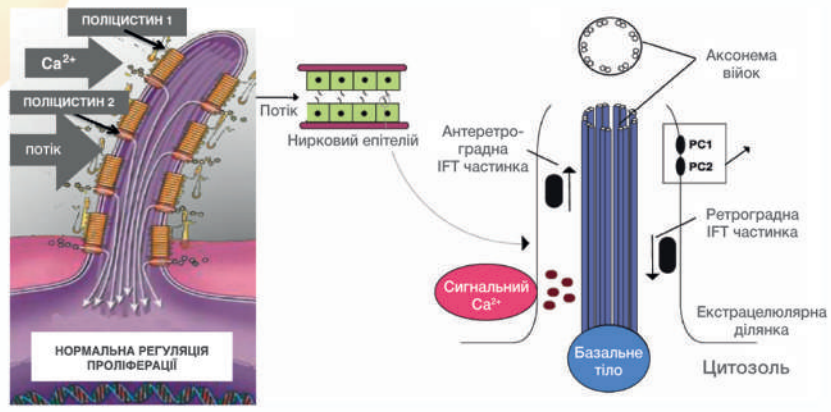
Bauer's Synthes

ПЕРШЕ УКРАЇНСЬКЕ ВИРОБНИЦТВО ПОВНОГО ЦИКЛУ

з виготовлення металоконструкцій для остеосинтезу та імплантаційного матеріалу для кісткової регенерації

АНЕЗА-

для попередження зростання та малігнізації кіст нирок



Таким чином, порушення функціонування або повна втрата первинної війки, що супроводжується порушенням сприйнятливості ниркового епітелію до току сечі та порушенням гомеостазу Ca^{2+}, сприяє розладу регуляції клітинного циклу, що призводить до НЕКОНТРОЛЬОВАНОЇ проліферації клітин з подальшим формуванням кіст [2].

Формування кісти нирки пов'язане з декількома основними процесами:

- посиленням проліферації та апоптозом вистилаючих порожнину кісти епітеліоцитів;
- втратою їх планарної полярності;
- порушенням зв'язку з базальною мембраною і дедиференціюванням з трансформацією нормального реабсорбційного фенотипу клітин в секреторний [3].

Анеза - комбінований засіб рослинного походження для попередження розвитку кіст нирок, який перешкоджає росту та малігнізації кістозних утворень, тому що:

-стимулює синтез фактора некрозу пухлини (TNFα)
-пригнічує синтез ендотеліальної NO-синтази в клітинах кісти
-знижує утворення АДФ в клітинах кісти
-знижує процеси гліколізу в клітинах кісти
-знижує проліферацію клітин кісти

1. Частота малигнизации кист почек категорий 1, 2, 2F по классификации BOSNIAK в мультилокулярный кистозный почечно-клеточный рак.
DOI: https://dx.doi.org/10.18565 /urology.2018.3.111-115
С.П. Даренков, А.А. Проскоков, А.А. Агабекян, И.А. Трофимов
Кафедра урологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ; ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
2. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8(11):880-893. DOI: 10.1038/nrm2278.
3. Nishi S., Tian X., Gallagher A.R. et al. Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. 21:295-302. DOI: 10.1681/ASN. 2009060603.
4. Watzl B., Girrbach S., Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // British. J. of Nutrition. - 2005; 93 (1):49-55.
Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis Modulates Intestinal Immune Functions in Rats1 // J. Nutr. - 2004; 134:153-156.
5. Антаев, А. Н. Материалы к фармакологии гидрохинона: Дис. д-ра медицины / А.Н. Антаев. С.-Петербург, 1987. Волобой, Нина Леонидовна. Связь фармакологической активности арбутина с его электронным строением: диссертация ... кандидата биологических наук: 14.03.06/ Волобой Нина Леонидовна; [Место защиты: ГУ«Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН»]. Томск, 2013. 120 с.
6. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. - М.: Медицина, 1974.
Шиврина А.Н., Ловягина Е.В., Платонова Е.Г. Характеристика комплекса сложных органических соединений чаги. В кн. «Чага и её лечебное применение». - Л., АН СССР, 1959.
7. Заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы от 03.08.2018 года № 602-123-20-2/34400.
8. Yano S, et al. Dietary flavones suppresses IgE and Th2 cytokines in OVA-immunized BALB/c mice. Eur J Nutr. (2007). Kuo ML, Lee KC, Lin JK. Genotoxicities of nitropyrenes and their modulation by apigenin, tannic acid, ellagic acid and indole-3-carbinol in the Salmonella and CHO systems. Mutat Res. (1992).
9. Visioli F, Riso P, Grande S, Galli C, Porrini M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. Eur J Nutr. 2003 Aug;42(4):201-6.
10. The prolyl isomerase Pinl acts as a novel molecular switch for TNF-alpha-induced priming of the NADPH oxidase in human neutrophils / T. Boussetta, M.-A. Gougerot-Pocidalo, G. Hayem et al. // Blood. 2010. Vol. 116, Issue 26. P. 5795-5802. doi: 10.1182/blood - 2010-03-273094

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку Анеза призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.

ЗМІСТ

КРУПНИМ ПЛАНОМ

Перше українське виробництво повного циклу з виготовлення металоконструкцій для остеосинтезу й імплантаційного матеріалу для кісткової регенерації 3

ДОВІДНИК ФАХІВЦЯ

Ефективне лікування бактеріального вагінозу: сучасні перспективи похідних нітроімідазолу 4

Глосарій основних понять і термінів, що пропонуються Міжнародною асоціацією з вивчення болю 20

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Захворювання печінки у військовослужбовців під час війни з російським агресором: можливості діагностики 6

Застосування L-аргініну під час вагітності: систематичний огляд впливу на матір і плід 12

АКТУАЛЬНА ТЕМА

Сертифікація працівників реабілітаційних центрів за сучасними стандартами першої допомоги на основі досвіду FAST 11

МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ

Оцінка клінічної ефективності застосування Статону в лікуванні хворих на хронічний простатит і доброякісну гіперплазію простати 16

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Акредитація як інструмент підвищення якості медичної допомоги 19

ВІД ПЕРШОЇ ОСОБИ

Велич постаті та безсмертя душі Ісаака Михайловича Трахтенберга 21

ДАЙДЖЕСТ

Група крові пов'язана з високим ризиком раннього інсульту 22

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця та рівень холестерину ремнантних частинок 22

Bauer's Synthes

ПЕРШЕ УКРАЇНСЬКЕ ВИРОБНИЦТВО ПОВНОГО ЦИКЛУ

з виготовлення металоконструкцій для остеосинтезу й імплантаційного матеріалу для кісткової регенерації

Завод ABM Technology запустив перше в Україні виробництво імплантів для остеосинтезу Bauer's Synthes. Директор ABM Technology **Ігор Циркін** розповів, у чому перевага вітчизняного продукту перед закордонними аналогами.

Травматологія — одна з найважливіших галузей медицини, що займається лікуванням травм і ушкоджень опорно-рухової системи. З кожним роком ми стаємо свідками постійного розвитку технологій та нових підходів у медицині, зокрема у сфері імплантації. Тому компанія Bauer's Synthes як український виробник інноваційних імплантів для травматології з гордістю пропонує рішення, які допомагають мільйонам людей відновити своє здоров'я та повернутися до активного життя.

«Запуск нової лінії Bauer's Synthes — це, імовірніше, наслідок погляду в майбутнє, ніж результат аналізу ринку. Тому вже сьогодні ми випускаємо якісну продукцію. Але з ким конкуруємо на ринку дентальної імплантації? Зі світовими брендами, які існують десятиліттями. А на ринку імплантатів для остеосинтезу, на жаль, стикаємося не з відомими виробниками, а з китайською чи індійською продукцією», — повідомив пан Циркін.

Ми відкрите українське виробництво, ми завжди запрошуємо на екскурсію всіх охочих побачити на власні очі, як проходять всі етапи виробництва. Протягом екскурсії ви зможете ближче познайомитися з сучасними технологіями й інноваційними методами виробництва імплантів. Наші експерти продемонструють вам кожен етап процесу, починаючи з розробки та проєктування та закінчуючи виробництвом і контролем якості.

«Коли ти працюєш на якість, тобі нема чого приховувати!»

Ігор Циркін зазначив, що завдяки безперервному дослідженню та розробці нових технологій ми пропонуємо імпланти, які не тільки забезпечують стабільну фіксацію пошкоджених кісток, але й сприяють природному процесу загоєння. Наші продукти розроблені з урахуванням різних типів травм та ушкоджень, тому дозволяють лікарям вибирати оптимальне рішення для кожного пацієнта.

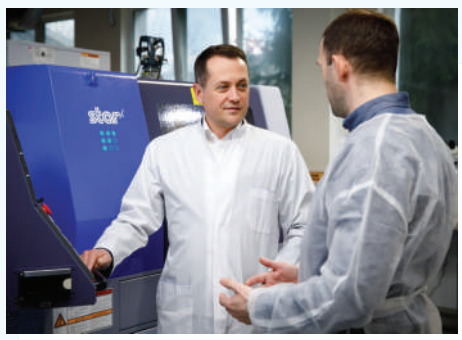
Український виробник розуміє, що кожен пацієнт є унікальним і його відновлення потребує індивідуального підходу. Bauer's Synthes пропонує широкий спектр імплантів різних розмірів та конфігурацій, які відповідають унікальним потребам кожного пацієнта. Команда експертів завжди готова спільно з лікарями підібрати оптимальне рішення, щоб забезпечити успішний та швидкий процес відновлення.

«Ми активно застосовуємо передові матеріали, такі як титан, для створення наших імплантів, імплантаційний матеріал для кісткової регенерації на основі натурального колагену. Ці матеріали мають високу міцність і довговічність, при цьому мінімізують можливість алергічних реакцій і відторгнення. Свою якість ми підтверджуємо сертифікатами! Завдяки цьому наші імпланти забезпечують довгострокову стабільність і комфорт для пацієнтів. Ми намагаємося створити майбутнє, у якому буде легше, ніж будь-коли раніше, підтримувати людей у русі», — зазначив Ігор Циркін.

Також він звернув увагу на те, що «Bauer's Synthes абсолютно безкоштовно надає хірургічні набори для проведення операцій і дає довічну гарантію своєї продукції».

Ми постійно прагнемо інновацій та співпрацюємо з провідними травматологами та хірургами з усього світу. Це дозволяє нам бути в курсі останніх досягнень і трендів у галузі імплантації. Ми впевнені, що лише через постійне вдосконалення та співпрацю ми зможемо пропонувати продукти, які найефективніше вирішують проблеми наших пацієнтів.

Ігор Циркін також наголосив, що, оскільки підприємство розміщене на території України, на складі завжди наявний весь асортимент продукції, тому все необхідне може в найкоротші терміни потрапити в операційну.



«Потрібно відзначити, що до сьогодні проведено вже понад 10 000 операцій, під час яких використовувалися наші імплантати. На превелику радість, можу повідомити, що ми не отримали жодних нарікань на свою продукцію. Операції проходять успішно, імплантати виконують свою функцію. Це і є найкращим показником якості», — сказав Ігор Циркін.

Підбиваючи підсумки, ми можемо з гордістю заявити, що наша компанія як перший український виробник інноваційних імплантів для травматології та імплантаційного матеріалу для кісткової регенерації прагне поліпшити якість життя людей, які страждають від травм і пошкоджень опорно-рухової системи. Ми пишаємося нашими продуктами, що дозволяють пацієнтам повертатися до активного життя, а лікарям — надавати ефективне та безпечне лікування.

Наша місія — бути надійним партнером у досягненні здоров'я та відновлення пацієнтів у всьому світі.

Сміливо рухайся вперед із нашими імплантами!

Запрошуємо всіх охочих відвідати **перше українське виробництво повного циклу Bauer's Synthes** за адресою: м. Дніпро, пр. Богдана Хмельницького, 147, тел.: +38 067 874 73 72, +38 068 558 44 14

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ПОХІДНИХ НІТРОІМІДАЗОЛУ

ДЕРИМЕДВІДЬ Л.В., доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Інфекції сечостатевої системи (ІСС) залишаються однією з найважливіших проблем сучасної гінекології. Відсутність специфічної картини запалення, млявий, а часто безсимптомний перебіг ускладнюють діагностику цих хвороб, що сприяє формуванню хронічної форми процесу й розвитку таких ускладнень, як безпліддя, фонові захворювання шийки матки, позаматкова вагітність, тазові болі, невиношування вагітності, внутрішньоутробне інфікування і смерть новонароджених. При цьому є як маніфестні, так і малосимптомні варіанти з латентним перебігом, здатні до маніфестації на тлі інших інфекційних захворювань (1–3).

Останніми десятиліттями відбувся кардинальний перегляд класичного постулату «один мікроб — одне захворювання» на користь мікст-інфекцій, які набувають все більшого клінічного значення, особливо в гінекологічній практиці. Хвороби, обумовлені ІСС, що перебігають за варіантом мікст-форм, виявляються в 35–85 % випадків. Збільшення мікробного навантаження, як правило, супроводжується посиленням цитопатичної дії на урогенітальний тракт і підвищенням ризику розвитку ускладнень [1, 2, 4, 5].

Піхвова екосистема характеризується поліморфною ендогенною мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої є надзвичайно змінною величиною щодо ендогенних та екзогенних факторів [6]. Будь-яка зміна вагінальної екосистеми — важливий фактор ризику для появи чотирьох класичних інфекцій нижнього відділу жіночого статевого тракту: бактеріального вагінозу, мікотичного, протозойного й неспецифічного вагінітів [7].

У структурі запальних захворювань жіночих статевих органів сумарна частота бактеріального вагінозу, кандидозного вульвовагініту й аеробного вагініту досягає 90 %. Характерними рисами цих станів нині є полімікробна етіологія, стерта клінічна картина і схильність до рецидивування. Це зумовлено формуванням змішаних біоплівок, що сприяє прискоренню росту, збільшенню кількості й активності мікроорганізмів, які входять до їх складу, підвищенню їх виживання і зниженню ефективності терапії монопрепаратами [6]. З-поміж гінекологічних хворих, які звертаються в жіночу консультацію з різними видами вульвовагінітів, цервіцитів, уретритів, 80 % мають змішану бактеріально-грибково-трихомонадну інфекцію [8]. Так, згідно з даними європейського відділення Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI — International Unionagainst Sexually Transmitted Infections), у жінок із симптомами вагініту найчастіше діагностується бактеріальний вагіноз (БВ) — 22–50 % випадків, вульвовагінальний кандидоз — 17–39 %, трихомоніаз — 4–35 %, неспецифічний вагініт — 15–20 % [9].

Украй рідко як моноінфекція зустрічається урогенітальний трихомоніаз. Як правило, це змішаний протозойно-бактеріальний процес, тому топографія і вираженість ураження органів сечостатевої системи багато в чому проявляються змішаною інфекцією. При цьому в літературі не приділяється належної уваги виявленню різних мікроорганізмів в асоціаціях із *Trichomonas vaginalis*. Дуже мало робіт присвячено вивченню патогенезу змішаних мікробіоценозів хламідій, трихомонад, мікоплазм і вірусів. Так, змішана гонорейно-трихомонадна інфекція діагностується у 29,2 % хворих, а в 37,5 % — асоціації двох-трьох мікроорганізмів. Поєднана трихомонадно-бактеріальна інфекція виявляється в 64,1–66,7 % хворих із прямою кореляцією між частотою мікст-інфекції та тривалістю захворювання [10–12].

Більшість авторів відзначають, що урогенітальний трихомоніаз як моноінфекція зустрічається лише в 10,5 % хворих, а змішування з іншими інфекціями спостерігається у 89,5 % пацієнтів. Трихомонади можуть бути асоційованими з мікоплазмами — 47,3 %, гонококами — 29,1 %, гарднерелами — 31,4 %, уреаплазмами — 20,9 %, хламідіями — 18,2 % і грибами — 15,7 %. Найбільш частими членами мікробіоценозу з піхвовими трихомонадами були мікоплазми (66,3 %), серед яких найчастіше виявляли *Ureaplasma urealyticum* (53,9 %). Частота інфікування піхвовими трихомонадами і хламідіями серед вагітних із групи ризику становить 86,9 і 76,2 % для жінок, які страждають від запальних захворювань органів малого таза [1, 10, 13].

Здатність урогенітальних трихомонад до захоплення й резервування різних патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема хламідій, гонококів, мікоплазм, вірусів і грибів, призводить до зниження антигенної дії на організм, зменшення фагоцитарної реакції та зниження імунної відповіді на інфекційні фактори. Саме резервуюча роль трихомонад є пріоритетною у формуванні патогенних мікробіоценозів урогенітального тракту, що сприяє персистуванню різних мікроорганізмів в організмі людини [6, 10].

Саме тому вкрай важливим у лікуванні інфекцій урогенітального тракту в жінок є використання антимікробних засобів полівалентної дії із широким спектром активності. До таких препаратів належать похідні 5-нітроімідазолу.

Нітроімідазоли (або 5-нітроімідазоли) — клас синтетичних високоактивних антимікробних засобів широкого спектра дії. Представниками цього класу є метронідазол, німоразол, орнідазол, секнідазол, тернідазол і тинідазол [14, 15].

Механізм дії усіх нітроімідазолів спільний, він полягає в біохімічному відновленні 5-нітрогрупи молекули внутрішньоклітинними транспортними білками мікроорганізмів. Відновлені активні форми 5-нітроімідазолів порушують реплікацію ДНК і синтез білка, що призводить до швидкої загибелі клітини — у межах 5 годин після надходження засобу всередину цитоплазми найпростішого. Слід зазначити, що трихомонацидний ефект найбільш виражений у німоразолу й орнідазолу. Це пояснюється необоротним гальмуванням синтезу ДНК. Крім того, нітроімідазоли порушують тканинне дихання бактерій [15–17].

Похідним нітроімідазолу притаманний широкий спектр антимікробної дії, особливо чутливими до впливу цих препаратів є анаеробні бактерії, зокрема *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Veilonella* [15–17].

Дуже активні нітроімідазоли відносно найпростіших — *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*, що робить їх незамінними засобами етіотропної терапії поширених протозойних інфекцій [15–17].

Власна протигрибкова активність похідних нітроімідазолу є доволі слабкою і не має клінічного значення. Однак, вочевидь, завдяки структурній подібності з похідними тріазолу й імідазолу (флуконазол, міконазол, еконазол тощо) 5-нітроімідазоли здатні посилювати активність традиційних протигрибкових засобів [18, 19]. Такий синергізм встановлено, зокрема, для орнідазолу [20].

Подібність спектра антимікробної дії визначає спільність показань до використання. У гінекології похідні нітроімідазолу використовують при трихомонадному вагініті, неспецифічних вагінітах, бактеріальних вагінозах різної етіології, підтверджених клінічними і мікробіологічними даними. З профілактичною метою їх можна використовувати перед гінекологічними операціями, пологами й абортами, до і після встановлення внутрішньоматкових засобів [14–16].

Похідні нітроімідазолу добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, метронідазол за неможливості перорального прийому можна вводити внутрішньовенно. Добре розподіляються в організмі. Метаболізуються в печінці, виводяться переважно із сечею, $t_{1/2}$ метронідазолу становить приблизно 8,5 год, тинідазолу — приблизно 11–12 год, орнідазолу — приблизно 12–14 год ($t_{1/2}$ не змінюються при нирковій недостатності). У цілому добре переносяться, небажані реакції виникають при призначенні у високих дозах. Орнідазол, на відміну від метронідазолу й тинідазолу, не викликає дисульфірамоподібну реакцію, оскільки не інгібує ацетальдегіддегідрогеназу [16, 21, 22].

Похідні нітроімідазолу широко застосовуються при лікуванні ІСС. Окремі препарати використовують у стоматологічній практиці, у схемах ерадикації *Helicobacter pylori*, при лікуванні анаеробних і протозойних інфекцій [16].

Метронідазол є одним з найпоширеніших антибактеріальних препаратів, що використовуються в гінекології для лікування вульвовагініту, трихомоніазу, бактеріального вагінозу та інших інфекційних захворювань, спричинених анаеробними бактеріями й найпростішими. Метронідазол виявляє високу ефективність у лікуванні цих захворювань і має порівняно невисоку токсичність [16, 21].

Орнідазол, тинідазол і німоразол є порівняно новими 5-нітроімідазолами, які зазвичай дають менше побічних ефектів, ніж метронідазол. Вони мають довший період напіврозпаду і є більш стійкими до гідролізу й окиснення [16, 21–23].

Орнідазол є альтернативою метронідазолу, який іноді може бути недоступним або неприйнятним для пацієнта. Орнідазол має більш короткий термін лікування і добре переноситься жінками, крім того, спричиняє менше рецидивів порівняно з метронідазолом [21–23].

Тинідазол також є ефективним антибактеріальним і антипротозойним засобом, що використовується для лікування трихомоніазу й бактеріального вагінозу. Однак цей препарат має довший термін лікування порівняно з метронідазолом [21–23].

Німоразол виявляє порівнянну з метронідазолом ефективність у лікуванні вагінального трихомоніазу, проте можливість його прийому у високих дозах (тричі по 1 г кожні 12 годин) значно скорочує тривалість лікування порівняно з метронідазолом (по 200 мг тричі на день протягом 7 діб) [24, 25].

Представником новітньої генерації похідних нітроімідазолу є секнідазол. Встановлено, що однократний прийом 2 г секнідазолу при бактеріальному вагінозі еквівалентний п'ятиденному курсу метронідазолу в дозі 500 мг двічі на добу [26].

Актуальною клінічною проблемою є сталий розвиток резистентності *T.vaginalis* до похідних нітроімідазолу (особливо до метронідазолу). Дослідження демонструє значне збільшення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) метронідазолу для клінічних ізолятів цього збудника. Менша резистентність верифікована для тинідазолу і секнідазолу. Тим часом не спостерігається підвищення МІК для орнідазолу, що робить його найкращою альтернативою у випадку, коли спостерігається клінічна стійкість до лікування метронідазолом [27].

Особливістю німоразолу і секнідазолу є можливість лише перорального їх використання, у той час як метронідазол, тинідазол і орнідазол можуть використовуватись в лікуванні ІСС як системно (перорально), так і місцево (інтравагінально). Для тернідазолу можливий виключно місцевий шлях введення. До того ж тернідазол, на відміну від інших похідних нітроімідазолу, не використовується в монотерапії, він є виключно компонентом комбінованого вагінального засобу [14–16].

У більшості порівняльних досліджень ефективності використання похідних нітроімідазолу при неспецифічних вагінітах, бактеріальному вагінозі й вагінальному трихомоніазі встановлено відсутність виражених відмінностей (різниця в межах статистичної похибки) між метронідазолом, тинідазолом, орнідазолом і секнідазолом щодо ерадикації збудників і досягнення клінічного одужання. Крім того, доведено, що вищезгадані лікарські засоби добре переносяться жінками [28–33].

В іншому ж порівняльному дослідженні в жінок з бактеріальним вагінозом встановлено, що орнідазол і тинідазол виявляють

97,7% клінічну ефективність через 4 тижні лікування, у той час як клінічна ефективність секнідазолу й метронідазолу становила лише 80,2 і 77,9 % відповідно [34].

Хоча вважається, що ефективність похідних нітроімідазолу (окрім, вочевидь, метронідазолу, до якого спостерігається поступова втрата чутливості збудників) у лікуванні ІСС приблизно порівнянна, не всі ці лікарські засоби добре досліджені. Пошук за словами metronidazole, nimorazole, ornidazole, secnidazole, ternidazole і tinidazole у базі даних Кокрейнівської бібліотеки (Cochrane Library) [35] видає кількість клінічних досліджень, які було проведено для кожного з вищеперерахованих лікарських засобів. Результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Кількість клінічних досліджень лікарських засобів — похідних нітроімідазолу (за даними Cochrane Library Database)

Лікарський засіб	Кількість клінічних досліджень (Trials)
Метронідазол	5286
Німоразол	70
Орнідазол	169
Секнідазол	84
Тернідазол	0
Тинідазол	634

Як бачимо з даних табл. 1, найбільш дослідженим є метронідазол. Це не дивно, адже він є першим представником нітроімідазолів, який почали використовувати в клінічній практиці. Далі йдуть трохи «молодші» тинідазол та орнідазол, потім — секнідазол і німоразол. Досить дивно виглядає відсутність доказової ефективності для тернідазолу — на сьогодні не проведено й не зареєстровано жодного клінічного дослідження для цього лікарського засобу, що підтверджується відсутністю результатів при пошуку ternidazole у відкритій базі даних клінічних досліджень ClinicalTrials.gov [36].

Метронідазол, тинідазол, орнідазол і секнідазол, як найбільш досліджені похідні імідазолу, входять до регулярно оновлюваного Державного формуляру лікарських засобів (2022), який містить рекомендації щодо раціонального призначення і використання лікарських засобів з урахуванням ефективності, безпеки й економічної доцільності їх застосування при медикаментозному лікуванні різних хвороб і станів, у тому числі інфекцій генітального тракту [16].

Існують два основні шляхи введення препаратів — похідних нітроімідазолу: системний (пероральний, внутрішньовенний) і місцевий (інтравагінальний, нашкірний). Вагінальне використання лікарських засобів, до складу яких входять похідні нітроімідазолу, обумовлене не лише широким спектром їх власної антибактеріальної та антипротозойної дії, але й низьким рівнем всмоктування (біодоступність при інтравагінальному введенні становить 10–20 %) [37, 38], що дає змогу досягти терапевтичної концентрації у вогнищі інфекції без суттєвого ризику розвитку системних побічних ефектів. Такий шлях введення неодноразово доводив свою клінічну ефективність при бактеріальних вагінозах [39, 40].

Окрім того, більшої ефективності можна досягти, використовуючи комбіновані вагінальні лікарські форми, що на додаток до нітроімідазольного компонента містять антибіотики (особливо такі, що впливають на аеробні бактерії, чим доповнюють спектр дії нітроімідазолів) і протигрибкові засоби. Такі комбінації максимально перекривають спектр збудників інфекцій генітального тракту жінки, забезпечують високу ефективність терапії мікст-інфекцій і значно збільшують задоволеність лікуванням [41].

До переваг місцевої терапії [42] також відносять:

- швидке потрапляння у вогнище запалення і швидкий початок впливу;
- відсутність протипоказань (за винятком непереносимості компонентів препарату);
- профілактику зростання резистентності збудників до призначеного лікарського засобу;
- зручність і простоту застосування.

Варто зазначити, що в низці випадків місцеве застосування сприяє більш швидкому затуханню клінічної симптоматики. Додатково локальна терапія комбінованими препаратами забезпечує можливість використання малих доз антимікробного компонента, ефективну концентрацію лікарської речовини у вогнищі інфекції, широкий спектр дії, комфорт пацієнток з екстрагенітальними захворюваннями [19, 41].

Місцеві препарати комплексної дії посідають перше місце в списку призначень акушерів-гінекологів серед засобів фармакотерапевтичної групи G01A «Антисептики та протимікробні препарати для лікування гінекологічних захворювань».

Клінічною особливістю інтравагінальних препаратів, до складу яких входять похідні нітроімідазолу, є можливість їх використання у вагітних жінок. Зокрема, комбіновані засоби, до складу яких входять тернідазол і орнідазол, дозволено використовувати вагітним жінкам безвідносно до строку гестації, тим часом як застосування метронідазоловмісних препаратів рекомендовано уникати в першому триместрі вагітності з огляду на ризики для плода [14–16].

На фармацевтичному ринку України є достатньо місцевих лікарських засобів у формі вагінальних супозиторіїв або вагінальних таблеток, до складу яких входять похідні нітроімідазолу [14, 15]. Це можуть бути як монокомпонентні препарати, до складу яких входить метронідазол (Трихопол, Polpharma; Гравагін, «Сперко Україна»; Метронідазол-Фармекс, «Фармекс Груп»; Містол, Kusum; Метронідазол, «Монфарм»), або ж комбіновані лікарські засоби з додатковим антибактеріальним чи протигрибковим агентом.

Комбінація метронідазолу і протигрибкового засобу міконазолу входить до складу препаратів Кліон Д (Gedeon Richter), Гайнекс і Гайнекс Форте (Kusum), Ліменда і Ліменда-Л з лідокаїном (World Medicine), Нео-Пенотран (Zentiva).

Орнідазол разом з міконазолом, аміноглікозидним антибіотиком неоміцином і глюкокортикостероїдом преднізолоном входить до складу препарату Неотризол (Organosyn Life Sciences). Трохи інша комбінація — орнідазол, ністатин, неоміцин і преднізолон — наявна у складі препарату Мератин Комбі (Mili Healthcare).

Тернідазол разом з неоміцином, ністатином і преднізолоном входить до складу комплексного лікарського засобу Тержинан (Laboratories Bouchara Recordati, Франція), зареєстрованого в Україні, Румунії, Болгарії, країнах СНД, а також Північної і Західної Африки [14, 43, 44]. Водночас для власного французького ринку компанія випускає Тержинан іншого складу, куди замість тернідазолу входить метронідазол [45, 46]. Препарат Laboratories Bouchara Recordati аналогічної рецептури зареєстрований також у Люксембурзі [45]. Точна причина таких відмінностей у складі достеменно відома, звичайно, лише виробникові та європейським регуляторним органам. Цікаво, що часом фармацевтичні виробники випускають на ринок препарати однакового складу (та сама діюча речовина і навіть доза), але під різною назвою. Це може залежати, зокрема, від показань до застосування відповідного лікарського засобу. Наприклад, американська компанія Pfizer просуває інгібітор фосфодіестерази 5-го типу силденафіл під торговими назвами Віагра (коректор еректильної дисфункції) та Реваціо (лікування легеневої гіпертензії), а датська Novo Nordisk випускає аналог глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутид під торговими марками Саксенда (терапія ожиріння і супутніх хвороб) і Віктоза (лікування цукрового діабету 2-го типу). В іншому випадку виробник випускає той самий лікарський засіб під різними назвами в різних країнах (такий приклад брендингу притаманний не лише лікарським засобам, але й харчовим продуктам, засобам побутової хімії та навіть автомобілям). Так, зокрема, французька Servier випускає мелатонінергічний антидепресант агомелатин під назвами Мелітор (Україна) і Вальдоксан (країни ЄС). Вищезгадана Pfizer у певний період часу випускала на український ринок оригінальний препарат амлодипіну Норваск і брендований генерик (копію) власного виробництва Амлодипін Пфайзер. Проте майже не верифіковано лікарських засобів одного виробника, у яких залежно від країни відрізняється не назва, а склад.

Отже, похідні нітроімідазолу є незамінними засобами в лікуванні інфекцій урогенітального тракту жінки. Ефективність інтравагінального їх застосування не поступається системному шляху введення, при цьому дозволяє створити максимальну концентрацію у вогнищі запалення й уникнути системних побічних ефектів. Встановлено, що хоча похідні нітроімідазолу і мають спільний механізм дії та спектр антимікробної активності, вони все ж відрізняються за рівнем доказової ефективності й безпеки. Розуміння особливостей окремих представників цього класу дає змогу зробити обґрунтований вибір того чи іншого похідного нітроімідазолу для ефективного й безпечного індивідуального лікування кожної пацієнтки. ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Qi W. et al. Recent advances in presentation, diagnosis and treatment for mixed vaginitis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021. Vol. 11. 759-795.
2. Хиць А.Р. Бактеріальний вагіноз: сучасний стан проблеми та огляд останніх міжнародних гайдлайнів. Український медичний часопис. 2021. 10 лютого. С. 1-3.
3. Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Український медичний часопис. 2012. № 5(91). С. 91-93.
4. Мехедко В.В. Практичні аспекти бактеріального вагінозу: актуальність, діагностика та комплексне лікування. Здоров'я жінки. 2020. № 1(147). С. 61-68.
5. Нікітіна І.М. Особливості біоценозу та функціональної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. № 2. С. 61-66.
6. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women. Compr. Ther. 1999. Vol. 25 (6–7). P. 335-346.
7. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. Anaerobe. 2017. Vol. 47. P. 115-119.
8. Кондратюк В.К. та ін. Комплексний підхід до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. Здоров'я жінки. 2020. № 5–6 (151–152). С. 89-92.
9. Sherrard J. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018. Vol. 29 (13). P. 1258-1272.
10. Бардова К.О., Горбасенко Н.В. Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в лікуванні. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 2(45). С. 112-116.
11. Малішевська Н. Актуальна проблема: урогенітальний трихомоніаз. Фармацевт практик. 2022. № 1. https://fp.com.ua/articles/aktualna-problema-urogenitalnyj-tryhomoniaz.
12. Носенко О.М. Сучасний погляд на цервіковагінальний дисбіоз, викликаний сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих бактерій та дріжджоподібних грибів роду Candida (Огляд літератури та власні дані). Здоров'я жінки. 2020. № 7(153). С. 74-83.
13. Aquino M.F., Simoes-Barbosa A.A Microbial Piñata: Bacterial Endosymbionts of Trichomonas vaginalis Come in Different Flavors. mBio. 2022. Vol. 13(4). e0132322.
14. Державний реєстр лікарських засобів. http://www.drlz.com.ua.
15. Компендіум — лікарські препарати. https://compendium.com.ua.
16. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск чотирнадцятий. К., 2022. 2168 с.
17. Майоров В. и др. Нитроимидазолы в гинекологии. Здоров'я України. 2017. Березень. С. 63-64.
18. Liu Y. et al. Study on the synthesis and drug-loading optimization of beta-cyclodextrin polymer microspheres containing ornidazole. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020. Vol. 58. 101836.
19. Мороз В.А. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010. № 1–2. С. 184-191.
20. Piccolomini R., Arpini A., Cellini L., Pagano M. [In vitro anti-fungal activity of the econazole-ornidazole combination (1 : 10 ratio)]. Bollettino Dell'istituto Sieroterapico Milanese. 1983. Vol. 62(3). P. 257-261.
21. Lau A.H. et al. Clinical Pharmacokinetics of Metronidazole and Other Nitroimidazole Anti-Infectives. Clin. Pharmacokinet. 1992. Vol. 23. P. 328-364.
22. Lamp K.C. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. Clin. Pharmacokinet. 1999. Vol. 36. P. 353-373.
23. Andersson K.E. Pharmacokinetics of nitroimidazoles. Spectrum of adverse reactions. Scandinavian Journal of Infectious diseases. Supplementum. 1981. Vol. 26. P. 60-67.
24. Wigfield A.S. Trichomonal vaginitis. A 24-hr regimen of nimorazole compared with a 7-day regimen of metronidazole. Sexually Transmitted Infections. 1975. Vol. 51. P. 54-56.
25. Mahony J.D.H., Harris J.R.W., Farrer C.J. Nimorazole and metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis. Brit. J. Clin. Practice. 1975. Vol. 29(3). P. 71-72.
26. Abd El Aziz M.A. et al. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. BMC Women's Health. 2019. Vol. 19. P. 121.
27. Mtshali A. et al. In Vitro Effect of 5-Nitroimidazole Drugs against Trichomonas vaginalis Clinical Isolates. Microbiol. Spectr. 2022. Vol. 10(4). e0091222.
28. Sanz Sanz F. et al. Double-blind randomized comparative trial: ornidazole (Tiberal) versus tinidazole (Fasigin) for the treatment of non-specific vaginitis. Chemioterapia. 1985. Vol. 4(3). P. 218-221.
29. Meech R.J., Loutit J. Non-specific vaginitis: diagnostic features and response to imidazole therapy (metronidazole, ornidazole). N. Z. Med. J. 1985. Vol. 98(779). P. 389-391.
30. Serup J., Jensen R.H. Peroral engangsbehandling af trichomoniasis vaginalis med ornidazol (Tiberal) og tinidazol (Fasigyn). En kontrolleret undersøgelse [Treatment of trichomoniasis vaginalis with single oral dosage of ornidazole (Tiberal) and tinidazole (Fasigyn). A controlled study]. Ugeskr Laeger. 1978. Vol. 140(25). P. 1483-1484.
31. Nygaard B., Kjaersgaard H., Korner B., Jensen R.H. Engangsbehandling med ornidazol (Tiberal) og syv dages behandling med metronidazol (Flagyl) ved vaginal trichomoniasis. En kontrolleret undersøgelse i almen praksis [Single-dose treatment with ornidazole (Tiberal) and 7 days treatment with metronidazole (Flagyl) for vaginal trichomoniasis. A controlled study in general practice]. Ugeskr Laeger. 1977. Vol. 139(9). P. 524-526.
32. Wang F.M., Qian X.D., Xu H., Yu H.Y. [Efficacy of 5-nitroimidazole derivatives in treatment of bacterial vaginosis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2008. Vol. 88(31). P. 2201-2203.
33. Hillström L., Pettersson .L, Pålsson E., Sandström S.O. Comparison of ornidazole and tinidazole in single-dose treatment of trichomoniasis in women. Br. J. Vener. Dis. 1977. Vol. 53(3). P. 193-194.
34. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. Indian J. Pharmacol. 2012. Vol. 44(2). P. 243-245.
35. Cochrane Library. https://www.cochranelibrary.com.
36. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov.
37. Alper M.M. et al. Systemic Absorption of Metronidazole by the Vaginal Route. Obstetrics & Gynecology. 1985. Vol. 65(6). P. 781-784.
38. Mattila J. et al. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. Antimicrob. Agents Chemother. 1983. Vol. 23(5). P. 721-725.
39. Saraçoğlu F. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998. Vol. 62(1). P. 59-61.
40. Baloğlu E., Özyazıcı M., Baloğlu A., Ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2003. Vol. 28. P. 131-136.
41. Мамчур В.Й., Хомяк О.В. Що треба враховувати під час вибору препарату для локальної терапії неспецифічних вагінітів та бактеріального вагінозу. Reproductive Health of Woman. 2022. № 1. С. 18-28.
42. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. Int. J. Pharm. Tech. Res. 2011. Vol. 3(2). P. 1033-1044.
43. Mian D.B. et al. Efficacity of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 11. P. 670-675.
44. Tergynan vaginal ovules. https://www.tabletwise.net/egypt/tergynan-vaginal-ovules.
45. List of nationally authorised medicinal products. EMA/187574/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metronidazole/neomycin/nystatin-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00010508/202009_en.pdf.
46. VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tergynan-10188.html. ■

ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ПІД ЧАС ВІЙНИ З РОСІЙСЬКИМ АГРЕСОРОМ: МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ

2–3 березня 2023 року відбувся медичний форум «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики». У межах цього наукового заходу значну увагу було приділено проблемним питанням: поліомієліту, COVID-19 у дітей і вагітних, інфекційному мононуклеозу, сучасним принципам лікування респіраторних інфекцій, вітряної віспи, лептоспірозу, бартонельозу, туберкульозу. Також розглядалися проблеми лікування інфікованих ран, уражень легенів, захворювань печінки у військовослужбовців.

З доповіддю «Захворювання печінки у військовослужбовців під час війни з російським агресором: можливості діагностики» виступив полковник медичної служби у відставці, доктор медичних наук, професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МОУ **Володимир Іванович Трихліб**.

Гібридна війна Росії проти України була розпочата в окремих районах Донецької і Луганської областей на території Донбасу у 2014 році. Під час гібридної війни проросійські терористичні війська застосовують проти Збройних сил України, населення сучасне озброєння — реактивні системи залпового вогню (РСЗВ) «Град», «Смерч», «Ураган» та інші. Це призвело до різноманітних поранень, що зазвичай не спостерігались у відомих збройних конфліктах.

З усіх ушкоджень найважливішими вважаються торакоабдомінальні уламкові поранення. Ці поранення були отримані в зоні бойових дій у результаті застосування РСЗВ, що призвело до мінно-вибухових травм унаслідок одночасної дії декількох уражуючих факторів: повітряної вибухової хвилі, газополум'яної суміші, а також первинної осколкової травми, спричиненої осколками розривної частини боєприпасу РСЗВ «Град». Іншою причиною травмування є поранення уламками, що утворюються в результаті впливу вибухової хвилі на такі предмети, яка цегла, гравій, бетон тощо. Крім того, через вплив високоенергетичної вибухової хвилі на організм людини можливе виникнення акустичної травми й баротравми.

Під час бойових дій найчастіше трапляються вогнепальні (кульові, мінно-вибухові, уламкові) поранення, які характеризуються тяжким перебігом і частими ускладненнями, що дозволяє припустити їх значний вплив на стан печінки. Згідно з даними попередніх досліджень, ознаки печінкової дисфункції, переважно у вигляді збільшення концентрації трансаміназ у сироватці крові, нерідко виявляються в постраждалих з механічною та опіковою травмою.

У 34,2 % військовослужбовців спостерігається підвищення амінотрансфераз із перших 24 годин після бойової травми, що пов'язано з проявами реактивного гепатиту (РГ), особливо в суб'єктів, що мають захворювання органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Інші захворювання ШКТ у військовослужбовців, які отримали бойову травму, діагностувалися рідко: неалкогольна жирова хвороба печінки — у 1,5 %, гепатит С — у 2,5 % пацієнтів.

Отже, результати аналізу структури захворювань печінки в постраждалих учасників бойових дій після бойових травм у зоні АТО/ООС і військовослужбовців, які госпіталізовані без травм до клініки гастроентерології, свідчать про необхідність комплексного дослідження функціонального стану гепатоцитів з метою раннього виявлення реактивного гепатиту і його нозотропної корекції.

Було обстежено 373 постраждалі з вогнепальними і мінно-вибуховими пораненнями. У 2/3 з них був встановлений реактивний гепатит. Частіше ці пацієнти пред'являли скарги на загальну слабкість, збільшену стомлюваність, відсутність апетиту. Типові симптоми протягом 1-го тижня характеризувалися важкістю в правому підребер'ї і збільшенням печінки, через 2 тижні до цих симптомів приєдналися жовтяниця, шкірний свербіж і печінковий запах з рота.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки було застосовано в 72 поранених, з яких у 31 (43 %) виявлено ознаки реактивного гепатиту різного ступеня вираженості, тоді як за клінічними даними він діагностований у 25 (35 %) пацієнтів. Тобто УЗД дозволяє більш вірогідно діагностувати реактивний гепатит порівняно з клінічним дослідженням.

Отже, незважаючи на наявність характерних неспецифічних і типових клінічних ознак реактивного гепатиту, оцінити справжню частоту реактивного гепатиту за результатами клініко-анамнестичного й інструментального дослідження неможливо із суб'єктивних (акцент на локальному статусі й ранових ускладненнях) і об'єктивних (перехресна неспецифічна симптоматика на ранніх стадіях захворювання, недостатнє залучення консультантів суміжних спеціальностей і виконання УЗД печінки) причин.

Клінічні прояви астенічного, диспептичного, еметичного, больового синдромів при РГ маскуються проявами травматичної хвороби. Клінічно значима гепатомегалія не завжди реєструється при захворюваннях печінки, а ультрасонографічне дослідження печінки не входить у протокол курації поранених, тому в діагностиці РГ основне значення мають лабораторні ознаки у вигляді цитолітичного і/або холестатичного синдромів.

Залежно від перебігу посттравматичного періоду всі поранені були розподілені на наступні групи: I група — нормальний, неускладнений перебіг (224 випадки), II — ускладнений перебіг: IIа підгрупа — пацієнти, які померли від травм (21 випадок); IIв підгрупа — пацієнти з ускладненнями (128 випадків). Враховувались загальні і/або місцеві ускладнення, які були причиною збільшення тривалості лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії і стаціонарного лікування і/або були показаннями до повторних оперативних втручань. Як і в усієї сукупності поранених, значення концентрації АлАТ, АсАТ і коефіцієнта де Рітіса коливались у досить великому діапазоні.

У першому періоді травми (1-ша — 2-га доба) концентрація АлАТ коливалась в осіб, які померли від травм (IIа підгрупа), від 15,4 до 528,2 од/л, становлячи 61,4 [19,9; 314,0] од/л. У поранених з ускладненнями в посттравматичному періоді (IIв підгрупа) — 53,1 [43,0; 73,4] од/л (від 12,2 до 675,0 од/л); з неускладненим перебігом травми (I підгрупа) — 16,8 [25,1; 67,6] (від 12,0 до 155,0 од/л).

У другому періоді травми (3-тя — 13-та доба) концентрація АлАТ в осіб, які померли від травм (IIа підгрупа), становила 83,0 [54,7; 185,0] од/л (від 21,5 до 1025,0 од/л). У поранених з ускладненнями (IIв підгрупа) — 53,3 [33,2; 83,0] од/л (від 11,6 до 2384 од/л); з неускладненим перебігом травми (I група) — 51,0 [30,6; 70,3] од/л (від 5,8 до 559,8 од/л).

У поранених у 1-шу — 2-гу добу після травми рівень трансаміназ у більшості випадків був підвищений. Концентрація АлАТ не виходила за межі норми лише в 33,2 %, АсАТ — у 24,9 % пацієнтів. Незначне зростання вмісту АлАТ спостерігалося у 46,1 %, АсАТ — у 33,5 % поранених.

Ознаки дисфункції печінки у вигляді збільшення АлАТ до 1,5 ВМН мали місце в 33,2 % (124 із 373) пацієнтів, а РГ при вищих рівнях гіпертрансаміназемії (≥ 1,5 ВМН) — у 41 % (153 із 373) поранених. Питома вага поранених з концентрацією АлАТ від 80 од/л і більше в 1-шу — 2-гу добу після травми становила 20,6 %, АсАТ — 41,5 %.

У другому періоді травматичної хвороби ознаки дисфункції печінки мали місце у 20,2 % (47 із 233), РГ — у 45,1 % (105 із 233) поранених. Зросла питома вага поранених зі збільшенням вмісту АлАТ понад 80 од/л — до 27,5 % і вмісту АсАТ понад 80 од/л — до 46 %.

Через 14 і більше діб після травми ознаки дисфункції печінки мали місце у 25,2 % (38 із 151), а РГ — у 42,4 % (64 із 151) поранених. Питома вага пацієнтів зі збільшенням АлАТ понад 80 од/л незначно зменшилась до 22,5 %, з концентрацією АсАТ понад 80 од/л — до 28,4 %.

Значне збільшення концентрації АлАТ — 80–200 од/л і 201 од/л і більше в усі терміни дослідження виявлено в осіб, які померли від травм: 1-ша — 2-га доба після травми — у 19 і 33 %, на 3-тю — 13-ту добу — у 38 і 23 %, через 14 діб і більше — у 40 і 40 % відповідно.

Збільшення вмісту АсАТ також найчастіше спостерігалось в осіб, які померли від травм: в інтервалі 80–200 од/л — у 38 %, від 201 од/л — у 24 % у 1-шу — 2-гу добу після травми, у II періоді — 46 і 38 %, у III періоді — у 2/5 і 1/5 відповідно.

Більша частота таких відхилень спостерігалась у поранених з ускладненнями. Значно рідше це відхилення спостерігалось у пацієнтів без ускладнень: понад 200 од/л — лише у 2 випадках у II періоді травми. В інтервалі 80–200 од/л у I, II і III періодах травми ці показники становили 27,7; 26,5 і 13,9 % відповідно.

Привертає увагу збільшення кількості поранених з коефіцієнтом де Рітіса понад 1,3: у 1-шу — 2-гу добу вони становили 50 %, на 3-тю — 13-ту добу — 57 %. Через 14 і більше діб після травми зростала кількість пацієнтів з величиною коефіцієнта де Рітіса до 0,8. Це свідчить, що в постраждалих з вогнепальними пораненнями протягом двох тижнів після травми спостерігається переважне збільшення вмісту АсАТ, а через 14 діб і більше — АлАТ, що може вказувати як на тяжкість ураження печінки в поранених у перші два періоди травматичної хвороби, так і на позапечінкові джерела підвищення рівня АсАТ.

Також у дослідженні були проаналізовані результати патоморфологічного дослідження печінки у 21 пораненого (IIа підгрупа), які померли від травм у різні періоди травматичної хвороби. У них протягом першого тижня після травми найбільш характерними були ознаки порушень органного кровотоку у вигляді повнокров'я синусоїдів, печінкових венул, спазму артеріол, набухання і десквамації ендотеліоцитів. Виявлялись вогнища лейкоцитозу судин мікроциркуляторного русла, шунтування кровотоку, зерниста дистрофія і втрата гепатоцитами глікогену. У померлих протягом другого-третього тижня після травми виявлялись повнокров'я судин, стаз еритроцитів, лімфогістіоцитарна інфільтрація портальних трактів, в окремих випадках — діапедезні крововиливи в синусоїдах, порушення часточково-балкової структури печінки і вогнищевий некроз гепатоцитів переважно в центрі часточок.

В окремих препаратах виявлялись дискомплексація печінкових балок, лейкоцитоз синусоїдів, зерниста і (меншою мірою) вакуольна дистрофія, моноцелюлярні й групові некрози гепатоцитів навколо центральних вен, зникнення глікогену з цитоплазми. У портальних зонах і частках — інфільтрати, сформовані переважно з лімфоцитів. Отже, окремі описані гістологічні зміни певною мірою можуть бути асоційовані з медикаментозним ураженням печінки.

Особливо виражені гістоморфологічні зміни мали місце в гепатобіоптатах поранених, які померли через 4 і більше тижні після травми. У цих випадках спостерігались явища гістологічної перебудови, які характеризуються анізоцитозом гепатоцитів, появою гепатоцитів з великими ядрами і посиленням фіброзу.

Отже, у дослідженні виявлені такі особливості:

- клінічні прояви печінкової дисфункції та реактивного гепатиту на початкових стадіях захворювання, за відсутності печінкової недостатності є неспецифічні ознаки — збільшена стомлюваність, загальна слабкість, нудота, відсутність апетиту. Ці симптоми виявлялись протягом першого тижня у 78 % поранених, протягом другого тижня — у 33 %, а через два і більше тижні — майже в 55 %. Це можна пояснити не стільки наявністю

реактивного гепатиту, скільки наслідком посттравматичного стресу, крововтрат, больового синдрому або оперативних втручань і медикаментозної терапії;

- типові клінічні ознаки печінкової недостатності (важкість у правому підребер'ї, збільшення печінки, жовтяниця і шкірний свербіж, печінковий запах) протягом першого тижня виявлялись у поодиноких випадках — у постраждалих у тяжкому стані, які померли протягом 7 днів після травми. Протягом другого тижня частота типових ознак збільшилась, але тільки у двох випадках виявлялась жовтяниця. Через ≥ 2 тижні після травми частота збільшення печінки зросла до 24 %, відчуття тяжкості в ділянці правого підребер'я — до 15 %, жовтяниця виявлена в 4 поранених, печінковий запах з рота — в одному випадках;
- у більшості випадків типові ознаки печінкової дисфункції виявлялись під час огляду не хірургами, а консультантами (терапевтом і/або гастроентерологом), які залучались до лікувального процесу в 125 (33,5 %) випадках;
- на підставі клінічних ознак оцінити справжню поширеність печінкової дисфункції (реактивного гепатиту) неможливо.

Неспецифічні симптоми дисфункції печінки переважно у вигляді астеновегетативного, диспептичного й еметичного синдромів протягом першого тижня після вогнепального поранення виявляють у 78 % хворих, протягом другого тижня — у 33 %, а через ≥ 2 тижні — у 55 %. Найчастіше їх розцінюють як наслідки уражаючих факторів травми. Типові клінічні прояви РГ у вигляді гепатомегалії виявляють у 24 %, ультрасонографічні ознаки — у 19,3 % поранених.

Найбільш характерними проявами дисфункції печінки і РГ у поранених є біохімічні маркери гепатоцелюлярного ушкодження. Упродовж травматичної хвороби має місце висока частота печінкової дисфункції — у 25,7 % поранених у першому періоді, 20,2 % — у другому і 25,2 % — у третьому періоді; частка реактивного гепатиту — у 41, 45,1 і 42,4 % пацієнтів у I, II і III періоді травматичної хвороби відповідно.

При аналізі коефіцієнта де Рітіса виявлено його збільшення в понад 1,3 раза в більшості пацієнтів у перші 2 періоди травматичної хвороби — у 50,1 і 59,2 % відповідно, що може свідчити про переважання некротичного типу запалення в печінці. Суттєву різницю в рівнях коефіцієнта в групах порівняння встановлено в третьому періоді у вигляді високої частки поранених з ускладненнями (56,4 %), у яких коефіцієнт де Рітіса знаходився в інтервалі до 0,8, порівняно з пораненими без ускладнень (28 %), що може свідчити про переважання запального типу ушкодження печінки в цьому періоді травматичної хвороби.

Поширеним симптомом ушкодження печінки є гепатомегалія, що зустрічається при гепатитах, порушеннях накопичення і венозного відтоку, інфільтративних та обструктивних причинах. Диференційна діагностика гепатомегалії включає:

- ***запалення:*** автоімунні захворювання, дефект ферментів жовчних кислот, дефект канальцевого транспорту жовчних кислот, вірусні інфекції, абсцес, ідіопатичний неонатальний гепатит, гіперплазія клітин Купфера, гранулематозний гепатит, сепсис, інтоксикація вітаміном А, ліки, токсини;
- ***інфільтрацію:*** кісти — холедохальна, паразитарна, полікістозна печінка; екстрамедулярне кровотворення — *erythroblastosis fetalis*; гемофагоцитарні синдроми; первинні пухлини печінки — злоякісні й доброякісні; метастатичні пухлини печінки — гістіоцитоз, лейкемія, лімфома, нейробластома, пухлина Вільмса;
- ***обструкцію:*** біліарна атрезія; жовчнокам'яна хвороба, кіста холедоха, пухлини печінки;
- ***аномалії зберігання:*** жир — муковісцидоз, діабет, дефект окиснення жирних кислот, недостатнє харчування, мукополісахаридози, парентеральне харчування, синдром Рея; глікоген — діабет, хвороба накопичення глікогену, парентеральне харчування; ліпіди — хвороба Гоше, хвороба Неймана — Піка, хвороба Вольмана; метал — гемохроматоз (залізо), порфірія (гем), хвороба Вільгома (мідь); білково-альфа-1-антитрипсинова недостатність, амілоїдоз, вуглеводно-глікопротеїнова недостатність;
- ***застої в судинах:*** синдром Бадда — Кіарі (тромбоз печінкової вени); застійна серцева недостатність; захворювання перикарда; надпечінкова перетинка нижньої порожнистої вени; венооклюзійна хвороба.

Для лабораторної діагностики вірусних гепатитів лабораторія «Сінево» пропонує пакет аналізів № 6 (гепатити A, B, C) — вірус гепатиту A (HAV), антитіла IgM; вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла IgM; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG; пакет № 174 (первинний скринінг на гепатити B і C) — вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту C (HCV), антитіла IgM; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG.

Також необхідно проводити диференційну діагностику жовтяниць, які поділяються на надпечінкові, підпечінкові й печінкові. Надпечінкова (гемолітична) жовтяниця обумовлена підвищеним розпадом еритроцитів у зв'язку з переливанням несумісної крові, дією паразитів на еритроцити, токсичним впливом алкоголю, деяких медикаментів, хімічних речовин, факторів патогенності мікроорганізмів і метаболітів при тяжких інфекціях, токсикозі вагітних. Проявами цієї жовтяниці є лимонно-жовтий відтінок шкіри, анемія різного ступеня, тахікардія, світла сеча, відсутність диспептичних проявів. Тяжкість стану й особливості клініки зумовлені ступенем анемії і причиною, яка її викликала. Може спостерігатись збільшення селезінки без збільшення печінки, рівень білірубіну підвищений (за рахунок

непрямого), АлАТ і АсАТ нормальні або незначно підвищені, лужна фосфатаза нормальна.

Підпечінкова жовтяниця обумовлена порушенням відтоку жовчі через обтурацію жовчної протоки каменем, пухлиною, ехінококовою кістою, абсцесом печінки або тяжким сепсисом, з наявністю метастатичних гнійних вогнищ у ділянці воріт печінки; виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в місці виходу загального жовчної протоки; ураженням головки підшлункової залози; збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, які стискають жовчну протоку; різноманітними гематологічними захворюваннями. Підпечінкова жовтяниця характеризується гострим або поступовим початком, яскравою жовтяницею, свербінням шкіри. Якщо обтурована загальна жовчна протока, відбувається підвищення рівня білірубіну (переважно за рахунок прямого), спостерігається темна сеча, частково чи повністю знебарвлений кал, нормальні чи незначно (у 2–3 рази) підвищені показники АлАТ і АсАТ, різко підвищена лужна фосфатаза.

Печінкова жовтяниця зумовлена: уродженим дефіцитом ферменту глюкуронілтрансферази (підвищується рівень непрямого білірубіну), синдромом Кріглера — Наджара (виражена жовтяниця, ураження центральної нервової системи), синдромом Жильбера (переважання непрямого білірубіну, нормальна активність АлАТ і АсАТ, печінка й селезінка не збільшені, сеча світла, анемія не характерна), неінфекційною паренхіматозною жовтяницею, яка перебігає з явищами цитолізу (збільшення печінки, переважає прямий білірубін, можливе підвищення трансаміназ, у сечі виявляють уробілін і жовчні пігменти).

Токсичне ураження печінки також викликають деякі медикаменти, хімічні речовини, гостра жирова дистрофія печінки у вагітних в останньому триместрі. Токсичне ураження печінки виникає при використанні аспірину, сульфаніламідів, туберкулостатиків, деяких анестетиків і кардіоваскулярних засобів. При цьому характерною є помірна жовтяниця, активність АлАТ перевищує норму, іноді більше ніж у 5 разів. Окрім ліків, можливе отруєння хімічними речовинами і блідою поганкою. Характеризується швидкою, не пізніше ніж через 10–12 годин після вживання грибів, появою жовтяниці зі швидко прогресуючими ознаками печінкової недостатності, селезінка не збільшена. Гостра жирова дистрофія печінки у вагітних в останньому триместрі виникає частіше на тлі токсикозу вагітних. Вона проявляється бурхливим початком зі швидким розвитком печінково-ниркової недостатності, можливі масивні кровотечі, печінка не збільшена, рівень білірубіну високий за рахунок прямого білірубіну, рівні АлАТ і АсАТ у нормі або помірно підвищені, збільшений рівень аміаку й сечової кислоти.

При тяжких пневмоніях, бруцельозі, туляремії, легіонельозі фіксується підвищення АлАТ у 2–3 рази, без жовтяниці. Виражена жовтяниця виникає при лептоспірозі. Для нього характерні загальноінтоксикаційний, катаральний, гепаторенальний синдром з переважанням у перші дні ураження нирок, навіть до ниркової недостатності, розвиток тяжкого геморагічного синдрому, наявність екзантеми, специфічна міалгія нижніх кінцівок, збільшення АлАТ і АсАТ, виражений лейкоцитоз, значне збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

При вірусних гепатитах, викликаних вірусами Епштейна — Барр, цитомегаловірусами, вірусами кору, краснухи, паротиту, жовтої гарячки, на тлі клінічних проявів, властивих даним захворюванням, можливі прояви жовтяниці, збільшення печінки, іноді селезінки, збільшення білірубіну (за рахунок прямого), підвищення АлАТ і АсАТ у 2–3 рази.

Більша частка жовтяниць паренхіматозного характеру припадає на вірусні гепатити, які викликані вірусами гепатитів A, B, C, D, G, TTV. Для них властиві: інтоксикаційний синдром (слабкість, підвищена втомлюваність, зниження працездатності, іноді запаморочення, головний біль), диспептичні явища (відсутність апетиту, нудота, при тяжкому перебігу — відраза до їжі, блювання, відчуття важкості в правому підребер'ї), жовтяничність шкіри і склер (при жовтяничній формі) з червонуватим відтінком, збільшення печінки, селезінки, темна сеча, світлий чи повністю знебарвлений кал через відсутність стеркобіліну. Рівень білірубіну підвищується за рахунок прямого, спостерігається значне підвищення АлАТ і АсАТ, тимолової проби, активність лужної фосфатази нормальна чи незначно підвищена. Виявляється лейкопенія, відносний лімфоцитоз, нормальна чи сповільнена ШОЕ.

Допомогу у верифікації вірусних гепатитів надає лабораторія «Сінево». Необхідно проводити наступні дослідження: вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла IgG/2402; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)/2433; пакет № 174 (первинний скринінг на гепатити B і C)/1622 (вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту C (HCV), антитіла IgM; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)); пакет № 186 (гепатити B, C)/1643 (вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)); пакет № 295 (раціональний скринінг гепатитів)/1743 (вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту C (HCV), антитіла сумарні); пакет № 6 (гепатити A, B, C)/2061 (вірус гепатиту A (HAV), антитіла IgM; вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла IgM; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)); ПЛР, вірус гепатиту C (кров, генотип 1, 2, 3, real-time)/3217.

Диференційну діагностику вірусного гепатиту A, B, C у переджовтяничному періоді проводять із харчовими токсикоінфекціями, грипом, гострим холецистопанкреатитом, автоімунним гепатитом (АІГ), гострим алкогольним гепатитом, гострим калькульозним холециститом, первинним раком головки підшлункової залози, гострим гепатитом B без дельта-агента, гострим дельта-гепатитом на фоні вірусного гепатиту B (ВГВ). У жовтяничному періоді її проводять з лептоспірозом, ієрсиніозом, інфекційним мононуклеозом, медикаментозним гепатитом.

Гепатит A, який накладається на хронічний гепатит B або інші хронічні захворювання печінки, пов'язаний з вищими піковими відхиленнями лабораторних показників, тяжким перебігом хвороби, включно з фульмінантною печінковою недостатністю, вищим рівнем смертності. Аналіз титру HBsAg і сироваткових маркерів реплікації HBV, включно з HBcAg, ДНК HBV і ДНК-полімеразою, виявляє пригнічення реплікації HBV.

Гострий гепатит A, який накладається на хронічне захворювання печінки, пов'язаний з вищим рівнем смертності, ніж гострий гепатит A окремо. Гострий гепатит B, який накладається на хронічний гепатит C, — із більш серйозним захворюванням печінки, ніж гострий гепатит B окремо. Коінфекція хронічного вірусного гепатиту B з вірусним гепатитом C (ВГС) або вірусним гепатитом D асоціюється з прискореним природним перебігом захворювання печінки та гіршими результатами. Хронічний гепатит B і хронічна коінфекція гепатиту C асоціюються з більш серйозними відхиленнями лабораторних показників, погіршенням гістологічних змін, більшою кількістю ускладнень цирозу і більшою частотою гепатоцелюлярних захворювань.

Диференційна діагностика гепатитів проводиться за допомогою пакета № 174 (первинний скринінг на гепатити B і C)/1622 (вірус гепатиту B (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту B (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту C (HCV), антитіла IgM; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)), який пропонує лабораторія «Сінево».

Серологічна поширеність інфекцій ВГВ і ВГС серед військовослужбовців становить приблизно 4,5 %, точкова поширеність інфекції ВГВ — 318,2/100 000, ВГС — 15,2/100 000. Вища поширеність HBV-інфекцій (11,3 %) виявлена серед військовослужбовців віком ≥ 40 років. Крім того, серопоширеність інфекцій HBV була вищою серед сільських мешканців — 5/84 (6 %) і одружених військовослужбовців — 12/215 (5,6 %). Більшість військовослужбовців (33,5 %) мали історію госпіталізації, 28,8 % — видалення зубів, 9,7 % — різні хірургічні операції, 3,4 % — понад двох статевих партнерів, 4,2 % — захворювання печінки в сімейному анамнезі.

Двофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що вік ≥ 40 років, пірсинг у носі та інфекції, що передаються статевим шляхом, в анамнезі були значно пов'язані з інфікуванням вірусами гепатиту. Такі змінні дослідження, як історія госпіталізації, татуювання, видалення зубів, сімейний анамнез захворювань печінки, пірсинг вух, поранення, історія переливання крові, кількість статевих партнерів і спільне користування лезом для гоління або кусачками для нігтів, не були пов'язані з інфікуванням вірусами гепатитів.

Виявлення загальних антитіл (IgG, IgM) до антигенів вірусу гепатиту C використовується для скринінгового обстеження пацієнтів на наявність інфікування вірусом гепатиту C. Анти-HCV є в більшості хворих на гепатит C (90 %), однак не в усіх хворих з антитілами є збудник хвороби. Відомо, що приблизно 20–30 % хворих на гострий гепатит C спонтанно одужують, а антитіла в них зберігаються протягом 8–10 років.

Позитивний результат спостерігається при гострому і хронічному гепатиті C, реконвалесценції після гепатиту C, переливанні крові, що містить анти-HCV-антитіла, циркуляції анти-HCV-антитіл у дітей, народжених від HCV-інфікованих матерів.

Негативний результат свідчить про відсутність інфікування ВГС, а також може бути в перші 4–6 тижнів інкубаційного періоду гепатиту C, при серонегативному варіанті гепатиту C, проведенні імуносупресивної терапії (наприклад, після трансплантації).

Генотип вірусу гепатиту C належить до генетичних варіацій (8 генотипів (1–8), 67 підтипів). Усі генотипи й підтипи вражають печінку однаковою мірою та мають здатність призводити до цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми. Проте генотип 3 вважається фактором швидкого прогресування захворювання.

Є певні особливості географічного поширення генотипів. Підтипи Ia і Ib виявляються по всьому світі, спричиняють до 60 % гепатиту C. В Україні поширені 1-й і 3-й генотипи, підтипи 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f.

Імуноглобулін G до core, NS3, NS4, NS5 HCV — специфічні антитіла, які виробляються на окремі структурні (core) і неструктурні (NS3, NS4, NS5 HCV) білки вірусу гепатиту C. Імуноглобулін G до core з'являється з 11–12-го тижня захворювання, досягає максимуму концентрації на 4–6-му місяці, при хронічному перебігу хвороби виявляється протягом усього життя. Імуноглобулін G до неструктурних білків (NS3, NS4, NS5) з'являється в крові на ранніх етапах сероконверсії (період часу, протягом якого специфічне антитіло розвивається і починає виявлятися у крові). Саме антитіло до NS3 є маркером гострого гепатиту, яке досягає максимального титру в ранній період захворювання, IgG до NS4 і NS5 з'являються значно пізніше. Високі титри цих імуноглобулінів можуть свідчити про тривалість інфекційного процесу, а виявлення NS5 у високих концентраціях — про перехід хвороби в хронічну форму.

З метою діагностики гепатиту C лабораторія «Сінево» пропонує використовувати наступні дослідження: вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)/2433; вірус гепатиту C (HCV), антитіла IgM/2012; вірус гепатиту C (HCV), антитіла сумарні/2013.

У хворих, які пройшли курс противірусної терапії, вірус тривалий час може перебувати в печінці або поза печінкою за відсутності HCV RNA у крові. Активація збудника призводить до появи HCV RNA. Результат імуноблотингу трактується залежно від комбінації антигенів, до яких виявлені антитіла в сироватці крові пацієнта, як негативний, позитивний або сумнівний. Якщо отримано негативний результат ПЛР при позитивному результаті підтверджувального тесту на антитіла до генотипу C, дослідження на вірусну РНК (ПЛР) необхідно повторити з інтервалом у декілька місяців.

Негативний результат імуноблотингу вказує на відсутність антитіл до вірусу гепатиту C. В окремих випадках антитіла не виявляються і в інфікованих осіб: «діагностичне вікно» впродовж інкубаційного періоду і дуже ранньої гострої фази; імуносупресивні пацієнти; новонароджені з пренатальною інфекцією. У цих випадках рекомендовано підтвердження діагнозу гепатиту C тільки при позитивних результатах виявлення геному вірусу, що повторюється методом ПЛР через 6 місяців і 1 рік.

Для верифікації діагнозу лабораторія «Сінево» проводить дослідження: на вірус гепатиту C (HCV), антитіла IgM/2012; вірус гепатиту C (HCV), антитіла сумарні/2013; вірус гепатиту C (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)/2433.

Окрім хибнопозитивних результатів дослідження слід враховувати і можливість хибнонегативних результатів під час дослідження зразків, що містять вірус гепатиту C. Це може спостерігатися в початковому періоді хвороби, при серонегативній фазі гострого гепатиту, фазі «вікна»; при тривалій затримці сероінверсії у хворих, які отримують імуносупресивну терапію; при гіршому розпізнаванні антигенів деяких генотипів HCV (переважно 3-го і 4-го).

Анти-HCV+ і RNA HCV трактується як реконвалесценція або перенесений раніше гепатит C. При виявленні анти-HCV+ і RNA HCV+ підозрюють активний інфекційний процес (гострий або хронічний гепатит C). Анти-HCV– і RNA HCV– — це початок гострого або хронічного гепатиту C у хворого з імунодефіцитом.

Для підтвердження діагнозу необхідно проводити дослідження: на вірус гепатиту С (HCV), антитіла IgM/2012; вірус гепатиту С (HCV), антитіла сумарні/2013; вірус гепатиту С (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)/2433.

Існує кореляція між виявленням анти-HCV і реплікацією HCV RNA. Визначення кількісного вмісту цих антитіл можна застосовувати як додатковий критерій досягнення вірусологічної відповіді на лікування. У 20,8 % хворих зі стійкою вірусологічною відповіддю на противірусну терапію анти-HCV core IgM припиняють визначати вже після четвертого тижня лікування; ще 41,7 % пацієнтів звільняються від них до 12-го тижня (разом понад 62 %). В інших пацієнтів вміст анти-HCV core IgM у крові на цей момент стає незначним.

Зникнення анти-HCV core IgM або суттєве зменшення їх вмісту в крові дозволяє прогнозувати стійку вірусологічну відповідь. У хворих із нестійкою відповіддю на лікування антитіла зберігаються значно довше, титр їх зменшується повільніше. Під час рецидивів вміст антитіл швидко зростає.

Це виявляється завдяки лабораторним дослідженням: вірус гепатиту С (HCV), антитіла IgM/2012, а також ПЛР, вірус гепатиту С (кров, кількісне визначення, real-time)/3005, які проводяться лабораторією «Сінево».

Анти-HBcIgM мають велике значення в диференційній діагностиці вірусних гепатитів. Вони належать до основного антигену гепатиту В, визначаються методом імуноферментного аналізу і зазвичай присутні у високому титрі під час гострої інфекції гепатиту В. Виражена позитивна реакція на анти-HBcIgM при гострому гепатиті свідчить про гостру інфекцію HBV навіть у пацієнтів з негативним поверхневим антигеном гепатиту В (HBsAg).

За допомогою анти-HBcIgM у HBsAg-негативних пацієнтів можна діагностувати інакше неідентифіковану інфекцію HBV, тому оптимальна комбінація діагностичних тестів для гострої інфекції гепатиту В включатиме аналізи на HBsAg/анти-HBcIgM. У носіїв HBsAg з хронічним захворюванням печінки або без нього наявність і значення анти-HBcIgM все ще є предметом дискусій.

Виявлення слабкого позитивного результату на анти-HBcIgM у HBsAg-позитивних пацієнтів без нещодавнього гострого гепатиту в анамнезі не завжди можна вважати вірогідним маркером нещодавньої інфекції гепатиту В. Дослідження на анти-HBcIgM може встановити надійний граничний рівень, який би диференціював гострий гепатит В від хронічного гепатиту В у HBsAg-позитивних пацієнтів.

У дослідженні, яке було проведено у Вашингтоні, у 20 % суб'єктів причиною гострого гепатиту був вірус гепатиту А, у 52 % — вірус гепатиту В, у 22 % — ні-А, ні-В, у 4 % — дельта-гепатит, у 2 % — інфекційний мононуклеоз.

Діагноз гепатиту В було важко верифікувати, оскільки 10 % випадків були серонегативними щодо HBsAg і ще 10 % були серонегативними за звичайним тестуванням на антитіла IgM HBsAg до корового антигену гепатиту В (імовірний маркер гострої інфекції вірусу гепатиту В).

Точна серодіагностика гострого вірусного гепатиту залежить від правильного застосування тестів на антитіла IgM до вірусу гепатиту А, антитіла IgM до корового антигену гепатиту В, HBsAg, а також тестів на сифіліс і мононуклеоз.

Серологічна діагностика гострого вірусного гепатиту проводиться в лабораторії «Сінево» з використанням пакета № 174 (первинний скринінг на гепатити В і С)/1622 (вірус гепатиту В (HBV), HBsAg (австралійський антиген); вірус гепатиту В (HBV), HBcorAg, антитіла сумарні; вірус гепатиту С (HCV), антитіла IgM; вірус гепатиту С (HCV), антигени cor 1, 2; E2, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG (блот-аналіз)).

Автоімунний гепатит може проявлятися гострим, хронічним гепатитом і цирозом печінки. Зазвичай це пов'язано з підвищеними рівнями сироваткових трансаміназ, гіпергаммаглобулінемією (рівень IgG у 1,5 раза вище від норми) і серопозитивністю щодо антинуклеарних (ANA), гладком'язових (SMA) і/або печінково-ниркових мікросомальних (LKMA) антитіл.

Діагноз АІГ підтверджується позитивними серологічними результатами і системою оцінки, яка запропонована міжнародною групою з автоімунних гепатитів. Серологічні маркери не є цілком специфічними для АІГ і можуть бути позитивними при інших захворюваннях печінки (жирова хвороба печінки, HBV або HCV). Слід відзначити, що перед початком імуносупресії (основа терапії АІГ), яка може посилити реплікацію вірусу, у пацієнтів з АІГ необхідно виключати гепатит В і гепатит С.

Через коливання клінічного перебігу некрозапальна активність може то зростати, то слабшати, починаючи з легкого активного гепатиту з плямистим некрозом і закінчуючи великим некрозом. Жовчні протоки, як правило, інтактні, але можна побачити пошкодження проток, їх втрату в ділянках інтенсивного запалення портальних воріт. При подальшому прогресуванні захворювання можливий розвиток фіброзу різного ступеня або цирозу печінки.

АІГ може проявлятися синдромом перекриття з первинним біліарним цирозом (ПБЦ) і первинним склерозуючим холангітом (ПСХ). Його розпізнавання має вирішальне значення, оскільки пацієнти з АІГ лікуються за допомогою імуносупресії, тоді як пацієнтів з ПБЦ або ПСХ лікують урсодезоксихолевою кислотою.

Синдром перекриття АІГ-ПБЦ визначається наявністю гістологічних і клінічних ознак як АІГ, так і ПБЦ. Діагноз можна підтвердити за наявності двох із трьох ознак, характерних для АІГ (рівень АЛТ у > 5 разів вище від норми, підвищення рівня IgG у > 2 рази вище від норми або позитивний SMA, або біопсія печінки з помірною або сильною інтерфейсною або частковою активністю) і ПБЦ (рівень лужної фосфатази (ALP) у > 2 рази вище від норми або підвищення гамма-глутаметилтрансферази (GCT) у > 5 разів вище від норми, позитивні антимітохондріальні антитіла (AMA) або біопсія печінки з ураженням протоки квітчастої форми).

Виявлення позитивної AMA у пацієнта з типовим АІГ не свідчить про синдром перекриття АІГ-ПБЦ, оскільки деякі пацієнти з АІГ можуть мати позитивну AMA, як правило, з низьким титром. І навпаки, пацієнти з ПБЦ можуть мати позитивний AMA і не повинні вважатися такими, які мають синдром перекриття АІГ-ПБЦ, за винятком випадків, коли в біоптатах печінки є ознаки ураження печінки з принаймні помірною активністю.

Діагноз синдрому перекриття АІГ-ПБЦ вимагає гістологічних особливостей АІГ і холангіографічних доказів ПСХ. Біопсія печінки при ПСХ зазвичай показує різний ступінь ураження проток, їх втрату і холестатичний ефект, що спонукає до проведення холангіографії для виключення компонента ПСХ.

У цих випадках лабораторія «Сінево» пропонує проведення таких аналізів, як: мікросомія печінки і нирок I, антитіла IgG (LKM-1, кількісна)/2644; антинуклеарні антитіла (ANA, метод IFT)/9344; пакет № 4.1 (печінкові проби + звіт з описом лабораторних показників)/1091.

Медикаментозні ураження печінки (МУП) викликаються деякими препаратами: метотрексатом, тамоксифеном, ізоніазидом, лізиноприлом. При цьому за гістологічними ознаками медикаментозний хронічний гепатит подібний до хронічного вірусного гепатиту.

Портальне запалення переважно включає лімфоцити зі змінною активністю, можуть бути ідентифіковані розсіяні еозинофіли, плазматичні клітини й макрофаги. Часточки можуть демонструвати розсіяне помірне запалення разом із плямистим некрозом, але пошкодження зазвичай недостатньо серйозне, щоб спричинити часткову дезорганізацію, як це спостерігається при АІГ. Прогресування до фіброзу і навіть цирозу можливе рідко.

Деякі препарати (метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, статини, гідралазин, галотан) викликають хронічний гепатит, який морфологічно і серологічно не відрізняється від АІГ. У цих випадках може бути запальний інфільтрат, збагачений плазматичними клітинами, у портальних трактах разом із активністю межі й перемикаючим некрозом.

Холестаз не є типовою ознакою хронічного вірусного гепатиту або АІГ, але є аргументом на користь МУП, особливо за відсутності обструкції жовчних шляхів. Будь-яке гостре ураження печінки — токсичне або негепатотропне вірусне ураження (вірус простого герпесу, аденовірус) — призводить до значної втрати паренхіми і розвитку постнекротичного цирозу, що імітує інші причини хронічного гепатиту.

У даних випадках доцільно використовувати пакет № 4.1 (печінкові проби + звіт з описом лабораторних показників)/1091.

Запалення в печінці також викликають гельмінти (ехінокок, котяча двуустка, шистосоми, аскариди, лямблії, амеби та інші). Зміни в стані розвиваються за наявності личинок і невеликої кількості паразитуючих організмів в органах. При цьому спостерігається: підвищення сухості шкіри, вугрові висипання, ламкість нігтів; посилення випадіння волосся, поява лупи; безсоння, нездужання, хронічна втома; больові відчуття в ділянці печінки; прояви алергічних реакцій; розлади й порушення сну; нервозність і різні симптоми психоневрологічного характеру; постійне відчуття голоду; наявність неприємного присмаку в роті, зниження ваги; тривала лихоманка без відомої причини.

При підозрі на гельмінтоз основними діагностичними обстеженнями, що проводяться на амбулаторному етапі, є: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрологічне дослідження для виявлення ознак запалення й мальабсорбції, макроскопічне дослідження калу на яйця глистів; біохімічний аналіз крові (АлАТ, АсАТ, амілаза), УЗД органів черевної порожнини. Додаткові обстеження включають рентгенографію легень, імуноферментний аналіз для визначення у крові IgM, IgG до Ascarididae, ПЛР калу.

На стаціонарному рівні проводять копрологічне дослідження, мікроскопічне дослідження калу на яйця і личинки гельмінтів, біохімічний аналіз крові (АлАТ, АсАТ, амілаза), бактеріологічне дослідження калу, УЗД органів черевної порожнини; додатково — мікроскопічне дослідження на личинки аскарид, рентгенографію легень, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію легень, електрокардіографію.

До паразитарних досліджень, які можливо провести в лабораторії «Сінево», належать: *Ascaris lumbricoides*, антитіла IgG/2058, *Echinococcus granulosus*, антитіла IgG/2097, *Giardia* (лямблії), антитіла сумарні/2056, *Opisthorchis felineus*, антитіла IgG/2274, *Opisthorchis felineus*, антитіла IgM/2384, *Toxocara canis*, антитіла IgG/2057, *Trichinella spiralis*, антитіла IgG/2180; пакет № 166 (гельмінти в дітей)/4047 (аналіз крові розгорнутий; *Giardia* (лямблії), антитіла сумарні; *Ascaris lumbricoides*, антитіла IgG; *Toxocara canis*, антитіла IgG; аналіз калу на кишкові паразити (метод концентрування Parasep); аналіз зскрібка на яйця гостриків (ентеробіоз); аналіз крові: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR); *Echinococcus granulosus*, антитіла IgG; *Trichinella spiralis*, антитіла IgG; *Giardia* (лямблії), антиген у калі (якісне визначення); *Opisthorchis felineus*, антитіла IgG; *Opisthorchis felineus*, антитіла IgM).

У багатьох дослідженнях доведено, що печінкові ураження виникають і при COVID-19. Так, у роботах китайських дослідників було виявлено, що найвищі показники АлАТ і АсАТ були в пацієнтів з тяжким COVID-19 і в пацієнтів, які померли. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки і COVID-19 мали довший час перебування в лікарні (16,4 проти 12,6 дня). Смертність серед хворих із хронічною патологією печінки становить 15 %, з гострим ураженням печінки — 76,9 %.

Пацієнти з хронічною HBV-інфекцією + SARS-CoV-2 мають підвищення концентрації амінотрансфераз, що може бути вторинним щодо хронічного HBV. Системні великі дози кортикостероїдів і тоцилізумабу спричиняють реактивацію HBV, розвиток гепатиту і гострої печінкової недостатності при хронічному HBV.

Тому рекомендується проводити скринінг на HBsAg і використовувати противірусну профілактику аналогами нуклеозидів у всіх пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 і позитивних на HBsAg під час терапії кортикостероїдами. Доцільно розпочати противірусну терапію ВГВ, що була вперше діагностована при розвитку COVID-19, коли пацієнти відповідають критеріям лікування, рекомендованим міжнародними асоціаціями досліджень печінки.

Для підтвердження діагнозу лабораторія «Сінево» пропонує такі дослідження: коронавірус (SARS-CoV-2), антиген (назо-орофарингеальний зскрібок)/2458; коронавірус (SARS-CoV-2), антиген (слина)/2501; коронавірус (SARS-CoV-2), антитіла IgA/2451; коронавірус (SARS-CoV-2), антитіла IgM/2456; ПЛР, коронавірус (РНК SARS-CoV-2, назо-орофарингеальний зскрібок, якісне визначення, метод rRT-PCR)/3363; пакет № 4.1 (печінкові проби + звіт з описом лабораторних показників)/1091.

При ХВГС поширеність стеатозу печінки становить від 40 до 86 %. У 78 % хворих виявляється незначний стеатоз, що уражає менше за 30 % гепатоцитів. Помірний або виражений стеатоз відмічається значно рідше при генотипі 4, ніж при генотипі 3 ХГВС. У пацієнтів без діабету, які страждають від помірної ваги, помірний або виражений стеатоз спостерігається в 10–15 % при генотипі 4 або 1 і в 40 % пацієнтів з генотипом 3.

Стеатоз печінки може розвиватися вторинно на фоні ожиріння, цукрового діабету, зловживання алкоголем, при недостатньому білковому харчуванні, повному парентеральному харчуванні, голодуванні, лікарській терапії, перевантаженні вуглеводами, хронічному вірусному гепатиті С.

У країнах західного світу стеатоз присутній у 20–30 % дорослого населення, приблизно 10 % із них мають стеатогепатит. Wanless і Lentz виявляли стеатоз у 70 % пацієнтів з ожирінням і 35 % з ожирінням під час проведення автопсії.

Поширеність стеатозу в пацієнтів з патологічними тестами печінки становить 64 %, з них 50 % мають стеатоз, а 50 % — стеатогепатит.

Хронічні хворі на гепатит С, які страждають від ожиріння, піддаються більшому ризику гепатоцелюлярної карциноми. До групи ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми також належать пацієнти, які мають звичку вживання алкоголю, куріння і жінки з ІМТ ≥ 35 кг/м^2.

Розлади печінки були зафіксовані в австралійських ветеранів війни у В'єтнамі. Із 299 зареєстрованих учасників 80 (26,8 %) самостійно повідомили про захворювання печінки, у 110 (36,8 %) вони були клінічно підтверджені. Самостійні звіти дали високу специфічність (від 83,5 до 98,8 %), але низьку чутливість (від 2,40 до 66,7 %) для захворювань печінки. Абдомінальні симптоми були пов'язані з 2,2-кратним збільшенням ризику хибнопозитивних самооцінених розладів печінки (p = 0,04).

У репатрійованих військовополонених, які перенесли тривале ув'язнення й голодування, часто виявляють збільшення печінки, рідше — селезінки. Раніше це приписували інфекціям, особливо епідемічному гепатиту, доки не було проведено дослідження за допомогою біопсії печінки в 13 таких суб'єктів: у 4 виявлено цироз печінки, у 5 — гемохроматоз. Вважається, що цироз розвивається внаслідок жирової інфільтрації, викликаної голодуванням, причина гемохроматозу — невідома. Для лікування рекомендується дієта з високим вмістом білка і низьким вмістом жиру, метіоніну й холіну.

За даними ретроспективного когортного дослідження за участю 57 000 ветеранів, які проживають у Шотландії, військовослужбовці, які перебувають на службі, частіше вживають алкоголь. За 29 років спостереження у 674 (1,20 %) ветеранів розвинулась алкогольна хвороба печінки (АХП) порівняно з 2175 (1,26 %) неветеранами (скоригований HR = 0,91; 95% ДІ від 0,84 до 0,99; p = 0,035).

На підставі цих результатів був зроблений висновок, що ветерани із Шотландії мали значно менший ризик алкогольної хвороби печінки або смерті, пов'язаної з алкоголем, порівняно з неветеранами, хоча ризик був вищим у тих, хто народився до 1950 року.

Зловживання алкоголем особливо поширене у Збройних силах Великобританії і США. З огляду на особливості вживання алкоголю серед подружніх пар подружжя або партнери військовослужбовців можуть мати вищий ризик розвитку небезпечної поведінки вживання алкоголю, ніж люди, які мають стосунки з іншими професійними групами.

Вживання алкоголю було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку тяжких захворювань печінки залежно від дози (скоригований коефіцієнт ризику для кожного збільшення на один грам/день = 1,02; 95% ДІ: 1,01–1,02). Важливо, що чітка тенденція вказує на підвищений ризик тяжких захворювань печінки в чоловіків, які вживають понад 30 г алкоголю на день.

При проведенні диференційної діагностики алкогольного і вірусного гепатиту слід оцінювати співвідношення АлАТ/АсАТ. При вірусному гепатиті воно більше ніж 1, при алкогольному гепатиті активність АсАТ у 2 рази перевищує АлАТ.

З метою діагностики стеатозу, фіброзу і цирозу печінки використовують SteatoTest, NashTest, FibroTest. SteatoTest виконується за наявності надмірної ваги і підозри на стеатоз або жирову інфільтрацію печінки. NashTest рекомендується при запальних процесах в печінці й метаболічному синдромі. FibroTest діагностує фіброз печінки.

Лабораторія «Сінево» пропонує проведення Nash-FibroTest/1645, розрахунок Nash-FibroTest/1635 і розрахунок FibroTest/1611, пакет № 175 (біохімія для NASH-FibroTest): α-2-макроглобулін/2403, гаптоглобін/2404, аполіпопротеїн А-1/2405, білірубін загальний/2406, γ-глутаматтрансфераза/2407, аланінамінотрансфераза/PYP/2408, аспартатамінотрансфераза/PYP/2409, глюкоза/2410, холестерин/2411, тригліцериди/2412.

Про ураження печінки внаслідок теплового удару від фізичного навантаження свідчать результати ретроспективного дослідження серед 182 військовослужбовців Збройних сил Франції, які були госпіталізовані до військового навчального госпіталю в період з 2004 по 2006 рік.

Зі 182 суб'єктів теплової удар найчастіше виникав наприкінці (80 %) забігу на 8 км у бойовому одязі (84 %) у період з травня по жовтень (87 %). Кома або судоми частіше виникали в пацієнтів, температура в яких перевищувала 41 °С (p = 0,03). У 31,3 % спостерігали гостру ниркову недостатність, у 12 % — печінкову недостатність, в 1 % — дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

Синдром Жильбера (доброякісна генетична жовтяниця) — поширене захворювання печінки, при якому знижена активність ферменту глюкуронілтрансферази, що відповідає за детоксикацію білірубіну. У різних популяціях синдром Жильбера зустрічається в 4–16 % населення. Він успадковується за автосомно-рецесивним типом, підтверджується генетичним аналізом і UGTIA1-генотипуванням. Лабораторно виявляється підвищений рівень загального і/або непрямого білірубіну. За відсутності інших захворювань печінки його доповнюють загальним аналізом крові та аналізами білкових фракцій.

Клінічно синдром Жильбера проявляється жовтяницею склер, болем у правому підребер'ї, який посилюється при голодуванні, сильному фізичному навантаженні, після вживання алкоголю.

Аналіз на ген UGTIA1 при синдромі Жильбера призначається людям із клінічними ознаками/симптомами, при підозрі або сімейному анамнезі синдрому Жильбера, слабовираженої неінфекційної жовтяниці, хронічної жовтяничності, яка купірувана барбітуратами, при плануванні терапії лікарськими препаратами, що мають гепатотоксичні властивості, для оцінки ризику ускладнень при терапії іринотеканом, препаратами для лікування ВІЛ/СНІД.

При синдромі Жильбера необхідне проведення таких досліджень, які здійснюються в лабораторії «Сінево»: синдром Жильбера, ген UGT1A1/9337, загальний аналіз крові/4018, пакет № 4.2 (білкові фракції) (білок загальний, альбумін (%), глобулін (%), альбумін-глобулінове співвідношення)/1089, пакет № 4.12 (біохімічний скринінг) — біохімія крові + звіт з описом лабораторних показників (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутаматтрансфераза, лужна фосфатаза, білірубін загальний, білірубін прямий, білірубін непрямий, білок загальний, альбумін, холестерин, глюкоза, креатинін, сечова кислота, сечовина, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності, тригліцериди, ліпопротеїди дуже низької щільності, коефіцієнт атерогенності)/1181; пакет № 4.11, протеїнограма (розширені білкові фракції, білок загальний для білкових фракцій)/1168.

Підготувала Тетяна Чистик

СЕРТИФІКАЦІЯ ПРАЦІВНИКІВ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЦЕНТРІВ ЗА СУЧАСНИМИ СТАНДАРТАМИ ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ НА ОСНОВІ ДОСВІДУ FAST

ХРАМЦОВ Д.М.[1, 2], СЕРДЮК Ф.М.[3], ВОРОХТА Ю.М.[1, 2, 4]

[1] Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна
[2] МЦ «Експерт Хелс», м. Одеса, Україна
[3] Служба екстреної медицини Каліфорнії, США, ТОВ «First Aid FAST»
[4] Одеський міжнародний медичний університет, м. Одеса, Україна

ВСТУП

Перша допомога — це невідкладні дії очевидця раптового погіршення здоров'я або травми [1–3] для збереження життя, запобігання погіршенню стану або сприяння одужанню постраждалого. Перша допомога охоплює оцінку рятувальником загроз для власної безпеки, підтримку життєдіяльності постраждалих, які знаходяться у тяжкому стані, наприклад виконання серцево-легеневої реанімації під час очікування швидкої допомоги.

Окрім порятунку життя постраждалих у тяжкому стані, перша допомога здатна забезпечити повне лікування незначних станів, таких як порізи і опіки першого ступеня. Надавати першу допомогу можуть як медичні працівники, так і люди без медичної освіти.

Існує багато ситуацій, що вимагають надання першої допомоги [1, 2]. Необхідність поширення практики надання першої допомоги пояснюється тим, що смерть мозку при раптовій зупинці серця (РЗС) настає за 5–7 хвилин. При цьому середній час прибуття швидкої допомоги в Україні становить 10 хвилин [4]. Таким чином, виживання постраждалих від РЗС у позалікарняних умовах можливе тільки за умов своєчасного надання допомоги. Згідно з матеріалами Американської асоціації серця, на РЗС припадає близько 15 % усіх смертей [5].

Для забезпечення своєчасного надання допомоги такі країни, як США, Німеччина, Польща, Ізраїль, Франція, розробили законодавчі, нормативні чи академічні інструкції, рекомендації або вказівки, що визначають мінімальну систему та правила надання першої допомоги представниками різних професій і соціальних груп [3].

Такі інструкції можуть охоплювати порядок проходження підготовки, вимоги до аптечок і рятувального обладнання, що буде доступне на робочому місці (наприклад, автоматичного зовнішнього дефібрилятора), плани надання спеціалізованої допомоги та організації надання першої допомоги при екстрених ситуаціях, що відбуваються на публічних заходах, або обов'язкове навчання першої допомоги у школах та інших навчальних закладах.

Зазначимо, що ефективне надання першої допомоги в окремих випадках не вимагає наявності спеціального обладнання. Дослідження надання домедичної допомоги при теракті на марафоні в м. Бостоні (США) ілюструє ефективність використання імпровізованих турнікетів (джгутів) для зупинки кровотечі [6].

Медична реабілітація — це галузь медицини, що спрямована на підвищення та відновлення функціональних здібностей та якості життя людей з фізичними вадами чи інвалідністю [4, 5].

Основна мета фізичної медицини та реабілітаційного лікування — допомогти людині оптимально функціонувати в межах обмежень, що накладають на неї інвалідизуючі порушення або процес захворювання, від якого не існує відомого лікування. Акцент робиться не на повному відновленні до попереднього рівня функцій, а на оптимізації якості життя тих, хто не може досягти повного відновлення.

Для координації догляду за пацієнтами підкреслюється командний підхід до хронічних захворювань. Комплексну реабілітацію забезпечують фахівці в цій галузі, які виконують роль фасилітаторів, керівників команд і медичних експертів для реабілітації [4]. В умовах надання реабілітаційної допомоги є значний ризик виникнення ситуації, коли подальше продовження тренування є небажаним або небезпечним для життя [7–9]. У цих умовах дуже важливим є те, наскільки персонал медичної установи володіє навичками надання першої допомоги. Сертифікація за сучасними стандартами першої допомоги [10] є одним із найбільш надійних засобів щодо профілактики небажаних ускладнень у хворих, однак на теренах України та інших країн пострадянського простору вона поширена мало.

Метою дослідження була оцінка впливу сертифікації персоналу реабілітаційного центру на якість медичних послуг.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі МЦ «Експерт Хелс» (м. Одеса) та клінічних базах Чорноморського національного університету ім. Петра Могили. Проведений рестроспективний аналіз частоти випадків невиконання індивідуальної програми реабілітації (ІПР) та рівня задоволеності наданим обсягом послуг, а також проспективне спостереження за дотриманням стандартів якості й частоти випадків надання першої невідкладної допомоги після завершення сертифікації. Додатково виконано анкетування персоналу щодо рівня компетенції у наданні першої допомоги на робочому місці [11].

Статистична обробка проведена методами дисперсійного аналізу з використанням стандартних пакетів програмного забезпечення MS Excel (MicroSoft Inc., США) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як показали дослідження, у цілому ретроспективний аналіз не виявив суттєвих порушень принципів безпеки при наданні реабілітаційної допомоги до сертифікації за сучасними стандартами першої допомоги. Частота виявлення випадків неналежного виконання ІПР не перевищувала 6,8 % (5 випадків із 74 проаналізованих). Причинами були недостатній комплаєнс з боку пацієнта, а в одному випадку — поява ознак бронхіальної обструкції (А16). Пацієнти в цілому були задоволені рівнем наданих послуг, але працівники відзначали недостатню впевненість у своїх знаннях та навичках щодо надання першої невідкладної допомоги.

У травні 2021 року всі працівники пройшли груповий тренінг з надання першої невідкладної допомоги із сертифікацією за сучасними стандартами першої допомоги. Дана програма проводиться українською компанією FAST згідно із спільними протоколами АНА та Червоного Хреста. Аналогічні програми проводяться іншими приватними компаніями та міжнародними організаціями, що опікуються питаннями охорони здоров'я.

Після проведення тренінгу зменшилася кількість випадків невідповідності ІПР (на 50 %), значно зросли показники вмотивованості (на 55 %) та впевненості у своїх компетенціях (на 70 %). Випадків, що підпадають під категорії червоних або жовтих прапорців, упродовж спостереження не було.

ВИСНОВКИ

1. Сертифікація персоналу реабілітаційних центрів за сучасними стандартами першої допомоги сприяє підвищенню вмотивованості та впевненості у своїх компетенціях.

2. Доцільне широке впровадження навчання персоналу реабілітаційних центрів основним навичкам надання першої невідкладної допомоги на рівні світових стандартів.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Dieck-Assad G., González Peña O.I., Rodríguez-Delgado J.M. Evaluation of Emergency First Response's Competency in Undergraduate College Students: Enhancing Sustainable Medical Education in the Community for Work Occupational Safety. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021 Jul 23. 18(15). 7814. doi: 10.3390/ijerph18157814. PMID: 34360107; PMCID: PMC8345564.*

2. *McLure M., Macneil F., Wood F.M., Cuttle L., Eastwood K., Bray J., Tracy L.M. A Rapid Review of Burns First Aid Guidelines: Is There Consistency Across International Guidelines? Cureus. 2021 Jun 20. 13(6). e15779. doi: 10.7759/cureus.15779. PMID: 34295589; PMCID: PMC8291991.*

3. *Zideman D.A., Singletary E.M., Borra V., Cassan P., Cimpoesu C.D., De Buck E., Djärv T., Handley A.J., Klaassen B., Meyran D., Oliver E., Poole K. European Resuscitation Council Guidelines 2021: First aid. Resuscitation. 2021 Apr. 161. 270-290. doi: 10.1016/j. resuscitation.2021.02.013. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773828.*

4. *Meghoo C.A., Gaievskyi S., Linchevskyy O., Oommen B., Stetsenko K. Prehospital response to respiratory distress by the public ambulance system in a Ukrainian city. World J. Emerg. Med. 2019. 10(1). 42-45. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.01.006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264978*

5. *Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ. Res. 2015 Jun 5. 116(12). 1887-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521. PMID: 26044246; PMCID: PMC4929621. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.116.304521*

6. *King D.R., Larentzakis A., Ramly E.P.; Boston Trauma Collaborative. Tourniquet use at the Boston Marathon bombing: Lost in translation. J. Trauma Acute Care Surg. 2015 Mar. 78(3). 594-9. doi: 0.1097/TA.0000000000000561. PMID: 25710432. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710432*

7. *Ferguson F.C., Morison S., Ryan C.G. Physiotherapists' understanding of red flags for back pain. Musculoskeletal Care. 2015 Mar. 13(1). 42-50. doi: 10.1002/msc.1079. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24965065.*

8. *Vaz L.O., Almeida J.C., Froes K.S.D.S.O., Dias C., Pinto E.B., Oliveira-Filho J. Effects of inspiratory muscle training on walking capacity of individuals after stroke: A double-blind randomized trial. Clin. Rehabil. 2021 Sep. 35(9). 1247-1256. doi: 10.1177/0269215521999591. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33706569.*

9. *Ladeira C.E. Physical therapy clinical specialization and management of red and yellow flags in patients with low back pain in the United States. J. Man. Manip. Ther. 2018 May. 26(2). 66-77. doi: 10.1080/10669817.2017.1390652. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29686480; PMCID: PMC5901428.*

10. *Програма сертифікації FAST. Електронний ресурс. Режим доступу: https://actfast.pro*

11. *Sekendiz B., Gass G., Norton K., Finch C.F. Cardiac emergency preparedness in health/fitness facilities in Australia. Phys. Sportsmed. 2014 Nov. 42(4). 14-9. doi: 10.3810/psm.2014.11.2087. PMID: 25419884.*

12. *Сагайдак-Нікітюк Р.В., Мороз С.Г. Медична статистика. Харків: Точка, 2016. 99 с.* ■

ТІВОРТІН®
Лівообертаючий донатор оксиду азоту для фізіологічного перебігу вагітності

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ВПЛИВУ НА МАТІР І ПЛІД

Daniela Menichini[a, b], Lia Feliciello[a], Isabella Neri[a], Fabio Facchinetti[a]
[a] Obstetrics Unit, Mother-Infant Department, University Hospital Policlinico of Modena, Modena, Italy
[b] Department of Biomedical, International Doctorate School in Clinical and Experimental Medicine, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

ВСТУП

Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) залишаються однією з основних причин материнської та внутрішньоутробної захворюваності та смертності, пов'язаної з вагітністю, в усьому світі. У такому випадку жінки, незалежно від наявності традиційних серцево-судинних ризиків, також мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань у подальшому житті [1]. Прееклампсія (ПЕ) є найважчим розладом, спричиненим ГРВ, і є однією з основних причин материнської смертності [2]. Будучи найважливішою причиною ятрогенної недоношеності, ПЕ є основним фактором перинатальної смерті й затримки росту плода [3].

Плацентарна недостатність (або матково-плацентарна судинна недостатність) є ще однією важливою проблемою під час вагітності, яка ставить під загрозу ріст плода і підвищує ризики низької маси тіла при народженні, внутрішньоутробної затримки росту плода (ВЗРП), передчасних пологів і мертвонародження [4–7].

У нещодавно проведеному Goto [8] систематичному огляді й метааналізі досліджень на людях підтверджено патофізіологічну роль L-аргініну (L-Arg) щодо функції плаценти та еластичності судин, від яких можуть залежати результати вагітності [5], і повідомлено про сприятливі ефекти перорального прийому L-Arg у пренатальному періоді щодо результатів пологів.

L-Arg має потенціал щодо поліпшення результатів пологів при його використанні в період до і після зачаття, а також є корисним для вагітних жінок. Однак, незважаючи на те, що застосування аргініну вивчалося різними дослідниками, усе ще залишаються невивченими багато аспектів, у яких він може відігравати певну роль, наприклад, вплив на метаболічний профіль під час вагітності.

Метою цього систематичного огляду було узагальнення результатів основних досліджень, проведених на людях і тваринах, яким призначали L-аргінін перорально або внутрішньовенно під час вагітності, з точки зору наслідків вагітності й перинатального періоду, щоб остаточно підкреслити перспективи майбутніх досліджень цієї напівнезамінної амінокислоти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Літературний пошук і збір даних

Цей систематичний огляд був зроблений відповідно до рекомендацій PRISMA [9].

У PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) було проведено комплексний пошук літератури щодо досліджень, опублікованих із січня до вересня 2022 року, за ключовими словами: «L-аргінін», або «аргінін», або «донор оксиду азоту», або «призначення аргініну і прееклампсія», або «високий ризик під час вагітності», або «затримка росту плода», або «гіпертензія», або «гіпертензія під час вагітності», або «перинатальні наслідки». На додаток до пошуку в базі даних ми провели повнотекстовий огляд досліджень, включених до метааналізів, у яких вивчався вплив на перинатальні результати застосування L-Arg під час вагітності з високим ризиком, вибравши ще 4 дослідження з двох метааналізів [8, 10].

Цей систематичний огляд включав дослідження як на людях, так і на тваринах. Ми обмежили наш пошук дослідженнями, опублікованими англійською мовою. Після пошуку оглядові статті були виключені зі списків літератури.

Відбір досліджень

Після відбору статей з PubMed було видалено їх дублікати, а в статтях, що залишилися, були оцінені заголовки та анотації, і невідповідні дослідження були виключені. Повні тексти досліджень, які вважалися релевантними, були детально переглянуті на відповідність критеріям включення. Були виключені рецензії, листи до редакції, описи зустрічей та інші статті, що повідомляють про дослідження, які не надали первинних даних.

Публікації включалися до підсумкового аналізу, якщо вони відповідали таким критеріям включення: дослідження, у яких вивчали ефекти L-аргініну під час вагітності або в прегестаційному й постнатальному періоді. Були виключені дослідження з неясними деталями лікування або з використанням комбінацій кількох амінокислот. Як первинна або вторинна кінцева точка використовувався принаймні один з таких результатів: артеріальна гіпертензія в матері, прееклампсія, обмеження/затримка росту плода, фетоплацентарна гемодинаміка, вага при народженні, перинатальні результати. У разі застосування L-Arg у людей розглядалися лише рандомізовані контрольовані дослідження і проспективні або ретроспективні когортні дослідження.

Було виключено: описові огляди, систематичні огляди й метааналізи, дослідження, що оцінюють патофізіологічні, а не клінічні результати, дослідження, опубліковані іншими мовами, крім англійської.

Аналіз

Результати, що оцінювалися, включали гіпертензивні розлади в матері, прееклампсію, обмеження/затримку росту плода і перинатальні результати. Гіпертензивні розлади в матері визначали як значення артеріального тиску понад 140/85 мм рт.ст., прееклампсію — як підвищення артеріального тиску, пов'язане з протеїнурією та/або наявністю порушень функції нирок або печінки, неврологічними ознаками, гемолізом або тромбоцитопенією і/або недорозвитком плода [11].

Обмеження росту плода визначалося як маса плода < 10-го перцентиля [12], тоді як перинатальні результати включали масу тіла при народженні, оцінку за шкалою Апгар, спосіб пологів, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії.

Якщо була можливість, ми також досліджували зв'язок між рівнями артеріального тиску в матері під час вагітності та наслідками для плода.

РЕЗУЛЬТАТИ

Блок-схема

Під час пошуку літератури було знайдено 1028 статей, з яких вилучено 21 дублікат. Решту 1007 статей було проаналізовано і встановлено, що 75 з них відповідали критеріям включення. Потім ці дослідження оцінювали на відповідність, у результаті чого були виключені 5 описових оглядів, 10 систематичних оглядів і метааналізів, 2 дослідження з неясними стратегіями лікування, 3 дослідження з оцінкою патофізіологічної основи захворювання і 4 дослідження з недоступним повним текстом. Отже, наш огляд був обмежений 51 дослідженням (рис. 1, див. вебверсію статті).

ДОСЛІДЖЕННЯ, ПРОВЕДЕНІ НА ЛЮДЯХ

Дози і тривалість призначення

Серед 25 досліджень, проведених на людях, L-аргінін застосовували перорально в 16, внутрішньовенно — у 8, а в решті досліджень поєднували обидва способи ведення, як зазначено в табл. 1 (див. вебверсію статті). Дози для перорального прийому коливалися від 1 г/добу [13] до 16 г/добу [14, 15], тривалість лікування становила від 8–10 днів [15] до всього терміну вагітності [16]. Внутрішньовенне введення в основному застосовували при невідкладній терапії гіпертензії, ПЕ або тяжкій ВЗРП, призначалися дози від 15 г (у 500 мл 5% глюкози) [17] до 30 г (у 100 мл фізіологічного розчину) [18]. Лікування зазвичай тривало один день, за винятком дослідження Xiao et al. [19], де жінкам з ВЗРП L-аргінін вводили протягом 7 днів.

L-аргінін і допоміжні репродуктивні технології

У трьох дослідженнях L-аргінін призначали жінкам, у яких використовували допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) [14, 15, 20]; його призначали перорально на додаток до аналога гонадотропін-рилізинг гормону (ГРГ) і чистого фолікулостимулюючого гормону (чФСГ) [14, 15] або на додаток до фолієвої кислоти та вітаміну Е [20]. У результаті лікування L-аргініном спостерігалося менше скасованих циклів, збільшувалася кількість ооцитів і перенесених ембріонів, збільшувався вміст нітритів/нітратів у плазмі й фолікулярній рідині, а також в одному дослідженні спостерігалося поліпшення потоку на доплерографії [15]. Повідомлялося про негативний вплив L-Arg на якість ембріона і частоту вагітності під час контрольованих циклів гіперстимуляції яєчників через обернену кореляцію між концентрацією нітритів/нітратів у фолікулярній рідині та якістю ембріона [14]. Навпаки, So [20] повідомив, що в разі призначення L-Arg, особливо у випадках чоловічого безпліддя, частота як біохімічної, так і клінічної вагітності вірогідно збільшувалася (табл. 2).

L-аргінін і затримка росту плода

У 7 дослідженнях L-аргінін застосовували в жінок, які виношували плід із ВЗРП: трьом із них L-аргінін вводили внутрішньовенно, тоді як решті 4 — перорально. Загалом дослідження продемонстрували, що інфузія L-аргініну впливає на матково-плацентарний кровообіг шляхом зниження індексу пульсації маткової артерії [18], поліпшення ваги при народженні [19, 21, 22], зменшення апоптозу плаценти й поліпшення функції плаценти й росту плода [17]. L-аргінін також знижує частоту аномального кровотоку в пупковій артерії та ранню діастолічну насічку в маткові артерії [23], будучи неефективним при тяжкій судинній ВЗРП, можливо, через затримку росту тяжкого ступеня (3-й процентиль) і недоношену вагітність (28 тижнів) [24] (табл. 2).

L-аргінін і гіпертензивні розлади під час вагітності

В 11 дослідженнях L-Arg використовувався для лікування жінок з гіпертензивними розладами вагітності, хронічною гіпертензією (ХГ) або прееклампсією. У трьох дослідженнях L-Arg вводили внутрішньовенно, у семи — перорально, а в одному — перорально або внутрішньовенно (у випадках неможливості перорального прийому) [25].

П'ять досліджень включали жінок з діагнозом ПЕ [25–29], і лікування тривало від 2 днів (невідкладне лікування) [27] до 3 тижнів [29]. L-аргінін знижував систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), середній артеріальний тиск і збільшував 24-годинну екскрецію NOx із сечею, а також рівні L-цитруліну в плазмі [26]. Крім того, L-Arg помітно поліпшив ріст плода [29], його самопочуття, неонатальний результат і тривалість вагітності [28]. L-аргінін також значно поліпшував артеріальний тиск і функцію нирок на 10-й день після пологів, не прискорюючи поліпшення стану жінок з ПЕ [25]. У жінок з ПЕ з тривалістю гестації від 28 до 36 тижнів невідкладна терапія за допомогою L-аргініну (призначали 4 г L-аргініну протягом 2 днів перорально) не привела до зниження середнього діастолічного артеріального тиску порівняно з плацебо (A.C. Staff).

Було проведено три дослідження за участю жінок із ГРВ [30–32], у них L-Arg вводили внутрішньовенно (20 г/день протягом максимум 5 днів). Інфузія L-Arg продемонструвала гострий гіпотензивний ефект як щодо систолічного,

так і щодо діастолічного артеріального тиску [30, 31], не впливаючи на рухи плода і пролонгуючи вагітність [31].

Інші дослідження включали жінок з високим ризиком ПЕ [33, 34] або хворих на ХГ [16, 35]. Профілактичне застосування L-Arg пероральним шляхом почалося в першому триместрі і тривало від 10 тижнів до всього терміну вагітності (понад 30 тижнів). Хоча L-Arg не впливав на артеріальний тиск, призначення антигіпертензивних препаратів знадобилося меншому відсотку жінок [35]; було встановлено, що L-Arg поліпшував імпеданс маткової артерії [16]. ПЕ була менш вираженою, і частота ПЕ, накладеної на артеріальну гіпертензію, що є чинником ранніх пологів (< 34 тижні гестації), демонструвала тенденцію до зниження [33–35]. Лікування L-Arg також було пов'язане з більшою масою плода при народженні та меншою кількістю передчасних пологів [34].

Було проведено два дослідження за участю жінок із загрозою передчасних пологів (ЗПП), в одному з яких L-Arg використовували перорально в дозі 3 г/добу з моменту госпіталізації до пологів [28], тоді як в іншому L-Arg вводили внутрішньовенно 20 г/500 мл протягом 3 год [36]. Пероральні препарати L-аргініну посилили фетоплацентарний кровотік, тоді як при внутрішньовенному введенні зменшувалися скорочення матки, підвищувався рівень гормону росту й нітратів у сироватці крові.

Трансгенераційні/метаболічні ефекти L-аргініну

В одному дослідженні оцінювали систему L-Arg/NO та її роль у передачі сигналів інсуліну та функції ендотелію у вагітних жінок з різними індексами маси тіла (ІМТ) [37]. У жінок з надмірною вагою/ожирінням НЕ було виявлено порушення функції ендотелію та регуляції інсуліну. L-Arg знижував рівень інсуліну в першому триместрі, і тільки в разі нормальної ваги — у другому триместрі.

БЕЗПЕКА І ПЕРЕНОСИМІСТЬ L-АРГІНІНУ

У жодному дослідженні на людях не повідомлялося про побічні явища, пов'язані з призначенням L-Arg під час вагітності, ні протягом тривалого періоду його застосування (3 місяці) [20], ні при призначенні високих доз для невідкладного лікування (20 або 30 г/100 мл фізіологічного розчину протягом 1 доби або 1 тижня) [18, 19]. Серед досліджень на тваринах лише в одному дослідженні, проведеному на свиноматках, повідомили про збільшення показників мертвонародження в групі, яка отримувала комбінацію Arg і рактопаміну (Rac) з 25-го по 53-й день вагітності [47] (табл. 4, див. вебверсію статті). Однак невідомо, якій саме складовій цієї комбінації можна приписати такий ефект.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому систематичному огляді літератури наведені дослідження, проведені на людях і тваринах протягом тривалого часу, що свідчить про актуальний інтерес до застосування L-Arg у репродуктології.

Загалом результати показали, що застосування L-Arg під час вагітності може бути корисним за кількох обставин, особливо при гіпертензії в матері та щодо росту плода, шляхом зниження рівня артеріального тиску, запобігання прееклампсії та поліпшення кровообігу, а також функції плаценти. Однак варто підкреслити, що багато з включених РКД проводилися понад 15 років тому і мали слабку потужність і неоднорідну популяцію. Крім того, немає даних про найтяжчі наслідки (тобто мертвонародження, відшарування плаценти або тяжку ВЗРП) на відміну від інших досліджень з донорами NO [63, 64], які, однак, не змогли продемонструвати ефективність щодо затримки росту плода (ЗРП), передчасних пологів і перинатальної смертності й захворюваності.

Хоча фармакологічні донори NO асоціюються з низькою ефективністю (Cochrane), L-Arg, який є фізіологічним субстратом ендотеліальної NO-синтази, демонструє кращий профіль ризик/користь. Можливо, при введенні амінокислоти не утворюються пероксинітрити внаслідок надлишкової біодоступності NO [65].

Однак короткострокове введення L-Arg, особливо на пізніх термінах вагітності, не призвело до поліпшення гемодинаміки в матері та не пом'якшило наслідків тяжкого ступеня ЗРП [25]. Це свідчить про те, що застосування L-Arg слід починати рано і продовжувати протягом усієї вагітності, щоб він мав позитивний вплив на артеріальний тиск або плацентарну судинну недостатність через шлях «аргінін — NO» [66].

Ці результати є підтвердженням висновків недавнього метааналізу Goto [8] (на основі лише 10 прийнятних статей), що L-аргінін слід рекомендувати жінкам з поганими результатами попередньої вагітності, тим, хто має високий ризик прееклампсії, а також тим, у кого вже є ГРВ. Однак ми погоджуємося з авторами, які стверджують, що для отримання більш переконливих висновків потрібно більше досліджень, оскільки ефекти невеликі.

Часткова ефективність L-Arg може бути пов'язана з екстракцією та метаболізмом аргініну, що часто перешкоджає його ефективності через можливу деградацію аргіназою. Дійсно, дослідження на тваринах, у яких використовувався цитрулін (прямий донор NO без деградації внутрішніх органів), повідомляли про поліпшення функції плаценти та росту плода на моделях ВЗРП у щурів завдяки залученню інсуліноподібного фактора росту 2 та ангіогенних факторів [67] і поліпшення функції судин у перинатальному й післяпологовому періоді на мишачій моделі прееклампсії [68]. Цитрулін ефективно підвищив доступність аргініну в плода, хоча він не зміг підвищити концентрацію незамінних амінокислот у плазмі плода на мишачих моделях ВЗРП [69]. На жаль, немає досліджень на людях щодо цитруліну і/або його комбінацій з L-Arg.

В іншому систематичному огляді [70] проаналізовано роль синтезу й метаболізму аргініну під час вагітності та надано докази зв'язку між порушенням метаболічного шляху аргініну і патогенезом скомпрометованої вагітності й програмуванням плода. Цікаво, що автори подали застосування L-аргініну як потенційну

Таблиця 2

Автор	Рік	Популяція	Основні результати	Основні знахідки
Battaglia C. et al.	1990	ДРТ	Матковий і фолікулярний кровотік на доплері й реакція яєчників на гонадотропін у жінок з поганою реакцією	Зменшення частоти невдалих вагітностей, збільшення кількості зібраних ооцитів і перенесення ембріонів, підвищення концентрації аргініну, цитруліну, N02~/N03~ та IGF-1 у плазмі й фолікулярній рідині. Значне поліпшення доплерівського потоку в групі, яка отримувала L-Arg
Battaglia C. et al.	2002	ДРТ	Гормональні, ультразвукові й доплерівські оцінки, а також концентрації нітритів/нітратів у плазмі й фолікулярній рідині	L-Arg може чинити шкідливий вплив на якість ембріона і частоту вагітності під час контрольованих циклів гіперстимуляції яєчників
So S. et al.	2020	ДРТ	Рівень гонадотропін-позитивної клінічної вагітності через 3 місяці	Вищий рівень гонадотропін-позитивної клінічної вагітності у групі L-Arg. У підгрупі чоловічого безпліддя L-Arg вірогідно підвищив рівень гонадотропін-позитивного результату і клінічної вагітності
Neri I. et al.	1996	ВЗРП	Матково-плацентарний кровотік	Інфузія L-Arg впливає на матково-плацентарний кровообіг у пацієнтів із ВЗРП, пов'язаною з підвищеною резистентністю матки
Sieroszewski P. et al.	2004	ВЗРП	Оцінка маси плода при УЗД	L-Arg поліпшив передбачувану вагу плода і вагу при народженні
Xiao et al.	2005	ВЗРП	Маса плода при народженні та сироватковий рівень NO у матері	L-Arg підвищував рівні N02~/N03~ у матері та середню вагу плода при народженні
Shen S.F. et al.	2011	ВЗРП	Параметри росту й розвитку плода при плановому УЗ-моніторингу	L-Arg зменшує експресію Bax і посилює експресію bcl-2, що пов'язано зі зниженням плацентарного апоптозу, і поліпшує функцію плаценти та розвиток плода
Singh S. et al.	2015	ВЗРП	Маса плода при народженні та сироватковий рівень NO у матері	L-Arg можна використовувати для підвищення рівня NO у матері, збільшення ваги при народженні та зниження неонатальної захворюваності
Ropacka M. et al.	2007	ГРВ і ВЗРП	Фетоплацентарна гемодинаміка	L-Arg зменшує частоту аномального кровотоку в пупковій артерії та ранню діастолічну насічку в матковій артерії
Winer N. et al.	2009	ВЗРП тяжкого ступеня	Маса плода і неонатальна смертність	ВЗРП L-Arg неефективний при тяжких судинних ВЗРП
Staff A.C. et al.	2004	ПЕ	ДАТ	Пероральний прийом добавок L-Arg не знижував середній ДАТ після 2 днів лікування порівняно з плацебо у пацієнтів з прееклампсією з тривалістю гестації від 28 до 36 тижнів
Neri I. et al.	2004	ГРВ	Варіабельність серцевого ритму плода при комп'ютерному безстресовому тесті	Інфузія L-Arg не вплинула на показники функції серця та рухи плода, але показала гострий гіпотензивний ефект щодо систолічних і діастолічних значень
Rytlewski K. et al.	2005	ПЕ	САТ, ДАТ, середній АТ	L-Arg вірогідно знижував САТ, ДАТ і середній АТ і підвищив 24-годинну екскрецію NOx із сечею і середні рівні L-цитруліну в плазмі. Екзогенний L-Arg не впливав на плазмові концентрації L-Arg, L-орнітину і метильованих аргінінів
Neri I. et al.	2006	ГРВ	САТ і ДАТ	L-Arg продемонстрував антигіпертензивний вплив як щодо САТ, так і щодо ДАТ — ці показники знижувалися
Rytlewski K. et al.	2006	ПЕ	Стан плода і неонатальні результати	L-Arg поліпшує самопочуття плода і неонатальний результат і сприяє пролонгації вагітності, ускладненої ПЕ
Hladunewich M.A. et al.	2006	ПЕ	Середній АТ, швидкість клубочкової фільтрації, протеїнурія на 3-й і 10-й дні після пологів за оцінкою показників кліренсу інуліну і співвідношення альбуміну/креатиніну	L-Arg помітно поліпшує артеріальний тиск і функцію нирок на 10-й день після пологів, не прискорюючи відновлення
Facchinetti et al.	2007	ГРВ	Час від рандомізації до пологів (латентний)	L-Arg здається багатонадійним в сприянні пролонгації вагітності та зниженню артеріального тиску
Valdivia-Silva J.E. et al.	2009	ПЕ	Затримка росту плода	L-Arg вірогідно поліпшує ріст плода
Neri I. et al.	2010	ХГ	Зміни артеріального тиску через 10–12 тижнів лікування, а також частки жінок, які потребували використання антигіпертензивних препаратів під час пологів, вплив на материнські й фетальні результати	Артеріальний тиск не змінювався через 10–12 тижнів лікування. У групі прийому L-Arg знизився відсоток жінок, які отримували антигіпертензивні препарати. Частота випадків ПЕ, накладеної на артеріальну гіпертензію, що є чинником пологів у термін менше за 34 тижні гестації та відповідних неонатальних ускладнень, була вищою в групі плацебо
Monari et al.	2021	ХГ і судинні плацентарні розлади в анамнезі	Прогнозоване поліпшення перинатальних результатів у групі LDA + L-Arg	Багатообіцяючі результати щодо рівня артеріального тиску, пульсового індексу маткової артерії та зменшення потреби призначення нових антигіпертензивних засобів
Vadillo-Ortega et al.	2011	Популяція високого ризику розвитку ПЕ	ПЕ	Зниження частоти ПЕ
Camarena Pulido et al.	2016	Вагітність з високим ризиком	Сприяння зменшенню застосування лікарських засобів у період вагітності	L-Arg зменшив кількість випадків ПЕ і призвів до збільшення ваги при народженні та зменшення ЗПП
Rytlewski et al.	2008	ЗПП	Фетоплацентарний кровотік у пацієнток із загрозою передчасних пологів	Пероральне застосування низьких доз L-Arg змінило розподіл фетоплацентарного кровотоку в пацієнток із загрозою передчасних пологів
Facchinetti et al.	1996	ЗПП	Спонтанне скорочення матки	L-Arg вірогідно зменшує кількість скорочень разом з підвищенням рівня гормону росту і нітратів у сироватці крові
Petrella et al.	2014	Підвищена маса тіла/ожиріння	Сигнальна функція інсуліну та ендотелію	У жінок з надмірною вагою/ожирінням не було виявлено відповіді на L-Arg у 1-му або 2-му триместрах. У 1-му триместрі рівень інсуліну був вірогідно знижений в обох групах після інфузії L-Arg. Рівні інсуліну протягом 24–27 тижнів були пригнічені лише в жінок з нормальною вагою після інфузії L-Arg

стратегію перепрограмування під час вагітності, щоб запобігти неінфекційним захворюванням у потомства. Багато доказів, що підтверджують таку ідею, зосереджуються на здатності поліпшувати ріст плода також у випадках, коли функція плаценти скомпрометована. Відповідно слід пам'ятати, що спостереження Barker про кореляцію низької ваги при народженні з пізнішим розвитком серцево-судинних захворювань у дорослої людини було віхою епігенетичних гіпотез [71].

Фетальна соматотропна стимуляція L-Arg очевидна також у кількох видів тварин завдяки використанню амінокислоти як прискорювача доступності NO в кровоносній системі плаценти. Крім того, ми знаємо на щурах, що L-Arg також виявляє свою дію у випадках, коли гіпертензія та обмеження росту поєднуються з хронічною гіперінсулінемією, що сприяє інсулінорезистентності [57–59]. Дійсно, окрім серцево-судинних переваг, концентрація глюкози в сироватці крові та вільних жирних кислот була знижена в жінок з надмірною вагою/ожирінням у фертильний період [72] і при діабеті 2-го типу [73]. Хоча про це повідомлялося лише в одному дослідженні, здатність L-Arg активувати залежну від ендотелію вазодилатацію у вагітних жінок з ожирінням, знижуючи рівень циркулюючого інсуліну, свідчить про можливе використання препаратів у разі інсулінорезистентного стану [37]. Цікаво, що серед можливих мішеней введення L-Arg також є жінки зі зниженим ІМТ до вагітності. У них були продемонстровані низькі рівні циркулюючого аргініну, які, здається, пов'язані з поганим результатом вагітності [79].

Нарешті, в овець, свиней і коней L-аргінін також поліпшив репродуктивні показники, ставши одним із втручань, здатних збільшити кількість тварин.

Серед включених в цей огляд досліджень жодне не повідомляло про серйозні побічні реакції на L-Arg, що підтверджує раніше зареєстрований профіль його безпеки під час вагітності [72]. Серйозні побічні ефекти були зареєстровані лише в популяції пацієнтів з нещодавно перенесеною ішемічною хворобою серця під час тривалого лікування (6 місяців) високими дозами (9 г/день) [74]. Крім того, у контрольованому дослідженні L-Arg було визнано безпечним при його застосуванні в дозі 15–30 г/добу протягом 90 днів без впливу на споживання енергії, білка, вуглеводів, вітамінів або мінералів. Однак варто зазначити, що донорська добавка NO під час вагітності все ще обговорюється, оскільки не всі донори NO вважаються безпечними під час вагітності. Силденафіл, наприклад, при застосуванні з приводу тяжкої ранньої затримки росту плода не тільки не зменшував ризик перинатальної смертності чи тяжкої неонатальної захворюваності, але й фактично збільшував ризик неонатальної легеневої гіпертензії [75].

Аргінін — це незамінна амінокислота, споживання якої з їжею (м'ясо, молочні продукти, горіхи тощо) у західних країнах, за оцінками, становить > 4 г/день [6], тоді як людям, які живуть у погіршених фінансових умовах, вона менш доступна [77]. Щодо багатьох мікроелементів, як-от: залізо, йод, кальцій, вітамін D тощо, вагітність є станом відносного дефіциту [78]. Отже, незважаючи на те, що в нас відсутній стандарт споживання аргініну під час вагітності, здається цілком імовірним, що під час вагітності жінкам потрібно збільшити його споживання як через основні потреби (ріст плода), так і для покриття змін у харчовій поведінці (тобто недостатнє споживання м'яса).

Крім того, внутрішньовенне введення L-Arg асоціювалося з важливими ефектами на судини плода і матері [18, 32]. Однак ефект не був тривалим, що дозволяло в клінічних дослідженнях віддати перевагу пероральному аргініну.

Проте докази, висвітлені в цьому систематичному огляді, вказують на біологічну активність L-Arg, що підтверджує його потенціал терапевтичного засобу. Крім того, використання L-Arg не асоціювалося з побічними ефектами і/або побічними реакціями в даних дозах ні в людей, ні у тварин.

«Новизна» цього систематичного огляду полягає в тому, що в ньому вивчалися не тільки судинний, але й метаболічний ефекти аргініну в дослідженнях як на тваринах, так і на людях. Зокрема, модель L-NAME оцінювалася стосовно добре консолідованої дії L-Arg, опосередкованої NO. Модель гіперінсулінемії на тваринах, з іншого боку, дозволяє вперше перенести можливі метаболічні ефекти на вагітність, які ще не були добре вивчені, на відміну від невагітних станів, щодо яких уже є різні докази метаболічного впливу аргініну як в експериментальних [80, 81], так і в дослідженнях на людях [81–83].

Оксид азоту (NO) є ключовим регулятором материнського і фетального гомеостазу під час вагітності незалежно від того, чи потребують більш детальної оцінки й проведення рандомізованих досліджень стратегії, у які включені попередники NO, донори NO, природні похідні або фармакологічні модулятори системи NO. Цей огляд свідчить про те, що певні форми L-аргініну (тобто його безсольова форма для внутрішньовенного введення або у флаконі для перорального застосування в дозі 3 г/день) не можуть просто використовуватися для корекції тимчасового дефіциту. Натомість завдяки серцево-судинним і метаболічним ефектам L-аргінін може розглядатися як засіб, сприятливий для матері та плода, принаймні при помірних клінічних розладах.

Список літератури доступний в електронній версії видання

Матеріал розміщено за підтримки донатора оксиду азоту — Тівортін

Друкується в скороченому вигляді. Повний переклад статті доступний у вебверсії видання на сайті www.mif-ua.com

Оригінал статті надрукований в The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2023. Vol. 36. № 1. 2217465.
https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2217465

НЕОТРИЗОЛ®

КОМБІНОВАНИЙ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ[1]:

- **бактеріального вагінозу**,
- **вагініту** (спричинених *Candida albicans*),
- **змішаних інфекцій** (трихомонадна, анаеробна інфекція, включаючи гарднерели).

Профілактика гінекологічних захворювань перед хірургічним лікуванням:

- перед пологами або абортом,
- до та після введення внутрішньоматкових контрацептивів,
- до та після діатермокоагуляції ерозій шийки матки,
- перед внутрішньоматковими обстеженнями.

[1]Повну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу НЕОТРИЗОЛ®. Р.П. № UA/10674/01/01. Наказ МОЗ № 753 від 05.05.2022. Інформація для розповсюдження серед медичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ORGANOSYN

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТОНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ І ДОБРОЯКІСНУ ГІПЕРПЛАЗІЮ ПРОСТАТИ

НІКІТІН О.Д., ГРИЦАЙ В.С., СИЧ В.І., САМЧУК П.О., ЯСИНЕЦЬКИЙ М.О., РЄЗНІКОВ Г.Д.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Хронічний простатит є поширеним урологічним захворюванням, яке вражає від 8 до 35 % чоловіків молодого і зрілого віку (1, 2). У чоловіків віком понад 50 років хронічний простатит часто асоціюється з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). При хронічному простатиті спостерігається хронічне запалення тканин передміхурової залози. Основна відмінність хронічного простатиту від гострого полягає у вираженості й тривалості хвороби, а також у тенденції її розвитку: при гострому простатиті хвороба виникає раптово (протягом кількох годин чи днів), перебігає гостро, але також швидко минає і закінчується повним одужанням. При хронічному простатиті, навпаки, хвороба може розвиватися протягом тривалого часу, симптоми хвороби можуть бути відсутніми або не надто вираженими, а сам простатит погано піддається лікуванню і часто рецидивує.

У даний час хронічний простатит розглядається як інфекційне захворювання, тобто основною причиною виникнення простатиту є патогенні мікроби, що вражають тканини передміхурової залози. Здорова передміхурова залоза є стерильною, тобто не містить бактерій. Згідно з даними літератури, у 5–10 % хронічний простатит викликають інфекційні агенти, а в більшості випадків збудник інфекції виявити не вдається [3, 4].

При гострому простатиті інфекційний процес у простаті перебігає бурхливо, а при хронічному простатиті повільно, з поступовим наростанням запалення. При хронічному простатиті інфекція лише запускає хворобу, яка надалі здатна розвиватися навіть після усунення збудника. Справа в тому, що первинне інфекційне запалення передміхурової залози призводить до порушення іннервації простати і до виникнення автоімунного процесу, спрямованого проти тканин простати. Цей факт пояснює наявність абактеріальних форм простатиту, за яких, незважаючи на наявність хвороби, інфекція в простаті не виявляється. Основний шлях проникнення інфекції в передміхурову залозу — висхідний. Тобто інфекція піднімається сечовипускним каналом і вражає передміхурову залозу. У поодиноких випадках інфекція заноситься в передміхурову залозу зі струмом крові та лімфи або переходить на простату із сусідніх органів. Виникнення хронічного простатиту визначається не тільки наявністю інфекції, але й умовами, що сприяють розвитку хвороби. До факторів ризику розвитку хронічного простатиту належать:

- застій крові в простаті, спричинений малорухомим способом життя або сидячою роботою;
- переохолодження;
- уретрит;
- орхіт;
- епідидиміт;
- неправильне харчування, стрес, зловживання алкоголем і куріння, які можуть сприяти розвитку хронічного простатиту за рахунок зниження загальної реактивності організму.

Хронічний бактеріальний (інфекційний) простатит — хронічне запалення простати, спричинене персистуючою бактеріальною інфекцією. Діагноз хронічного бактеріального простатиту встановлюється в тих випадках, коли при дослідженні секрету простати виявляються бактерії.

Хронічний абактеріальний (неінфекційний) простатит — хронічне запалення простати, при якому в секреті простати не виявляються бактерії. Розвиток хронічного бактеріального простатиту перебігає переважно за рахунок автоімунного ураження тканин простати.

Синдром хронічного тазового болю — це особлива форма хронічного простатиту, при якій на тлі запалення тканин простати спостерігаються хронічні болі в ділянці статевих органів і промежини.

Безсимптомний запальний простатит характеризується повною відсутністю будь-яких симптомів простатиту, незважаючи на наявність запалення в тканинах простати.

Основні симптоми й ознаки хронічного простатиту такі:

- біль і печіння в сечівнику, що посилюються при сечовипусканні або під час статевого акту;
- почуття тяжкості або болю в ділянці промежини або прямої кишки;
- біль внизу живота або в крижовій ділянці;
- часті позиви до сечовипускання;
- порушення статевого життя: слабка ерекція, передчасна еякуляція, відсутність оргазму.

Слід зауважити, що практично в кожного четвертого хворого на хронічний простатит відсутні всілякі симптоми хвороби, у таких випадках хворі пізно звертаються до лікаря.

Діагностика хронічного простатиту починається зі з'ясування скарг і деталей історії хвороби хворого на простатит. Наступний етап діагностики хронічного простатиту включає пальпацію передміхурової залози, мікроскопію та бактеріологічний аналіз секрету простати.

Ультразвукове дослідження передміхурової залози доповнює пальцеве дослідження і дає більш точні дані про стан простати.

Бактеріологічний аналіз секрету простати дозволяє визначити наявність бактеріальної інфекції та встановити чутливість мікробів до антибіотиків.

Визначення рівня простат-специфічного антигену (ПСА) у крові є важливим етапом діагностики хронічного простатиту. Визначення рівня ПСА необхідне для виключення раку простати. Біопсія тканин передміхурової залози застосовується в разі підозри на рак простати.

Лікування хронічного простатиту — складне завдання, успішне виконання якого можливе тільки при злагодженій співпраці пацієнта та його лікаря. Сучасна практика лікування простатиту включає такі методи:

- антибіотикотерапія — у даний час у лікуванні хронічного простатиту частіше використовуються антибіотики групи фторхінолонів;
- масаж передміхурової залози — покращує дренаж простати та мікроциркуляцію на рівні цього органа, що, у свою чергу, сприяє якнайшвидшому одужанню хворого;
- альфа-адреноблокатори використовуються для зняття спазму гладкої мускулатури простати, поліпшення уродинаміки і відтоку секрету простати;
- фізіотерапія — покращує трофіку тканин простати і прискорює процес одужання; у лікуванні хворих на хронічний простатит використовуються трансректальна мікрохвильова гіпертермія та низькоенергетична лазерна терапія, діадинамофорез, індуктотермоелектрофорез, ультразвуковий фонофорез;
- фітотерапія — використовується як доповнення до основного курсу лікування.

Одними з найбільш ефективних та успішно застосовуваних у лікуванні хронічного простатиту є фітопрепарати, що містять у своєму складі: *Serenoa repens* (пальма сабаль) і *Cucurbita pepo* (олія насіння гарбуза).

Гарбуз є джерелом корисних речовин, але саме в олії сконцентрована найбільша кількість важливих компонентів, що отримуються з насіння. Тому гарбузову олію застосовують з лікувальною метою не тільки в народній, але й у традиційній медицині. Розглянемо основні властивості продукту.

Антимікробна та протипаразитарна властивість. Олія руйнує оболонку мікроорганізму та очищує організм від продуктів розпаду бактерій, це сприяє більш швидкій елімінації збудника, що є вкрай важливим при лікуванні хронічного простатиту.

Метаболічна дія. Здійснюється за рахунок регуляції жирового обміну, що позитивно впливає на нормальне функціонування клітин простати.

Регенеративна здатність. Компоненти олії посилюють вироблення колагену та еластину, за рахунок чого відбувається швидке відновлення пошкоджених клітин простати, а також відіграють важливу роль за наявності гемороїдальних змін. Це є показанням до місцевого застосування олії насіння гарбуза при проведенні урологічних процедур з метою уникнення розриву гемороїдальних вузлів і кровотечі з них.

Антисептичний ефект. Його надає поєднання кислот, які знаходяться в гарбузовій олії, що є важливою ланкою патогенетичного лікування запальних захворювань простати.

Антиоксидантна властивість — через вміст в олії аскорбінової кислоти, ретинолу та вітаміну А. Це дозволяє зменшити кількість вільних радикалів, що здатні пошкоджувати клітини простати.

Поліпшення сперматогенезу. Поєднання компонентів, що необхідні чоловічому здоров'ю, посилює секрецію простати і сприятливо впливає на формування активних здорових сперматозоїдів, вирішуючи проблему безпліддя.

Локальний вплив на передміхурову залозу. Посилює кровопостачання передміхурової залози, особливо при місцевому застосуванні олії.

Відновлення гормонального балансу. Олія гарбуза здатна інгібувати активність ферменту 5-альфа-редуктази і зменшення вироблення дигідротестостерону, що є вкрай важливим при прогресуванні доброякісної гіперплазії простати.

Протизапальна дія. Її забезпечують кислоти й електролітний склад олії, це призводить до зменшення синдрому нижніх сечових шляхів (СНСШ) і поліпшує якість життя таких пацієнтів.

В опублікованому у 2016 році огляді ефективності лікування СНСШ в осіб з доброякісною гіперплазією передміхурової залози продуктами з гарбуза було проаналізовано 16 наукових праць, з яких 10 проведено клінічно. Дані цих досліджень вказували, що прийом продуктів гарбуза супроводжувався зменшенням об'єму передміхурової залози, зниженням активності детрузора, поліпшенням показників Міжнародної шкали симптомів передміхурової залози (IPSS), параметрів урофлоуметрії та якості життя (QoL) за рахунок протизапального й антиандрогенного ефектів.

Згідно з даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження German Research Activities on Natural Urologicals (GRANU), присвяченого вивченню ефективності екстракту з насіння гарбуза в 1431 чоловіка із синдромом нижніх сечових шляхів при ДГПЗ, його річний прийом з цього приводу характеризувався високим клінічним ефектом, зниженням СНСШ середнього ступеня тяжкості порівняно з плацебо.

Цілком обґрунтовано вважається, що фітотерапія продуктами гарбуза у вигляді рослинних комбінацій має позитивний вплив на СНШ при ДГПЗ і є частіше затребуваною пацієнтами, ніж терапія класичними продуктами сучасної фармакології. При оцінці ефективності суміші екстракту насіння гарбуза, ізофлавоноїдів соєвих зародків і журавлини, що застосовувалася в лікуванні легких і помірних СНСШ при ДГПЗ протягом 90 днів,

була встановлена можливість полегшення симптомів розладів сечовипускання, якості життя та позитивного впливу на статеву функцію.

Метою нашого дослідження була розробка методу комплексної терапії хворих на хронічний простатит з використанням препарату вітчизняного виробництва Статон у вигляді ректальних свічок, що містять 0,5 г олії гарбуза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладено результати оцінки комплексного лікування 138 хворих на хронічний простатит і ДГПЗ.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, що включає загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, та спеціальне урологічне обстеження — збір скарг, трансректальне ультразвукове дослідження, аналіз числа лейкоцитів і мікроорганізмів у секреті передміхурової залози. Кількість лейкоцитів визначали за допомогою світлового мікроскопа, підраховуючи в нативному препараті секрету передміхурової залози в полях зору. Патогенну мікрофлору в секреті передміхурової залози виявляли методом посіву на селективні середовища [5]. Визначали такі види бактерій: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, оскільки вони є найчастішою причиною бактеріального хронічного простатиту з доведеною етіологією [6, 7].

Пацієнти були поділені на дві однорідні групи, які отримували різне лікування: перша — 67 осіб (48,55 %), друга — 71 особа (51,45 %). Вік пацієнтів був від 40 до 59 років у обох групах, середній вік становив 49,5 ± 9,5 року.

Хворі обох груп отримували: 1) антибактеріальну терапію; 2) імуномодулюючу й протизапальну терапію; 3) альфа-адреноблокатори; 4) препарат, що покращує кровообіг у простаті. Тривалість лікування становила 28 днів.

Хворим II групи, крім стандартної терапії, було призначено Статон одноразово на ніч протягом 10 днів.

Результати лікування оцінювали через 14 і 28 днів за наявністю або відсутністю скарг, кількістю лейкоцитів і патогенної мікрофлори в секреті передміхурової залози.

Статистичну обробку даних проводили в програмах Microsoft Office Excel 2007, StatSoft Statistica 10. Для порівняння частоти появи аналізованих ознак між досліджуваними групами використовували t-критерій Стьюдента з визначенням рівня значущості критерію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Симптоматичний комплекс пацієнтів до лікування включав: біль у промежині: I група — 6 осіб (23,08 %), II група — 7 осіб (25,0 %); біль у мошонці: I група — 5 осіб (19,23 %), II група — 6 осіб (21,43 %); біль у статевому члені: I група — 2 особи (7,69 %), II група — 3 особи (10,71 %); біль у сечовому міхурі: I група — 2 особи (7,69 %), II група — 1 особа (3,57 %); ослаблення ерекції: I група — 4 особи (15,38 %), II група — 5 осіб (17,86 %); прискорене сечовипускання: I група — 3 особи (11,54 %), II група — 2 особи (7,14 %). У 4 пацієнтів у кожній групі (I група — 15,38 %, II група — 14,29 %) ослаблення ерекції поєднувалося з болем у мошонці, статевому члені й промежині. У I групі з 67 хворих скарги були у 26 (38,81 %), а в II групі з 71 пацієнта — у 28 (39,44 %). Вірогідних відмінностей у скаргах між пацієнтами двох досліджуваних груп не виявлено ($p > 0,05$).

Біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі в усіх досліджуваних пацієнтів були в межах норми. Загальний аналіз крові виявив лише підвищення швидкості осідання еритроцитів від 12 до 15 мм/год, яке спостерігалося у 97 (70,3 %) пацієнтів. Проведене трансректальне ультразвукове дослідження не показало патологічних змін у передміхуровій залозі. У секреті передміхурової залози обстежуваних пацієнтів обох груп до лікування вміст лейкоцитів був підвищеним.

Патогенну мікрофлору виявили в секреті передміхурової залози в 15 (10,87 %) пацієнтів, з них *Escherichia coli* була в 11 хворих (73,33 %), *Enterococcus faecalis* — у 3 (20,0 %) і *Proteus mirabilis* — в 1 (6,67 %). Такі збудники захворювання, як *Klebsiella* spp. і *Pseudomonas aeruginosa*, не виявлені. Найчастіше в пацієнтів I і II групи виявляли *Escherichia coli* (5 осіб (71,43 %) і 6 осіб (75,0 %) відповідно). Грампозитивні мікроорганізми *Enterococcus faecalis* виявлені в 1 пацієнта (14,29 %) I групи і 2 (25,0 %) хворих II групи. Найрідше в секреті зустрічався *Proteus mirabilis* — 1 пацієнт (14,29 %) I групи.

Через 14 днів після початку лікування у хворих обох груп скарг не було. У посівах секрету передміхурової залози в усіх пацієнтів патогенної мікрофлори не виявлено. Відбулася зміна числа лейкоцитів у секреті передміхурової залози. У I групі число пацієнтів з лейкоцитами понад 30 знизилося на 26 осіб, у II групі — на 33 особи, з яких у 26 пацієнтів число лейкоцитів стало 20–30, а в 7 пацієнтів знизилося до 10–20. З I групи у 12 пацієнтів число лейкоцитів знизилося з 20–30 до 10–20, у II групі всі 25 пацієнтів з числом лейкоцитів 20–30 після 14 днів лікування мали число лейкоцитів 10–20, а всі 11 пацієнтів з числом лейкоцитів 10–20 мали нормальну кількість лейкоцитів. Сумарна кількість пацієнтів з різним числом лейкоцитів показана в табл. 1. Отже, очевидна тенденція до прискореного зниження числа лейкоцитів у секреті передміхурової залози пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію із застосуванням Статону.

Результати аналізу секрету передміхурової залози

Через 28 днів після початку лікування в пацієнтів обох груп була відсутня висока (понад 30) кількість лейкоцитів у секреті передміхурової залози, кількість лейкоцитів від 20 до 30 у секреті відзначено лише в 3 пацієнтів I групи. Порівняно з результатами терапії через 14 днів у I групі з 6 пацієнтів, які мали число лейкоцитів понад 30, у половини хворих число лейкоцитів стало 20–30, а в решти 3 осіб знизилося до 10–20. З пацієнтів I групи, які мали число лейкоцитів 20–30, у 30 пацієнтів їхня кількість знизилася до 10–20, а в 7 пацієнтів — до 0–10. У I і II групах усі пацієнти, які мали на 14-й день лікування 10–20 лейкоцитів, на 28-й день мали нормальну кількість лейкоцитів (табл. 1). Отримані результати лікування були статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Терапевтичну ефективність препарату Статон оцінювали також на підставі урофлоуметричних показників. Вивчено показники об'ємної швидкості сечовипускання, часу сечовипускання та обсягу залишкової сечі за даними УЗД. Результати дослідження подані в табл. 2.

На підставі проведеного дослідження можна констатувати, що доповнення комплексного лікування хворих на хронічний простатит прийомом Статону, підвищувало його ефективність на 33,76 %. Позитивна динаміка лікування до нормалізації лейкоцитів у секреті спостерігалася в 15,5 % уже через 14 днів після початку терапії. Підвищення ефективності лікування може бути обумовлене збільшенням проникності клітин і тканин для антибактеріальних препаратів, прискоренням кровотоку в передміхуровій залозі та протизапальною дією олії гарбуза.

Таблиця 1. Кількість пацієнтів з різним числом лейкоцитів, n (%)

Число лейкоцитів у п/зору	До лікування		Через 14 днів після початку лікування		Через 28 днів після початку лікування	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
0–10	0	0	0	11 (15,5)	34 (50,7)	60 (84,5)
10–20	12 (17,9)	11 (15,5)	24 (35,8)	32 (45,1)	30 (44,8)	11 (15,5)
20–30	23 (34,3)	25 (35,2)	37 (55,2)	26 (36,6)	3 (4,5)	0
Понад 30	32 (47,3)	35 (49,3)	6 (9,0)	2 (2,8)	0	0

Таблиця 2. Показники об'ємної швидкості сечовипускання, часу сечовипускання та обсягу залишкової сечі за даними УЗД

Параметр	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Об'ємна швидкість сечовипускання, мл/с	9,4 ± 1,7	11,7 ± 1,6 $p < 0,05$	9,2 ± 1,3	16,3 ± 1,7 $p < 0,01$
Час сечовипускання, с	22,3 ± 2,2	13,6 ± 1,6 $p < 0,05$	23,1 ± 2,3	12,9 ± 1,5 $p < 0,05$
Об'єм залишкової сечі за даними УЗД, см³	27,2 ± 4,3	14,4 ± 2,4 $p < 0,01$	25,6 ± 4,1	13,7 ± 2,6 $p < 0,01$

ВИСНОВКИ

Комплексне лікування хворих на хронічний простатит (використання антибактеріальної, імуномодулюючої, протизапальної терапії, альфа-адреноблокаторів і препаратів, що покращують кровообіг), що поєднується з прийомом Статону, було ефективніше за стандартну терапію на 33,76 %, причому повне одужання спостерігалося через 14 днів після початку.

Результати роботи можуть бути впроваджені не тільки в стаціонарних, але й в амбулаторних умовах і дозволять скоротити терміни тимчасової непрацездатності та реабілітації хворих на хронічний простатит і доброякісну гіперплазію простати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Cheah P.Y., Liong M.L., Yuen K.H. et al. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. Urology. 2003. 61. 60-64.*

2. *Nickel J.C., Elhilali M., Vallancien G. ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int. 2005. 95. 571-574.*

3. *Клінічна сексологія і андрологія / За ред. О.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. Київ: Здоров'я, 1996. 536 с.*

4. *Gravas S., Cornu J.N. et al. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO); European Association of Urology. 2018.*

5. *Matteif M. Medikamentose Therapie der benignen Prostatahyperplasie mit einem Extrakt der Sagepaime TW Urol. Nephrol. 1990. № 2. 346-350.*

6. *Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr. Urol. Rep. 2014. Dec. 15(12). P. 463.*

7. *Pagano E., Laudato M., Griffo M., Capasso R. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. Phytother. Res. 2014 Jul. 28(7). 949-955.* ■

АКРЕДИТАЦІЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

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

ВСТУП

Якість як загальна економічна та соціальна категорія визначається унікальними характеристиками товару або послуги, які можуть задовольнити запити споживачів і докорінним чином відрізняють їх від інших видів товарів або послуг [1–3]. Актуальними характеристиками якості медичної допомоги є: клінічна ефективність, безпека, орієнтованість на пацієнта, фінансова доступність, своєчасність, справедливість, комплексність, економічна ефективність, висока підготовка кадрового потенціалу [4]. З метою досягнення таких характеристик медичної послуги застосовуються ліцензування медичної практики, акредитація закладів охорони здоров'я, сертифікація систем управління якістю, стандартизація медичних технологій.

Акредитації відводиться особливе місце у згаданому переліку регуляторів якості медичних послуг, оскільки вона передбачає надання закладом охорони здоров'я послуг більш високого рівня якості, ніж того вимагають умови ліцензування. В історичному масштабі акредитація подолала тривалий шлях становлення й розвитку, ініційований хірургічним коледжем США ще 1917 року, з виходом на світовий рівень, представлений сьогодні авторитетними міжнародними системами акредитації, орієнтованими на безпеку пацієнта та управління медичною організацією [5]. Це підтверджує затребуваність і значимість акредитації як дієвого інструменту забезпечення якості медичної допомоги, підвищення її безпеки та ефективності [6–8].

Науковими дослідженнями вітчизняних авторів [9–11] доведено, зокрема, недосконалість акредитації закладів охорони здоров'я в Україні, зниження зацікавленості керівників закладів охорони здоров'я в запровадженні більш високих, порівняно з ліцензуванням, вимог до якості послуг, які надаються їх споживачам. Цьому сприяють, прикладом, відсутність мотиваційних механізмів до акредитації з боку держави та ринку медичних послуг, низький рівень економіки та доходів населення, що не дозволяє керівникам закладів вкладати в забезпечення високого рівня якості достатню кількість ресурсів. Водночас просування України європейським шляхом вимагає підвищення уваги до запровадження таких механізмів забезпечення якості медичної допомоги, які сприятимуть конкурентоспроможності вітчизняних медичних, зокрема стоматологічних, послуг на європейському ринку, що обумовлює актуальність цієї роботи.

Мета дослідження: виявити особливості акредитації закладів охорони здоров'я в Україні та обґрунтувати концептуальні напрями її удосконалення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Здійснено комплексний аналіз порядку та процедури акредитації закладів охорони здоров'я в Україні порівняно з аналогічними в міжнародних системах акредитації. Результати аналізу покладено в основу обґрунтування концептуальних напрямів удосконалення акредитації у вітчизняній сфері охорони здоров'я. Додатково використані методи: бібліосемантичний; системного підходу; концептуального моделювання. Теоретичною базою дослідження обрано систематичні огляди та метааналізи з бази даних PubMed, рекомендації міжнародних експертів, вітчизняні нормативно-правові акти.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результатами дослідження встановлено, що сучасний стан світових систем акредитації медичних організацій характеризується бурхливим розвитком. Активно розробляються та впроваджуються міжнародні акредитаційні програми, які містять спеціальні, залежно від профілю діяльності закладу охорони здоров'я та складності медичних утручань, стандарти акредитації. Для такої диференційованої розробки стандартів акредитації функціонують спеціальні незалежні інституції: центри якості й акредитації, комісії, служби, агентства з акредитації. Додатково вони надають консалтингові послуги з впровадження й дотримання вимог стандартів акредитації закладами охорони здоров'я [12–15].

Основна спрямованість стандартів акредитації, задекларована в міжнародних програмах, полягає в орієнтованості на задоволення потреб пацієнта в медичній допомозі з наданням максимально безпечних послуг за умов якісного управління медичним закладом. Показовим прикладом можна назвати стандарти акредитації міжнародної Об'єднаної комісії з акредитації (JCI) для лікарень, які містять високі вимоги до безпеки пацієнтів на етапах: надходження, переведення, виписки зі стаціонару; ідентифікації пацієнта; профілактики падінь; хірургічної й епідемічної безпеки; безпеки використання лікарських засобів; безперервності лікування; ефективності комунікацій; дотримання прав пацієнтів та їх сімей; навчання персоналу; адміністративно-господарського управління закладом і техніки безпеки; управління інформацією, формування культури безпеки тощо. Важливо, що ці вимоги щороку переглядаються й оновлюються, з урахуванням набутого досвіду, розвитку медичної науки, запитів пацієнтів і медичних працівників тощо [16–18].

На відміну від стандартів акредитації міжнародних програм, якими користуються національні системи акредитації різних країн, стандарти акредитації в Україні, розроблені ще 2011 року, переглядалися із внесенням окремих змін лише у 2013 та 2020 роках [19]. За змістом стандарти акредитації спрямовані переважно на дотримання закладом охорони здоров'я нормативних вимог, що необхідно й поза межами акредитації. Такий підхід не наближує стандарти акредитації до забезпечення ними високої якості медичної допомоги на рівні безпосереднього споживача — пацієнта, оскільки нормативні вимоги мають узагальнений характер і не орієнтовані на персональні потреби кожного окремого хворого. Важливо, що 40,1 % стандартів акредитації повторюють ліцензійні вимоги, скеровані на забезпечення лише мінімального рівня якості [20].

Процедура акредитації в Україні здійснюється Головною акредитаційною комісією МОЗ України й акредитаційними комісіями при структурних підрозділах охорони здоров'я обласних/міських державних адміністрацій. Це вказує на відомчу залежність акредитації, на противагу міжнародному досвіду незалежних агенцій, де забезпечують більшу об'єктивність оцінок.

В Україні відсутнє методичне забезпечення процедури акредитації, що ускладнює роботу і експертів, і працівників закладів охорони здоров'я при підготовці та проведенні/проходженні цієї процедури, а перевірка дотримання акредитаційних вимог має дискретний характер, на відміну від постійного, як це практикується в інших країнах.

Акредитація в Україні була запроваджена в кінці 90-х років минулого століття і носила обов'язковий характер до 31.12.2018. За прикладом міжнародних систем акредитації, з 01.01.2019 вона набула добровільного характеру. Але в умовах вітчизняної системи охорони здоров'я та тривалих економічних негараздів у країні цим було створено загрозу відмови закладів охорони здоров'я від акредитації, утримання якості послуг лише відповідно до умов ліцензування, що усвідомлено передбачало нижчий рівень якості. Причинами таких рішень керівників закладів стали відсутні будь-які механізми мотивації закладів охорони здоров'я до проходження акредитації, зокрема, в умовах оплати за надану медичну послугу за програмою медичних гарантій, коли не враховується наявність чи відсутність свідоцтва акредитації. Слабкий розвиток ринку страхових послуг також є демотиватором для проходження закладами акредитації, на відміну від розвинених систем охорони здоров'я, у яких страхові компанії не вступають у договірні відносини з надавачами медичних послуг у разі відсутності в них акредитаційного сертифіката.

З урахуванням вищезазначеного можна запропонувати концептуальні підходи до удосконалення акредитації закладів охорони здоров'я в Україні як надійного інструменту підвищення якості медичних послуг. Насамперед вітчизняні стандарти акредитації необхідно доповнити прийнятими на міжнародному рівні стандартами безпеки пацієнта [21]. Дієвість стандартів акредитації значно зросте в разі їх диференціації для різних типів закладів охорони здоров'я (лікарняних, амбулаторно-поліклінічних), видів медичної допомоги (екстрена, первинна, спеціалізована, реабілітаційна, паліативна), клінічних станів пацієнтів. Надійність стандартів щодо забезпечення ними якості в разі виконання вимог помітно підвищиться, якщо до них увійдуть стандарти проведення/виконання заходів, маніпуляцій, процедур на рівні лікар/медичний працівник — пацієнт, де безпосередньо формується якість медичної допомоги.

МОЗ України має передати функції розробки стандартів акредитації, а також наділити функціями створення методичних керівництв з акредитації, підготовки експертів з акредитації, надання консалтингових послуг, проведення процедури підготовки та власне акредитації закладів охорони здоров'я, регулярного післяакредитаційного моніторингу незалежний орган з акредитації.

Такі зміни потребують відповідних змін нормативно-правового регулювання акредитації з метою використання її як удосконаленого інструменту для забезпечення високого рівня якості медичної допомоги в Україні.

ВИСНОВКИ

В Україні використовується акредитація закладів охорони здоров'я як інструмент регулювання якості медичної допомоги, ефективність якого доведена тривалою міжнародною практикою. Водночас за змістом, обсягом, методами впровадження й використання стандарти акредитації вимагають перегляду, оновлення й наближення до міжнародних практик, що сприятиме поліпшенню якості медичної допомоги населенню.

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

Список літератури знаходиться в редакції

ГЛОСАРІЙ ОСНОВНИХ ПОНЯТЬ І ТЕРМІНІВ, ЩО ПРОПОНУЮТЬСЯ МІЖНАРОДНОЮ АСОЦІАЦІЄЮ З ВИВЧЕННЯ БОЛЮ

ГОЛОВЕНКО М.Я., доктор біологічних наук, професор, академік НАМН України, завідувач відділу біомедицини, Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна

ВОЛОЩУК Н.І., доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Коректне використання термінів є необхідною умовою як для лінгвістики, так і для будь-якої іншої науки. Розвиток їх відбувається паралельно, оскільки кожне нове поняття має бути зафіксоване словом-терміном. Сучасна медична наука послуговується переважно латинськими термінами чи лексичними елементами грецької мови. Одні медичні терміни застаріли та виходять з ужитку, інші змінюють своє значення, а для вираження нових наукових понять виникають нові. Медична термінологія є мовою, якою спілкуються лікарі різних спеціальностей. Вона має бути зрозумілою для читача та слухача стосовно понять, які вони позначають. Найбільш прийнятними для існування в медичній термінології слід вважати ті слова, які визнані більшістю фахівців і відображають суть явища або предмета. Смисловий зміст того чи іншого терміна в медицині тільки тоді стає загальним надбанням, коли він зафіксований точним, простим і однозначним терміном, що не допускає різних його тлумачень.

Приблизно в той самий час, коли представники національних урядів зібралися на Балі для обговорення світового клімату та Кіотського протоколу про викиди вуглекислого газу, рада Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP) на своїй щорічній зустрічі, яка відбулася в Кіото в листопаді 2007 року, схвалила низку змін до термінології болю. Ці зміни були підготовлені робочою групою IASP з таксономії та розглянуті всією редакційною колегією журналу Pain. Дебати в раді IASP були менш гострими, ніж політичні, які стосувалися клімату Землі, але термінологія болю 2008 IASP спровокувала продовження дискусії серед клініцистів і дослідників.

Визначення болю, надане IASP, було прийнято в усьому світі фахівцями з охорони здоров'я та дослідниками болю, а також кількома професійними, урядовими та неурядовими організаціями, зокрема ВООЗ. Незважаючи на подальші зміни й оновлення списку пов'язаних з болем термінів (1986, 1994, 2011), визначення IASP самого болю залишилося незмінним. Проте останніми роками деякі спеціалісти в цій галузі стверджують, що прогрес у нашому розумінні болю в його найширшому сенсі вимагає переоцінки визначення.

Пропонується термінологія з відповідними змінами та примітками, яка підготовлена робочою групою IASP та використовується у численних звітах і наукових публікаціях. Зазначимо, що цей глосарій стосується тільки термінів і не вміщує класифікацію болю, яку достатньою мірою представлено у статті R.-D. Treedea et al. [2].

Автори цього глосарія добре обізнані з проблематикою болю, особливо в галузі створення анальгетиків [3–8], що сприяло його підготовці. Наведені терміни та їх інтерпретація будуть корисними не тільки науковцям, але й клініцистам та студентам медичних вишів України.

Біль
(Pain)

У раді IASP була пропозиція змінити визначення слова «біль» та признати хронічний біль самостійним захворюванням. Незважаючи на визнання хронічного болю захворюванням, комітет не вважав це питанням таксономії. Після бурхливого обговорення дійшли висновку, що наявне визначення болю, запропоноване раніше [1], виявилося відповідним і дуже корисним: «*це неприємне відчуття і емоційне переживання, що виникає у зв'язку зі справжньою чи потенційною загрозою пошкодження тканин або описується термінами такого пошкодження*».

Примітка. Біль завжди має суб'єктивний характер, тому кожна людина сприймає та застосовує це слово через свій індивідуальний досвід, пов'язаний з ушкодженнями, які мали місце раніше. Біологи вважають, що причина болю — у пошкоджених тканинах. Відповідно, біль — це відчуття, яке асоціюється з настанням або ймовірним пошкодженням тканин, і він виникає в будь-якій частині тіла. Водночас біль є завжди неприємним і тому емоційним сприйняттям. Відчуття, які подібні до болю, але не є неприємними, наприклад поколювання, не можуть називатися болем.

Неприємні, незвичайні відчуття (дизестезія) можуть вважатися болем, але не в усіх випадках, оскільки вони можуть не мати повною мірою чутливих якостей болю. Внаслідок будь-яких психологічних причин деякі люди відчувають біль за відсутності ураження тканин або інших патофізіологічних змін. Часто за суб'єктивною оцінкою неможливо відрізнити їхнє відчуття від того, що обумовлене пошкодженням тканин. Якщо вони мають намір оцінювати своє відчуття як біль і якщо вони описують його так само, як і біль, спричинений пошкодженням тканин, то воно має бути визнане болем. Більше того, таке відчуття не залежить від подразнення тканини. Отже, біль, це не тільки збудження, що викликається в ноцицепторах і ноцицептивних шляхах ушкоджуючими стимулами, він завжди є психологічним станом, навіть незважаючи на те, що в більшості випадків має безпосередню фізичну причину.

Алодинія
(Allodynia)

Біль унаслідок впливу подразнень, які зазвичай його не викликають.

Примітка. Термін «алодинія» було спочатку введено задля того, аби відрізняти від гіпералгезії та гіперестезії, тобто станів, при яких у пацієнтів із пошкодженнями нервової системи дотик, легкий тиск або помірний вплив холодом чи теплом викликають біль за умови неушкодженої нормальної шкіри. «Ало» грецькою мовою означає «інші» та являє собою загальний префікс для позначення таких медичних станів, які відхиляються від очікуваних.

Аналгезія
(Analgesia)

Відсутність болю у відповідь на подразнення, яке у звичайних умовах його викликає.

Анестезія долороза
(Anesthesia Dolorosa)

Біль, що відчувається в умовах анестезії.

Каузалгія
(Causalgia)

Синдром, що вміщує тривалий пекучий біль, алодинію та гіперпатію, які виникають внаслідок травматичного пошкодження нерва, часто у поєднанні з вазомоторними та трофічними порушеннями.

Центральний біль
(Central pain syndrome)

Біль, що виникає в центральній нервовій системі або викликається її первинним ушкодженням або дисфункцією.

Дизестезія
(Dysesthesia)

Дизестезії належать до різноманітних патологічних відчуттів, які провокуються невідповідним стимулом чи виникають без зовнішніх впливів.

Примітка. Порівнюється з болем та парестезією. Спеціальні випадки дизестезії включають гіпералгезію та алодинію. Дизестезія на відміну парестезії завжди неприємна, хоча провести чітку межу між приємним і неприємним відчуттям буває досить важко. Завжди має бути точно встановлено, чи є відчуття викликаними чи мимовільними.

Гіпералгезія
(Hyperalgesia)

Аномально висока чутливість організму до стимулів болю.

Примітка. Гіпералгезія відображає підвищене больове відчуття на надпорогове подразнення. Біль, що виникає у відповідь на безболісне подразнення, стосується терміна алодинія. Гіпералгезія більше відповідає випадкам з підвищеною реакцією при нормальному больовому порозі або зі збільшеним больовим порогом, наприклад, у пацієнтів з нейропатією. Важливо розрізняти, що в алодинії відповідь і подразнення мають різні модальності, а в гіпералгезії — однакову. Гіпералгезія є наслідком периферичної або центральної сенситизації, або їх обох, що ведуть до зміни ноцицептивної системи.

Гіперестезія
(Hyperesthesia)

Підвищена чутливість до подразників, за винятком особливих ситуацій.

Примітка. Повинні бути визначені подразник і локалізація. Гіперестезія може відображати різні модальності шкірної чутливості, включно з тактильною та температурною чутливістю без болю, що також означає біль. Цей термін використовують для позначення як зниження порога чутливості до будь-якого подразника, так і посилення відповіді на звичайний подразник. Гіперестезія включає як алодинію, так і гіпералгезію. Проте ці терміни більш специфічні й мають бути використані в більш прийнятній сфері.

Гіперпатія
(Hyperpathia)

Больовий синдром, який характеризується незвичайною больовою реакцією на подразники (особливо ті, що повторюються) або підвищеним больовим порогом.

Примітка. Може виникати разом з алодинією, гіперестезією, гіпералгезією або дизестезією. Характеризується недостатньо ідентифікованим і локалізованим подразником, відтермінованим і розбіжним, інколи залишковим відчуттям. Біль часто має вибуховий характер.

Гіпоалгезія
(Hypalgesia)

Знижене больове відчуття у відповідь на звичайний больовий подразник.

Примітка. Гіпоалгезію можна формально розцінити як знижену чутливість до патологічних подразників, що робить її особливою формою гіпестезії. Однак цей термін відображає лише поняття відносного зменшення болю у відповідь на подразнення, яке викликає біль. Гіпестезія означає зниження чутливості на звичайну больову стимуляцію.

Значення деяких вищезгаданих термінів полягає в наступному:

Алодинія — знижений поріг: модальності подразнення і відповіді різні.

Гіпералгезія — підвищена відповідь: модальності подразнення і відповіді однакові.

Гіперпатія — підвищений поріг: модальності подразнення і відповіді можуть бути різними або однаковими, викликають посилену реакцію.

Гіпоалгезія — підвищений поріг: модальності подразнення і відповіді однакові, ведуть до пониженої реакції.

Гіпестезія — понижена чутливість до подразнення, за винятком особливих випадків. Подразнення і локалізація повинні бути визначені.

Невралгія
(Neuralgia, nerve pain)

Біль у зоні іннервації одного або декількох нервів.

Примітка. Часто має пароксизмальний характер. Але це не означає, що термін «невралгія» повинен бути залучений для позначення пароксизмального болю.

Неврит
(Neuritis)

Запалення одного або декількох нервів.

Неврогенний біль
(Neurogenic pain)

Біль, що виникає або обумовлений первинним пошкодженням, дисфункцією або минущими розладами у периферичній або центральній нервовій системі.

Невропатичний біль
(Neuropathic pain)

Біль, що виникає або обумовлений первинним пошкодженням або дисфункцією нервової системи.

Примітка. Невропатичний біль може бути периферичним або центральним, залежно від відділу нервової системи.

Невропатія (нейропатія)
(Neuropathy)

Порушення функції або патологічні зміни в нерві: в одному нерві — мононейропатія, у декількох — множинна нейропатія, у випадку дифузного та двобічного ураження — полінейропатія.

Ноцицептор
(Nociceptor)

Рецептор, який переважно чутливий до патологічних подразників або до подразників, що стають патологічними при тривалому впливі.

Примітка. Слід уникати таких термінів, як «больовий рецептор», «больові шляхи» тощо.

Патологічний подразник
(Pathological stimulus)

Подразник, який веде до пошкодження нормальних тканин.

Больовий поріг
(Pain threshold)

Мінімальні больові відчуття, які можна усвідомити.

Примітка. Традиційно поняттям «поріг» визначалась найменша інтенсивність подразнення, яка сприймалася як біль. Насправді поріг — це відчуття пацієнта, тоді як інтенсивність являє собою зовнішню подію та вимірюється як така.. Помилка більшості дослідників у тому, що поріг визначається термінами подразнення. Поріг подразнення може бути виміряний і визначається як рівень, при якому розпізнається 50 % подразників. У цьому випадку поріг болю — це рівень чутливості, при якому розпізнається 50 % подразнень, що сприймаються як болючі. Подразнення — це не біль і не може служити виміром болю.

Рівень больової толерантності
(Pain tolerance level)

Найбільша сила болю, який можна витримати.

Примітка. Подібно до больового порога, рівень больової толерантності являє собою індивідуальні властивості особистості. Тому він не може позначатися термінами, які використовують для оцінки інтенсивності зовнішніх подразників.

Парестезія
(Paresthesia)

Викликане чи мимовільне незвичайне відчуття.

Примітка. На відміну від дизестезії використовується для опису відчуттів, які не обов'язково мають бути неприємними. Дизестезія означає не всі незвичайні відчуття, а лише ті з них, які мають неприємний характер.

Периферичний неврогенний біль
(Peripheral neurogenic pain)

Біль, що виникає внаслідок або обумовлений первинним пошкодженням, дисфункцією або минущими розладами в периферичній нервовій системі.

Периферичний невропатичний біль
(Peripheral neuropathic pain)

Біль, що виникає внаслідок або обумовлений первинним пошкодженням чи дисфункцією в периферичній нервовій системі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain. In: Merskey H., Bogduk N., editors. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. IASP task force ontaxonomy. Seattle: IASP Press. 1994. P. 209-14.*

2. *Treedea R.-D. et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. June 2015. 156(6). 1003-1008.*

3. *Головенко М.Я. Пропоксазепам — новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. Вісник НАН України. 2021. 4. 76-90.*

4. *Головенко М.Я. Катіонні канали — молекулярні мішені для потенційних лікарських засобів з анальгетичним механізмом дії. Фізіологічний журнал. 2022. 68(5). 89-103.*

5. *Reder A.S., Adronati S.A., Golovenko M.Ya., Pavlovski V.I., Kabanova T.A., Khalimova O.I., Larionov V.B., Voloshchuk N.I. Use of 7-bromo-5-0-chlorophenyl)-3 propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4 benzodiazepin-2-one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology. Patent No.: US 11,304,956 B2(45) Date of Patent: 2022 Apr. 19.*

6. *Головенко М.Я. Філософія болю. Медична газета. 2022. № 4 (573).*

7. *Ukrainets I., Burian A., Voloshchuk N., Taran I., Shishkina S., Severina H. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-Alkyl-4-Methyl-2,2-Dioxo-1H-2λ6,1-Benzothiazine-3-Carboxamides as Promising Analgesics. Medicinal Chemistry. 2023. 19(2). 174-192. DOI: 10.2174/1573406418666220820103927.*

8. *Волощук Н.І., Таран І.В., Конюх С.А. Вплив гідроген сульфіду на анальгезуючий та протизапальний ефекти диклофенаку натрію в експерименті. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. 19(1). 66-69.*

Від першої особи *Від першої особи* *Від першої особи* *Від першої особи*

ВЕЛИЧ ПОСТАТІ ТА БЕЗСМЕРТЯ ДУШІ ІСААКА МИХАЙЛОВИЧА ТРАХТЕНБЕРГА

Важкі часи. Мабуть, покоління 20–30-х та 70–80-х років XX сторіччя дуже схожі. Революції, війни, пандемії, фінансові й економічні кризи, зневіра у майбутньому, певна деградація духовних, інтелектуальних цінностей... Але в цьому бурхливому казані нерідко зароджуються величаві постаті, схожі на синів титана Япета й німфи Клімени — справжні Прометеї, герої свого часу, які з'являються у цей світ на противагу злидням всесвіту.

11 листопада 1923 року за сприяння чистої енергії зірок непізнаного світу та за Божественною волею в сім'ї корінних українців Михайла Володимировича і Розалії Ісааківни Трахтенберг народився син — Ісаак.

Щойно вимовляєш це ім'я, відразу перед очима постають біблейські картини стародавнього світу: у Святому Письмі згадано про чудесне народження надзвичайного хлопчика Ісаака, а у вірші 28 у Посланні до Галатів можна прочитати: «*Ми, браття, діти обітниці за Ісааком. Якщо ми християни, то схожі на Ісаака*».

Усе в цьому хлопчику зійшлося: і маєстат душі, і інтелект Сократа, і автентична скромність, і надзвичайна доброта та ідеалістичні принципи совісності — усе, що потрібне для початку праведного шляху під назвою «життя». А коли це життя ще й довжиною у століття, то виникає одне бажання — схилити коліно та всотувати кожен прояв цієї чесноти.

Але, мабуть, завжди всупереч подібному компендіуму людських якостей виникають такі виклики долі, що звичайній людині були б просто не під силу.

Голодні часи 30-х років, лихоліття Другої світової війни та розруха післявоєнного стану; відбудова вітчизняної науки та перманентне протистояння невігластву адмінресурсу й іржі бюрократичного державного апарату; зубожіння 90-х років минулого сторіччя; складні періоди Помаранчевої революції та Революції гідності; пандемія коронавірусу...

Усе витримав Ісаак Михайлович, ніколи не лишався осторонь, завжди в авангарді, завжди на гребені хвилі. Там, де потрібен над усе, там, де складно, там, де боляче, там, де чекають на допомогу.

А ще її величність Наука та один із найскладніших напрямків сучасної медицини — токсикологія — розділ, який вивчає закони взаємодії живого організму й отрути. Понад 500 наукових праць, із них 29 монографій, підручників, довідників, які стали класичними настільними книгами для багатьох поколінь лікарів.

Ісаак Михайлович до останнього дня був у колі своїх учнів, незважаючи на те, що вже було важко, працював, редагував, давав поради та настанови, до останнього дня підставляв плече всім, хто потребував допомоги. І завжди поруч найближча людина, взірець відданості та доброзичливості, ангел-охоронець — славетна дружина Олена Львівна, донька видатного діяча вітчизняної медицини, засновника і керівника Київського науково-дослідного інституту гігієни праці та профзахворювань, міністра охорони здоров'я (1947–1952) Левка Івановича Медвідя.

Я впевнений, що відхід в інше життя близької моєму серцю людини не перериває естафети генетичної ідентифікації таких понять, як порядність, честь, совість, благородність душі та доброзичливість. Усі ці чесноти вже давно реінкарновані в синові Ісаака Михайловича — Володимирі Ісааковичу Медвіді, продовжувачеві славних традицій видатної сім'ї.

А ми, друзі, учні, соратники Ісаака Михайловича Трахтенберга, впродовж усього свого життя будемо нести вдячну пам'ять та передавати добру звістку з покоління в покоління про нашого видатного співвітчизника!

Проф. О. Сіделковський

DIGEST

ГРУПА КРОВІ ПОВ'ЯЗАНА З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РАННЬОГО ІНСУЛЬТУ

Асоціації з ризиком були значно більш виражені у пацієнтів з раннім інсультом (РІ), ніж у пацієнтів з пізнім інсультом, що вказує на сильнішу роль протромботичних факторів у молодших пацієнтів.

«*Можливо, те, що робить вас сприйнятливими до інсульту в молодому віці, — це група крові, яка насправді несе набагато більший ризик згортання крові та інсульту порівняно з пізнім початком інсульту*», — розповів співавтор дослідження Брекстон Мітчелл, доктор філософії, професор медицини, епідеміології та громадської охорони здоров'я, медичний факультет Університету Меріленду у Балтиморі.

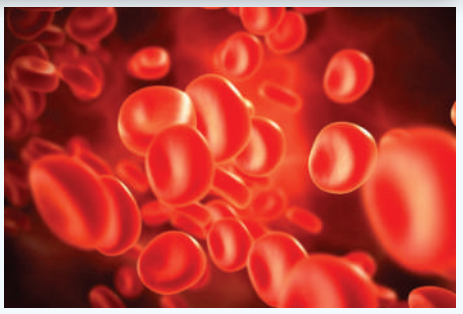
Загальногеномне дослідження асоціацій (GWAS) було проведено в рамках Консорціуму генетики раннього ішемічного інсульту, що поєднує 48 різних досліджень у Північній Америці, Європі, Японії, Пакистані та Австралії. У ньому оцінювався ранній початок ішемічного інсульту у пацієнтів віком від 18 до 59 років.

Дослідники включили дані 16 927 пацієнтів з інсультом. Із них 5825 перенесли інсульт у віці до 60 років, що визначається як ранній початок. У GWAS також були вивчені дані майже 600 000 осіб без інсульту.

Результати показали, що два генетичні варіанти, пов'язані з групами крові А (II) та 0 (I), були тісно пов'язаними з ризиком раннього інсульту. Дослідники виявили, що захисні ефекти групи 0 (I) були значно більш виражені при ранньому інсульті порівняно з пізнім інсультом (відношення шансів [ВШ] 0,88 проти 0,96 відповідно; P = 0,001). Аналогічно зв'язок між групою А (II) та підвищеним ризиком раннього інсульту був значно сильнішим, ніж для пізнього інсульту (ВШ 1,16 проти 1,05; P = 0,005).

Використовуючи оцінки полігенного ризику, дослідники також виявили, що більший генетичний ризик венозної тромбоемболії, іншого протромботичного стану був більш тісно пов'язаний з раннім інсультом порівняно з пізнім інсультом (P = 0,008).

Попередні дослідження показали зв'язок між ризиком інсульту та варіантами гена АВ0, який визначає групу крові. Новий аналіз показує, що варіанти генів типу А і 0 майже всі генетично пов'язані з раннім інсультом.



Хоча отримані дані вказують на групу крові як фактор ризику розвитку інсульту у молодих людей, Мітчелл попереджає, що «*на даний момент група крові не має значення для профілактичних заходів. Ризик інсульту через групу крові менший, ніж для інших відомих факторів ризику, таких як куріння та артеріальна гіпертензія*».

Наступним кроком у дослідженні є оцінка того, як група крові взаємодіє з іншими відомими факторами підвищення ризику інсульту. «*Може бути підгрупа людей, які, якщо у них група крові А та є деякі із цих інших факторів ризику, цілком можливо, наражаються на особливо високий ризик*», — відзначають дослідники. Необхідні також додаткові дослідження для молодших пацієнтів.

У супровідній редакційній статті Дженніфер Юл Маєрсік, доктор медичних наук, доцент неврології в Університеті Юти, Солт-Лейк-Сіті, та Пол Лаказ, доктор філософії, доцент і керівник Програми геноміки громадської охорони здоров'я в Університеті Монаш, Австралія, зазначають, що дослідження інсульту часто фокусуються в основному на людях похилого віку. «*Приблизно у 40 % людей ранній інсульт є криптогенним, і існує мало даних клінічних випробувань, які б допомогли у виборі профілактичних стратегій у цій популяції, оскільки особи з РІ часто виключаються з досліджень. Ця робота поглибила розуміння патофізіології РІ*».

Автори відзначають, що майбутні дослідження можуть ґрунтуватися на результатах цього аналізу «*з метою більш точного розуміння патофізіології інсульту, що призведе до цілеспрямованих профілактичних заходів для РІ та зниження інвалідності у найбільш продуктивні роки життя пацієнтів*».

Мітчелл підтримав заклик до активнішого включення молодих пацієнтів з інсультом у клінічні дослідження.

www.medscape.com ■

РИЗИК РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ РЕМНАНТНИХ ЧАСТИНОК

В одному із випусків журналу Американської колегії кардіологів Doi et al. повідомили про прогностичну здатність підвищеного холестерину ремнантних частинок (REM-C) щодо ризику розвитку інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця. У дослідженні брали участь > 40 000 дорослих пацієнтів з Копенгагена, які не страждають на цукровий діабет або ішемічну хворобу серця і не приймали статини на початку дослідження. Учасники спостерігалися протягом 10 років щодо виникнення ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та проведення реваскуляризації міокарда.

Після багатофакторного прогнозування був проведений рекласифікаційний баєсовський аналіз. Основний висновок полягає в тому, що підвищений REM-C є важливим предиктором результатів ішемічної хвороби серця.

REM-C зазвичай розраховується так: загальний холестерин (ХС) мінус холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) мінус холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Основною моделлю дослідників був ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дорослих пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет і не приймають статини, прогнозований за віком, статтю, курінням, систолічним артеріальним тиском, рівнем ХС ЛПНЩ не натще і рівнем REM-C. Примітно, що рівень ХС ЛПВЩ не був включений до основної моделі прогнозування, оскільки в аналізі особлива увага приділялася атерогенним ліпідам. Розвиток цукрового діабету та початок прийому статинів після включення пацієнтів також не оцінювалися як модулятори ризику у 10-річному подальшому спостереженні.

Дослідники оцінили безліч багатовимірних моделей прогнозування, включаючи додаткові коригування для тригліцеридів у плазмі, аполіпопротеїну В та рівнів холестерину, відмінного від ЛПВЩ, і ці аналізи суттєво не вплинули на загальні результати.

Дослідники повідомляють, що зразки крові з підвищеним REM-C, оцінені за результатами вимірювання рівня холестерину, ХС ЛПВЩ та тригліцеридів, мають додаткову цінність для прогнозування ішемічних серцево-судинних подій порівняно з оцінками ХС ЛПНЩ у багатовимірній моделі ризику, яка не включала інформацію про ХС ЛПВЩ. Інсульт не був включений до клінічних результатів ССЗ. Повідомлені результати знову викликають інтерес до аналізів атерогенних ліпідів не натще і підкреслюють важливу роль підвищеного рівня REM-C не натще як додаткового предиктора ішемічних подій.

Баєсовський рекласифікаційний аналіз у дослідженні Doi et al. показує, що зразки, отримані не натще, можуть бути використані для прогнозування виникнення ішемічного серцево-судинного захворювання у дорослих датчан, а підвищений REM-C > 61 мг/дл був пов'язаний приблизно з 20% рекласифікацією ішемічних подій. Оцінки рекласифікації, про які повідомлялося раніше, становили приблизно 10 % для підвищеного рівня С-реактивного білка та 25 % для кальцифікації коронарних артерій (MESA, багатоетнічне дослідження атеросклерозу). Аналізи рекласифікації С-реактивного білка та кальцифікації коронарних артерій зазвичай використовувалися з класичними моделями прогнозування, які включали вік, стать, артеріальний тиск, прийом антигіпертензивних препаратів, паління, цукровий діабет та ліпіди натще (ХС ЛПНЩ, загальний холестерин або ХС ЛПВЩ).

Відсутня докладна інформація про кількість годин голодування або попередній прийом їжі чи напоїв. Наприклад, прийом їжі зазвичай підвищує рівень тригліцеридів на 10–30 %, залежно від вихідного рівня тригліцеридів та вмісту жирів та вуглеводів у їжі. Як альтернатива, учасники дослідження, можливо, їли, але споживали мало калорій, і їх показники ліпідів не натще були відносно аналогічні показникам натще, і в цьому випадку не очікувалося б значного підвищення REM-C або рівнів тригліцеридів.

Як дослідники та клініцисти повинні інтерпретувати та потенційно використовувати ці результати?

По-перше, показники ліпідів як натще, так і не натще надають корисну інформацію для оцінки ризику ССЗ, а підвищений рівень тригліцеридів або REM-C не натще, мабуть, допомагає ідентифікувати осіб, схильних до більшого ризику початкової серцево-судинної ішемічної події. По-друге, підвищені рівні (вище від 75-го процентиля) REM-C не натще або тригліцеридів не натще заслуговують на подальшу оцінку як потенційно цінний «модифікатор ризику ССЗ», як обговорювалося в 2019 р. у США (Керівництво з контролю рівня холестерину у крові). По-третє, повторюваність результатів, особливо у дорослих без ішемічної хвороби серця, без цукрового діабету, які не отримують гіполіпідемічну терапію, потенційно може покращити прогнозування та надання медичної допомоги пацієнтам з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця.

www.medscape.com ■

Професійне спеціалізоване видання для лікарів

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ

Газета
«НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ®»
«NEWS OF MEDICINE AND FARMACY»

Заснована у 1997 році
ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС **21742**
Включена в наукометричні й спеціалізовані бази даних
Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 23005-12845ПР.
Видано Міністерством юстиції України 11.12.2017.

ZASLAVSKY Publishing house

Засновник та головний редактор: **О. ЗАСЛАВСЬКИЙ**

www. mif-ua.com
Адреса редакції: а/с 74, м. Київ, 04107
Газета «Новини медицини та фармації»
+38 (067) 325-10-26

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

З питань розміщення реклами й інформації про лікарські засоби: v_iliyna@ukr.net

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для кореспонденції: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої діяльності ДК № 2128 від 13.05.2005
Друк: ТОВ «Ландпресс»
Наклад 50 000 прим.

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

© ЗАСЛАВСЬКИЙ О.Ю., 2023

ПЕРЕГОРНУВ — І ЗНОВУ ЧИТАЄШ

ZASLAVSKY Publishing house
передплатний індекс 21742

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ В Україні

50 000 прим.

№ 1 (782) • 2023

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата. Видавництво медичної книги й медичної періодики. Магазин медичної книги «Буквамед». Передплата.

www.mif-ua.com

СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

у практиці СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

У ПРОДАЖУ!
+38 (067) 325-10-26

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02, дійсне безстроково; № UA/6993/02/02, дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну.
Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ А16А А02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.
*Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ і ХЗП та збереження пост-ефекту на 2-3 міс. згідно з даними клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** У пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ. ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз, ХЗП – хронічне запалення печінки.

Література. 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol. 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т.М., Бабак О.Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ//Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. Том 5, № 6 (28). 3. Noureddin, Mazen, Suntje Sander-Struckmeier, and José M. Mato. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World Journal of Hepatology 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990; 99:211-215. 5. Подимова С.Д. Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМЗ. № 13 від 15.06.2010. 6. «Роковая цепочка» и адеметионин / Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, О.А. Голубова, Г.М. Лукашевич, Н.В. Беляева, А.Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т.М., Бабак О.Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ //Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. Том 5, № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інше є симптомами ВПХ.

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80.
Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UKR2280623

БІХЕЛС

Лібера

LIBERA

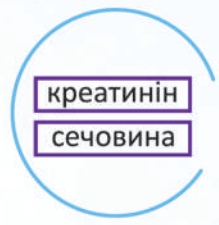
30 капсул

ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ

Покращує клубочкову фільтрацію

Блокує активність АПФ

Сприяє збільшенню ниркової фільтрації



Зменшує рівень креатиніну і сечовини

Збільшує діурез

НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Може використовуватись у пацієнтів з діабетом[4]

По 1 капс.

3 рази на добу

Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Elbl. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. Planta medica 58.03 (1992): 297-297.
2. Батюшин, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. Вестник урологии 1 (2017).
3. Yarnell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. World journal of urology 20.5 (2002): 285-293.
4. Sharma, Bhesh Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of Lespedeza cuneata water extract. Journal of Medicinal Plants Research 8.27 (2014): 935-941.

Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та семінарах з медичної тематики.

ЗМІСТ

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Сучасні виклики інтенсивної терапії у лікуванні дітей, які постраждали внаслідок війни в Україні 3

МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ

Неспецифічні симптоми захворювань печінки: від розуміння патогенезу до необхідності комплексної терапії 5

Сучасна діагностика і лікування поширених інфекцій дитячого віку та підходи до ведення післяінфекційного періоду 16

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Особливості стратегії поетапної нейропротекції закритої черепно-мозкової травми 6

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Скелетно-м'язові ураження в перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у педіатричній практиці. Власне спостереження: клінічний випадок 14

ДОВІДНИК ФАХІВЦЯ

Патогенетична терапія COVID-19: у центрі уваги глюкокортикоїди 20

СУЧАСНІ ВИКЛИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ВІЙНИ В УКРАЇНІ

ФІЛИК О.В.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

ВСТУП

Поранення дітей внаслідок бойових дій не часто описують у наукових публікаціях внаслідок рідкісності таких випадків. Лікування поранених дітей, як показав досвід проведення бойових дій в Іраку й Афганістані, здебільшого потребує умов інтенсивної терапії [1] та високого професіоналізму лікарів [2], адже травми, пов'язані з війною, як правило, є більш тяжкими, ніж у цивільному секторі [3], мають вищу смертність, ніж небойові травми чи інші госпіталізації [4, 11].

Досвід недавніх воєн і катастроф підкреслив вирішальну роль хірургів у сценаріях надання екстреної та невідкладної медичної допомоги пораненим дітям. Ці спеціалісти повинні орієнтуватися на заходи Advanced Trauma Life Support (ATLS). Також вкрай важливу роль відіграє дотримання принципів та вимог Комітету з тактичної бойової допомоги пораненим (Tactical Combat Casualty Care — TCCC), що містять найкращі практичні вказівки з долікарняної допомоги при травмах, адаптовані для використання на полі бою. Вони передбачають застосування турнікетів та гемостатичних пов'язок для контролю зовнішньої кровотечі, рідинну ресусцитацію для постраждалих з геморагічним шоком, менеджмент дихальних шляхів, влючно з хірургічним способом і акцентом на дії при травмі дихальних шляхів, знеболювання, застосування внутрішньокісткового доступу й антибіотиків на полі бою. Проте на етапах медичної евакуації постраждалих дітей, яких вдалося врятувати, постають нові виклики, пов'язані як із власне пережитим досвідом обстрілів, вибухів та поранень, так і з тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Мета роботи: навести досвід проведення інтенсивної терапії у дітей, які постраждали внаслідок війни в Україні, на етапах медичної евакуації та обговорити імплементацію міжнародних стандартів надання допомоги таким пацієнтам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» Першого Територіального медичного об'єднання м. Львова нами обстежено та проведено інтенсивну терапію 15 дітей у віці від 1 місяця до 18 років із травмами, отриманими внаслідок бойових дій в Україні. Проведено літературний пошук у базах даних PubMed за ключовими словами «бойова травма у дітей», «мінно-вибухові поранення у дітей», «інтенсивна терапія третинного перитоніту у дітей», «гострий та хронічний біль», «гострі психіатричні порушення у дітей», «сепсис та септичний шок у дітей», «мультирезистентні нозокоміальні інфекції».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологічні дані

Війна в Україні триває з 24 лютого 2022 року по сьогодні. Станом на ранок 1 січня 2023 року більше ніж 1328 дітей постраждали внаслідок повномасштабної збройної агресії РФ: 452 дитини загинуло та понад 876 отримали поранення різного ступеня тяжкості. Найбільше — в Донецькій, Київській та Харківській областях. При евакуації з прифронтових регіонів для продовження лікування до нашого відділення надходять діти від неонатального віку до 18 років, у них переважають мінно-вибухові поранення з множинними ділянками ушкоджень та порушенням функції багатьох систем органів.

Основні етапи медичної евакуації та надання медичної допомоги дітям, постраждалим внаслідок військових дій, можна згрупувати наступним чином:

- на місці отримання поранень: взаємодопомога очевидців та родичів (перші хвилини);
- бригади екстреної та невідкладної медичної допомоги;
- прифронтові районні та центральні міські лікарні;
- обласні дитячі лікарні в регіонах, прилеглих до найбільш активних бойових дій;
- транспортні бригади, що беруть участь в евакуації пацієнтів до м. Києва та на захід України;
- дитячі лікарні на заході України;
- транспортні бригади, що беруть участь в евакуації пацієнтів для продовження лікування та реабілітації за кордон.

У 13 пацієнтів із 15, включених до цього дослідження, були мінно-вибухові травми. Характерною особливістю було те, що проникні поранення у таких дітей пов'язані зі значним пошкодженням локальних структур, тоді як вибухові поранення пов'язані з меншою локальною травмою та більш вираженими мультисистемними ушкодженнями. На рис. 1 наведено основні клінічні проблеми пацієнтів відділення інтенсивної терапії з мінно-вибуховими пораненнями. Це, зокрема, поєднання в різних комбінаціях уражень органів черевної порожнини та грудної клітки, уражень головного та спинного мозку, уражень кінцівок.

Важливо відзначити, що основними клінічними проблемами пацієнтів на етапі евакуації та лікування на заході України були:

- біль (гострий і хронічний);
- гострі психіатричні порушення (психоз, галюцинаторний синдром, ажитація);
- сепсис та колонізація мультирезистентними нозокоміальними збудниками, особливо якщо пацієнт попередньо лікувався в інтенсивній терапії понад 2 тижні (пневмонії, ранові інфекції);
- синдром гастроінтестинальної недостатності, гастропарез, третинний перитоніт;
- нутритивний дефіцит;
- пролонгована штучна вентиляція легень та трудне відлучення від неї.

Всі пацієнти, госпіталізовані до нашого відділення, отримували максимальну мультидисциплінарну допомогу фахівців різних профілів. Надалі зупинимося на специфічних клінічних проблемах, вирішенням яких займалися лікарі-анестезіологи відділення анетезіології та інтенсивної терапії.

Оцінювання та менеджмент гострого болю

Відповідно до міжнародних настанов [5], для оцінювання гострого болю ми використовуємо шкали Wong-Baker, FACES Pain Rating Scale та CRIES pain scale для дітей віком від 32 тижнів гестації. Для регулярного оцінювання за допомогою відповідної шкали запрошували пацієнтів, їх родичів та медичний персонал, залучаючи до прийняття рішення щодо необхідності лікування гострого болю пацієнта (якщо вік його більше ніж 5–6 років і він здатен до кооперації) та особу, яка його доглядає. Рішення завжди було якомога гнучкішим для потреб пацієнта, а роль пацієнта та його родичів була вирішальною у досягненні доброго результату лікування.

При менеджменті болю ми застосовували мультимодальний або збалансований підхід, при якому комбінували невеликі дози опіатів, неопіоїдні анальгетики (НПЗП), місцеві анестетики, антагоністи NMDA-рецепторів (кетамін) та α2-агоністи (клонідин, дексмедетомідин), аби досягти максимального контролю над болем та мінімізувати медикаментозно-опосередковані несприятливі побічні ефекти. Крім того, менеджмент болю також включав менеджмент очікувань пацієнта та його батьків або опікунів і їх здатність до навчання, відкритість, мудрість у питанні, до чого треба бути готовими впродовж післяопераційного та реабілітаційного періодів. Слід зазначити, що частині пацієнтів певні болючі та неприємні процедури завдають більшої шкоди, аніж іншим, та, на жаль, попри наші намагання зробити все якнайкраще, не завжди вдається досягти відсутності болю, хоча це завжди є нашою метою. Зокрема, як альтернативу медикаментозній терапії болю ми використовували техніку відволікання. Також можуть бути застосовані: керовані образи, черезшкірна нейростимуляція, акупунктура та лікувальний масаж.

Хочемо нагадати клініцистам про такий різновид болю, як процедуральний біль, адже про нього часто забувають або ігнорують його. Різні інтервенції та процедури, особливо якщо вони повторюються, у дітей з тривожністю можуть інтерпретуватися як біль (заміна трахеостомічної трубки, канюляція периферичної вени, перев'язки та промивання ран). Необхідною є практика пояснення, як саме буде відбуватися процедура, а також як підготуватися до неї та заспокоїти дитину опікунам.

У багатьох ситуаціях можуть допомогти прості техніки (крем із місцевим анестетиком, гра/відволікання). Але деякі па-

Рисунок 1. Структура клінічних проблем, з якими надходять на лікування діти, евакуйовані з місць військових дій

цієнти можуть потребувати формального психологічного втручання та підтримки або й медикаментозної седації чи використання інгаляційної анестезії (при цьому обов'язковим є адекватний моніторинг і наявність обладнання для екстреної допомоги: кисень, пристрій для аспірації вмісту з дихальних шляхів, а також навчений персонал). Як ад'юванти для мультимодальної анальгезії нами найчастіше використовувалися магній, кетамін та прегабалін.

Хронічний біль

Був характерний для тих пацієнтів, які отримали травму понад 1 місяць тому та мали нейропатичну його складову. Варто пам'ятати, що він може бути ускладненням в післяопераційному періоді, має негативний вплив на сон, активність, відвідування та досягнення у школі. А ризики виникнення хронічного болю включають біль перед операцією, відкриті (порівняно з лапароскопічними/торакоскопічними) операції.

Гострий біль

Ще однією клінічною проблемою був менеджмент гострого болю на тлі хронічного (acute-on-chronic pain). Це непросте клінічне завдання, оскільки наявність болю до операції підвищує перцепцію болю після неї. Тут важливим є добре планування й підготовка, навчання як дитини, так і опікуна та їх участь у прийнятті рішення. Важливими є психологічні інтервенції, як-от когнітивна поведінкова терапія та декатастрофізація. Такі пацієнти можуть приймати перед операцією ад'юванти, їх прийом не можна раптово завершувати (наприклад, габапентин чи прегабалін).

Гострі психіатричні порушення

Наступною клінічною проблемою у дітей, постраждалих внаслідок бойових дій, були гострі психіатричні порушення [8]. Безумовна перевага у призначенні лікування тут належить дитячому психіатру, хоча лікуються такі пацієнти часто у відділеннях інтенсивної терапії через інші значимі порушення функцій різних систем і органів. На жаль, галюцинаторні переживання та марення зустрічаються у наших пацієнтів частіше, ніж ми можемо уявити. Зокрема, в 11 пацієнтів з 15 були галюцинації та синдром депресії. Хоча психотичні симптоми не є доброякісним явищем, вони не обов'язково передвіщають майбутній розвиток шизофренії. Вони можуть виникати в контексті безлічі психічних розладів (наприклад, депресія, тривога, синдром дефіциту уваги/гіперактивності, посттравматичні стани та розлади спектра аутизму) або бути вторинними щодо широкого спектра розладів і медичних станів. Також початку психозу зазвичай передує період непсихотичних симптомів, відомих як продромальні симптоми. Фармакологічне лікування психотичних симптомів у педіатричної популяції багато в чому подібне до лікування інфекції антибіотиками: клініцист повинен вибрати відповідний препарат у достатній дозі, а потім дочекатися терапевтичних результатів під час моніторингу потенційних побічних ефектів. Щодо лікування вторинного психозу, то оптимальним є лікування основного медичного або неврологічного стану. Водночас супутнє лікування вторинного психозу (зазвичай антипсихотичним засобом) може захистити як пацієнта, так і медичний персонал під час лікування. Немає універсальних рекомендацій для такої категорії педіатричних пацієнтів, проте більшість рекомендацій щодо дозування антипсихотичних засобів ґрунтуються на даних, отриманих при лікуванні пацієнтів із шизофренією та біполярним розладом. Більшість наших пацієнтів, які лікувалися від психозу, пов'язаного з медичними причинами, мали добру чутливість до антипсихотичних препаратів: до седативних властивостей антипсихотичних засобів нижчої потужності та до екстрапірамідних ефектів антипсихотичних засобів більшої сили.

Мультирезистентні нозокоміальні збудники

Наступною клінічною проблемою був ***сепсис та колонізація організму пацієнта мультирезистентними нозокоміальними збудниками***. Вирішальними компонентами лікування сепсису є хірургічна санація вогнища інфекції та антибіотикотерапія [7]. Як антимікробний препарат при сепсисі й септичному шоку та за високого ризику розвитку інфекції, спричиненої мультирезистентними мікроорганізмами, ми використовували два антимікробні засоби з грамнегативним покриттям для емпіричного лікування. При сепсисі або септичному шоку з високим ризиком розвитку стійкого до метициліну золотистого стафілокока (MRSA) ми використовувати емпіричні антимікробні засоби з охопленням MRSA.

Також щоденно проводили оцінку відносно деескалації протимікробних препаратів, а при адекватному контролі джерела інфекції використовували якомога коротшу антимікробну терапію, адже обмеження антимікробної терапії найкоротшим курсом є важливою частиною управління антимікробною терапією. Важливими біомаркерами для припинення антибіотикотерапії при адекватному контролі джерела інфекції у нашій рутинній клінічній практиці були прокальцитонін та клінічна оцінка, при цьому останній відводили провідну роль.

Ще однією проблемою серед пацієнтів, які були госпіталізовані у наше відділення, є ***колонізація мультирезистентними збудниками*** [6]. Мультирезистентні мікроорганізми — це патогенні бактерії, стійкі до більш ніж одного класу антибіотиків. Поширені мультирезистентні мікроорганізми включають резистентний до карбапенемів *Acinetobacter baumannii* (CRAB), резистентну до карбапенемів *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) та стійкий до ванкоміцину *Enterococcus faecicum* (VREF). У всіх пацієнтів, які лікувалися понад 14 днів в інтенсивній терапії до надходження на лікування у наше відділення, було виявлено *Pseudomonas aeruginosa*, у 2 з них — поєднання *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Ці збудники також входять до групи ESKAPE, яка включає шість нозокоміальних патогенів, що демонструють множинну стійкість до антибіотиків та значну вірулентність:

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter* spp. Для запобігання поширенню цих інфекцій і колонізації ними ефективними є заходи інфекційного контролю, які включають:

1) виявлення пацієнтів із ризиком внутрішньолікарняних інфекцій;

2) дотримання гігієни рук;

3) дотримання стандартних запобіжних заходів для зменшення передачі мікроорганізмів між пацієнтами (гігієна рук, стетоскопи, рукавички);

4) профілактику інфекцій в особливих підгруп пацієнтів — пацієнтів з опіками (виявлення джерел мікроорганізмів, ідентифікацію мікроорганізмів, ізоляцію, якщо потрібно, вибіркову антибіотикопрофілактику, раннє видалення некротичної тканини, профілактику правця, раннє харчування);

5) запобігання колонізації біоплівки за допомогою ендотрахеальних трубок з антимікробним покриттям;

6) застосування центральних венозних катетерів, імпрегнованих антимікробним покриттям;

7) використання для купання пацієнтів губок, просочених 2% хлоргексидином, або використання 4% розчину хлоргексидину для розведення при купанні (ще не доведено у дослідженнях з високим рівнем доказовості).

Гастроінтестинальна недостатність та парез шлунка

Гастроінтестинальна недостатність та парез шлунка — часті синдроми при третинному перитоніті та після перенесених неодноразових операцій на органах черевної порожнини, а також транзиторні порушення після довготривалого транспортування пацієнта (понад 1 добу).

Зокрема, у понад половини з усіх пацієнтів, які були госпіталізовані до нашого відділення інтенсивної терапії та в яких не було третинного перитоніту, спостерігалася транзиторна гастроінтестинальна недостатність з парезом шлунка, що обмежувало швидке нарощення їм ентерального харчування в перші 1–2 доби після надходження на лікування.

Причини парезу шлунка включають: операції на шлунку й органах черевної порожнини з пошкодженням блукаючого нерва; застосування деяких ліків (опіатів та певних антидепресантів). Лікування є патогенетично обґрунтованим та може включати застосування еритроміцину (антибіотика, який також викликає скорочення шлунка та має пропульсивні властивості).

Проте тривале його застосування призводить до розвитку побічних ефектів, включно з діареєю та розвитком стійких бактерій. Також як симптоматичну терапію для частини наших пацієнтів призначали протиблювотні засоби, аби допомогти контролювати нудоту та швидше відновити ентеральне харчування.

Третинний перитоніт

Наступним викликом для інтенсивної терапії у лікуванні дітей, які постраждали внаслідок війни, є проникні поранення черевної порожнини та, зокрема, третинний перитоніт [9]. Необхідно згадати, що лікування інтраабдомінальних інфекцій у педіатричних пацієнтів базується на тих же загальних принципах, що й лікування дорослих пацієнтів. Проте існують деякі специфічні рекомендації, відповідно до основних міжнародних настанов щодо лікування інтраабдомінальних інфекцій у дітей. Вони включають такі положення:

1. Використовувати цефотаксим або цефтріаксон плюс метронідазол або ертапенем як бажані засоби для емпіричної терапії при низькому ризику та віку більше ніж 1 місяць (45 тижнів постконцептуально).

2. Розглянути можливість використання цефуроксиму плюс метронідазол або цефоперазон-сульбактаму як альтернативу.

3. Розглянути можливість використання ципрофлоксацину плюс метронідазол або левофлоксацину плюс метронідазол для емпіричного лікування окремих пацієнтів, якщо інші засоби не можуть бути використані, особливо при загрозливих для життя реакціях на бета-лактами.

4. Використовувати піперацилін-тазобактам, іміпенем-циластатин або меропенем як бажані засоби для емпіричної терапії при підвищеному ризику та віку більше ніж 1 місяць (45 тижнів постконцептуально).

5. Обмежити антимікробну терапію п'ятьма днями (120 год) у пацієнтів віком більше ніж 1 місяць (45 тижнів постконцептуально), які мали адекватний контроль джерела інфекції.

Гострий нутритивний дефіцит

Клінічна проблема гострого нутритивного дефіциту є особливо актуальною для тих пацієнтів, які до моменту поранення вже мали недостатній нутритивний статус, а також для тих, у кого не вдалося відновити ентеральне харчування після перенесених повторних операцій на черевній порожнині. Аби встановити наявність нутритивного дефіциту, необхідно використовувати клінічні інструменти, що рекомендовані ВООЗ, зокрема z-номограми для дівчаток та хлопчиків відповідного віку для таких показників, як маса тіла та індекс маси тіла, а також визначати наявність нутритивних порушень скринінгово для всіх пацієнтів, які надходять на лікування у відділення інтенсивної терапії [10].

Також потрібно враховувати клінічні прояви гострого нутритивного дефіциту, що є безперечною підставою для застосування z-номограм ВООЗ для маси тіла й індексу маси тіла та часто доповнюють дані, отримані за допомогою номограм. Основними формами критичних нутритивних порушень у дітей старше ніж 6 місяців будуть: маразм, який визначається як суттєва втрата м'язової маси й підшкірного жиру, що призводить до вигляду «скелета», та квашіоркор — двосторонній набряк нижніх кінцівок/набряк обличчя, часто пов'язаний зі шкірними ознаками. Ці дві форми можуть бути пов'язані (маразматичний квашіоркор). На додаток до цих характерних ознак гострий нутритивний дефіцит супроводжується значними фізіопатологічними порушеннями (метаболічні порушення, анемія, ослаблений імунітет, що провокує схильність до інфекцій, які часто важко діагностувати, тощо).

Водночас варто згадати про критерії прийому та виписки при лікуванні пацієнтів з гострою тяжкою мальнутрицією, які є як антропометричними, так і клінічними. Це будуть:

1. Окружність середньої третини плеча — це окружність, виміряна в середньому положенні розслабленого лівого плеча у дітей від 6 до 59 місяців (зріст від 65 до 110 см). Цей показник вимірює ступінь виснаження м'язів. А його значення < 115 мм вказує на гостру тяжку мальнутрицію та значний ризик смерті.

2. Індекс маси до зросту (W/H) оцінює ступінь втрати ваги шляхом порівняння ваги дитини з повноцінними дітьми такого ж зросту. Тяжка форма недоїдання визначається як індекс W/H < –3 Z з посиланням на нові стандарти ВООЗ щодо зростання дітей.

Лікування тяжкої гострої мальнутриції є багатокомпонентним та непростим клінічним завданням. Його загальні принципи включають такі обов'язкові компоненти:

- нутритивну терапію — застосування ентерального та парентерального харчування з розрахунку на належну масу тіла з поступовим початком і обережним нарощенням, аби запобігти рефідинг-синдрому;
- рутинне лікування виявлених захворювань;
- лікування ускладнень.

Відлучення від ШВЛ

Наостанок згадаємо про ще одну клінічну проблему у дітей, які евакуюються з прифронтових регіонів та довготривало лікуються у відділенні інтенсивної терапії, — відлучення від ШВЛ. Готовність до відлучення від ШВЛ варто оцінювати щоденно при перервах у седації та після стабілізації стану дитини. Сходинки відлучення та подальшої екстубації включають:

1) щоденну оцінку готовності до відлучення;

2) тест спонтанного дихання та спостереження за дитиною на предмет можливої невдачі відлучення;

3) екстубацію.

Важливими критеріями для оцінювання готовності до відлучення є:

1) регрес захворювання, через яке дитина потребувала ШВЛ;

2) здатність підтримувати оксигенацію та вентиляцію з низьким рівнем FiO_2 і позитивним тиском у кінці видиху (PEEP);

3) гемодинамічна стабільність;

4) прийнятний рівень притомності та наявність захисних рефлексів дихальних шляхів;

5) адекватні спонтанні дихальні зусилля;

6) рівень седації;

7) баланс рідини.

ВИСНОВКИ

Отже, досвід лікування дітей, які потребують проведення інтенсивної терапії після отриманих ушкоджень внаслідок війни, вказує на те, що такі пацієнти мають поєднання багатьох уже відомих клініцистам проблем, характерних як для тих пацієнтів, які довготривало лікуються у відділенні інтенсивної терапії, так і для пацієнтів з тяжкими травмами. Це, зокрема, гострий та хронічний біль, колонізація нозокоміальними мікроорганізмами та сепсис, труднощі з відлученням від ШВЛ, а також фонові порушення, як-от тяжкий нутритивний дефіцит і парез шлунково-кишкового тракту.

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

Список літератури знаходиться в редакції

НЕСПЕЦИФІЧНІ СИМПТОМИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: ВІД РОЗУМІННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДО НЕОБХІДНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Відомо, що дефіцит адеметіоніну, ендогенної амінокислоти, яка необхідна для нормальної життєдіяльності гепатоцитів, супроводжує хронічні захворювання печінки (ХЗП) незалежно від їх етіології. Оскільки адеметіонін не тільки впливає на відновлення структури та функції печінки, але й сприяє синтезу нейромедіаторів, які так важливі для мозку, його дефіцит призводить до появи таких неспецифічних симптомів ХЗП, як втома, пригнічений настрій тощо. І дослідження в цьому напрямку сприяють все більшому акцентуванню на цій неспецифічній симптоматиці, яка подекуди може бути навіть єдиним симптомом серйозних змін у печінці.

18–19 травня за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу http://www.mif-ua.com відбувся медичний форум «Роль первинної медичної допомоги в системі охорони здоров'я України», який був присвячений Всесвітньому дню сімейного лікаря. У рамках цього заходу відбувся сателітний симпозіум «Актуальні питання фармакотерапії в загальній практиці — сімейній медицині», під час якого розглядалися актуальні проблеми діагностики та лікування полінейропатій, лікування та профілактики синдрому діабетичної стопи, метаболічні дисфункції при неалкогольній жировій хворобі печінки, неспецифічні симптоми захворювань печінки тощо.

З доповіддю «Неспецифічні симптоми захворювань печінки: від розуміння патогенезу до необхідності комплексної терапії» виступила доктор медичних наук, професор Дніпровського державного медичного університету Філіппова Олександра Юріївна.

Захворювання печінки є глобальною медико-соціальною проблемою, яка пов'язана зі значною поширеністю цієї патології серед дорослого та дитячого населення. Згідно зі статистикою ВООЗ, 30 % населення планети мають ХЗП. У нашій країні також маємо справу з подібною негативною тенденцією, адже за останнє десятиліття захворюваність на хронічні гепатити в Україні зросла на 77 %. ВООЗ прогнозує, що протягом наступних 10–20 років смертність від захворювань печінки зросте в 2 рази.

Хвороби печінки становлять проблему, що вимагає мультидисциплінарного підходу в підборі оптимальної стратегії і тактики лікування пацієнтів, а саме залучення не тільки фахівців з гастроентерології, але й лікарів різних спеціальностей — ендокринологів, кардіологів, терапевтів, хірургів тощо. Складність проблеми передусім полягає у відсутності своєчасної діагностики ХЗП через наявність неспецифічної симптоматики.

Серед хвороб печінки, що проявляються неспецифічною симптоматикою, варто відзначити: неалкогольний стеатогепатит, алкогольну хворобу печінки, холестатичні та метаболічні захворювання печінки, вірусні гепатити, автоімунні захворювання печінки, хронічний гепатит, компенсований цироз. При усіх цих захворюваннях спостерігається прогресуюче руйнування нормальних функцій печінки, зазвичай пов'язаних з фібротичною регенерацією її тканин.

Нині неспецифічні симптоми при ХЗП привертають усе більше уваги, і це не випадково, тому як підступністю захворювань печінки є повна відсутність або слабка вираженість клінічних проявів. Незначні зміни лабораторних показників при ХЗП можуть мати неспецифічний характер та не вказувати на печінкову патологію, а виявлятися в контексті інших захворювань. Крім того, за кожним неспецифічним симптомом може стояти хронічне печінкове пошкодження — процес, при якому відбувається щоденний розпад печінкових клітин. Хронічне пошкодження призводить до виникнення та прогресування фіброзу печінки, який сприяє розвитку цирозу.

Неспецифічні симптоми у пацієнтів із захворюваннями печінки зазвичай представлені втомою, зміною настрою, когнітивними порушеннями («мозковий туман»). Втома проявляється зниженням рухової активності та тяжкістю в кінцівках; зміни настрою — підвищеною тривожністю, депресією й порушеннями сну; когнітивні порушення — втратою мотивації та соціальною ізоляцією.

Гепатогенна втома — це складний симптом, який містить цілу низку скарг: нездужання, швидку втому, летаргію, виснаженість, відсутність мотивації, втрату соціальних інтересів. За окремими даними, гепатогенна втома або слабкість виявляється у 70 % пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, у 75 % — з алкогольною хворобою печінки, у 40 % — з лікарськими ураженнями печінки. Цей симптом погіршує якість життя та повсякденну діяльність при захворюваннях печінки, негативно впливає на фізичну активність (73 %), сімейне життя (57 %) та роботу (30 %).

Гепатогенна втома часто не отримує належної уваги через викликані труднощі визначення та лікування, але при цьому може бути єдиним симптомом патології печінки, хоч і неспецифічним. Найбільш часто з втомою асоціюється холестатична хвороба печінки, яка спричинена первинним біліарним цирозом і первинним склерозуючим холангітом. При внутрішньопечінковому холестазі (ВПХ) вона спостерігається у 65–85 % пацієнтів. Втома при ВПХ вважається найгіршим симптомом приблизно у 50 % хворих, а інвалідність при цьому захворюванні становить близько 25 %.

При ХЗП, залежно від походження, втома може бути центральною або периферичною. Центральна втома опосередковується центральною нервовою системою та характеризується відмовою передавати рухові імпульси або виконувати довільні дії, неспроможністю або обмеженою здатністю виконувати завдання, які пов'язані з увагою. Унаслідок периферичної втоми відбувається скорочення можливостей для прояву м'язової сили після тренування та підтримання максимальної сили через фізичні обмеження, спричинені м'язовим дискомфортом.

Варто зауважити, що побутова втома відрізняється від патологічної. При побутовій втомі тяжка соматична патологія відсутня, можливе зниження мотивації або інтересу до звичайної діяльності та зникнення її після нічного сну або нетривалого відпочинку, після зменшення фізичних чи психоемоційних навантажень. Побутова втома нетривала та не прогресує з часом. На відміну від неї патологічна втома супроводжується порушенням пам'яті або концентрації уваги, неспроможністю виконувати звичну роботу протягом ≥ 6 місяців, головним болем, болем у м'язах, порушенням сну, який до того ж не приносить відчуття відновлення (свіжості, бадьорості), наявністю хронічної соматичної патології. Гепатогенна втома посилюється аж до стану знемоги після значного фізичного або розумового зусилля, яке триває понад 24 години.

Основними патогенетичними механізмами розвитку гепатогенної втоми є:

- метаболічні порушення, а саме: інсулінорезистентність, ожиріння, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія;
- вегетативна дисфункція — зниження парасимпатичної і підвищення симпатичної активності, порушення моторики органів травлення, сечовипускання, запаморочення;
- підвищення рівня цитокінів — IL-1, IL-6, інтерферону;
- порушення процесів нейротрансмісії (денна сонливість, підвищена тривожність, депресія);
- зміна рівнів гормонів та нейромедіаторів — кортизолу, АКТГ, кортикотропних гормонів, тироксину, серотоніну, норадреналіну, адреналіну, дофаміну;
- мітохондріальна дисфункція — гіперпродукція та окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях, утворення вільних радикалів, окиснювальний стрес, клітинний енергодефіцит.

Гепатогенна втома може не корелювати з тяжкістю основної патології та ступенем пошкодження печінки. Вона не асоціюється з біохімічними та гістологічними показниками тяжкості ушкодження печінки (за даними шкали FIS) і з інсулінорезистентністю.

Діагностичні критерії патологічної втоми мають спостерігатися щодня (або майже щодня) впродовж 2 тижнів за останній місяць. До обов'язкових симптомів відносяться: значуща втома, зниження енергії, підвищена потреба у відпочинку, непропорційна рівню активності. До додаткових симптомів (мають бути наявні мінімум 5) — відчуття тяжкості в кінцівках на тлі генералізованої слабкості, зниження концентрації та уваги, зниження мотивації або зацікавленості в звичайній діяльності, безсоння або гіперсомнія. При гепатогенній втомі сон не дає відчуття відпочинку і відновлення енергійності, є потреба в подоланні бездіяльності, виражена емоційна реактивність на відчуття втоми, наявність проблем із короткостроковою пам'яттю, хворобливий стан після напруження протягом декількох годин, після навантаження.

Для ефективного виявлення рівня втоми, оцінки наявності або відсутності симптомів використовуються опитувальники і шкали оцінки будь-якої слабкості/втоми:

1. Шкалами для оцінки наявності/відсутності симптомів втоми є Fatigue Assessment Scale (FAS), Checklist Individual Strength (CIS).
2. Шкали суб'єктивної оцінки втоми — Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), порядкові 3–6-бальні шкали інтенсивності симптому.
3. Опитувальники, спрямовані на оцінку якості життя і суб'єктивних симптомів: HRQoL, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), PBC-27 і PBC-40.

Специфічне лікування втоми включає нефармакологічні та фармакологічні підходи. До нефармакологічних підходів відноситься: зниження маси тіла шляхом призначення дієти та фізичної активності; використання стимуляторів (кава), когнітивно-поведінкові втручання (комплекс методик, які застосовують для зміни поведінки), пом'якшення симптомів, які можливо коригувати (зменшення сонливості, депресивних симптомів), лікування причин, пов'язаних з психоемоційною сферою.

Фармакологічні підходи включають лікування основного захворювання та причин, які піддаються терапії (анемії, серцево-судинна патологія, гіпотиреозні стани); відновлення рівня ендогенного адеметіоніну; підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тіазолідиндіони); зниження концентрації ФНП-α (адеметіонін, пентоксифілін); гіпотензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II); вплив на ліпідний обмін (аторвастатин, розувастатин); терапія оксидативного стресу (препарати метаболічної дії з антиоксидантною активністю — вітамін Е, бетаїн, α-ліпоєва кислота, адеметіонін); відновлення мікробіоценозу кишечника (пробіотики, рифаксимін).

При неефективності раніше проведених консервативних заходів може проводитися хірургічне лікування ожиріння у пацієнтів з хронічними хворобами печінки. Це показано при недостатньому зниженні маси тіла, повторному наборі маси тіла після лікування, недостатній компенсації супутньої патології, ІМТ > 40 кг/м^2 (незалежно від наявності супутніх захворювань), ІМТ > 35 кг/м^2 і за наявності тяжких захворювань, на перебіг яких можна впливати шляхом зниження маси тіла (IIA).

Оскільки відомо, що відновлення рівня ендогенної амінокислоти адеметіоніну сприяє зменшенню проявів гепатогенної втоми, яка є одним із симптомів ВПХ, варто звернути увагу на оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал®, синтезований аналог ендогенної кислоти S-аденозил-L-метіоніну (SAMe), наявної у всіх живих клітинах організму. Найбільша кількість цієї амінокислоти знаходиться в місцях її утворення і споживання — печінці й головному мозку. Молекула SAMe забезпечує позитивний вплив на печінку, сприяючи відновленню її структури та функцій, а саме: антиоксидантної, дезінтоксикаційної та протизапальної. Пряма нейропротекторна дія адеметіоніну здійснюється шляхом активації процесів метилювання в головному мозку, стимуляції синтезу нейромедаторів та активації нейросинаптичної передачі. Таким чином, можна з упевненістю говорити про подвійний ефект адеметіоніну.

Як донор метильних груп, SAMe бере участь у понад 100 біохімічних реакціях в організмі ссавців. S-аденозил-L-метіонін здійснює:

- синтез фосфатидилхоліну, завдяки чому відновлюється структура мембран гепатоцитів;
- синтез глутатіону, що забезпечує антиоксидантну і дезінтоксикаційну дію;
- синтез таурину, що сприяє виведенню токсичних жовчних кислот;
- синтез нейромедіаторів, що знижують симптоми втоми.

Також адеметіонін чинить холеретичну, холекінетичну, регенеруючу дію та сприяє прояву антидепресивного ефекту.

Адеметіонін впливає на основні патогенетичні механізми гепатогенної втоми, яка є одним із симптомів ВПХ, а саме на метаболічні зміни, вегетативну дисфункцію, змінює рівні цитокінів, відновлює процеси нейротрансмісії, впливає на рівень серотоніну, дофаміну та деяких інших важливих нейромедіаторів, зменшує оксидативний стрес та явища мітохондріальної дисфункції.

Адеметіонін (Гептрал®) характеризується високим рівнем терапевтичної активності завдяки швидкому включенню в біохімічні реакції та метаболічні процеси в організмі. Ін'єкційна форма препарату може вводитися двома шляхами — внутрішньовенним зі 100% біодоступністю та внутрішньом'язовим, при цьому абсорбція діючої речовини досягає 96 %. При пероральному прийомі всмоктування діючої речовини відбувається в тонкій кишці, адже таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою. Далі адеметіонін метаболізується та починає діяти вже при першому проходженні через печінку.

Слід підкреслити, що використання на початковому етапі ін'єкційної форми, а потім таблетованої, так званої степ-терапії, дозволяє швидко досягти необхідної концентрації адеметіоніну в організмі. Степ-терапія полягає у застосуванні внутрішньовенного введення 1000 мг/добу (2 флакони) препарату Гептрал® щоденно протягом 14 днів з подальшим переходом на таблетки по 500 мг 2–3 рази на добу протягом 1–2 місяців, за необхідності лікування можна продовжити.

Оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал® характеризується доведеною ефективністю, вивченню якої на сьогодні присвячено вже понад 200 рандомізованих клінічних досліджень, 5 кокранівських оглядів і 14 метааналізів. Клінічні дослідження продемонстрували, що адеметіонін знижує підвищені значення печінкових проб (АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін) і зменшує прояви гепатогенної втоми при ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки у дорослих. При цьому клінічний ефект стає очевидним починаючи з 7-го дня терапії.

Усе викладене вище спонукає до логічних висновків:

- ХЗП можуть перебігати безсимптомно або мати малосимптомний перебіг з наявністю неспецифічної симптоматики;
- втома при ХЗП привертає усе більше уваги як поширений неспецифічний симптом, який значно знижує якість життя пацієнтів;
- Гептрал® — препарат адеметіоніну з подвійною дією на печінку та головний мозок: швидко і надовго знижує рівень печінкових проб і усуває гепатогенну втому при ВПХ, що уповільнює прогресування ХЗП;
- прийом або призначення амінокислоти адеметіоніну сприяє зменшенню вираженості втоми незалежно від етіології ураження печінки, що було підтверджено результатами досліджень з високим рівнем доказовості.

Підготувала Тетяна Чистик

Промо-номер UKR2281188

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних представників

ОСОБЛИВОСТІ СТРАТЕГІЇ ПОЕТАПНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

ЧЕРНІЙ В.І., член-кореспондент НАМНУ, професор[1]

НЕРЯНОВ К.Ю., к.м.н., доцент, директор КНП «Міська лікарня № 9» ЗМР[3]

СЕРЕДА Д.А., лікар-нейрохірург вищої категорії [2, 3]

БЄЛЕНІЧЕВ І.Ф., професор[2, 4]

КУЧЕРЕНКО Л.І., професор[2, 4]

[1] ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна
[2] Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна
[3] КНП «9-та міська клінічна лікарня» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна
[4] ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

За даними ВООЗ, у світі щорічно трапляються черепно-мозкові травми (ЧМТ) більше ніж у 10 млн населення, з них 250–300 тис. постраждалих вмирають. У Європі ЧМТ є основною причиною смерті хворих віком до 35 років. Останнім часом частота ЧМТ в Україні в різних регіонах становила від 2,3 до 6 %, у середньому 4–4,2 %, тобто виникала у 200 тис. потерпілих протягом року.

Кожні 10–15 років частота ЧМТ зростає практично вдвічі (1–4). ЧМТ має високу і неухильно зростаючу поширеність і найчастіше зустрічається в осіб молодого і середнього віку (20–50 років), тобто в найбільш працездатній групі населення. У великих промислових регіонах країни травматизм останніми роками набуває характеру епідемії.

Згідно з міжнародними епідеміологічними дослідженнями, щороку у світі від інсульту помирають 4,7 млн осіб. За даними літератури [5–8], частка летальних наслідків при крововиливах у мозок становить від 52 до 82 %, при субарахноїдальних крововиливах — від 32 до 64 %. Інсульт є основною причиною інвалідизації населення, тільки 20 % хворих, які вижили, повертаються до роботи [9–11].

Усе вищевикладене, а також різноманітність клінічних проявів і тяжкості перебігу ЧМТ обумовлюють необхідність розробки науково обґрунтованих підходів до патогенетичного лікування ЧМТ на основі поглибленого вивчення різних аспектів її патогенезу [9–14]. Актуальність проблеми лікування ЧМТ і її наслідків пов'язана зі значними економічними втратами, що доповнюються стійкою інвалідизацією 10–12 % постраждалих.

У патогенезі ЧМТ важливу роль відіграють вторинні пошкодження тканини головного мозку, центральне місце серед яких посідають нейрогіпоксія та церебральна ішемія, унаслідок чого формуються порушення енергетичного метаболізму, вуглеводного обміну, відбувається гіперактивація вільнорадикальних процесів, що ініціюють процеси переокиснення [1–4]. Вивчення особливостей перебігу патофізіологічних процесів цереброваскулярних розладів (як гострих, так і хронічних) і травматичного пошкодження мозку свідчить, що в основі поширення порушень цілісності клітин і руйнування тканин при різних формах внутрішньочерепних гематом лежать механізми апоптозу або некрозу [5]. Сучасна медицина має великий асортимент лікарських засобів для лікування ЧМТ і запобігання її наслідкам, але далеко не всі препарати відповідають сучасним вимогам. Тому пошук і розробка нових високоефективних і безпечних засобів фармакологічного захисту мозку, що відзначаються політропністю фармакодинамічних ефектів, спрямованих на одночасну корекцію різних ланок патогенезу ЧМТ, є одним із пріоритетних напрямків розвитку фундаментальної та клінічної медицини.

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ МОЗКУ

Останніми роками XX століття відбулася еволюція уявлень про механізм пошкодження тканини мозку при гостро виникаючій ішемії, що радикально змінило погляди на лікування гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [1–3, 17–30]. Тривалий час вважалося, що основним фактором, що ушкоджує, при церебральній ішемії будь-якого генезу є недостатнє постачання мозкової тканини енергетичними субстратами — киснем і глюкозою. Однак дані, отримані в 70-х роках минулого століття, показали, що ішемія (аноксія-гіпоксія) виступає тільки в ролі пускового фактора, що пошкоджує [27, 28]. Сучасна концепція патогенезу гострої ішемії мозку розглядає зміни його функції, пов'язані з редукцією мозкового кровотоку, реперфузією та формуванням зони ішемічної півтіні [28, 35].

У середині 80-х років було відкрито Ca^{2+}-індуковану ексайтотоксичність і розроблено теорію ексайтотоксичної смерті нейронів. Було встановлено, що зниження енергетичного потенціалу нервової тканини є тригерним механізмом, що зумовлює постаноксичні порушення метаболізму, іонного гомеостазу та активацію трьох основних механізмів аноксичного пошкодження клітин мозку: вільнорадикального, кальційзалежного і фосфоліпазного [28].

Аналіз динаміки патогенетичних механізмів, що запускаються гострою ішемією мозку, встановив їхню чітку часову послідовність. Протягом перших 3 годин із моменту ГПМК в ішемізованій тканині максимально вираженим є енергетичний дефіцит; через 3–6 годин розвиваються глутаматна ексайтотоксичність, порушення кальцієвого гомеостазу і лактат-ацидоз, що вщухають до кінця першої доби. Віддалені наслідки ішемії, такі як оксидантний стрес і локальне запалення, починають проявлятися через 2–3 години, досягають максимуму через 12–36 годин, а на 2-гу — 3-тю добу починається апоптоз. Ці процеси зберігаються тривало, протягом декількох місяців, сприяючи в постінсультному періоді прогресуванню процесів атерогенезу й дифузного пошкодження тканини головного мозку, у тому числі енцефалопатії [32–35].

Встановлено, що ступінь ушкоджуючої дії ішемії визначається насамперед глибиною та тривалістю зниження мозкового кровотоку. Було сформульовано положення про критичний поріг мозкового кровотоку, коли припиняється метаболізм. Ділянка мозку з найбільш вираженою олігемією (менше за 10–15 мл/100 г/хв) протягом 6–8 хвилин стає необоротно пошкодженою. Це серцевина, або ядерна зона ішемії. Протягом кількох годин центральний точковий інфаркт є оточеним ішемізованою, але живою тканиною — зоною ішемічної півтіні, або пенумбри, у якій збережено енергетичний метаболізм на рівні підтримки функції клітини й розвиваються лише функціональні, але не структурні зміни. Ділянка ішемічної півтіні може бути трансформована в здорову тканину мозку і є головною мішенню терапії інсульту в перші години і дні захворювання [27, 28].

Патологічні зміни, що відбуваються при ішемії, називають ішемічним каскадом, сутність якого зводиться до наступного: зниження доставки O_2 і глюкози викликає негайне розщеплення аденозинтрифосфату (АТФ) для покриття потреб клітин в енергії (триває 2–4 хвилини після повної ішемії). Далі використовується фосфокреатинін, рівень якого в мозку в 3 рази вищий за АТФ, для процесів ресинтезу АТФ з аденозиндифосфатів (АДФ). Розвивається зниження внутрішньоклітинного pH і перехід на анаеробний гліколіз, що веде до підвищення вмісту молочної кислоти, перетворення за допомогою лактату тривалентного заліза на двовалентне. Саме це сприяє утворенню вільних радикалів та окисненню ліпідів клітинних мембран [28, 38, 39].

Важливим моментом каскаду є підвищення рівня нейротрансмітерів — збуджуючих амінокислот глутамату й аспартату. Аспартат впливає тільки на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори, які локалізовані в корі й гіпокампі. Глутамат активує три типи рецепторів: NMDA-рецептори, локалізовані в корі й таламусі, AMPA-рецептори, або рецептори до квізквалату, рецептори каїнату, що локалізовані в стріатумі гіпокампа. Активація NMDA-рецепторів сприяє входженню в клітину Na^+, Cl^-, Ca^{2+} і H_2O. Активація AMPA-рецепторів і рецепторів каїнату сприяє входженню в клітину Na^+. Отже, зростання позаклітинної концентрації глутамату веде до загибелі клітин двома шляхами. Перший шлях — при активації глутаматом NMDA-рецепторів розвивається негайна нейротоксичність: при входженні в клітину Na^+, Cl^- і H_2O виникає клітинний набряк, лізис мембран і клітинна смерть [27, 28]. Другий шлях — у період від 24 до 72 годин після ішемії формується відстрочена нейротоксичність — активація NMDA-рецепторів сприяє входу в клітину іонів Ca^{2+}, у результаті активуються фосфоліпази, протеази, вільні жирні кислоти, утворюються арахідонова кислота й вільні радикали, що веде до окиснення ліпідів і клітинної смерті.

Взагалі підвищене надходження іонів Ca^{2+} у клітину — це рання й центральна подія ішемічного каскаду. Підвищений рівень внутрішньоклітинного кальцію активує фосфоліпази, призводить до гідролізу мембранних фосфоліпідів і вивільнення жирних кислот, що спричиняє руйнування мітохондріальних і клітинних мембран. У підсумку набряк клітин, порушення проникності гемато-енцефалічного бар'єра (ГЕБ) формують запалення [40, 41].

Сьогодні достатньо досліджена роль судинного ендотелію в патогенезі церебральної ішемії. Розвиток набряку мозку і постаноксичних ушкоджень ГЕБ значною мірою ініційований біологічно активними речовинами самої судинної стінки. Ішемізовані ендотеліальні клітини експресують і виділяють біологічно активні запальні цитокіни й хемокіни, адгезивні молекули й лейкоцитарні хемоатрактанти в зоні ГЕБ, стимулюють мобілізацію клітин крові та їх інфільтрацію в мозок. Пошкоджені мембрани клітин, точніше арахідонова кислота в місці деструкції нейроцитів, зсувають pH середовища в кислу сторону. Універсальні фагоцити — нейтрофіли мають властивість неспецифічного хемотаксису в бік кислої pH, тобто до місця ушкодження. Присутність у вогнищі пошкодження базофілів ускладнює ситуацію, збільшуючи проникність ГЕБ шляхом виділення гістаміну й гепарину при дегрануляції [28, 42, 43].

Ланцюг запальних реакцій триває протягом кількох днів навіть після відновлення перфузії тканин. Механізм лейкоцитарної міграції, дисфункції ГЕБ і посилення запального процесу посилюється тим, що нейрони, астроцити й ендотеліальні клітини продукують протеїнази, які також неспецифічно пошкоджують гематоенцефалічний бар'єр. А нейтрофіли, що проникли в мозкову тканину, виробляють ще більше прозапальних цитокінів, у тому числі досить агресивний фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), який вважається одним з ключових ферментів, що відповідають за запальну реакцію в центральній нервовій системі (ЦНС). Індукція ЦОГ-2 може відбуватися не тільки в нейронах, але й у макрофагах, астроцитах, ендотеліальних клітинах, що також призводить до пошкодження ГЕБ [28, 32].

Отже, набряк головного мозку виникає вже через кілька хвилин після розвитку локальної ішемії внаслідок пошкодження клітинних мембран і накопичення води в клітинах (цитотоксичний набряк), а також через пошкодження ГЕБ і потрапляння плазми в позаклітинний простір мозку (вазогенний набряк). Вираженість набряку мозку перебуває в прямій залежності від розмірів інфаркту мозку [5, 27].

РЕАЛІЗАЦІЯ МЕХАНІЗМІВ КЛІТИННОЇ ЗАГИБЕЛІ НЕЙРОНІВ — НЕКРОЗУ Й АПОПТОЗУ

Встановлено, що в постгіпоксичному періоді реалізуються два механізми клітинної загибелі, які відзначаються специфічними морфологічними характеристиками, — некроз і апоптоз. Однак сьогодні встановлено, що список механізмів клітинної смерті не є повним [1–5, 27, 28].

Послідовність патологічних подій при некрозі завжди подібна: осмоліз, спричинений клітинним набряком, призводить до пасивної смерті ушкодженої клітини. Одним із вторинних ефектів некрозу є запалення, яке викликається клітинним вмістом, що вивільняється, і супроводжується виробленням цитокінів. Як правило, некроз розвивається під дією екстремальної гіпоксії, коли не встигають вмикатися адаптаційні механізми [28].

Апоптоз, запрограмована клітинна загибель, є біологічно найбільш збереженою формою смерті клітини, вона використовується організмом для контролю кількості, якості клітин і підтримки функціонування органів у процесі розвитку [27, 35].

Співвідношення цих типів загибелі нейронів за обсягом пошкоджених клітин залежить від ступеня й тривалості гіпоксії [28]. У низці випадків зазначено, що загибель нейронів іноді має риси і некрозу, і апоптозу. Основними елементами подібності між двома варіантами смерті нервових клітин є оксидативний стрес, підвищений вміст вільних іонів кальцію в цитоплазмі, активація протеаз. Явища розривів мембран нейронів, фрагментації їх ДНК, що характеризують відповідно некроз і апоптоз, описувалися іноді в тих самих уражених клітинах [27].

У той же час апоптоз і некроз мають чіткі відмінності. Насамперед апоптоз, енергозалежний процес, на відміну від некрозу, потребує АТФ. Також значущою відмінністю є часовий аспект: апоптоз, на відміну від некрозу, триває довше. І головне: клітинна загибель шляхом апоптозу дозволяє не пошкоджувати сусідні клітини й міжклітинний простір. Нейрон гине практично локально, з цілковитим збереженням навколоклітинного простору, і утилізує свої органели до молекулярних складових — амінокислот, CO_2, H_2O. У зв'язку з цим спосіб активно спрямувати пошкоджені клітини на шлях апоптозу, а не некротичної загибелі є предметом пошуку багатьох дослідників, і механізми індукції нейронального апоптозу в умовах гострої церебральної ішемії інтенсивно вивчаються [1–5, 28].

У розвитку процесу апоптозу беруть участь безліч сигнальних молекул, багато з яких регулюють інші важливі функції організму. До найбільш вивчених факторів, здатних запускати в нейроні програму апоптозу, належить оксид азоту (NO) — одна з ключових сигнальних молекул, що регулюють функції серцево-судинної, нервової та імунної систем організму [28]. Концентрація NO починає збільшуватися з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1-шу — 3-тю добу. У початковому періоді ішемії превалює експресія конститутивної кальційзалежної NO-синтази (NOS), обумовленої трансмітерним автокоїдозом. На цьому етапі NO бере участь у непрямих механізмах загибелі нейрона — активації фосфоліпаз, посиленні утворення гідроксилрадикала, модуляції активності NMDA-рецепторів. Починаючи з 7–14-ї доби при глобальній ішемії та з 1–3-ї доби при фокальній ішемії, тобто у відстроченому постішемічному періоді, реєструється гіперпродукція NO за участю індуцибельної NOS активованої глії, макрофагів і нейтрофілів [5, 21]. У численних роботах було показано безпосередню участь NO у процесі деструкції нейрона при ішемії при призначенні тваринам з гострими порушеннями мозкового кровообігу селективних інгібіторів нейрональної та індуцибельної ізоформ NOS, а також у дослідах на тваринах з дефіцитом гена, що кодує iNOS. Отримано дані про зростання концентрації NO у мозку тварин як з фокальною, так і з глобальною ішемією [5, 15, 17]. Концентрація NO починає зростати з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1-шу — 3-тю добу. Вимірювання активності NOS показало різке підвищення активності цього ферменту як у вогнищі ішемії, так і в пенумбрі, однак без урахування належності до певного типу NOS. Участь NO в ушкодженні й загибелі нейрона має свою специфіку і визначається ізоформами NOS, а також видом і стадією розвитку інсульту. У початковому періоді ішемії превалює експресія конституційної кальційзалежної NOS, обумовленої трансмітерним автокоїдозом. Продукція NO на цьому етапі не є фактором, який безпосередньо визначає загибель нейрона.

Відстрочений характер експресії індуцибельної NOS пов'язаний з більш пізніми термінами появи активованої астро- і макроглії і клітин запалення. При фокальній ішемії вищезазначені клітини — продуценти NO знаходяться в пенумбрі, а при глобальній ішемії — в найбільш чутливих до дефіциту кисню структурах.

Крім NO-синтаз, джерелом NO в організмі теплокровних є нітрат-/нітритредуктази, здатні відновлювати нітрати й нітрити. Нітроредуктазну активність мають гліоцити й тимоцити. Відомо, що NO і його деривати можуть викликати перекисне окиснення фосфоліпідів. Під дією цитотоксичних дериватів NO і гідроксилрадикала відбувається відкриття мітохондріальних пор з експресією та виходом у цитозоль проапоптичних білків. Є дані про те, що NO прямо активує відкриття гігантської пори мітохондрії, що призводить до виходу цитохрому С і запуску каспазного каскаду. Відкриття пор перетворює мітохондрії з «електростанцій» на «топку» субстратів окиснення без утворення АТФ [28].

При цьому важливо підкреслити роль мікроглії, яка у великій кількості синтезує простаноїди, що утворюються з арахідонової кислоти циклооксигеназним шляхом, і NO, який синтезується з аргініну за допомогою індуцибельної NOS. Баланс між простаноїдами і рівнем NO може визначати напрямок мікрогліальної реакції нейропротекторним або нейротоксичним шляхом [5, 28]. Співвідношення NO і тіол-дисульфідної системи є фактором, що визначає подальшу долю нейрона в умовах ішемії, а саме тип його загибелі. В умовах ішемічних ушкоджень головного мозку в ранні терміни розвивається нітрозуючий стрес, що призводить до нітрозування тіолів, змінюючи тіол-дисульфідну рівновагу білків мітохондріальної пори. На цій стадії мітохондріальна NOS відіграє захисну роль, регулюючи клітинну загибель, переключаючи її на більш вигідний тип — апоптоз. Далі розвиваються оксидативний і карбонільний стрес, які суттєво зміщують тіол-дисульфідну рівновагу в бік окиснених тіолів, розвивається стійка мітохондріальна дисфункція з дефіцитом енергетичних запасів клітини, розвитком автокоїдозу, зміною відповіді геному, і, як наслідок, клітина гине за типом некрозу [27]. Нейроапоптоз розвивається як каскадний процес, що супроводжується активацією специфічних про- або антиапоптичних білків, а також особливих протеолітичних ферментів — каспаз. Існують переконливі докази того, що центральна роль у продукції активних форм кисню і в подальшому розвитку апоптозу належить мітохондріям, зміні проникності їх мембран у результаті формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціації руйнування мітохондрій — мітоптозу [1, 28]. Мітоптоз — поліморфологічна форма загибелі мітохондрій, що може спричинити смерть усієї клітини шляхом апоптозу (внутрішній шлях за рахунок масованого вивільнення мітохондріальних субстратів). Цей механізм запускається при формуванні дисфункції мітохондрій. Існує узагальнене поняття «мітохондріальна дисфункція». Це типовий патологічний процес, який не має етіологічної та нозологічної специфічності. Розвиток мітохондріальної дисфункції призводить до порушення зворотного захоплення медіаторів (катехоламінів, дофаміну, серотоніну), іонного транспорту, генерації та проведення імпульсу, синтезу білка *de novo*, процесів трансляції та транскрипції; активізуються «паразитарні» енергопродукуючі реакції, що призводить до суттєвого зменшення енергетичних запасів нейрональної клітини. Відкриття пор відбувається за рахунок окиснення тіольних груп цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. У точних біохімічних дослідженнях було встановлено, що порушення кисневого режиму тканин, гіперпродукція ексайтотоксичних амінокислот, зниження «нормальної» акумуляції Ca^{2+} мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК підсилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій. У цьому контексті суттєвою є роль одного з нейротрофічних факторів — фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α), з яким пов'язане відкриття пор у мітохондріях, подальше порушення їх мембран і розвиток мітоптозу. Мітохондріальна пора є каналом, що проходить через обидві мітохондріальні мембрани і складається з трьох білків: транслокатора аденінових нуклеотидів, потенціалзалежного аніонного каналу (порину) і бензодіазепінового рецептора. Це призводить до зниження мембранного потенціалу та набухання матриксу, цілісність зовнішньої мембрани неминуче порушується, і з міжмембранного простору до цитоплазми виходять білки апоптозу. Їх кілька: фактор, що індукує апоптоз (Apoptosis-inducing factor), вторинний мітохондріальний активатор каспаз (Second mitochondria-derived activator of caspases — Smac) і деякі прокаспази. Фактор, що індукує апоптоз, прямує прямо в ядро, де викликає деградацію ДНК. Поряд зі специфічними апоптозними білками з мітохондрії через відкриту пору виходить цитохром С, який у нормі служить кінцевою ланкою електронтранспортного ланцюга. У цитоплазмі цей білок зв'язується з білком Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor-1 — фактор 1, що активує протеазу) і формує апоптосомний комплекс. Він за допомогою Smac і ще одного фактора (Omi/HtrA2) активує прокаспазу-9, яка, ставши каспазою-9, перетворює два інші проферменти на каспази-3 і -7; а вони вже розщеплюють структурні білки, призводячи до появи біохімічних і морфологічних ознак апоптозу. Вважається, що мітоптоз — це механізм утилізації мітохондрій, у яких продукція активних форм кисню перевищила фізіологічний рівень. Вважається, що цей механізм загибелі клітин є оригінальним при серцево-судинній патології, особливо ішемічного характеру [1, 3, 27, 28].

У даний час серед механізмів програмованої загибелі нейронів, особливо при ЧМТ та ГІ, виділяють фероптоз. Фероптоз — нещодавно описана форма запрограмованої загибелі клітин, що здійснюється за допомогою Fe-залежної генерації активних форм кисню під контролем глутатіонпероксидази і може бути інгібована хелаторами заліза і ліпофільними антиоксидантами. Цей вид загибелі був відкритий і описаний у 2016 році. Показано, що його індукторами можуть бути так звані малі молекули — ерастин, RSL3, FIN56. Один з розкритих молекулярних механізмів пов'язаний з тим, що при впливі ерастину інгібується робота цистеїн-глутаматного антипортера, який обмінює позаклітинний L-цистеїн на внутрішньоклітинний L-глутамат. Унаслідок цього кількість внутрішньоклітинного цистеїну різко знижується, це викликає дефіцит глутатіону, що синтезується з цистеїну. Виснаження запасу глутатіону призводить до загибелі клітини, що було показано в тому числі при експериментальному нокауті гена глутатіонпероксидази [28]. Морфологічно для фероптозу типовим є зменшення числа мітохондрій у клітині, ущільнення й руйнування їх крист і розрив зовнішньої мембрани. Очевидно, значення цієї форми також

пов'язане з канцерогенезом, обумовленим порушенням роботи p53. Також показана індукція фероптозу при амінокислотному голодуванні з дефіцитом глутаміну і транспортного білка трансферину, зростанням концентрації заліза (II) і активацією реакцій Фентона і Габера — Вейсса.

Головна роль у загибелі нейронів зони ішемічної півтіні належить глутаматному каскаду й оксидативному стресу. При цьому одним з етапів є зміна характеру експресії генів — індукторів апоптозу і генів — інгібіторів апоптозу, порушення окисно-відновних процесів за рахунок блокади мітохондріального комплексу. Важливу роль у цьому відіграють так звані ранні гени сімейств c-fos [1, 3, 27, 28].

Так, в умовах гіперпродукції активних форм кисню нейрохімічними й біоенергетичними системами головного мозку в умовах ішемії головного мозку, а також при інших нейродеструктивних процесах відбувається активація експресії чутливих генів, багато з яких необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів окиснювального стресу [3, 20]. Експериментальними роботами останнього десятиліття показано значну роль зміни характеру експресії генів раннього реагування c-fos у розвитку апоптозу нейрональних клітин при нейродеструктивних захворюваннях. Білок c-fos бере участь безпосередньо в процесі фрагментації ДНК та ініціюванні процесів апоптичної загибелі клітини [1].

Однією з первинних реакцій геному у відповідь на стрес різного генезу є індукція білків теплового шоку — Heat shock proteins (HSP), які називають відповідно до їх молекулярних мас. HSPs виступають як внутрішньоклітинні шаперони, які підтримують протеостаз клітин у нормі та в різних стресових умовах (гіпертермія, гіпоксія, оксидативний стрес, радіація тощо). Відповідно до молекулярної ваги в кілодальтонах (кДа) сімейство шаперонів розподіляється на кілька груп: низькомолекулярні/малі (у тому числі HSP_{27} і HSP_{40}) HSP_{60}, HSP_{70}, HSP_{90} і HSP_{110}. Хоча загальне завдання цих білків, що полягає в збереженні життєдіяльності клітини так і залишається загальним, функції і тканиноспецифічність HSPs варіюють між групами у фізіологічних і стресових умовах [44].

Найбільший інтерес при ішемічному пошкодженні мозку викликає білок HSP_{70} як важливий компонент системи ендогенної нейропротекції, який у першу чергу виконує функцію внутрішньоклітинних шаперонів і забезпечує процеси фолдингу, холдингу й транспорту синтезованих білків, а також їх деградацію як в умовах нормоксії, так і при стрес-індукованій денатурації. Відомо, що до складу сімейства білків теплового шоку 70 входять індуцибельний/стресоподібний блок HSP_{72}/HSP_{70i}, конститутивний/фізіологічний білок HSP_{73}/HSC_{70}, конститутивний глюкозорегулюючий мітохондріальний білок GRP_{75}, конститутивний ендоплазматичний білок GRP_{73}, а також індуцибельна гемоксигеназа-1 (HO-1), яка бере участь у метаболізмі білірубіну [28, 44]. Конститутивна форма HSP_{70} присутня однаково в усіх субклітинних компартментах і бере участь у роботі систем життєзабезпечення клітин в умовах нормоксії. Навпаки, індуцибельна форма HSP_{70} з'являється в клітинах у відповідь на стрес, у тому числі при ішемічному інсульті [27, 28, 44].

У першу чергу HSP_{70} розглядається як білок-шаперон, що забезпечує потужний протеостаз клітин. Шаперонна функція HSP_{70} полягає у взаємодії з пошкодженими, денатурованими вперше синтезованими білками з наступним визначенням їх частки. Поява і накопичення в клітині пошкоджених білків збільшує експресію HSP_{70}. Після термічного пошкодження, яке викликає денатурацію всіх білків, концентрація HSP_{70} може становити до 20 % від усіх цитоплазматичних білків. Дія HSP_{70} призводить до формування термотолерантності — феномену адаптації до дії підвищених температур і збільшення температурного порогу чутливості за рахунок стабілізації білкових молекул за допомогою HSP_{70} при початковому, менш сильному нагріванні [1, 44]. Білки HSP_{70} необхідні для відновлення й виживання клітин у стресових умовах, їх кількість корелює з тяжкістю перебігу різних патологічних станів, таких як ішемія, запалення, автоімунні процеси, злоякісні пухлини, бактеріальні та вірусні інфекції, нейродегенеративні захворювання. Участь HSP_{70} у механізмах холдингу, фолдингу й рефолдингу неправильно зібраних білків, а також дезагрегації і елімінації денатурованих білків, що накопичуються в умовах стресу, забезпечує захист мембран органел, передусім мітохондрій, і самих клітин від пошкоджень [1, 3, 28, 44]. У відповіді на ішемію реєструється різке зростання рівня HSP_{70}, при цьому його найбільша концентрація спостерігається в життєво важливих частинах клітин: ядерному, навколоядерному просторі, мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі, що свідчить про важливість шаперону-70 у захисті від загибелі. У міру відновлення роботи ядерних прерибосом концентрація HSP_{70} зменшується в ядрі й підвищується в цитоплазмі клітин. Отже, рівень HSP_{70} може розглядатися як маркер клітинного й тканинного пошкодження. Гіперпродукція в клітинах HSP70 інгібує розвиток автофагії як альтернативний, більш «радикальний» механізм клітинної відповіді на стрес [44].

Науковими роботами останніх років встановлена пряма цитопротекторна дія HSP_{70}, яка реалізується шляхом регулювання процесів апоптозу й некрозу клітин. HSP_{70} гальмує мітохондріальний і цитоплазматичний шлях апоптозу. Так, HSP_{70} пригнічує перехід прокаспази-9 в активну каспазу-9 і порушує формування апоптосоми в цитоплазмі клітин. На тлі гіперекспресії HSP_{70} підвищується рівень антиапоптичного білка Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), який перешкоджає виходу цитохрому з мітохондрій і транслокації фактора, що індукує апоптоз.

Активація мікрогліальних продуктів у ділянці пенумбри призводить до транзиторної активації генів, що кодують фактори транскрипції (у тому числі c-fos) у перші кілька хвилин від початку інсульту. Далі запускається друга хвиля експресії генів білків теплового шоку (HSP_{70} і HSP_{72}), що наростає протягом перших 1–2 годин захворювання і знижується в 1-й — 2-й дні [1, 27].

ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Дослідження останніх років істотно змінили уявлення про нейрон як нездатний до регенерації, що швидко й необоротно гине при впливі ішемії та гіпоксії. З'ясувалося, що загибель диференційованих нейронів при пошкодженні їх аксонів не така вже й неминуча [5, 27, 30].

По-перше, встановлено, що мозок містить стовбурові клітини, які самовідновлюються і з яких можуть формуватися попередники нейронів, астроцитів і олігодендроцитів, що здатні мігрувати, диференціюватися й інтегруватися в мозку [6]. По-друге, нейрони виявилися значно стійкішими до таких впливів, як ішемія та гіпоксія. Особливо якщо на тлі впливу здійснюється нейропротекція (гіпотермія, блокада ексайтотоксичних рецепторів). У цих умовах ушкодженню й загибелі нейронів протистоять процеси проліферації та репарації [7, 27].

Отже, у ранньому постгіпоксичному періоді некрозу піддаються лише найбільш чутливі й не захищені нейротрофічними факторами нейрони, інші піддаються апоптозу або функціонують завдяки активації систем репарації ДНК. Процеси репарації можуть бути посилені застосуванням нейротрофічних факторів, трансплантацією нейронів, використанням методів генної інженерії [8, 28, 44]. Досконалість організації ЦНС підтверджується наявністю захисних механізмів підтримки структурно-функціонального стану нейронів, до яких належать нейротрофічність, нейропротекція і нейропластичність. Нейротрофічність — природний процес, що полягає в проліферації, диференціації та виживанні нервових клітин. Нейропротекція, безперервна адаптація нейрона до нових функціональних умов, є сумою всіх механізмів, спрямованих проти ушкоджуючих факторів. Нейропластичність включає відновлення функцій після природних пошкоджень та інших порушень, викликаних будь-якими агентами. Ці три фундаментальні біологічні процеси не мають чітко виражених меж. Вони переплетені між собою і разом забезпечують збереження та регенерацію нервової тканини [28]. Однак ці захисні механізми можуть бути активовані як природними факторами, так і фармакологічно [5, 7, 8, 11]. Тому фармакологічна корекція, спрямована на обмеження нітрозуючого, оксидативного й карбонільного стресів, дозволяє знизити кількість деструктивно змінених клітин, а також переключити тип загибелі клітини з некрозу на апоптоз [28].

Так, наприклад, на відміну від ушкоджуючого ефекту надмірної та тривалої активації NMDA-рецепторів, їх фізіологічна стимуляція в синапсах сприяє виживанню нейронів, активуючи нейротрофічні й нейропластичні процеси [1, 27]. Глутамат відіграє важливу роль у процесах диференціювання і життєздатності нейронів, переважно через посилення вхідного струму Ca^{2+}, у той час як значне зниження активності NMDA-рецепторів *in vivo* призводить до поширеного апоптозу серед клітин, що розвиваються, посилює поточні нейродегенеративні процеси, тобто знижує можливість виживання клітин в умовах ішемії [28].

Встановлено, що нейрони, крім трансмітерів, можуть синтезувати нейротрофічні фактори й цитокіни, які антеградно й ретроградно транспортуються аксонами і впливають на синтез, вивільнення й ефективність дії трансмітерів. Нейротрофічні речовини змінюють функціональну активність нейронів, які мають рецептори для цих класів речовин [5, 28]. Відзначається функціональне злиття нейротрансмітерної, нейротрофічної та нейроімунної регуляції в єдину систему, де нейротрансмітери можуть діяти як трофічні речовини й імунорегулятори, і навпаки, нейротрофіни й цитокіни можуть або безпосередньо впливати на активність нейронів, або модулювати дію нейротрансмітерів. У результаті той самий сигнал може радикально змінювати характер дії залежно від низки додаткових впливів — пресинаптичних впливів, об'ємної передачі, паралельної дії нейротрофінів, цитокінів і нейрогормонів. Також встановлено, що астроцити через відповідні рецептори постійно отримують інформацію про стан нейронів, беруть участь у синтезі та інактивації нейротрансмітерів, синтезують нейротрофіни й цитокіни, захищають нервові клітини від загибелі [1, 3, 27].

Отже, сьогодні не викликає сумнівів необхідність розробки та початку з перших днів захворювання репаративної терапії, спрямованої на поліпшення пластичності здорової тканини, що оточує ділянку інфаркту мозку, активацію утворення полісинаптичних зв'язків, збільшення щільності рецепторів [27, 28].

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЄДНІСТЬ МЕХАНІЗМІВ ІШЕМІЧНОГО І ТРАВМАТИЧНОГО УШКОДЖЕННЯ МОЗКУ

Сучасні дані про патофізіологію мозкового інсульту й пошкодження мозку внаслідок черепно-мозкової травми свідчать про патогенетичну єдність механізмів клітинного пошкодження при будь-якій гострій церебральній недостатності, що обумовлено тканинною ішемією, яка обов'язково виникає [4–13].

Будь-які ушкодження головного мозку (вогнищеві або дифузні, транзиторні або постійні) клінічно проявляються цереброваскулярними розладами. І хоча інсульт і травматичне пошкодження мозку виникають унаслідок різних причин, в основі загибелі нервових клітин лежать однакові молекулярні й клітинні механізми [5, 7, 8, 11, 28]. Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ушкоджень і захворювань головного мозку виділяють дві групи чинників, які впливають на перебіг і прогноз при такій патології: первинне ураження і так звані вторинні ушкодження ішемічного характеру [28]. При ішемічному й травматичному пошкодженні головного мозку навколо вогнища ушкодження формується зона ішемічної півтіні — пенумбри. Ішемія у своєму розвитку має 2 стадії — біоенергетичної гіпоксії, або стадії оборотних змін, і метаболічної гіпоксії, або необоротних змін [28].

Однотипно розвивається реакція гліальних клітин на ушкоджуючий фактор (травму, ішемію, крововилив) з розвитком дисбалансу цитокінів, локальною запальною реакцією, що веде до пошкодження нейронів, ГЕБ і порушень мікроциркуляції [5].

Гіперактивність системи NMDA-рецепторів, оксидативний стрес, як і продукція прозапальних цитокінів гліальними клітинами, є основними патогенетичними чинниками формування набряку мозку й індукування процесів апоптозу нейронів [44].

Нейрозапалення — це процес, що розвивається як при травмах, так і при інсультах. При ЧМТ запалення є закономірним механізмом, особливо при відкритій ЧМТ [5, 28]. Розрізняють гостру й хронічну стадії запалення, з початковою інфільтрацією нейтрофілами та макрофагами, а пізніше — із залученням і інших типів клітин [27]. Роль цитокінів при ЧМТ складна, адже вони мають як негативний, так і позитивний ефект. Так, наприклад, TNF-α, що ускладнює швидку відповідь організму на запалення, пізніше бере участь у регенеративній фазі відновлення. Інтерлейкін-6 на ранніх стадіях ушкодження бере участь у захисті від запалення, а пізніше його гіперсинтез астроцитами призводить до загибелі нейронів і розвитку неврологічної симптоматики [5, 7]. Отже, будь-яка стратегія боротьби із запаленням у мозковій тканині має враховувати можливу двоїстість механізмів відповіді на ушкодження.

Церебральна ішемія також швидко призводить до розвитку запального процесу в головному мозку, а саме до інфільтрації мозкової тканини лімфоцитами і продукції цитокінів. Загибель нейронів відбувається переважно в зоні ураження. Як і при ЧМТ, спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів після ішемічного ушкодження [5].

Встановлено, що в результаті пошкодження головного мозку внаслідок ЧМТ, геморагічного інсульту (ГІ), ішемічного інсульту (ІІ) у всіх хворих, незалежно від

виду й результату мозкового пошкодження, у найгострішому періоді (1-ша — 10-та доба) формуються неспецифічні постагресивні синдроми зі стереотипним перебігом [1, 13, 14, 28]. Найбільш стійкими, клінічно й прогностично значущими в цьому періоді є синдром пристосувальної артеріальної гіпертензії, пристосувальної гіпернатріємії, запальний синдром, синдром гемостазіологічних порушень, гіперферментемія та гіперлактатемія, катаболічний синдром. Кількісні та якісні характеристики синдромів однотипні у хворих з ЧМТ, ГІ та ІІ і різняться тільки за наслідком і ступенем ушкодження мозку. Неспецифічні постагресивні синдроми у хворих з несприятливими наслідками ЧМТ, ГІ та ІІ мають ідентичні морфологічні еквіваленти, що виявляються при патолого-анатомічних дослідженнях, які можна порівняти за ступенем вираженості, поширеності, локалізації та частоти виникнення.

Постагресивні реакції зберігають адаптаційний потенціал до 5 діб (точка неповернення). Після цього терміну надмірна напруга компенсаторних механізмів призводить до їх виснаження. Оптимальна тривалість максимальної напруги компенсаторних реакцій у хворих на ЧМТ, ГІ та ІІ становить 3 доби. Саме в цей термін інтенсивна терапія має найбільшу ефективність.

Спільність патогенезу й танатогенезу, що обумовлена стереотипністю перебігу неспецифічних синдромів, дозволяє розглядати хворих на ЧМТ, ГІ та ІІ як єдину групу нейрореанімаційних хворих, що робить можливим і необхідним уніфікацію та стандартизацію лікувально-діагностичних і прогностичних підходів до ведення хворих з мозковими ураженнями в найгострішому періоді [1, 27, 28, 35].

Нами встановлено, що моделювання ЧМТ та ГІ у щурів супроводжується зміною характеру експресії білків casp3, NeuN (нейрональний ядерний антиген знижується при гіпоксії та травмі головного мозку) і GFAP (фібрилярний кислий білок, що є маркером пошкоджень гліальних клітин). Характер експресії залежить від тривалості ЧМТ і ГІ, а також від експериментальної терапії, що проводиться.

Експресія білків casp3 відображає посилення процесів клітинної загибелі в гіпокампі в ранньому періоді ЧМТ і ГІ, що документується його динамікою в контрольних групах дослідження — значне зростання експресії casp3 на ранніх термінах ЧМТ і ГІ (4-та доба) з поступовим зниженням на 7-му добу. Посилення процесів клітинної загибелі також підтверджується рівнем експресії NeuN (зниження на 4-ту і 7-му добу експериментальної ЧМТ і ГІ) у всіх групах спостереження. Посилення експресії GFAP (у 12 і 9 разів на 4-ту і 7-му добу) при ЧМТ і ГІ відображає процес активації астроцитів, що може мати як негативний, так і позитивний вплив на процеси відновлення, враховуючи наявність двох різних типів реактивних астроцитів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ УРАЖЕНОГО ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Для вивчення динамічних аспектів взаємозв'язку процесів, які відбуваються в мозку, використовують методи функціональної візуалізації, засновані на новітніх технологіях. Такі методи, як функціональне магнітно-резонансне сканування, позитронно-емісійна томографія і комп'ютерна однофотонна томографія, дозволяють спостерігати різноманітні форми активності в різних галузях мозку людини під час вирішення різноманітних когнітивних завдань [5]. Незважаючи на інтенсивний розвиток методів «функціональної» нейровізуалізації з детальним дослідженням кровообігу мозку і його метаболізму, адекватну інтегральну оцінку стану ЦНС можна отримати лише за допомогою електроенцефалографічного дослідження [5–14].

Сучасна електроенцефалографія належить до найбільш поширених методів вивчення діяльності головного мозку людини в нормі та патології. Неінвазивність і безпека, відсутність обмежень за часом дослідження та станом людини, менша вартість порівняно з рентгенологічними методами нейровізуалізації є безперечними перевагами даного методу.

При візуальному аналізі електроенцефалограми (ЕЕГ) можна характеризувати морфологію хвиль, їх частоту, амплітуду, характер розподілу по корі, і таким чином можна скласти уявлення про дифузні й локальні зміни на ЕЕГ. Найчастіше цього буває достатньо для оцінки функціонального стану мозку. Однак при тривалому динамічному спостереженні цей процес стає дуже трудомістким.

Впровадження методів математичного аналізу суттєво підвищило інформативність ЕЕГ. Значну допомогу надає використання комп'ютерних програм. Спектральний аналіз відображає повний спектр складових ЕЕГ-ритмів, у тому числі тих, які не видно при візуальній оцінці, хоча великі похибки до методу вносять артефакти запису, які зазвичай постійно присутні в ЕЕГ, особливо при тривалій її реєстрації в умовах операційної або палати інтенсивної терапії [5–8].

Цих дефектів не позбавлений і найпоширеніший метод компресійного спектрального аналізу за Фур'є, заснований на перетворенні складових ЕЕГ-коливань і графічному їх розкладанні на ряд гармонічних частот. Перевагою даного методу є його доступність, можливість тривалої реєстрації спектрів, подання в стислій формі, можливість кількісної оцінки результатів і їх зіставлення [28].

Поряд зі спектральними методами аналізу ЕЕГ, що дають її амлітудно-частотну характеристику, при оцінці функціонального стану мозку використовують методи кореляційного аналізу. Вони відображають співвідношення ритмів ЕЕГ між окремими точками мозку всередині однієї півкулі, або між півкулями (кроскореляція, когерентність), або між різними епохами та за різними ритмами в одному відведенні (автокореляція, біспектральний індекс). Ці методи характеризують порушення організації електричних процесів мозку. Спектрально-когерентний аналіз набув значного поширення, а його функціональна значимість була доведена в роботах багатьох авторів [5–12, 27, 28].

Останнім часом у клінічній нейрофізіології набув поширення метод просторового картування біоелектричної активності мозку. Він дозволяє подати ЕЕГ у вигляді кольорових карт, дати характеристику складових її ритмів і їх взаємодії, виклавши її у цифрових параметрах. У даний час цей метод аналізу використовується переважно для вирішення наукових завдань у нейрофізіології, неврології та інтенсивній терапії неврологічних хворих.

Діагностична цінність ЕЕГ ґрунтується на описі вираженості фізіологічних ритмів і їх співвідношень з подальшою інтерпретацією, що спирається на величезний теоретичний і практичний матеріал. Ми вважаємо, що значення діагностичних комплексів, заснованих на аналізі ЕЕГ, важко переоцінити. Інформативність ЕЕГ у клініці сьогодні базується на зіставленні патерну з особливостями клінічної картини, перебігу захворювання, на складних статистичних зіставленнях кількісних характеристик ЕЕГ і даних комплексного обстеження, включно із сучасними методами нейровізуалізації — КТ і МРТ [5–11]. Такий підхід дозволяє максимально об'єктивно оцінювати функціональний стан ЦНС з точки зору цілісності та здатності до діяльності нейронів, а також когнітивних функцій мозку в цілому.

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Пріоритетним завданням для дослідників у цьому напрямі є пошук методів, які збільшують толерантність мозкової речовини до гіпоксичного ушкодження. Інтенсивна терапія гострих цереброваскулярних розладів включає три основні групи заходів [27, 28]: 1) неспецифічні, або загальні заходи для підтримки вітальних функцій; 2) специфічні заходи, спрямовані на поліпшення перфузії (внутрішньовенний або внутрішньоартеріальний тромболізис); 3) нейропротекція — превентивні заходи (антикоагулянти, антиагреганти, статини, хірургія сонних артерій).

Нейропротекцію поділяють також на пряму (застосування лікарських засобів або фізіологічних впливів, що інгібують біохімічні, метаболічні та клітинні наслідки ішемічного пошкодження) і непряму (забезпечення відновлення кровотоку й доставки енергетичних субстратів до ішемізованої, але не загиблої тканини мозку) [13].

Більш широке визначення нейропротекції включає застосування лікувальних підходів, що знижують частоту виникнення нових і/або повторних інсультів, зменшуючи обсяг і вираженість ушкодження мозку в разі розвитку інсульту, це так звана профілактична нейропротекція [1, 28].

Цитопротекція — це своєчасні й спрямовані впливи на системний і локальний рівні ушкодження (церебральний, кардіальний, печінковий тощо), викликані чинниками патогенезу захворювання, з метою запобігання необоротним змінам функціональних систем, які підтримують гомеостаз організму [5].

Раціональна нейроцитопротекція при гострій і хронічній ішемії мозку — це вплив на різні етапи ішемічного каскаду для створення умов, що адаптують нейрони до нових функціональних умов [27]. Основні механізми впливу нейроцитопротекторів при гострому інсульті включають блокаду повільних Ca^{2+}-каналів, конкурентний антагонізм до NMDA-рецепторів, збереження композиції нейрональних мембран за рахунок стабілізації їх фосфоліпідних структур, використання енергетичних ресурсів проміжного обміну речовин, що лежить в основі антигіпоксичної дії антиоксидантів [44].

Дослідники вважають, що для своєчасної корекції гіпоксичного стресу у вигляді метаболічного, оксидативного і медіаторного дисбалансів необхідно певним чином комбінувати цитопротектори різних класів [28, 44].

Однак невдачі, що виникли при клінічних дослідженнях нових препаратів, призвели до того, що в посібниках з лікування інсульту або не згадується зовсім про нейропротекцію, або дуже коротко констатується, що для її застосування на практиці немає підстав, оскільки клінічні дослідження не підтвердили її ефективності. Більшість лікарських засобів, що успішно застосовувалися в експериментальних дослідженнях, виявилися неефективними в клінічних дослідженнях, за винятком внутрішньовенного тромболізису, який показаний у 5–15 % ішемічного інсульту, і деяких нейропротекторів (цитиколін).

Сьогодні вивчення питання про нейропротекцію дозволяє виділити два методологічно різних її види: нефармакологічну і фармакологічну. До нефармакологічної відносять гіпотермію, запобігання гіперглікемії, нестабільності гемодинаміки, гіпоксемії та гіперкапнії, гемодилюцію, нормалізацію підвищеного внутрішньочерепного тиску, корекцію кислотно-основного й електролітного дисбалансу. Для фармакологічної нейропротекції використовують препарати, які як зменшують активність обміну речовин у клітині, так і впливають на ланки ішемічного каскаду [1, 5, 27, 28, 44].

Разом з тим деякі роботи показали, що клінічна ефективність нейропротекторних препаратів, дія яких спрямована на сіру речовину, при підкіркових інсультах знижується. Імовірно, у цей момент в ішемізованій тканині мозку знижено кількість рецепторів — точок застосування протекторів. Тобто нейрони, для підтримки яких доставлено фармакологічний препарат, були не в змозі його акцептувати. Можливо, це і є основною причиною неуспіху існуючих нейропротекторних стратегій [5].

Також відсутність позитивної доказової бази при проведенні клінічних досліджень могла бути пов'язана з виявленими помилками чи недоліками у виборі доклінічних і клінічних досліджень. Більше того, є думка, що проводити рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні (потрійні) сліпі дослідження в галузі інтенсивної терапії не має сенсу через неможливість їх уніфікації [37, 44].

І лише успіхи фундаментальних досліджень ушкоджень мозку зародили надію на те, що лікувальні впливи, спрямовані на усунення або пригнічення тих чи інших ланок патогенезу, можуть запобігти пошкодженню тканини мозку і, отже, знизити летальність внаслідок інсульту або травми, а також зменшити зумовлену ними інвалідність [1–30].

Практичні рекомендації щодо лікування ЧМТ засновані на трьох рівнях доказів: 1-й — стандарт, який необхідно застосовувати обов'язково; 2-й — рекомендації, які використовувати бажано; 3-й — опційна інформація, яка застосовується на розсуд [5, 28].

Аналізуючи велику кількість сучасних протоколів з лікування ЧМТ з позицій доказової медицини в сучасній нейротравматології, необхідно зазначити, що через недостатню кількість досліджень 1-го і навіть 2-го класу рекомендації на рівні стандартів сформульовані тільки для розділів гіпервентиляції, застосування глюкокортикоїдів і ролі протисудомної терапії. Для інших пунктів — сформульовані на рівні опцій (варіантів, думок). Що стосується застосування нейропротекторів, то рекомендації щодо їх застосування в сучасних посібниках з інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ відсутні [28]. У літературі широко обговорюються можливості фармакологічної нейропротекції при ЧМТ. Публікації, як правило, відображають досвід застосування нейропротекторів для компенсації симптому або симптомокомплексу. Причому думки щодо використання нейропротекції при ЧМТ надзвичайно суперечливі — від ефективності в одних пацієнтів до відсутності позитивної динаміки або навіть погіршення в інших [6, 7, 27].

На підставі доказів 1-го рівня встановлено, що застосування гормонів при ЧМТ збільшує летальність на 4 %, тому вони не рекомендуються до застосування. З доказів 2-го рівня прийняті рекомендації щодо таких положень: необхідно уникати гіпотензії та підтримувати систолічний артеріальний тиск понад 90 мм рт.ст., уникати профілактичної гіпервентиляції, підтримувати внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) лише на рівні трохи понад 20 мм рт.ст.

Зазначено, що показник ВЧТ набув останніми роками вагомого значення і став, по суті, наріжним каменем у терапії

тяжкої ЧМТ. Доведена важливість постійного моніторування ВЧТ і церебрального перфузійного тиску [9, 28].

Останніми роками утвердився підхід до гіпотермії як до методу нейропротекції, що зменшує рівень мозкового метаболізму, ступінь неврологічних ускладнень ЧМТ, руйнування тканини, аксональне пошкодження, набряк, мікросудинну дисфункцію [17]. При зниженні температури у хворих на ЧМТ до рівня 32–35 °С понад 48 годин знижується смертність (3-й рівень доказів).

3-й рівень доказів стосується профілактики інфекційних ускладнень при тяжкій ЧМТ, профілактики венозних тромбозів, які при тяжкій ЧМТ зустрічаються у 20 % спостережень, гіперосмолярної терапії.

Останні дані метааналізу показали відсутність несприятливих реакцій на введення альбуміну, більше того, встановлено, що 20% гіперонкотичний розчин альбуміну покращує органну функцію, що оцінюється за шкалою SOFA [28].

Слід зазначити, що постійно ведуться розробки нових напрямів інтенсивної терапії ЧМТ. Наприклад, декомпресійна краніотомія — це метод, з приводу якого нині немає однозначної думки. За останніми даними, розмір краніотомії повинен бути не менше ніж 15 х 15 см [28].

У великому дослідженні, проведеному Американським національним інститутом неврологічних хвороб та інсульту, було зроблено спробу комбінування 6 найбільш успішних нових нейротропних препаратів з комплексом класичної терапії. Наголошується на важливості проведення повного комплексу лікування в перші 72 години після травми.

З особливостей ефективного застосування препаратів привертає увагу успішне використання еритропоетину при тяжкій ЧМТ, показане австралійськими й американськими дослідниками. На їхню думку, еритропоетин проникає через гематоенцефалічний бар'єр і чинить нейропротективну дію на ЦНС, знижує смертність у пацієнтів із травмою, його терапевтичне вікно становить 6 годин [28].

У даний час з'явилися докази нейропротекторних властивостей статинів, які не пов'язані з дією на холестерин. Новий препарат у списку нейропротекторів — це прогестерон, який захищає і відновлює гематоенцефалічний бар'єр, зменшує церебральний набряк. Показано нейропротективну активність тамоксифену в дозах, що зумовлюють його міметичну дію щодо β-естрогенових рецепторів нервової тканини. Подібна дія модуляторів естрогенових рецепторів пояснюється, по-перше, їх прямими антиоксидантними ефектами, а по-друге, підвищенням внутрішньоклітинної концентрації HSP_{70} за рахунок активації β-естрогенових рецепторів і від'єднання від останніх білків теплового шоку (hsp), що забезпечує проникнення hsp всередину клітини HSP_{70} [2]. Є дані про захисну роль HSP_{70} при церебральній ішемії, що супроводжується інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, зміщенням тіол-дисульфідної рівноваги, розвитком нітрозуючого стресу, глутаматної ексайтотоксичності [44].

Експериментально доведено нейропротективну дію Ангіоліну ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат), розробленого в НВО «Фарматрон». Нейропротективна дія Ангіоліну спрямована на гальмування нейроапоптозу, оксидативного й нітрозативного стресу, нормалізацію окисного метаболізму в головному мозку при ЧМТ, ІІ та ГІ. Призначення Ангіоліну приводить до підвищення виживання ендотеліоцитів судин капілярної мережі кори головного мозку й судинної стінки судин мозку, підвищує кількість ендотеліоцитів, що проліферують, і підвищує експресію васкулоендотеліального фактора (VEGF). Ангіолін підвищує експресію HSP_{70} у цитозолі й мітохондріях нейроцитів і приводить до збільшення кількості мітохондрій з ознаками порушень ультраструктури. Ангіолін (розчин для ін'єкцій) успішно пройшов першу стадію клінічних досліджень.

Загалом для сучасної нейротравматології загальними принципами лікування є: адекватна оксигенація, перфузія, харчування, глікемічний контроль і нормотермія. Не рекомендується гіпервентиляція для контролю ВЧТ, яка підсилює ступінь ішемії. Осмотерапія, як і раніше, є загальноприйнятим способом регуляції ВЧТ, що довів свою ефективність, але не замінює декомпресійну краніотомію, яка повинна проводитися якомога раніше.

Загальна думка дослідників полягає в тому, що результат лікування пацієнтів із ЧМТ залежить від віку, неврологічного статусу, тяжкості травми, якості догляду, організації догоспітальної допомоги, рівня інтенсивної терапії [27, 28, 44]. Отже, ще раз наголошується, що серед величезної кількості фармакологічних засобів і загальних принципів терапії ЧМТ підбір препаратів для нейропротекції має ґрунтуватися на індивідуальній схемі, що базується на об'єктивній оцінці статусу та стану кожного пацієнта.

Визначальну роль в ангіоневрології стала відігравати сучасна концепція гетерогенності ІІ, сформульована на початку 90-х у нашій країні. В основі цієї концепції лежать уявлення про різноманітність причин і механізмів розвитку гострого вогнищевого ішемічного ушкодження мозку. Прийнято виділяти атеротромботичний, гемодинамічний, кардіоемболічний, лакунарний інфаркт, інфаркт на кшталт гемореологічної мікрооклюзії, а також гостру гіпертонічну енцефалопатію [28]. Сучасна тактика лікування ішемічного інсульту враховує основні причини його виникнення, механізм розвитку й особливість перебігу патологічного процесу, хоча надзвичайна короткочасність терапевтичного вікна для ядра інфаркту та періінфарктної ділянки суттєво знижує ефективність лікування пацієнтів [5, 7, 27].

Існуюча концепція лікування ішемічного інсульту передбачає два основних напрями: максимально раннє відновлення мозкового кровотоку й нейропротективну терапію [28].

Реперфузія ставить за мету відновлення або посилення кровотоку судинами в ділянці пошкодження і здійснюється шляхом тромболізису, вазодилатації, збільшення перфузійного тиску й поліпшення реологічних властивостей крові [27, 28]. Препаратом вибору є тканинний активатор плазміногену (tPA). На жаль, обмеження застосування тромболітичної терапії насамперед пов'язане, як уже згадувалося, з короткою тривалістю терапевтичного вікна. Уже через 3 години від початку ішемічного інсульту переваги від застосування tPA суттєво зменшуються, перекриваючись стрімко зростаючим ризиком геморагічних ускладнень. Тому перспективним є такий новий тромболітик, як десмотеплаза, який може застосовуватися в межах перших 9 годин після початку інсульту. Однак у рутинній практиці клінічні переваги від реперфузії можуть отримати менше ніж 5 % пацієнтів, які постраждали від інсульту [28].

Що стосується нейропротективної терапії, то класична ідеологія лікування ішемії мозку, уявлення про пенумбру, глутаматну ексайтотоксичність тощо передбачає застосування первинної та вторинної нейропротекції.

Причому первинна нейропротекція спрямована на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду, вільнорадикальних механізмів; вона починається з перших хвилин ішемії та триває протягом трьох днів. А вторинна нейропротекція спрямована на блокаду прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, гальмування прооксидантних ферментів, відновлення нейротрофіки і переривання апоптозу. Вторинна нейропротекція може бути розпочата через 6–12 годин після початку ішемії та триває не менше за 7 діб [27, 28].

Здавалося б, з точки зору патогенезу ішемії та фармакокінетики препаратів проблема купірування і лікування ГПМК має бути вирішена, проте клінічні випробування, що перевіряють безліч потенційних нейропротекторних речовин, дали негативні результати або такі, що розчаровують [28]. Метааналіз міжнародних досліджень нейропротекції, проведений у США, виявив лише два нейропротектори — церебролізин і цитиколін, які відповідають критеріям доказової медицини [28].

Європейське мультицентрове дослідження PASS I (Piracetam Acute Stroke Study) свідчить про ефективність пірацетаму при інсульті [1, 5, 28].

Деякі дослідники вважають, що найбільший інтерес для вивчення в цьому напрямі становлять такі групи препаратів, як антагоністи глутамату, антиоксиданти, блокатори кальцієвих каналів, хелатори кальцію та деякі інші.

Отже, на сьогодні визначено й обґрунтовано деякі принципи надання невідкладної допомоги хворим з порушеннями мозкового кровообігу. Лікування пацієнтів з ІІ має включати такі позиції: загальний моніторинг (контроль артеріального тиску й температури, рівня глікемії та іонного складу крові), специфічне лікування в гострій фазі (інтравенозний або інтраартеріальний тромболізис), превентивну терапію (антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати, хірургічне втручання на каротидних судинах) [28].

Щодо ГІ, то медикаментозних методів його лікування нині немає. Важливим є видалення гематоми відкритим чи стереотаксичним методом з урахуванням її обсягу, локалізації та впливу на структури мозку. Розроблено оригінальний метод стереотаксичного видалення нетравматичних внутрішньомозкових гематом. Проводяться дослідження з інтравентрикулярного введення тромболітиків при ГІ для прискорення санації шлуночкової системи, тобто в лікуванні мозкових розладів значно зросла роль нейрохірургії. Основу консервативного лікування ГІ становлять: 1) оптимізація артеріального тиску; загальні заходи щодо підтримки гомеостазу; 2) корекція супутніх неврологічних порушень; 3) заходи щодо профілактики й лікування таких соматичних ускладнень, як флеботромбоз, тромбоемболія легеневої артерії, пневмонія, гострі стресорні виразки травного тракту тощо [5, 7].

Подібними є лікувальні заходи при субарахноїдальному крововиливі: оптимізація рівня артеріального тиску за допомогою гіпотензивних препаратів, профілактика й лікування судинного спазму (блокатори кальцієвих каналів — німодипін), профілактика судом, протинабрякова терапія при розвитку набряку мозку, хірургічне лікування аневризм (кліпування шийки аневризми, балонна оклюзія тощо), гострої оклюзійної гідроцефалії, застосування гіпотермії [5]. Однак метод хірургічної декомпресії сьогодні залишається найбільш ефективним, він вірогідно підвищує виживання порівняно з пацієнтами, які отримували консервативну терапію.

Завдяки тому, що за три десятиліття після введення поняття ішемічної напівтіні уявлення про патогенез інсульту значно змінилося, у лікувальній тактиці відбувається перегляд пріоритетів: від концепції відновлення мозкового кровотоку в ішемізованих тканинах до концепції нейрорепарації, нейропротекції, що враховує пластичність мозку.

У зв'язку з цим дослідники наполягають на тому, щоб розглядати інсульт як цілком виліковне захворювання, а не як безвихідну ситуацію «неврологічної катастрофи». Тим більше що проведення реперфузії в межах терапевтичного вікна дозволило розширити можливості порятунку нейронів, які ще не зазнали необоротних змін. Саме у цьому напрямку сьогодні здійснюються численні науково-практичні розробки [28].

З огляду на те, що вже існують препарати для впливу на пенумбру, постало питання про засоби доставки такого препарату до місця дії. Такою речовиною, на думку багатьох дослідників, можуть бути ліпосоми. Ліпосоми можуть транспортувати ліки, надовго утримуючи їх у кровотоку, полегшуючи процес їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр у паренхіму мозку. На ліпосомах можна закріплювати будь-який нейропротектор, наприклад цитиколін, що добре зарекомендував себе, а також інші речовини, що знижують метаболізм мозку й поповнюють енергетичні втрати.

Отже, нові перспективні підходи до нейропротекції, спрямованої на патогенетичні ланки розвитку патологічного стану, відновлення діяльності нейронів, що вижили, а також ефективний пошук шляхів доставки нейропротекторів можуть допомогти в швидкому відновленні ішемізованої тканини головного мозку.

СУЧАСНИЙ СТАН І ПРОБЛЕМИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ В УКРАЇНІ

Сьогодні для лікування постгіпоксичної енцефалопатії в Україні є великий вибір нейротропних препаратів, що мають антигіпоксантну дію [1, 4, 5, 28, 44].

Нейроцитопротектори — група препаратів, здатних підвищувати виживання нейронів в умовах гострої гіпоксії та ішемії, хоча єдиного саногенетичного механізму дії цієї групи лікарських засобів не існує. Тому підвищення ефективності кожного лікарського препарату можливе лише при раціональному використанні, тобто при застосуванні з урахуванням його фармакокінетики і фармакодинаміки та в оптимальних дозуваннях [28].

Ноотропи (наприклад, пірацетам) — речовини, які активують вищу інтегративну діяльність мозку, відновлюють порушені мнестичні й розумові функції, знижують неврологічний дефіцит і підвищують резистентність організму до екстремальних впливів. Але для реалізації ефекту ноотропів, що стимулюють енергетичний метаболізм, потрібна певна структурна цілісність тканини мозку і відповідний рівень функціональної активності мозку. Тому застосовувати пірацетам необхідно тільки при глибині порушення свідомості не нижче за 9–10 балів за шкалою коми Глазго. Більше того, ноотропні препарати викликають порушення ЦНС і протипоказані при порушеннях свідомості глибше за оглушення-сопор, тому що при будь-якому коматозному стані застосування засобів, що збуджують ЦНС, призводить до розгальмовування підкіркових структур, викликає психомоторне збудження або судоми, ще більше пригнічуючи кору. Отже, питання про використання ноотропів у хворих з тяжкою ЧМТ і МІ, ускладненими коматозним станом, є спірним, але вкрай актуальним. Доцільність використання в ранньому періоді гострої локальної ішемії мозку «пасток» вільних радикалів і препаратів, що руйнують перекиси (із сульфідними й тіоловими групами: унітіолу, тіосульфату натрію тощо), була доведена ще у 80-х роках минулого століття. Тоді ж було патогенетично обґрунтовано одночасне застосування

токоферолів і каротиноїдів, що зв'язують каталізатори й інактивують синглетний кисень. Поряд з тіотриазоліном до сучасних антиоксидантів належить мексидол.

Мексидол (сіль 2-етил-6-метил-3-оксипіридину, структурного аналога вітаміну B_6, і янтарної кислоти) є антиоксидантом нового покоління. Він інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, активує ендогенну антиоксидантну систему супероксиддисмутази й церулоплазмін, запобігає зниженню активності глутатіон-залежних ферментів, унаслідок чого вірогідно зменшується активність процесів оксидантного стресу. Мексидол модулює активність мембранозв'язаних ферментів, рецепторних комплексів і посилює їхню здатність зв'язування з лігандами, що сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичної передачі. Він має здатність посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії зі збільшенням вмісту АТФ і креатинфосфату, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій.

Одним з найбільш перспективних напрямів метаболічного захисту мозку від ішемії вважається безпосередній вплив на системи нейротрансмітерів і нейромодуляторів мозку, на нейрональні рецептори, створення умов для нормалізації співвідношення процесів збуджуючої і гальмівної нейротрасмісії [27]. Встановлено, що в основі когнітивних порушень при церебральній недостатності лежить холінергічна недостатність, яка зумовлена зниженням вироблення ацетилхоліну, порушенням балансу холінергічних ензимів, втратою холінергічних нейронів. Корекція холінергічної недостатності — важливий напрямок лікування когнітивних порушень при гострій церебральній недостатності різного генезу [28].

На сьогодні відомі два класи медикаментозних препаратів, застосування яких спрямоване на подолання холінергічної недостатності: 1) препарати, які безпосередньо поповнюють дефіцит ацетилхоліну, до них належать холіноміметик центральної дії — холіну альфосцерат (гліатилін), що є прекурсором ацетилхоліну, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр, і цитидин-5-дифосфохолін натрію (цитиколін), який є донором холіну в процесах синтезу ацетилхоліну; 2) інгібітори ацетилхолінестерази: прозерин, галантамін, нейромідин тощо.

Цитиколін є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), основного фосфоліпіду всіх клітинних мембран, включно з нейрональними мембранами, і є донором холіну в процесах синтезу ацетилхоліну. Цитиколін не виявляє прямої енерготропної дії. Препарат має виражений мітопротективний ефект. Як показано, цитиколін може зберігати цілісність внутрішньої мембрани мітохондрії, про що свідчить відновлення її потенціалу. Подібний механізм пов'язаний з відновленням рівня кардіоліпіну у внутрішній мембрані мітохондрій. Крім цього, виявлено, що цитиколін опосередковано, через збільшення активності глутатіон-зв'язаних ферментів (глутатіонредуктаза і глутатіонтрансфераза), регулює рівень відновленого глутатіону. Відновлений глутатіон, особливо мітохондріальний, гальмує окисну деструкцію Red-Oxi-чутливих ділянок мітохондріальної мембрани і формування стійкої мітохондріальної дисфункції. Показано, що через підвищення рівня відновленого глутатіону цитиколін може знижувати реакції нітрозуючого стресу і гальмувати NO-залежні механізми нейроапоптозу. Метааналіз результатів досліджень виявив ефективність цитиколіну при ІІ та ЧМТ, клінічні дослідження його ефективності тривають [28]. При ЧМТ цитиколін слід комбінувати з препаратами, що знижують ступінь нейронального й дифузного аксонального ушкодження. Отримано дані про ефективне поєднання цитиколіну з іншими нейропротекторами [1, 5, 27].

Гліатилін — холіноміметик з переважним впливом на ЦНС. При потраплянні в організм розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну, а гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів нейрональної мембрани [28].

В ангіоневрології та нейротравматології застосовується низка препаратів (церебролізин, цереброкурин, кортексин, семакс), що впливають на нейропластичні, нейромедіаторні, нейропротективні, нейротрофічні й інтегративні процеси в мозку [28]. Реорганізація нейрональних процесів являє собою сукупність низки механізмів, що включають функціонування раніше неактивних шляхів, нейротрофічне відновлення волокон клітин, що збереглися, з формуванням нових синапсів, активацію нейрональних ланцюгів. Більше того, сьогодні все більшого значення набуває репаративна терапія, спрямована на поліпшення пластичності здорової тканини, яка оточує інфаркт мозку, активацію утворення полісинаптичних зв'язків, збільшення щільності рецепторів [27, 28].

Новим напрямом у дослідженні нейропептидів стало визначення їхньої ролі в регуляції нейроапоптозу, а також їхнього впливу на експресію генів раннього реагування. Нейропептиди вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр і справляють багатобічний вплив на ЦНС, що супроводжується високою ефективністю та вираженою спрямованістю дії за умови дуже малої їх концентрації в організмі. Багато нейропептидів мають виражені нейротрофічні ростові властивості, а також виявляють здатність регулювати експресію ранніх генів [44]. Відкриття нейротрофічних пептидних факторів спонукало до формування нової стратегії фармакотерапії — пептидергічної, або нейротрофної, терапії нейродегенеративних патологій.

Одним з перших препаратів нейропептидної природи є кортексин, який містить комплекс нейропептидів і являє собою ліофілізат, отриманий з мозку телят. Виражену ноотропну й церебропротективну активність продемонстрував нейропептидний препарат семакс АКТГ (4–10), що є гептапептидом (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) [28].

Високоефективним препаратом, що сприяє активації церебральних і мультиорганних реституційних механізмів, є актовегін. Макро- і мікроелементи, що входять до складу актовегіну, є частиною нейропептидів, ферментів і амінокислот, тому значно краще засвоюються, розпізнаючись нейронами, ніж макро- і мікроелементи, що знаходяться у складі солей.

Церебролізин — препарат, що складається з низькомолекулярних нейропептидів (75 %) і вільних амінокислот (25 %) і отримується за стандартизованими біотехнологічними методиками з використанням ферментативного розщеплення очищених білків головного мозку свиней. Нейротрофічна активність церебролізину, подібна до активності природних нейротрофічних факторів, наприклад фактора росту нервів, була підтверджена низкою експериментальних досліджень. Один з механізмів антиапоптозної активності даного препарату пов'язаний зі зменшенням пошкоджуючої дії глутамату на нейрони.

Цереброкурин є одним з найбільш перспективних препаратів нейротрофічного ряду, який містить вільні амінокислоти, нейропептиди й низькомолекулярні продукти контрольованого протеолізу низькомолекулярних білків і пептидів ембріонів великої рогатої худоби. За механізмом дії і точками застосування цереброкурин принципово відрізняється від інших препаратів нейропептидної природи, зокрема від церебролізину. Цереброкурин містить пептиди, що несуть у собі програму аналізу стану й будівництва ЦНС. Отже, кінцевий ефект відрізняється через якісно відмінний механізм дії [27, 28]. В умовах гострої церебральної ішемії цереброкурин сприяв нормалізації в клітинах головного мозку функціональної активності мітохондрій, що забезпечувало ефективність мітохондріального окисного фосфорилювання й відновлення синтезу АТФ, блокування розвитку лактат-ацидозу й утворення вільних радикалів. Мітоспрямована нейропротективна дія цереброкурину підтвердилася при встановленні його здатності впливати на ультраструктуру мітохондрій нейронів сенсомоторної кори та CA1-гіпокампа при експериментальному ІІ, ГІ і ЧМТ. Цереброкурин відновлював активність ферментів антиоксидантної та тіол-дисульфідної систем, що посилювало інактивацію АФК і додатково сприяло стабілізації окисних процесів клітин головного мозку в гострий період ішемії. У комплексі всі ці механізми протекторної дії забезпечували відновлення функціональної активності нейронів і гліальних клітин, а також синтез РНК у постішемізованих ділянках головного мозку.

Перспективним напрямом у лікуванні гострої церебральної недостатності є пошук ефективної комбінації лікарських засобів, що впливають на різні етапи патобіохімічних процесів і стимулюють відновлювальні процеси в нервовій тканині [1–5, 7–14]. Складність вирішення питання про поєднання тих чи інших нейротропних препаратів при лікуванні гострої церебральної недостатності різної етіології пов'язана з відсутністю даних щодо їх ефективності з позицій доказової медицини.

Взаємодія лікарських засобів відбувається за законами фармакодинаміки, фармакокінетики й фармакогенетики, що важливо враховувати при прогнозуванні результату взаємодії. Призначення лікарських препаратів і їх дози необхідно планувати для того, щоб виключити можливі побічні явища. В оптимальному варіанті краще використовувати три- або чотирикомпонентні комбінації лікарських речовин [28].

З огляду на багатокомпонентність постішемічного каскаду було розроблено саногенетично виправдані комбінації лікарських препаратів, що потенціюють дію один одного при лікуванні ішемії будь-якої етіології. Ці комбінації дозволяють значно зменшити постішемічне нейрональне ушкодження, оскільки комплекс препаратів впливає практично на всі етапи ішемічного каскаду. У даному випадку не йдеться про поліпрагмазію, оскільки мішенню для кожного з препаратів є окрема ланка порочного кола постішемічного каскаду. Кожна з цих ланок не є слабкою, і перервати цей часто необоротний патогенетичний каскад можна саме із застосуванням комплексного впливу. Хоча адекватність дозових поєднань з урахуванням індивідуальної чутливості до них, прогноз можливих побічних ефектів та оцінка ступеня їхньої значущості в процесі лікування (співвідношення «ризик — користь») вимагають подальшого вивчення на більшій вибірці хворих.

Обговорюючи причини неефективності нейропротекції при гострій церебральній недостатності, багато авторів схиляються до думки про невідповідність експериментальних моделей. Відносно здорові експериментальні тварини, у яких інсульт викликається одномоментною оклюзією артерії, не можуть бути еквівалентні реальним пацієнтам, які часто страждають ще й від атеросклерозу, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та інших хронічних захворювань, а також, як правило, мають низку факторів ризику (похилий вік, стать, паління тощо) [27, 28, 37, 39]. Тобто велике значення має індивідуальна сприйнятливість препаратів кожним конкретним пацієнтом. Низка авторів вважають, що, імовірно, проблема полягає в тому, що дослідники концентрують увагу на захисті нейронів. Однак інсульт — це не лише ушкодження й загибель нейронів, це хвороба головного мозку загалом. Дуже важливо звернути увагу на зміни, які відбуваються під час ішемії не лише в сірій, але й у білій речовині головного мозку. Недостатньо уваги приділяється також проблемі ушкодження мікроциркуляторного русла і дещо умовної нейроваскулярної одиниці, що становить єдиний структурно-функціональний елемент тканини головного мозку. Очевидно, реалізація такого підходу на практиці означатиме необхідність підбору не одного або двох нейропротективних препаратів, а цілої схеми нейропротективного лікування.

Нині низкою дослідників і клініцистів порушується питання доцільності комбінованого призначення препаратів первинної і вторинної нейропротекції з метою відновлення кровотоку й метаболізму нервових клітин, а також регуляції процесів клітинної загибелі [1]. Основною причиною загибелі нейронів у зоні ішемічної півтіні є глутаматний каскад, а також оксидативний стрес. У каскаді глутаматної та оксидативної нейротоксичності одним з етапів, що призводять до загибелі нейронів, є зміна характеру експресії генів — індукторів апоптозу і генів — інгібіторів апоптозу, порушення окисно-відновних процесів за рахунок блокади мітохондріального комплексу [3].

У лікуванні ІІ, ГІ та ЧМТ важливе місце належить засобам вторинної нейропротекції (антиоксиданти, метаболітотропні препарати, нейропептиди, ноотропи).

Членом-кореспондентом НАМН України, професором В.І. Черніем розроблена комбінована й експериментально апробована поетапна нейропротекція. Первинна нейропротекція (перші 4 доби після експериментального ІІ та ЧМТ) включала L-лізину есцинат, латрен, тіотриазолін, династат, венофундин. Вторинна нейропротекція (21 доба після ІІ та ЧМТ) включала Тіоцетам, актовегін, цераксон, цитофлавін, цереброкурин. Встановлено, що поетапне комбінування засобів первинної і вторинної нейропротекції за розробленою схемою безпосередньо або опосередковано здатне модулювати експресію генів раннього реагування c-fos і, отже, запускати програму синтезу адаптаційних білків (у тому числі HSP і фактора, індукованого гіпоксією (HIF)) у нейронах в умовах гострої церебральної ішемії та значно підвищувати їхню концентрацію в головному мозку. Встановлено зростання концентрації в тканинах головного мозку HSP і HIF-1, які за рахунок шаперонної активності, стабілізації актинових філаментів перешкоджають розвитку некрозу. Максимальне модулювання експресії генів раннього реагування c-fos мало місце у тварин, яким після експериментальної ішемії проводилося комплексне лікування, що включає первинну і вторинну нейропротекцію.

Експериментально на моделі ІІ та ЧМТ доведено, що патофізіологічний підхід до двохетапного нейропротективного впливу здатний посилювати експресію гена c-fos, змінювати морфологічний тип загибелі нейронів, переключаючись на більш м'який апоптичний шлях, який

є оптимальним, впорядкованим процесом припинення життєдіяльності деструктивно змінених нейронів.

Отже, реалізація нейропротективної дії препаратів первинної та вторинної нейропротекції відбувається, мабуть, за рахунок їхньої здатності підвищувати концентрацію в тканинах головного мозку HSP-білків. В умовах ішемічного пошкодження головного мозку білки HSP і HIF перешкоджають розвитку некрозу за рахунок позитивного впливу на синтез антиоксидантних ферментів, шаперонної активності, стабілізації актинових філаментів. Крім того, низкою робіт була показана роль підвищення експресії HSP_{70} у клітинах мозку (в астроцитах) у захисті їх від загибелі, викликаної кисневим голодуванням. Також було продемонстровано здатність очищеного препарату HSP_{70} підвищувати виживання нейронів, які беруть участь у глутаматергічній синаптичній передачі в нюховій корі мозку щурів, після руйнівного впливу тяжкої аноксії [58]. Беручи до уваги дані про здатність HSP посилювати життєздатність нейрональної клітини в умовах гіпоксії та факт взаємодії HSP і HIF, що відіграє першорядну роль у клітинній відповіді на гіпоксію, можна припустити, що HSP бере участь у регуляції сигнальних шляхів відповіді клітини на гіпоксичний стрес на рівні регуляції стабільності HIF.

Нейропротективна дія поетапної нейропротекції проявлялася в збільшенні щільності гліальних клітин і нейронів у корі головного мозку як на 4-ту, так і на 21-шу добу експерименту, а також підвищенні їх морфофункціональної та транскрипційної активності (збільшення вмісту РНК) і зниженні кількості деструктивно змінених клітин. Максимальний рівень щільності та площі клітин нейронів, концентрації РНК зафіксовано на 21-шу добу експерименту в 4-й серії монгольських піщанок, які отримували первинну і вторинну нейропротективну терапію. У нейронах гіпокампа максимальна кількість гена c-fos (гена первинної або ранньої відповіді) і білка Bcl-2 (білок-супресор апоптозу (програмованої клітинної загибелі)) також виявлена на 21-шу добу експерименту в 4-й серії монгольських піщанок, які отримували первинну і вторинну нейропротективну терапію. Інтегральний показник нейропротективної дії препаратів як первинної, так і вторинної протекції — це зменшення неврологічного дефіциту, про що свідчило вірогідне зниження середнього бала за шкалою C.P. McGraw, а їхня комбінація мала більш виражений вплив на досліджуваний показник. Саме в цій 4-й серії експериментальних тварин на 21-шу добу виявлено максимальне зменшення неврологічного дефіциту — вірогідне зниження середнього бала за шкалою C.P. McGraw. У тварин, яким після нанесення експериментальної стандартизованої травми проводилося комплексне лікування, що включає лізин, реосорбілакт, гекодез, тіотриазолін, латрен, династат, Тіоцетам, актовегін, цераксон, цереброкурин, спостерігалася значна активація компенсаторно-пристосувальних процесів, зокрема проліферація нейроглії, нейрональний сателітоз, низький ступінь мікрогліозу в поєднанні зі зниженням щільності нейронів з ознаками некрозу й апоптозу [4–14, 28].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України є величезна кількість препаратів з нейропротекторними властивостями, але немає можливості проведення мультицентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень цих нейропротекторів. При гострій мозковій ішемії, викликаній ЧМТ або МІ, кожен хворий є певним конкретним завданням, що потребує вирішення, зі своїми особливостями й проблемами. Як варіант, є перспективним застосування нового церебропротективного

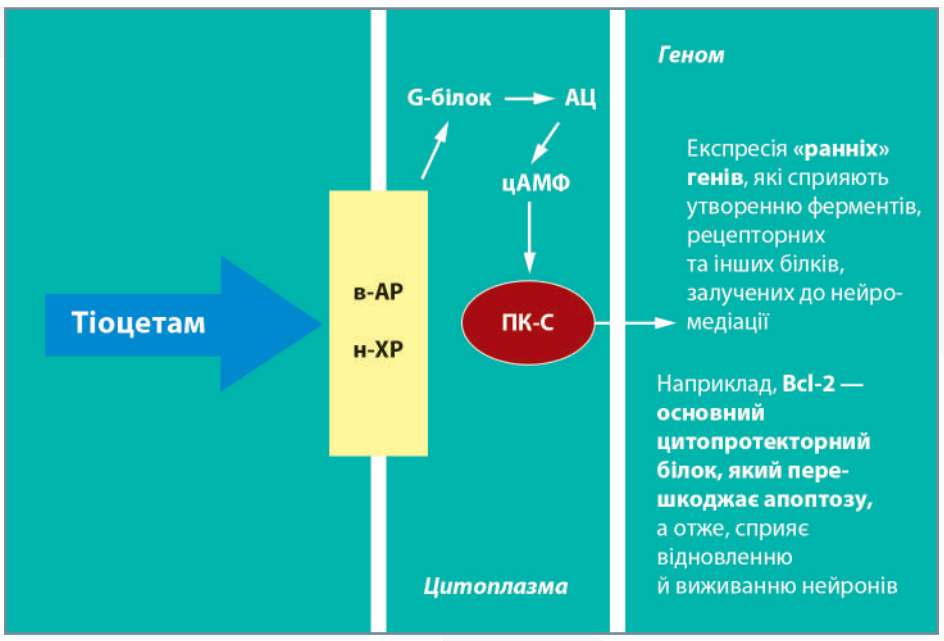


Рисунок 1. Нейромедіаторна активність Тіоцетаму сприяє цитопротекції

Таблиця 1. Механізм дії препарату Тіоцетам (27, 28)

Дія	Фармакологічні ефекти
Антиоксидантна	**1.** Гальмування шляхів утворення активних форм кисню біоенергетичними системами нейрона. **2.** Підвищення активності АО-ферментів, особливо СОД. **3.** Зниження продукції активних форм кисню в реакції Фентона та Габера — Вейсса за рахунок зв'язування заліза (II). **4.** Гальмування експресії мРНК iNOS, зв'язування NOS, інгібування реакцій нітрозуючого стресу. **5.** Підвищення активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи
Протиішемічна	**1.** Пряма мітопротективна дія. **2.** Підвищення продукції АТФ в аеробних реакціях і активація компенсаторних шунтів енергії при гострій ішемії. **3.** Підвищення концентрації HSP70 і пролонгування дії HIF-1α. **4.** Активація дихального ланцюга мітохондрій. **5.** Стимуляція процесів синтезу РНК і білка в рибосомах. **6.** Посилення сателітозу гліальних клітин. **7.** Обмежує лактат-ацидоз, посилює перетворення лактату на піруват
Ноотропна	**1.** Гальмування окисної модифікації білкових структур рецепторів, іонних каналів, білок-транспортерів, збереження порогової чутливості рецепторів. **2.** Поліпшення трофіки й енергетичного потенціалу нейроцитів. **3.** Активуюча дія на ГАМК-шунт. **4.** Підвищення експресії н-ХР і в-АР. **5.** Збереження плинності мембран, захист фосфоліпідів від ліпопероксидації
Антиапоптична	**1.** Підвищення концентрації антиапоптичного білка Bcl-2. **2.** Гальмування NO-залежних механізмів апоптозу. **3.** Гальмування фероптозу

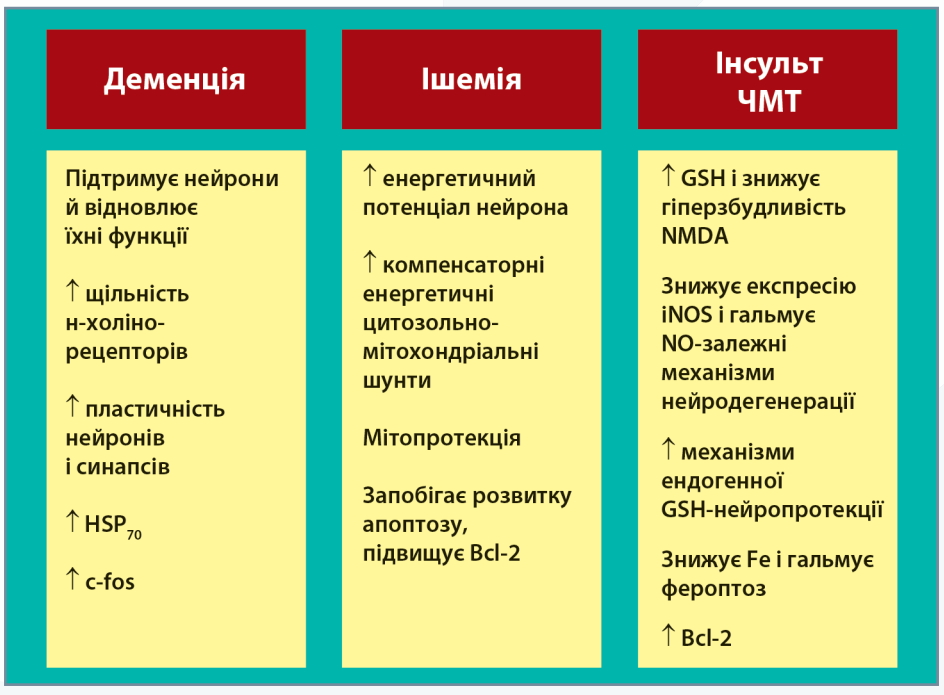


Рисунок 2. Тіоцетам підвищує шанси нейрона на виживання

препарату, який є комбінацією пірацетаму з тіотриазоліном (Тіоцетам). Не виключено, що він може і повинен застосовуватись у всіх періодах перебігу ЧМТ, але ефект може бути дозозалежним.

Тіоцетам — це препарат, який поєднує ноотропні, мнемотропні, антигіпоксичні властивості пірацетаму з протиішемічними, антиоксидантними й мембраностабілізуючими властивостями тіотриазоліну, чим він вигідно відрізняється від пірацетаму та інших аналогічних ноотропів.

Найбільшу активність має комбінація, що складається з 0,05 г тіотриазоліну і 0,2 г пірацетаму. На ґрунті цієї комбінації була розроблена лікарська форма — таблетки й ампули Тіоцетам. Комбінація продемонструвала широкий спектр церебропротективних і ноотропних ефектів. Про це свідчить ціла низка експериментальних досліджень, проведених у Запорізькому державному медичному університеті. Експериментальними дослідженнями доведено, що фармакологічний ефект Тіоцетаму обумовлюється взаємопотенціюючою дією тіотриазоліну і пірацетаму. Комплексний препарат Тіоцетам, розроблений українськими вченими, збільшує інтенсивність функціонування метаболічного ГАМК-шунта і концентрацію ГАМК в ішемізованих тканинах, нормалізує нейромедіаторний (дофамін- і норадренергічний) обмін, знижує вираженість вестибулярних розладів, покращує асоціативні процеси, інтегративну діяльність мозку, стимулює процеси мислення і пам'яті, покращує здатність до концентрації та навчання.

Він прискорює утилізацію глюкози при аеробному й анаеробному шляху окиснення, збільшує фонд АТФ, здатний активувати компенсаторні цитозольно-мітохондріальні шунти енергії в умовах гострої ішемії, знижує ультраструктурні порушення мітохондрій, гальмує реакції оксидативного стресу в тканинах мозку, підвищує рівень відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, підвищує активність мітохондріальної супероксиддисмутази (СОД), гальмує нейроапоптоз [39]. Тіоцетам чинить сприятливу дію на навчання і пам'ять тварин після експериментальних ЧМТ, ІІ та ГІ, введення кетаміну або барбітуратів. Тіоцетам справляє модулюючий вплив на експресію генів раннього реагування c-fos, підвищує мРНК HIF-1α у нейронах CA1-гіпокампа і сенсомоторної кори головного мозку щурів з експериментальною патологією при навчанні в радіальному лабіринті. Тіоцетам знижує кількість помилок робочої та просторової пам'яті, збільшує збереження набутої навички.

В інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності, обумовленої тяжкою черепно-мозковою травмою або мозковим інсультом, актуальною залишається проблема визначення термінів початку лікування Тіоцетамом і критеріїв вибору оптимальної дози Тіоцетаму за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патернів для вивчення реактивності мозку. Членом-кореспондентом НАМН України, професором В.І. Чернієм розроблено методику визначення адекватної дози Тіоцетаму на основі зіставлення методу оцінки порушення свідомості за шкалою коми Глазго і методу інтегрального кількісного аналізу — рівня дезорганізації ЕЕГ-патерну з дослідженням реактивності мозку у відповідь на введення Тіоцетаму. Обстежено 235 (112 чоловіків і 123 жінки) постраждалих віком від 17 до 72 років з тяжкою ізольованою черепно-мозковою травмою. Клінічно розрізняли такі види пошкодження головного мозку при тяжкій і вкрай тяжкій ізольованій ЧМТ: забій головного мозку тяжкого ступеня,

внутрішньочерепні гематоми: шкала коми Глазго — 4–8 балів. Протягом 7 діб після терапії з включенням до стандартного протоколу препарату Тіоцетам були виявлені найнижчі (порівняно з групою контролю, яка отримувала терапію за стандартним протоколом) рівні систолодіастолічного співвідношення (S/D) та індексу пульсації в хребетних артеріях, що свідчило про значне зниження циркуляторного опору у вертебробазилярному басейні. Починаючи з першої-другої доби після травми досліджено реактивність мозку на введення Тіоцетаму. Вводять 5 мл препарату і за зміною електроенцефалограми, записаної до початку введення препарату і через 20–30 хвилин після закінчення введення Тіоцетаму, визначають тип реакції ЦНС. Якщо типи реакцій на введення свідчать про збільшення дезорганізації патерну, то введення препарату припиняють, але на наступний день дослідження повторюють, і роблять так до моменту появи дезорганізації ЕЕГ-патерну. Після цього повертаються до попередньої дози, її залишають. Тестують на наступний день на адекватній дозі (не викликає посилення дезорганізації) і так далі. Паралельно проводять оцінку порушення свідомості за шкалою коми Глазго і кореляційний аналіз між застосованою дозою Тіоцетаму і рівнем свідомості за шкалою коми Глазго (бали), кількісними показниками ЕЕГ (інтегральні показники). У результаті буде рекомендована доза препарату залежно тільки від результатів дослідження і рівня свідомості за шкалою коми Глазго. Такий підхід дозволить з великим ступенем чутливості судити про дію Тіоцетаму при тій чи іншій мірі порушення свідомості (оглушення-сопор-кома). Вихідною дозою для введення Тіоцетаму у пацієнтів з тяжкою ЧМТ при рівні неврологічного дефіциту до 10 балів за шкалою коми Глазго є 5 мл (0,5 г). Під контролем нейрофізіологічного (ЕЕГ, ультразвукова транскраніальна допплерографія) і клінічного моніторингу добова доза Тіоцетаму може бути поступово (крок 5 мл) збільшена до 20 мл максимально [28].

Ефективність Тіоцетаму в умовах подібних морфофункціональних змін ЦНС пов'язана, імовірно, зі здатністю препарату, як і інших рацетамів, різноспрямовано впливати на основні нейромедіаторні системи в різних ділянках головного мозку. Він збільшує вміст і оборот серотоніну у фронтальній корі мозку і зменшує в смугастому тілі, гіпоталамусі й стовбурі мозку, підвищує рівень і оборот дофаміну у фронтальній корі й гіпоталамусі та знижує в смугастому тілі. Особливо цікавими є можливості Тіоцетаму посилювати синтез і викид ацетилхоліну, зворотне захоплення холіну в мозку і підвищувати чутливість і число мускаринових рецепторів, що особливо важливо в умовах функціональної недостатності таламокортикальних взаємодій і висхідних активуючих холінергічних впливів.

Доведено, що в гострому періоді ЧМТ Тіоцетам спричиняє ослаблення процесів нейрональної загибелі та зниження частоти цитолізу в сенсомоторній зоні фронтальної кори та CA1 зоні гіпокампу, що, крім інших протиішемічних дій (інтенсифікація аеробних шляхів окиснення глюкози, підвищення фонду макроергічних фосфатів, активація дихального ланцюга мітохондрій і посилення сателітозу гліальних клітин), може забезпечувати фармакологічний ефект при подібних морфофункціональних змінах ЦНС.

У результаті досліджень члена-кореспондента НАМН України, професора В.І. Чернія (28) встановлено:

1. Нейропротективна дія Тіоцетаму (антиоксидантна, протиішемічна, антиамнестична) вигідно відрізняється від дії пірацетаму та інших препаратів рацетамного ряду і похідних ГАМК.

2. В інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності, зумовленої тяжкою черепно-мозковою травмою або мозковим інсультом, актуальною залишається проблема визначення термінів початку лікування Тіоцетамом і критеріїв вибору оптимальної дози препарату.

3. Вибір початкової дози Тіоцетаму в пацієнтів із ЧМТ і ГПМК має бути диференційованим і проводитися під нейрофізіологічним контролем.

4. Включення препарату до комплексу інтенсивної терапії в гострій фазі захворювання передбачає проведення моніторингу неврологічного статусу, дослідження спектральної потужності ЕЕГ, вивчення реактивності ЦНС у відповідь на фармакологічний вплив.

У КНП «9-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя було обстежено 79 хворих з легкою і середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою (13–14–15 балів за шкалою коми Глазго). Вік хворих — від 23 до 55 років. У більшості випадків (76) ЧМТ спричиняла мінно-вибухова травма. Клінічно більшість ЧМТ представлена струсом головного мозку — 67, у 12 був забій головного мозку легкого ступеня, у 2 випадках діагностовано переломи склепіння черепа. Усі хворі надходили до нейрохірургічного відділення в гострому періоді (1–3 доби з моменту поранення). Слід відзначити, що в 100 % випадків ЧМТ поєднувалася з акубаротравмою.

У дослідженнях використано клінічні й функціональні методи оцінки стану центральної нервової системи: клінічне й неврологічне обстеження хворого; електроенцефалографія; метод систематизації, класифікації і кодування електроенцефалограм людини; топографічне картування електроенцефалограми з розрахунком спектральної потужності й когерентності; метод інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ; метод нейромережевого моделювання; ультразвукове допплерографічне дослідження судин мозку. Інтрацеребральні заходи, що проводились у 1, 2, 3-му періодах травматичної хвороби головного мозку: аналгоседація; мембраностабілізація і первинна нейропротекція; усунення церебрального вазоспазму; поліпшення венозного відтоку з порожнини черепа; профілактика й лікування набряку і набухання головного мозку; відновлення енергетичного дефіциту нервової тканини та вторинна нейропротекція; відновлення нейромедіаторного обміну та вторинна нейропротекція. Інтрацеребральні заходи, що проводились у 4-му періоді травматичної хвороби головного мозку: нейрореабілітація, нейромедіаторна і нейротрофічна терапія.

У клінічній частині цієї роботи аналізуються результати комплексного лікування, включно із застосуванням Тіоцетаму, проведеного 39 хворим з легкою та середньотяжкою закритою бойовою ЧМТ. З метою контролю взято групу із 40 хворих, у яких застосовувалась стандартна терапія. Підбір хворих в основній і контрольній групах відбувався з урахуванням тяжкості ЧМТ, віку і супутньої патології. Тіоцетам вводився протягом 5 днів внутрішньовенно краплинно з першої доби надходження пацієнтів у відділення нейрореанімації в середній дозі 0,2–0,3 мл/кг на 150 мл фізіологічного розчину протягом години. У першу чергу для оцінки нейропротективної дії комбінованої терапії з включенням до неї розчину для парентерального застосування Тіоцетам у гострому періоді ЧМТ як специфічний маркер у сироватці крові пацієнтів визначалася нейрон-специфічна енолаза (NSE). Також у сироватці крові визначався білок S100, який належить до класу нейромаркерів і відображає активність нейроглії як закономірну відповідь на масивне руйнування нейронів. Отже, вивільнення ферменту й білка з нейронів у кров є маркером ушкодження нервової тканини. Активність NSE (нг/мл) і вміст S100 (нг/мл) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів NSE ELISA kit #ab217778 (ABCAM, USA) і S-100 ELISA kit #LS-F6208 (LifeSpan Biosciences Inc., USA). Як маркер оксидативного стресу і для оцінки антиоксидантної дії досліджуваної комплексної терапії з включенням Тіоцетаму в сироватці визначали нітротирозин методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Nitrotyrosine ELISA kit #HK501 (Hycult Biotech, USA). Дослідження проводили на мікропланшетному імуноферментному рідері Sirio-S (seac Radim Company, Італія).

Результати дослідження розраховували із застосуванням стандартного статистичного пакета Statistica® for Windows 6.0 (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Дані були подані у вигляді середнього значення. Вірогідність різниці між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента (у випадку нормального розподілу). У випадку розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували критерій U Mann-Whitney. Для порівняння незалежних змінних у більше ніж двох вибірках використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) при нормальному розподілі або критерій Kruskal-Wallis для розподілу, відмінного від нормального. Для всіх видів аналізу статистично значущою вважалась різниця $p < 0,05$ (95 %).

Наші дані вказують на порівняно ранній регрес суб'єктивних симптомів струсу головного мозку та забою середнього ступеня в постраждалих від закритої бойової ЧМТ основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи. Так, після 5 діб у 9 % відзначався періодичний помірний головний біль, у той час як у контрольній групі він відзначався у 20 %. Помірно виражені астенічні й когнітивні порушення після 5 діб спостерігалися у 9,7–14,3 % пацієнтів досліджуваної групи, у контрольній групі — у 18–27 %. При цьому раннє застосування Тіоцетаму в досліджуваних пацієнтів починаючи з другої доби не викликало підвищення збудливості, нервозності, порушення сну, тобто симптомів, характерних для прийому великих доз рацетамних ноотропів (пірацетам, фенотропіл, прамістар, оксирацетам, аніпацетам тощо).

При дослідженні вегетативної реактивності після проведеного лікування препаратом Тіоцетам порівняно з контрольною групою було виявлено, що показник нормальної вегетативної реактивності зріс до 60 %, тоді як у контрольній групі — до 42 %. Зменшилися показники пацієнтів з підвищеною вегетативною реакцією — з 42,8 до 17,9 %, у контрольній групі вони знизилися з 38,5 до 23,1 %. Позитивний клінічний ефект в основній групі пацієнтів, які приймали Тіоцетам, був відзначений у перші 5 днів у 94 % пацієнтів. У контрольній групі позитивний клінічний ефект був відзначений у 76 % спостережень. Поліпшення спостерігалося як у клінічній сфері, так і за даними показників вегетативної реактивності ЕЕГ, шкали дослідження когнітивних функцій MMSE. Побічних реакцій та ознак непереносимості препарату ми не спостерігали в жодного пацієнта протягом усього періоду спостереження в клініці.

Лабораторними дослідженнями було встановлено, що в крові в пацієнтів з легкою і середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою (13–14–15 балів за шкалою коми Глазго) у гострий період активність маркера мембранної цілісності нейронів NSE була вірогідно підвищена щодо відносно здорових, що вказує на розвиток суттєвої деструкції нейронів і превалювання некротичного типу їх загибелі. Рівень іншого маркера, білка S-100, що відображає активність астроцитарної глії, зміна якої є закономірною відповіддю нервової тканини на некротичні й некробіотичні процеси, значно зріс відносно значень умовно здорових людей. Отримані дані свідчать про первинне ураження масиву нейронів після травми. Також у крові пацієнтів з легкою і середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою зросла концентрація нітротирозину, що свідчить про активацію оксидативного стресу. Включення в базисну терапію ЧМТ Тіоцетаму приводило до зниження рівня нейромаркера S-100 на 44,7 % щодо показників пацієнтів при надходженні ($p < 0,05$). Базисна терапія без Тіоцетаму приводила до зниження S-100 на 26,8 % ($p < 0,05$). Включення в базисну терапію ЧМТ Тіоцетаму приводило до зниження нейромаркера NSE на 31,3 % щодо показників пацієнтів при надходженні ($p < 0,05$). Базисна терапія без Тіоцетаму приводила до зниження NSE на 25 % ($p < 0,05$). Курсове призначення Тіоцетаму у складі базової терапії ЧМТ призводить до зниження маркера оксидативного стресу нітротирозину на 53,7 % щодо групи пацієнтів при надходженні ($p < 0,05$). Базисна терапія ЧМТ без Тіоцетаму знижує нітротирозин на 22,5 % ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про підвищення нейропротективної та антиоксидантної дії засобів базової терапії при включенні до неї Тіоцетаму.

ВИСНОВКИ

Застосування Тіоцетаму (5 днів, в/в, 0,2–0,3 мл/кг на 150 мл фізіологічного розчину) в комплексному лікуванні легкої та середньотяжкої закритої бойової ЧМТ (усього 79 хворих) приводило до поліпшення як у клінічній сфері (у 94 % пацієнтів — позитивний ефект, а в контролі — 76 %), так і за даними показників вегетативної реактивності ЕЕГ, шкали дослідження когнітивних функцій MMSE. Включення Тіоцетаму в комплексне лікування ЧМТ призводило до зниження нейромаркерів: S-100 — на 44,7 % і NSE — на 31,3 %, а також маркера оксидативного стресу — нітротирозину на 53,7 % ($p < 0,05$). Значення молекулярних маркерів у групі, що отримувала Тіоцетам, вірогідно відрізнялися від показників контрольної групи. Отже, проведене комплексне клінічне й нейрофізіологічне дослідження Тіоцетаму показало доцільність і патогенетичну обґрунтованість його застосування в гострому періоді легкої і середньотяжкої закритої черепно-мозкової травми, у тому числі бойової (13–14–15 балів за шкалою коми Глазго). Застосування Тіоцетаму в гострому періоді легкої та середньотяжкої закритої бойової черепно-мозкової травми підвищує нейропротективну дію базисної терапії, гальмує оксидативний стрес, сприяє ранньому усуненню неврологічного дефіциту й відновленню когнітивних функцій. Отримані результати клінічно обґрунтовують перспективність включення Тіоцетаму як нейропротектора до базисної терапії закритої бойової ЧМТ. Поєднання ноотропного і нейропротекторного ефекту, закладеного в оригінальному комбінованому складі препарату Тіоцетам (пірацетам + тіотриазолін), дозволяє уникнути побічних дій, характерних для традиційних рацетамних ноотропів, за рахунок зниження дози пірацетаму і потенціюючої дії тіотриазоліну.

Список літератури знаходиться в редакції

СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВІ УРАЖЕННЯ В ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ. ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

СВИСТІЛЬНИК В.О.[1], МИХНУШЕВА О.С.[2], САВІНОВА К.Б.[1]
[1] Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2] КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», м. Київ, Україна

ВСТУП

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), що є безпрецедентною за своєю тривалістю, поширенням, високою захворюваністю й загибеллю людей, масштабами руйнівного впливу на вітчизняну і світову економіку та галузь системи охорони здоров'я, залишається в центрі уваги медичної спільноти як в Україні, так і у світі [1, 2–5]. На сьогодні маємо численні здобутки українських фахівців й науковців світу, які працюють над вирішенням проблеми з подолання пандемії.

Внаслідок проведених досліджень чітко визначено, що РНК-вірус SARS-CoV-2 має епітеліотропні та нейротропні властивості, які обумовлюють широкий спектр уражень різних органів і систем людини [2–5, 7]. Зокрема, порушення циркуляції в головному мозку, легенях та інших органах призводять до дегенерації клітин та їх апоптозу [2–5].

У літературі наведено численні випадки розгортання синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) в гострому періоді перебігу COVID-19 через токсичний вплив вірусу на нервову, судинну системи з подальшим розвитком тяжкої пневмонії, серцево-судинної та дихальної недостатності [5, 6]. Внаслідок надмірної імунної відповіді під впливом вірусу SARS-CoV-2 на тлі тяжкого перебігу COVID-19 розвиток цитокінового шторму і тромбоваскуліту призводить до поліорганної недостатності [4, 5, 7, 8]. До того ж важливою особливістю перебігу коронавірусної хвороби є так званий постковідний синдром, який, по суті, є наслідком перенесеної гострої фази коронавірусної хвороби (COVID-19). Симптоми при постковідному синдромі можуть змінюватися протягом часу, зникати, виявлятися знову, залучаючи в патологічний процес різні органи і системи організму [2, 5, 9–11].

Неодноразово звертається увага на виникнення різних системних синдромів як наслідок дії вірусу SARS-CoV-2 [2, 4, 9–11]. Однак у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу в легкій формі, також можуть виявлятися симптоми ураження нервової системи [2, 9–11]. Неврологічні прояви коронавірусної хвороби розподіляють на симптоми ураження центральної та периферичної нервової систем [4–6, 9, 10]. Відомо, що серед симптомів ураження периферичної нервової системи при COVID-19 є: гіпогевзія, гіпосмія, невралгії, синдром Гієна — Барре, скелетно-м'язові ураження. До скелетно-м'язових уражень належить, зокрема, і рабдоміоліз. У літературі зустрічаються окремі повідомлення про розвиток рабдоміолізу внаслідок впливу вірусу SARS-CoV-2 [9, 10, 12].

Рабдоміоліз є клінічним синдромом із гострим перебігом, при якому відбувається руйнування паренхіми поперечно-смугастих м'язів, що клінічно виявляється болем, м'язовою слабкістю, лихоманкою, а також міоглобінурією. В тяжких випадках розвиваються кома та гіповолемічний шок [12]. Діагностичне значення має високий рівень креатинфосфокінази (КФК), рівень якої підвищується понад 1000 Од/л і більше, в сечі виявляється міоглобін.

До рабдоміолізу призводять зовнішні фактори, такі як вплив вірусного інфекційного фактора, токсичних речовин, надмірні фізичні навантаження тощо [12], а також генетична схильність (виявлена мутація гена LPIN1), що обумовлює повторні випадки рабдоміолізу в таких людей [13, 14].

Під впливом різноманітних екзогенних факторів, до яких належить, зокрема, токсичний вплив вірусів, відбувається руйнування тканини скелетних м'язів, що, в свою чергу, призводить до вивільнення внутрішньоклітинних компонентів міоцитів у плазму крові, включаючи КФК, міоглобін, електроліти [13–17]. Міоглобінурія та електролітні розлади обумовлюють виникнення поліорганної недостатності, в тому числі й гострої ниркової недостатності.

Згідно з літературними даними, типова тріада симптомів рабдоміолізу (м'язова слабкість, біль у м'язах, міоглобінурія) визначається у менше ніж 10 % хворих. Це є причиною несвоєчасної діагностики і, відповідно, неадекватної терапії. Розвиток тяжких ускладнень, таких як гостра ниркова недостатність з оліго- та анурією, гіперкаліємія, порушення серцевого ритму, нерідко стає причиною смерті при рабдоміолізі [13–18].

Особливістю клінічного перебігу рабдоміолізу, згідно з літературними даними, є те, що 50 % хворих можуть взагалі не висловлювати будь-яких скарг [17–19]. При цьому гостра ниркова недостатність відзначається в 15–20 % випадків перебігу. В пацієнтів із супутньою дегідратацією, сепсисом, високим рівнем КФК (понад 15 000 МО) частота гострої ниркової недостатності суттєво підвищується. Згідно з даними літератури [12–16, 20], рабдоміоліз може бути й одним із перших екстрапульмональних проявів COVID-19 і може бути виявлений на будь-якому етапі перебігу коронавірусної хвороби [20].

Мета цієї публікації: привернути увагу лікарів до діагностики скелетно-м'язових уражень, зокрема до рабдоміолізу, під час коронавірусної хвороби (COVID-19).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежена й спостерігається група дітей зі скелетно-м'язовими ураженнями на тлі перебігу коронавірусної інфекції (COVID-19) протягом 2020–2021 років. Наводимо клінічний випадок скелетно-м'язових уражень у хворого на тлі перебігу коронавірусної інфекції. Пацієнт перебував на стаціонарному лікуванні в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1». Батьки дитини надали інформовану згоду для здійснення обстежень. Всі обстеження проведені згідно з етичними нормами.

РЕЗУЛЬТАТИ

Дитина, хлопець Д., 15 років. З анамнезу хвороби відомо, що в березні 2021 року перехворів на COVID-19, гостра фаза тривала протягом 4 діб у вигляді лихоманки, гіпосмії, агевзії. Через 33 дні з'явилися такі клінічні симптоми: загальна слабкість, сильний біль в ділянці правого стегна і кульшового суглоба, лихоманка. Дитина була госпіталізована в лікарню. При госпіталізації: пацієнт у свідомості, черепно-мозкова іннервація не порушена, черевні рефлекси живі, активні рухи в руках в повному обсязі, в ногах рухи обмежені через больовий синдром справа. Сухожильні та періостальні рефлекси живі, патологічних рефлексів і симптомів натяжіння не виявлено. Менінгеальний синдром негативний.

При обстеженні соматичного статусу: лихоманка (t = 38,0 °C), серцева діяльність ритмічна, виявлена тахікардія(частота серцевих скорочень — 110 за 1 хвилину), обстеження бронхолегеневої системи патології не виявило. Отже, попередній клінічний діагноз передбачав проведення диференціальної діагностики між остеомієлітом і скелетно-м'язовими ураженнями.

Проведено інструментальні методи обстеження: рентгенографія кульшових суглобів і стегон — патології не виявлено. Однак при МРТ кульшових суглобів і органів малого таза виявлені запальні зміни клубового, затульного та грушоподібного м'язів справа з формуванням абсцесу в клубовому м'язі.

Патологічні зміни органів малого таза та кульшових суглобів на підставі МРТ були виключені.

УЗД органів черевної порожнини — без патологічних змін. При загальноклінічному обстеженні крові: лейкоцитоз ($10{,}6 \cdot 10^3$), у формулі крові: нейтрофіли — 87 % (нейтрофільоз), паличкоядерних — 5 %, лімфоцитів — 7 % (лімфопенія), моноцитів — 1 %, базофілів — 0 %, висока ШОЕ (до 43 мм/год). При біохімічному обстеженні крові: КФК — 60 Од/л (норма), рівень трансаміназ перевищував норму (АЛТ — 494 МО/л, АСТ — 154 МО/л); рівень глюкози, електролітів (калію, натрію), креатиніну і сечовини — в межах норми. Обстеження пацієнта на маркери гепатитів виявилося негативним.

Також отримано гострофазові показники: підвищений рівень С-реактивного протеїну — до 48 мг/л, високий D-димер — 3,18 мг/л. У коагулограмі визначено такі зміни: протромбіновий час — 16,5 с (норма 10–14 с), активований частковий тромбопластиновий час — 27,7 с (норма 22,0–32,0 с), МНВ — 1,11 (норма 0,85–1,15), високий рівень фібриногену — 11,2 г/л (норма 2,0–4,0 г/л).

Дифузні хвороби сполучної тканини, зокрема дерматоміозит, і захворювання, що належать до онкогематологічних, були виключені на підставі клінічних даних і проведених обстежень.

Однак результати обстежень за імуноферментним методом (ІФА) показали рівень IgG — 7,17 (норма до 1,1), IgM — 1,1 (норма до 1,1) до вірусу SARS-CoV-2.

Пацієнту була проведена діагностична ревізія заочеревинного простору, внаслідок якої гнійного ексудату не виявлено. Призначено антибактеріальну, інфузійну та антикоагулянтну терапію (фраксипарин), мелоксикам, парацетамол.

Клінічне спостереження за дитиною проводилося в хірургічному відділенні, де вона знаходилася під постійним наглядом хірургів, неврологів, педіатрів. Внаслідок проведеного лікування стан дитини поступово відновився і через три тижні хлопець одужав.

ОБГОВОРЕННЯ

Зважаючи на особливості перебігу хвороби, а саме: період гострої фази коронавірусної хвороби — 4 доби, через 33 дні після неї у дитини спостерігалась поява симптоматики у вигляді лихоманки, загальної слабкості, вираженого больового синдрому в ділянці правого стегна і кульшового суглоба, що передбачало проведення диференціальної діагностики між остеомієлітом кульшового суглоба й ураженням м'язів стегна і таза. Виявлені запальні зміни правого клубового, затульного та грушоподібного м'язів із формуванням абсцесу, за даними МРТ, підтверджували ураження цих м'язів. Крім того, зафіксований високий рівень трансаміназ (АЛТ, АСТ) у крові також свідчив на користь первинного м'язового ураження в дитини. Виявлений позитивний IgG до вірусу SARS-CoV-2 підтверджував зв'язок цього патологічного стану з перенесеною раніше гострою фазою COVID-19.

Отже, на нашу думку, запальні зміни клубового, затульного та грушоподібного м'язів із формуванням абсцесу, при діагностичній ревізії якого не виявлено гнійного ексудату, є випадком рабдоміолізу зазначених м'язів, тригером якого був саме вірус SARS-CoV-2.

До того ж ідентифіковані гострофазові показники (високі рівні D-димеру, С-реактивного протеїну, фібриногену, висока ШОЕ), виявлена анемія, лейкоцитоз, нейтрофільоз та лімфопенія в гемограмі поряд із клінічними ознаками рабдоміолізу дозволяють говорити про системність ураження, що є характерним для перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Однак у фаховій літературі описано, що високий рівень КФК при рабдоміолізі виявляється протягом 100 годин після початку хвороби і не є специфічним предиктором розвитку гострої ниркової недостатності у випадках рабдоміолізу [18]. Діагностично значущий рівень міоглобіну сечі при рабдоміолізі визначається тільки протягом 24 годин після початку хвороби [19]. Ці дані збігаються з отриманими нами результатами обстеження хворого.

Отже, правильна і своєчасна діагностика скелетно-м'язових уражень, зокрема рабдоміолізу, можлива при своєчасній оцінці клінічних симптомів, динаміки перебігу та результатів лабораторного й інструментального обстеження.

Згідно з даними фахової літератури і власного спостереження, своєчасна оцінка клінічних результатів і моніторинг рівня КФК, трансаміназ, креатиніну, сечовини, електролітів крові, гемограми, міоглобіну сечі та контроль за їх динамікою нададуть можливість попередити розвиток гострої ниркової недостатності при рабдоміолізі.

На сьогодні катамнез спостереження за пацієнтом становить 6 місяців: загальний стан дитини задовільний, скарги відсутні, у неврологічному та соматичному статусі патологічної симптоматики немає.

ВИСНОВКИ

1. Для перебігу коронавірусної хвороби характерні ураження різних органів і систем, зокрема ураження скелетних м'язів.

2. Виявлені м'язові ураження у формі рабдоміолізу та підтверджений їх зв'язок з перенесеною гострою фазою коронавірусної хвороби в дитини дозволяють говорити про перебіг постковідного синдрому.

3. Наведений клінічний випадок підтверджує роль вірусу SARS-CoV-2 у патогенезі рабдоміолізу (клубового, затульного, грушоподібного м'язів) і системності ураження при коронавірусній хворобі.

4. Своєчасна оцінка клінічної симптоматики (загальної слабкості, болю у м'язах) і рівнів КФК, трансаміназ, електролітів, креатиніну, сечовини крові допоможе здійснити ранню діагностику рабдоміолізу, призначити адекватну терапію і попередити розвиток тяжких ускладнень.

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

Подяка. Автори висловлюють подяку адміністрації, лікарям, усьому медичному персоналу КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» за сприяння в підготовці до публікації статті та за їх щоденну сумлінну, невтомну працю в подоланні пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Список літератури знаходиться в редакції

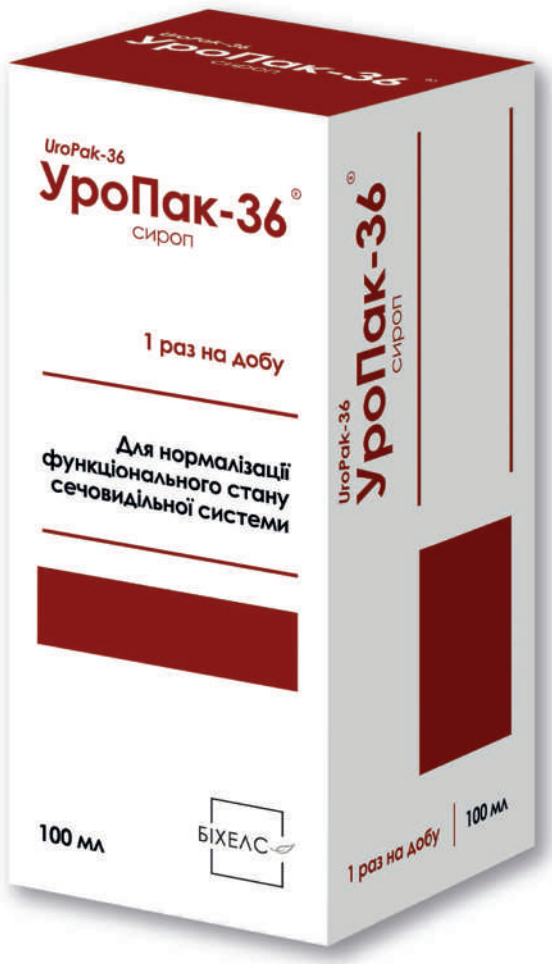
UroPak-36

УроПак-36®

СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ

Стандартизований екстракт журавлини у сиропі
Кожні 5 мл сиропу містять 36 мг проантоціанідинів А

Сила журавлини при ІСШ та циститі!



pH Забезпечує кислотність сечі, несприятливу до E. Coli

Блокує адгезію E. Coli до слизової оболонки сечового міхура

Впливає на цілісність бактеріальних плівок[1]

Для дітей від 3 років!

0% alcohol Не містить спирту

Приємний на смак

24 Приймається 1 р/д

[1] Ivanov D.D. Phytotherapy and treatment of cystitis: curent trends//KIDNEYS. - 2019. - T. 8. - No. 4. - C. 196-200.

Дієтична добавка «Уропак-36»® сироп.
Не є лікарським засобом. Без ГМО.
Інформація про дієтичну добавку «Уропак-36»® сироп призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.
Висновок ДСЕЕ No 602-123-20-3/17882 від 17.04.2018.

БІХЕЛС

2020 2019 2018 ВИБІР СПОЖИВАЧА

2022 2020 2019 КОМПАНІЯ РОКУ

ПІДПРИЄМСТВО ГАРАНТ 2021

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ПОШИРЕНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИТЯЧОГО ВІКУ ТА ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПІСЛЯІНФЕКЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

25–27 травня 2023 року відбувся медичний форум **«Інфекційні захворювання — виклики сьогодення. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»**, приурочений до 100-річчя з дня народження М.М. Городецького. У рамках форуму відбувся сателітний симпозіум фармацевтичної компанії «Мегаком», на якому обговорювалися актуальні питання діагностики і лікування пневмонії, інфекції сечових шляхів (ІСШ) у дітей, критерії діагностики та терапія неврастенії після інфекційних захворювань.

Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології НМУ імені О.О. Богомольця, президент Української асоціації нефрологів/дитячих нефрологів **Дмитро Дмитрович Іванов** розповів про інфекції сечових шляхів у дітей.

Найчастішими діагнозами в нефрології на сьогодні є пієлонефрит і цистит. Ці захворювання відрізняються за своєю локалізацією: при пієлонефриті запальний процес наявний у верхніх сечових шляхах, при циститі — у нижніх сечових шляхах. Якщо запальний процес триває менше за 3 місяці, то це гострий пієлонефрит або цистит, понад 3 місяці — хронічний пієлонефрит або цистит. Найбільш поширеними патологіями є гострий пієлонефрит, гострий цистит і хронічний пієлонефрит.

Для гострого циститу характерними клінічними симптомами є дизурія, часті болючі сечовипускання, біль над лоном і відсутність таких проявів протягом останніх 4 тижнів. Лабораторними ознаками цього захворювання є лейкоцитурія ≥ 10/мм^3, число колонієутворюючих одиниць (КУО) ≥ 10^3/мл. Гострий неускладнений пієлонефрит супроводжується лихоманкою, ознобом, болем у животі або попереку за відсутності інших діагнозів і урологічних вад розвитку, лабораторно виявляється лейкоцитурія ≥ 10/мм^3, КУО ≥ 10^4/мл. При ускладненні інфекції сечових шляхів можливе будь-яке поєднання вищеназваних симптомів за наявності факторів ризику. Лабораторними ознаками є лейкоцитурія ≥ 10/мм^3, КУО ≥ 10$^{4–5}$/мл.

Клінічний випадок 1

Дівчинка, 1 рік 2 місяці, має третій епізод гіпертермії без клінічних ознак її причини. Лабораторно виявляються лейкоцитурія і нітрити в сечі. Призначення короткого курсу антибіотика вирішує проблему.

Диференціальну діагностику слід проводити між циститом, пієлонефритом, синехіями і вульвовагінітом. Однак, враховуючи, що має місце організмова реакція і сечовий синдром, можна припустити, що в дівчинки пієлонефрит. І якщо ми зробимо загальний аналіз крові, то побачимо нейтрофільний лейкоцитоз, позитивний С-реактивний білок, підвищений рівень прокальцитоніну, а також позитивний нітритний тест сечі.

Настанови Європейської асоціації урологів (ЄАУ) 2023 року рекомендують виключити в немовлят міхурово-сечовідний рефлюкс після першого епізоду фебрильної ІСШ, відмінної від *E. coli*. У дітей старше від одного року з інфекцією *E.coli* слід виключити міхурово-сечовідний рефлюкс після другої фебрильної ІСШ (2а, докази сильні).

У клінічному випадку — три епізоди гіпертермії, тому, імовірно, мають місце анатомічні вади розвитку з міхурово-сечовідним рефлюксом, який і став причиною загострення пієлонефриту. Щоб правильно поставити діагноз, слід використовувати мікційну цитограму, що дуже важливо для призначення правильної терапії.

У рекомендаціях ЄАУ (2023 р.) з консервативного лікування рефлюксу відзначається, що спочатку необхідно лікувати всіх симптоматичних пацієнтів, у яких міхурово-сечовідний рефлюкс діагностовано протягом першого року життя, з використанням постійної антибіотикопрофілактики, незалежно від ступеня рефлюксу або наявності ниркових рубців (рейтинг міцності — слабкий). При гарячкових проривних інфекціях — запропонувати негайне парентеральне лікування антибіотиками (рейтинг міцності — сильний). Усіх дітей віком від одного до п'яти років рекомендовано вести консервативно (рейтинг міцності — сильний). Дітям, у яких рефлюкс нижчого ступеня і немає симптомів, запропонувати ретельний нагляд без антибіотикопрофілактики (рейтинг міцності — сильний). Необхідно переконатися, що детальне обстеження на наявність дисфункції нижніх сечових шляхів (ДНСШ) проведено в усіх пацієнтів, і особливо в дітей після привчання до туалету. Якщо виявлено ДНСШ, початкове лікування завжди повинно бути для інфекції нижніх сечових шляхів.

У клінічному випадку необхідно призначити лікування антибактеріальним препаратом, найкраще цефалоспоринами 3-го покоління, що обумовлено їх оптимальним спектром щодо уропатогенів і кращою переносимістю. Фосфоміцин не використовують для лікування пієлонефриту і навіть циститу, тому що це бактеріостатичний антибіотик, для якого характерний швидкий розвиток резистентності до збудників урологічних інфекцій. Уроантисептик також не призначають, тому що він не створює високих концентрацій у паренхімній частині нирки.

Серед усіх цефалоспоринів 3-го покоління найкращим препаратом для лікування пієлонефриту є цефіксим, який не формує антибіотикорезистентності й призначається протягом 5, 7 або 10 днів. Цефіксим (Цефікс) буде основою терапії і в нашому клінічному випадку. Для запобігання рецидивам використовують профілактичну дозу антибіотика як додаткову терапію, а також дієтичні добавки з журавлиною.

Цефіксим (Цефікс) створює в сечі концентрацію в 650 разів більшу, ніж необхідно для ерадикації патогену, що забезпечує безумовну ефективність терапії. Інгібуюча концентрація цефіксиму для *E.coli* становить 0,25 мг/л, тому не формується резистентність флори. Саме тому застосування цефіксиму для ведення гострого пієлонефриту або загострення хронічного пієлонефриту є раціональною терапією вже протягом 15 років.

У настановах ЄАУ (2022 р.) підкреслюється, що фебрильна ІСШ лікується чотирма семиденними курсами пероральної або парентеральної антибіотикотерапії (1b), ускладнена фебрильна ІСШ — антибіотиками широкого спектра дії (1b). У разі високих ризиків повтору ІСШ, ураження нирок і симптомів нижніх сечовивідних шляхів необхідно забезпечити тривалу антибактеріальну профілактику (1b). У деяких випадках — розглянути можливість застосування дієтичних добавок як альтернативний або додатковий запобіжний захід (2а). У немовлят з фебрильною інфекцією сечовивідних шляхів використовується ультразвукове дослідження (УЗД) нирок і сечового міхура, щоб виключити обструкцію верхніх і нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин від розвитку процесу (2а).

Коли є складнощі у встановленні діагнозу (гострий цистит або рання стадія пієлонефриту), антибактеріальний препарат повинен мати мультимодальні властивості: створювати високі концентрації в сечі, мати системну дію, не викликати дисбіозу, не порушувати імунітет і бути доступним за ціною. Усім цим критеріям відповідає цефіксим (Цефікс). Профілактичні заходи проти повторних ІСШ включають хіміопрофілактику (перорально і внутрішньоміхурово), застосування журавлини, пробіотиків, вітамінів А, Е і D.

Для антибактеріальної профілактики призначається триметоприм 2 мг/кг маси тіла/день, однак він не рекомендується у віці до 6 тижнів; триметоприм/сульфаметоксазол — 1–2/10–15 мг/кг маси тіла/день, не використовується у віці до 2 місяців; сульфаметоксазол — 1–2 мг/кг маси тіла/день, не призначається у віці до 3 місяців; нітрофурантоїн — 1–2 мг/кг/маси тіла/день, не рекомендується у віці до двох місяців; цефаклор — 10 мг/кг маси тіла/день, не має вікових обмежень; цефіксим — 2 мг/кг маси тіла/день, не призначається недоношеним і новонародженим.

Згідно з рекомендаціями ЄАУ 2023 р.:

- інфекція сечовивідних шляхів є найпоширенішою бактеріальною інфекцією в дітей віком до 2 років. Захворюваність залежить від віку та статі (1b);
- класифікація проводиться відповідно до локалізації, епізоду, тяжкості, симптомів і факторів ускладнення. Для гострого лікування найбільш важливими є місце і тяжкість (2b);
- кількість КУО у посіві сечі може змінюватися, однак будь-яка кількість колоній в одному зразку вказує на високу підозру на ІСШ (2b);
- у зв'язку зі збільшенням кількості випадків резистентності правильне управління антибіотиками повинно керувати вибором антибіотиків, беручи до уваги місцеву резистентність, старі посіви сечі (за наявності) та клінічні параметри.

Клінічний випадок 2

Дівчинка, 5 років, без епізодів гіпертермії, має лейкоцитурію, непостійно — нітрити. Одноденний прийом антибіотика вирішує цю проблему.

Це цистит. Для його лікування ЄАУ (2020 р.) рекомендує призначення антибіотиків. Згідно з українськими настановами можна призначати уросептики або антибіотики протягом 3 днів.

З доповіддю «Чому сьогодні від пневмонії вмирають діти?» виступила доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця **Інга Олександрівна Мітюряєва-Корнійко** (м. Київ).

У соціальному епідеміологічному дослідженні S. David et al. було розраховано й показано, що за 110 років смертність від пневмонії з першого місця (у 1900 році — 202,2 випадки на 100 тис.) перемістилася на сьоме (у 2010 році —16,2 випадка на 100 тис.). Це підкреслює важливість застосування антибіотикотерапії та вакцинації, що було неможливим у 1900 році. У цьому ж дослідженні було встановлено, що тривалість життя людини збільшують такі чинники, як щеплення, санітарія та гігієна, антибіотики.

За даними ВООЗ (2011 р.), серед причин смертності дітей до 5 років у країнах з низьким доходом пневмонія посідає перше місце, а частка смертності від пневмонії в дітей цього віку становить 20–28 % (за даними UNISEF-2019). Така висока смертність обумовлена недостатньою і несвоєчасною діагностикою, неадекватною терапією, агресивними інфекційними агентами, зростаючою резистентністю основних патогенів, невиконанням батьками рекомендацій лікаря, пізнім зверненням по медичну допомогу, незбалансованим харчуванням, недостатнім доглядом за дитиною, неадекватною імунною відповіддю й екологічними проблемами.

Цефанейро
Cefaneuro

Гарантія спокою та концентрації всієї родини

Passiflora incarnata
(Пасифлора інкарнатна)

нормалізує сон
заспокоює

Ignatia
(Боби Св. Ігнація)

модифікує настрій

Avena sativa
(Овес посівний)

загальнозміцнююча
нейротрофічна
заспокійлива дія

Gelsemium sempervirens
(Жасмин вічнозелений)

усуває
головний біль напруги

- натуральний заспокійливий засіб
- не викликає сонливості протягом дня
- можна застосовувати при керуванні автотранспортом
- для дорослих та дітей з 1 року
- зручне застосування та дозування

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФАНЕЙРО (CEFANEURO®)

Склад. **Діючі речовини:** 1 таблетка містить: Avena sativa Ø 30 мг, Gelsemium trit. D4 30 мг, Ignatia trit. D4 30 мг, Passiflora incarnata Ø 30 мг.
Показання. Застосовується при нервовому збудженні з розладами сну.
Особливості застосування.
Застосування у період вагітності або годування груддю.
У період вагітності або годування груддю лікарський засіб Цефанейро застосовувати протипоказано.
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не впливає.
Спосіб застосування та дози. Якщо не призначено іншу дозу, у випадку гострих станів дорослим та дітям віком від 12 років слід приймати по 1 таблетці щопівгодини або щогодини, але не більше 6 разів на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання приймати по 1 таблетці 1–3 рази на добу.Таблетку розчиняють у роті для покращення її ефективності.
Діти. Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 року. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Дітям віком 1–6 років слід приймати не більше половини дози для дорослого. Дітям віком 6–12 років слід приймати не більше ⅔ дози для дорослого. Для дітей віком від 1 до 6 років таблетку можна подрібнити або розчинити у воді.
Побічні реакції. Не виявлені. На початку лікування гомеопатичним препаратом можуть тимчасово посилитись наявні симптоми, що потребує консультації лікаря. При індивідуальній непереносимості будь-якого компонента лікарського засобу можливі реакції гіперчутливості.

Р.п. № UA/14251/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших заходах з медичної тематики.
Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Виробник: Цефак КГ, Німеччина.
Дистриб'ютор в Україні: ТОВ "Мегаком";
61145, м. Харків, вул. Ключківська, 195 Б; тел./факс:(057)725 52 98; e-mail: om@megacom.com.ua; www.megacom.com.ua

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

Однією з головних причин розвитку пневмонії в дітей є нераціональне використання антибіотиків, що призводить до погіршення стану пацієнтів, розвитку побічних патологічних процесів, виникнення лікарської стійкості й глобальної антибіотикорезистентності. У свою чергу, антибіотикорезистентність є наслідком широкої доступності антибіотиків (безрецептурний продаж з аптек), недостатнього розуміння їх неефективності при вірусних інфекціях, неправильного лікування (вибір антибіотика, дози, шляху введення, курсу), бажання лікарів задовольнити пацієнтів, які вимагають призначення антибіотиків.

В Україні згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я від 2 серпня 2022 року № 1380 були розроблені показання для старту емпіричної (на 3–5 днів) антибіотикотерапії при встановленні діагнозу кобактеріальної пневмонії з COVID-19 або іншими вірусами. По-перше, проводиться збір анамнестичних даних про наявну супутню хронічну патологію, попередню антибіотикотерапію чи госпіталізацію понад 48 годин протягом останніх 3 місяців чи перебування в країнах з поширенням резистентних бактерій. Далі оцінюємо клінічні ознаки — дихальну недостатність, зневоднення, біль у животі, блювання, непритомність/збудження, судоми, дані перкусії та аускультації. Враховується позитивний експрес-тест на COVID-19 та інші віруси, оцінюються зміни пульсоксиметрії, лабораторних показників крові, прокальцитоніну, бактеріальних посівів, рентгенологічні/комп'ютерно-томографічні ознаки бактеріального ураження легень, УЗД плевральної порожнини. Коли все зводиться воєдино і встановлюється діагноз пневмонії, у межах перших 4 годин призначається антибактеріальний препарат.

При цьому дуже важливими є лабораторно-інструментальні критерії пневмонії. Їх зміни є показанням для старту антибіотикотерапії в дітей. Необхідні: загальний аналіз крові, який має 76 % вірогідності показників для встановлення діагнозу в амбулаторній практиці; бактеріологічне дослідження мокротиння, трахеального аспірату, бронхоальвеолярного лаважу (82 % вірогідності); визначення рівня прокальцитоніну (90 %), показника С-реактивного білка (50 %), рентгенологічні/комп'ютерно-томографічні ознаки бактеріального ураження легень, УЗД плевральної порожнини (98 %).

При виборі антибактеріального препарату слід враховувати причини неефективності антибіотикотерапії: неадекватний вибір антибактеріального засобу (80 %), дія патогену, нечутливого до призначеного препарату (90 %), неадекватні дозування і курси антибіотикотерапії для досягнення відповідного тканинного рівня (70 %), дія суперінфекції (60 %), не враховані анамнестичні дані (68 %).

До початку терапії обов'язково потрібно визначити статус вакцинації дитини. Для лікування дітей з позалікарняною пневмонією, які повністю імунізовані пневмококовою вакциною і вакциною проти гемофільної палички типу В, препаратом вибору є амоксицилін (перорально) або ампіцилін (для в/в введення). Емпірична терапія цефалоспоринами III покоління доцільна в дітей з неповною вакцинацією проти *Haemophilus influenzae* типу В і *Streptococcus pneumoniae* або зовсім не імунізованих від цих патогенів, а також дітей, які приймали антибіотики в останні 3 місяці або госпіталізовані в стаціонар.

Враховуючи, що пневмокок спричиняє багато небезпечних захворювань, серед яких пневмонія, менінгіт, бронхіт, гострий середній отит, сепсис тощо, необхідно проводити вакцинопрофілактику. В Україні є дві вакцини від пневмококової інфекції, якими можна щепити дитину після 6-го тижня життя. Вакцинуватися також варто і дорослим у віці понад 60 років. Схеми вакцинації (3 + 1 чи 2 + 1, двократне чи одноразове ведення) залежать від віку, у якому був розпочатий курс щеплень, і рекомендацій виробника.

Для емпіричної терапії пневмонії вибирають антибіотик з оптимальним спектром дії, який забезпечує ерадикацію всіх основних респіраторних патогенів: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, тому що невідомо, який із цих патогенів переважає в конкретному випадку захворювання. Цефалоспорини для стартової антибіотикотерапії ускладнень гострих респіраторних захворювань призначаються в тих випадках, коли протягом 2–3 місяців дитина вже отримувала амоксицилин, не повністю або зовсім не вакцинована проти основних патогенів пневмонії, має поєднані вогнища інфекції, ранній вік і тяжкий перебіг хвороби.

У багатоцентровому дослідженні, яке було проведено в трьох країнах Європи — Італії, Іспанії та Австрії, проводилась оцінка активності пероральних антибіотиків щодо поширених патогенів дихальних шляхів. Було встановлено, що пероральний цефалоспорин — цефподоксим зберігає добру антибактеріальну активність щодо *Streptococcus pneumoniae*, навіть ізолятів зі зниженою чутливістю до пеніцилінів. Цефподоксим — один з найбільш активних антибіотиків, який охоплює всі основні патогени дихальних шляхів, що циркулюють в обстежених європейських країнах. З урахуванням його сприятливих фармакокінетичних параметрів і переносимості отримані дані вказують на те, що цефподоксим підходить для емпіричного лікування позалікарняних інфекцій дихальних шляхів.

У другому дослідженні вивчалась порівняльна антибактеріальна активність цефподоксиму проксетилу і цефіксиму *in vitro* щодо поширених збудників позалікарняної пневмонії в дітей. Було виявлено, що 50% мінімальна інгібуюча концентрація і значення МІК90 цефподоксиму проксетилу щодо *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* знаходяться в межах чутливого діапазону, що вказує на те, що цей препарат має сильний антибактеріальний ефект.

Мінімальні бактерицидні концентрації цефподоксиму проксетилу щодо *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae* були значно нижче, ніж у цефіксиму, щодо цих двох типів бактерій, що вказує на те, що цефподоксиму проксетил має більш сильну бактерицидну дію, ніж цефіксим.

Також проводилось порівняння антибактеріальної активності цефподоксиму проксетилу й цефіксиму за ступенем зв'язування їх з білками плазми крові. Це обумовлено тим, що існує обернена залежність між антибактеріальною активністю препарату і ступенем зв'язування його з білками: чим більше препарату знаходиться у зв'язаному стані, тим менше його антибактеріальна активність. Проникнення в тканини цефподоксиму в рази вище, ніж цефіксиму, і цей ступінь розподілу в тканинах співвідноситься з їх зв'язуванням з білками: для цефподоксиму — 20 %, для цефіксиму — 70 %.

Крім того, проводилось порівняння антибактеріальної активності цефподоксиму проксетилу і цефіксиму за здатністю проникати в тканини організму. На кількість тканинного розподілу вказує VD — об'єм, який був би необхідний для вмісту всієї кількості введених ліків у тій же концентрації, що спостерігається у плазмі крові. Ліки з високим VD мають схильність залишати плазму і проникати у позасудинні відділи організму. Високий VD призводить до більшого розподілу в інші тканини. І навпаки, ліки з низьким VD мають тенденцію залишатися в плазмі — низький VD означає менше поширення в інші тканини. Для цефподоксиму проксетилу VD становить 35L, для цефіксиму — 7,0L.

Оцінювали здатність цефподоксиму проксетилу створювати високі концентрації в місці запалення, яку вимірювали за допомогою мікробіологічного аналізу. Було виявлено, що в цефподоксиму вона найвища порівняно з іншими цефалоспоринами.

Згідно зі стандартом № 823, затвердженим наказом МОЗ України від 18 травня 2022 року, шляхи введення антибактеріальних препаратів суворо регламентовані. У закладах, що надають первинну медичну допомогу, призначення ін'єкційних антибіотиків лікарями заборонено! У стаціонарі доцільне призначення ступеневої терапії після відповіді на лікування.

Існує помилкова аналогія: оскільки парентеральні цефалоспорини 3-го покоління мають високу активність щодо пневмококів, то також високоактивні і пероральні. Тоді як насправді пероральні цефалоспорини 3-го покоління цефіксим і цефтибутен значно менш активні щодо *Streptococcus pneumoniae*. На відміну від них пероральний цефалоспорин цефподоксим активний щодо *Streptococcus pneumoniae*, причому навіть щодо штамів, які нечутливі до пеніциліну.

Цефподоксиму проксетил — безпечний антибактеріальний препарат, оскільки він зберігає мікрофлору кишечника. У його пристінковому просторі за допомогою гідролаз препарат розщеплюється на активний цефподоксим і неактивний проксетил. Цефподоксим надходить у кровоносне русло, а неактивний проксетил виводиться природним шляхом, що зберігає мікрофлору кишечника.

Слід відзначити, що діарея після антибіотикотерапії з'являється в 5–30 % пацієнтів. У дітей антибіотикасоційована діарея (ААД) зустрічається у 20 % випадків. За даними різних авторів, частка ААД становить 34 % при застосуванні цефтріаксону, 10–25 % — амоксициліну/клавуланату, 15–20 % — цефіксиму, 5–10 % — ампіциліну чи кліндаміцину, 2–5 % — макролідів чи тетрациклінів, 1 % — цефподоксиму. Діарея, індукована ліками, у низці випадків може несприятливо впливати на лікування — призводити до відміни антибіотика і, як наслідок, до вироблення резистентних штамів.

Останні українські накази демонструють перехід на рецептурне придбання антибіотиків. Цей суворий принцип рецептурного призначення збільшує відповідальність лікаря й орієнтує його на оптимальний вибір антибіотика, дози, шляху ведення та курсу, що підвищує ефективність терапії, зменшує ризики формування у хворого резистентності й появи побічних ефектів при лікуванні.

Препаратом вибору цефподоксиму є Цефодокс («Мегаком»). Цефодокс має форму порошку для приготування суспензії 100 мг/5 мл і таблетки 100 і 200 мг; призначається двократно на добу, що зручно для хворого. Цефодокс легко дозувати: дітям від 5 місяців до 12 років — по 10 мг/кг/добу у 2 прийоми (0,5 мл/кг/добу суспензії, по 100 мг/5 мл у 2 прийоми). Дітям старше від 12 років і дорослим Цефодокс призначається в дозі 100–200 мг 2 рази/добу залежно від патології.

Ефективність етіотропного лікування Цефодоксом позалікарняної пневмонії в дітей впливає на швидкість відновлення імунного статусу: нормалізацію біоценозу кишечника, оптимізацію системного й місцевого імунітету. Швидкість процесів детоксикації збільшується при призначенні полегшеної дієти, підвищеного питного режиму і вітаміно-, мінералотерапії, швидкість відновлення функції зовнішнього дихання — при використанні активної дихальної гімнастики.

З доповіддю «Менеджмент неврастенії у післяінфекційному періоді» виступив завідувач кафедри медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор **Антон Олександрович Волосовець**.

Неврастенія — це психічний розлад з групи неврозів, в основі якого лежать тимчасові оборотні порушення психіки функціонального характеру, зумовлені перевантаженням основних нервових процесів: підвищенням збудження і зниженням гальмування.

На сьогодні проблема неврастенії є дуже актуальною. Це обумовлено тим, що ця патологія посідає перше місце серед невротичних розладів, близько 10 % усього населення планети страждає від хронічних невротичних порушень, від 30 до 65 % пацієнтів, які звертаються до амбулаторного лікаря, мають невротичні симптоми. Інфекційна патологія кожної із систем нашого організму в 30–40 % випадків ускладнюється проявами неврастенії.

Загальні причини неврастенії — це хронічний стрес, соціально-психологічні фактори, психофізіологічні особливості людини, недостатнє відновлення і надмірна завантаженість.

Імовірними предикторами неврастенії після інфекційного захворювання є:

- загальна ймовірність: невроз може виникати в певної частини пацієнтів після інфекції, але точну частоту виникнення важко визначити, оскільки це залежить від багатьох факторів;
- серйозність інфекції: тяжкі інфекційні захворювання, особливо ті, що вимагають госпіталізації або можуть мати тривалі наслідки, пов'язані з вищим ризиком розвитку неврозу;
- хронічність: деякі інфекційні захворювання можуть мати хронічний характер або викликати тривалі наслідки, у таких випадках ризик розвитку неврозу може бути більшим;
- вразливість особистості: індивідуальні риси особистості, такі як наявність попередніх психічних проблем, стресова вразливість або інші фактори ризику;
- період після хвороби: ефективне управління, включно з реабілітаційними заходами, психологічною підтримкою, може знизити ризик розвитку неврозу і сприяти швидкому відновленню нервових процесів.

На розвиток неврастенії також можуть впливати соматичні фактори. Перенесені інфекційні захворювання призводять до загальної фізичної втоми і слабкості, що впливає на енергетичний рівень, настрій і здатність зосереджуватися, спричиняючи почуття роздратування і вибухові реакції. Деякі інфекційні захворювання можуть мати довготривалі наслідки для фізичного здоров'я, такі як пошкодження органів, недостатність функції або хронічний біль, що призводить до фізичного й емо-

ційного стресу. Інфекційні захворювання можуть супроводжуватися неприємними медичними процедурами, госпіталізацією, болем або незручністю. Цей травматичний досвід може мати негативний вплив на психічний стан і сприяти розвитку неврозу. Інфекційні захворювання можуть вимагати змін у режимі життя, включно з обмеженням фізичної активності, дієтою або прийомом лікарських засобів, що може вплинути на загальний стан психіки і викликати неврастенію.

Також доведена роль психологічних факторів у розвитку неврастенії. Тяжкі інфекційні захворювання можуть викликати посттравматичний стресовий розлад, особливо якщо хвороба була надзвичайно тяжкою, спричинила загрозу життю або мала тривалі наслідки для фізичного здоров'я. Вони можуть викликати страх, тривогу і депресію. Людина може почуватися пригніченою, безнадійною, хвилюватися щодо можливості повторного захворювання або ускладнень. Унаслідок інфекційних захворювань людина може бути відокремлена від соціальних контактів, перебувати в самоізоляції або бути обмеженою в активності. Це призводить до появи почуття самотності, втрати підтримки, зниження настрою і розвитку неврозу.

Неврастенію можуть викликати захворювання легень, хвороби печінки, підшлункової залози, колагенози, захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок, крові, ендокринні хвороби. Так, при інфекційних захворюваннях дихальної системи виникає дихальна недостатність, яка призводить до нейронального кисневого голодування, порушення кіркових функцій мозку і розгальмування лімбічної системи. При інфекційних захворюваннях травної системи розвиваються гастроінтестинальний синдром, дегідратація та інтоксикація організму, гемодинамічні порушення, що призводить до недостатності нервової системи. При інфекційних захворюваннях нервової системи виникають загальномозковий та інтоксикаційний синдром, пряме й опосередковане нейрональне ушкодження, порушення неврологічних функцій мозку, розгальмування лімбічної системи і дисфункція кори. Інфекційні захворювання видільної системи супроводжуються вираженим больовим синдромом, дегідратацією та інтоксикацією, інтоксикаційним подразненням центральної нервової системи і порушенням гемодинаміки.

Симптоми неврастенії характерні й для постковіду. Пацієнтів турбує паралізуюча слабкість, задишка, неповний вдих, апное, тяжкість за грудиною; головний біль, біль у м'язах, суглобові болі; втрата волосся, випадання зубів, кістозні утворення в придаткових пазухах; втрата нюху, фантосмія (можливо, пов'язана з ураженням нюхового нерва), спотворення запаху/смаку; судинні й васкулітні прояви на шкірі, інші шкірні реакції (великі кропив'янки, капілярні сітки); запаморочення, різкі коливання тиску й пульсу, аритмії, тахікардії (у тому числі ортостатична тахікардія); розлад шлунково-кишкового тракту, діарея, що виникає хвилеподібно і не залежить від дієти або прийому ліків; когнітивні порушення (втрата пам'яті, «туман у голові», дезорієнтація в просторі, тривога, панічні атаки); тривала субфебрильна температура або гіпотермія, стрибки температури; синдром Гієна — Барре в рідкісних випадках та інші численні специфічні симптоми.

Слід відзначити, що стрес спрямований на відновлення організму і безпеку його існування. Стрес — це мобілізація всіх наших ресурсів. Він діє супротив тієї зовнішньої сили, що хоче змінити наше життя. Тому стрес викликає активацію симпатоадреналової системи, яка готує нас до бою або втечі. Унаслідок стресу втрачається запас нейромедіаторів. Для їх відновлення відбувається вагоінсулярна активація, підвищення метаболічних процесів, накопичення ресурсів і відновлення організму. Однак при тривалому хронічному стресі відновлення не відбувається, настає виснаження всіх процесів.

Для першої стадії (гіперстенічна неврастенія) характерні дратівливість і збудливість, велика нетерплячість. У зв'язку з первинною слабкістю активної уваги працездатність хворих знижена. Спостерігаються порушення сну: хворий важко засинає, часто прокидається, його мучать кошмари. Також пацієнтів турбують тяжкість у голові й оперізуючий головний біль («неврастенічна каска»), загальна слабкість, погане запам'ятовування і труднощі в навчанні.

На другій стадії неврастенії (дратівлива слабкість) спостерігається підвищена збудливість і дратівливість (нетривалі спалахи, сльози), стомлюваність і швидке виснаження, фотосенсибілізація, розлад активної уваги, погане запам'ятовування. Настрій пацієнтів нестійкий, схильний до пригнічення (депресія виснаження). Крім того, виникає порушення сну: утруднення засинання, сонливість вдень і безсоння вночі. Виникають соматоформні розлади: печія, запори, головні болі, серцебиття, відчуття завмирання серця.

Для третьої стадії (гіпостенічна неврастенія) характерні апатія, млявість, пригнічення, постійна масивна астенія, підвищена сонливість, слізливість та емоційна лабільність, іпохондрія. Такі прояви неврастенічної депресії можуть переростати в циклотимію.

Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на неврастенію (додаток до наказу МОЗ № 59 від 05.02.2007) рекомендується проводити диференціальну діагностику між психічним розладом і межовим спектром розладів. Для цього необхідний ретельний збір анамнезу: факт перенесеного стресу, стать і вік дитини (із 6–8 років), сімейний анамнез, спадковість, особливості виховання в сім'ї, перенесені захворювання, значні навантаження фізичного та емоційного характеру (високі вимоги), нестача сну.

Клінічна діагностика включає: клініко-психопатологічний аналіз, використання візуальної аналогової шкали астенії (показники ранжировані від 0 — «дуже гарне самопочуття» до 10 — «надмірне виснаження»), яка дозволяє зробити висновок про вираженість різних проявів астенії; суб'єктивної шкали оцінки астенії MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), яка складається з 20 тверджень, що відбивають різні аспекти астенії; шкали загального клінічного враження CGI, яка дозволяє глобально оцінити тяжкість психічного стану у хворих до початку терапії і при її проведенні по 7-бальній системі.

До клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на неврастенію входять рекомендації батькам, які включають: уважне спостереження за поведінкою дитини, своєчасне реагування на притаманні відхилення; створення в сім'ї сприятливої психологічної та емоційної атмосфери; врегулювання режиму фізичної та розумової активності; пояснення дитині причин і необхідності вимог, які до неї висуваються.

Використовується раціональна психотерапія, спрямована на роз'яснення пацієнту особливостей формування захворювання, неадекватного ставлення пацієнта до ситуацій, що призвели до розладу, переоцінки своєї ролі й становища в психотравмуючій ситуації.

Можливе застосування індивідуально-орієнтованої психотерапії, яка спрямована на всебічне вивчення особистості пацієнта, специфіки формування, структури і функціонування його системи відносин; досягнення в пацієнта усвідомлення і розуміння причинно-наслідкового зв'язку між особливостями його системи відносин і захворюванням; допомога в розумінні ситуації, що є психотравмуючою, зміна ставлення до цієї ситуації, корекція неадекватних реакцій і форм поведінки.

Аутогенне тренування спрямоване на розвиток і зміцнення саморегуляції, самоконтролю й самовладання. При цьому здійснюється вплив на загальноневротичну симптоматику і нейровегетативні розлади. Тривалість використання аутогенного тренування — 2–3 місяці; перші 2–3 тижні проводиться під контролем лікаря, потім самостійно.

Для медикаментозного лікування неврастенії призначаються препарати природного походження (*Avena sativa*, *Passiflora incarnata*, *Ginkgo biloba*, *Crataegus laevigata*, *Viscum album*); нейрометаболічні препарати (фенотропіл, фенібут, мелатонін, магній); нейролептичні препарати (сульпірид — із 6 років, рисперидон — з 5 років); нормотиміки (топірамат — з 6 років, вальпроєва кислота — при масі понад 17 кг); антидепресанти (амітриптилін — з 6 років, флувоксамін — з 8 років).

Для поліпшення кардіоцеребрального кровообігу призначається *Ginkgo biloba*, лікарською речовиною якого є листя дерев гінкго, а активними інгредієнтами — гінкголіди, флавоноїди, бінобаліди. Гинкго білоба забезпечує зниження агрегації еритроцитів і тромбоцитів, поліпшення характеристик і швидкості кровотоку, особливо в капілярах. Проникність капілярів нормалізується шляхом стабілізації мембрани. У тканинах стимулюються процеси поглинання й утилізації кисню і глюкози. Флавоноїди нейтралізують дію вільних радикалів, які у великій кількості виділяються в разі ішемічної хвороби серця або порушень метаболізму, і захищають організм від шкідливих наслідків впливу радикалів. При цьому нормалізація кровообігу головного мозку і кінцівок відбувається без появи синдрому обкрадання.

Також використовують омелу білу, до складу якої входять високомолекулярні (віскотоксин, лектини, полісахариди) і низькомолекулярні сполуки (флавоноїди, стероли, тритерпеноїди, амінокислоти, аміни). Омела біла забезпечує стабілізацію артеріального тиску, зменшення проявів запаморочення, коронарну захисну вазодилатацію і зменшення епізодів аритмії серця.

Плоди глоду містять проціаніди, флавоноїди, біогенні аміни, тритерпенові кислоти. Глід чинить позитивний інотропний ефект, підвищує коронарний і міокардіальний кровотік, знижує резистентність периферичних кровоносних судин, поліпшує стан при серцевій недостатності.

Цефавора — це комплексне рішення багатофакторної проблеми. 100 г препарату містять *Ginkgo biloba* ø 1,3 г, *Viscum album* — ø 2,7 г, *Crataegus* — ø 7,5 г. Цефавора призначається при порушеннях артеріального тиску і систем кровообігу, що супроводжуються головним болем. Дорослим і дітям віком від 12 років Цефавора призначається по 20–30 крапель 3–4 рази на добу; дітям віком від 6 до 12 років — по 10–15 крапель 3–4 рази на добу. Залежно від мети застосування й очікуваного ефекту термін лікування визначається лікарем і встановлюється індивідуально.

Цефавора не рекомендується дітям віком до 6 років. Прийом препарату в період вагітності або годування груддю не має обмежень за умови, якщо він приймається відповідно до вказівок лікаря.

Для лікування неврастенії як седативну терапію можливо використовувати пасифлору м'ясочервону, лікарською речовиною якої є трава і стиглі плоди. Активними інгредієнтами пасифлори є вітаміни, каротиноїди, флавоноїди, у тому числі вітексин, кумарини, ціаногенний глікозид, сапоніни, хінони, алкалоїди індольного ряду, мікроелементи (залізо, селен, кальцій, магній). Стиглі плоди багаті на вітаміни, особливо вітамін С, клітковину й мінеральні солі.

Пасифлора м'ясочервона допомагає при безсонні, нервозності, збуджених станах різного характеру, епілепсії. Пасифлора лікує серцеві неврози, нестабільність кровотоку, лабільність кров'яного тиску. Також ця рослина чинить знеболюючу, протизапальну, спазмолітичну, протисудомну дію. Пасифлора підвищує загальну працездатність, покращує пам'ять, допомагає організму протистояти надмірному стресу і хронічній утомі, справлятися з фізичними й емоційними перевантаженнями. Вона захищає клітини центральної нервової системи від шкідливої дії вільних радикалів.

До складу вівса посівного входять вітаміни групи В, вітамін Е, мікроелементи (залізо, селен, кальцій, магній), багато білків, жирів, вуглеводів, ненасичених амінокислот. Овес посівний призначається при лікуванні астенії, виснаженні; захворюваннях нервової системи, порушеннях ритму серцевої діяльності, залізодефіцитній анемії, спричиненій порушенням синтезу порфіринів, діабеті. Також він має заспокійливі й снотворні властивості.

Гельземій вічнозелений використовується у вигляді настою з висушеної рослини. До його складу входять алкалоїди, головний з них — гельземін, мікроелементи (залізо, кальцій, магній). Він лікує головний біль, дисфункцію нервової системи, інфекційні захворювання.

Ігнація містить алкалоїди й мікроелементи. Призначається для лікування депресії та дисфункції нервової системи.

Цефанейро — унікальне поєднання рослинних препаратів, кожна таблетка якого містить пасифлору інкарнатну — ø 30 мг, боби св. Ігнація — trit. D4 30 мг, овес посівний — ø 30 мг і жасмин вічнозелений — trit. D4 30 мг. Пасифлора інкарнатна чинить седативний і снодійний ефект, боби св. Ігнація покращують настрій, овес посівний дає трофічний і седативний ефект, жасмин вічнозелений лікує головний біль напруги.

Для дітей віком 1–6 років у разі гострих станів доза Цефанейро становить 1 таблетку кожні півгодини або щогодини, але не більше ніж 3 таблетки на добу; за наявності хронічних порушень використовують 1 таблетку 1 раз на добу. Режим дозування для дітей віком 6–12 років передбачає призначення 1 таблетки кожні півгодини або щогодини при гострих патологічних станах, але не більше ніж 4 таблетки на добу, у разі лікування хронічних відхилень — 1 таблетка 2 рази на день.

Підготувала Тетяна Чистик

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ COVID-19: У ЦЕНТРІ УВАГИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

БОНДАР М.В.[1], ПИЛИПЕНКО М.М.[1], ОВСІЄНКО Т.В.[1, 2], ЛОСКУТОВ О.А.[1]
[1] Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2] ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова» НАМН України, м. Київ, Україна

У разі COVID-19 у результаті надмірного системного запалення гострий респіраторний дистрес-синдром зумовлює розвиток тяжкої гіпоксії, набряку легень, що може швидко призвести до розвитку синдрому поліорганної недостатності і смерті (1). Запобігання і усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів вважається основою патогенетичного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19. Незважаючи на використання етіотропної противірусної терапії (ремдесивіру 200/100 мг в/в) і патогенетичної протизапальної антицитокінової терапії (антагоніста ІЛ-6 тоцилізумабу 400 мг в/в, антагоніста ІЛ-1-бета анакінри, улінастатину 600 тис. — 1 млн ОД), потужної антикоагулянтної і тромболітичної терапії, летальність хворих на коронавірусну інфекцію у відділеннях інтенсивної терапії (ІТ), за світовими даними, досягає 60 %.

Слід особливо зауважити, що проблема запобігання надмірній продукції прозапальних цитокінів у разі COVID-19 залишається далеко не вирішеною. Використання стероїдів у лікуванні коронавірусної пневмонії є контраверсійним (суперечливим) [2]. На сьогодні недостатньо даних літератури для рутинного застосування стероїдів. Доцільність використання глюкокортикоїдів (ГК) в програмах ІТ COVID-19 залишається предметом безперервного дослідження і нескінченних дебатів [1–3].

Ключовим фактором, який регулює продукцію прозапальних цитокінів, вважається ядерний фактор транскрипції (NF-κB), який експресується в активованих В-клітинах (плазмоцитах) і стимулює продукцію прозапальних цитокінів ФНП-альфа, ІЛ-1-бета, ІЛ-6, що призводить до поширення запалення на інші клітини.

ГК є ліпофільними молекулами, тому дифундують через клітинну мембрану і зв'язуються в цитозолі з глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР), які у великій кількості експресуються в цитоплазмі більшості клітин [4]. Після модифікації рецепторів ГК дифундують в ядро, де пригнічують ген ядерного фактора транскрипції, який регулює генетично детерміновану продукцію прозапальних цитокінів. ГК прямо пригнічують NF-κB через формування інгібітора NF-κB — глюкокортикоїдіндукованого лейцин-протеїну [5]. Крім впливу на генетичному рівні, ГК зумовлюють низку інших біологічних ефектів: вони блокують сигнали від рецепторів Т-лімфоцитів, блокують дегрануляцію нейтрофільних гранулоцитів, запальну активацію макрофагів, дегрануляцію тучних клітин, впливають на іонні канали епітеліальних клітин бронхів [6].

Ефективне пригнічення надмірної продукції прозапальних цитокінів вважається ефективним шляхом для запобігання смертельно небезпечному ушкодженню легень пацієнтів з COVID-19 і рятування їхнього життя [2].

Глюкокортикоїди — це стресові гормони, які синтезуються в корі наднирників під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГННС). За нормальних умов ГК звільняються із наднирників під дією циркадних циклів. Стресові стимули, особливо прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ФНП-альфа, ІЛ-1-бета, активують ГГННС і стимулюють продукцію ГК наднирниками. Циркулюючі в крові ГК мають сильну імуномодулюючу дію [7]. Кортикоїдзв'язуючий глобулін (КЗГ) зв'язує приблизно 90 % кортизолу, який синтезується в наднирниках, і зберігає його в неактивній формі. Еластаза нейтрофільних гранулоцитів розщеплює КЗГ, звільняючи кортизол у місцях запалення для прояву його біологічної протизапальної дії. Крім цього, внутрішньоклітинні ферментні системи 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1-го і 2-го типів у тканинах регулюють перетворення активного кортизолу в неактивний кортизон і навпаки. Сигнали запалення можуть регулювати експресію вищевказаних гормонів, регулюючи місцеву активність ГК [8].

Терапія ГК призначається тільки тяжким хворим з ознаками порушення функціонування імунної системи.

Дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон — це синтетичні речовини, які мають біологічні ефекти ендогенних ГК, таких як кортизол і гідрокортизон. Різні ГК-препарати відрізняються один від одного силою взаємодії з ГК-рецепторами, періодом напівжиття, тривалістю дії, частотою введення. ГК мають множинні (плейотропні) ефекти, включаючи регуляцію росту клітин, метаболізму, розмноження, дозрівання, запалення, апетиту та імунної системи. Вони традиційно використовуються для лікування автоімунних захворювань, бронхіальної астми, запальних та алергічних процесів.

При будь-якому запальному процесі в організмі стимулюється ГГННС з активацією синтезу АКТГ і кортизолу (прямо пропорційно силі запального процесу), з перебудовою метаболізму, направленого на усунення/зменшення запалення. Протизапальна дія ГК головним чином реалізується через інгібіцію ядерного фактора транскрипції, який гіперактивується у пацієнтів з COVID-19 [9]. ГК через індукцію синтезу 1-каппа-В запобігають транслокації NF-κB в ядро клітини і таким чином пригнічують регуляцію прозапальних генів, які відповідають за синтез прозапальних цитокінів, хемокінів і простагландинів. Плазмовий рівень/концентрація цих цитокінів визначає тяжкість перебігу COVID-19. Крім цього, ГК інгібують розвиток фіброзу в тканинах, які відновлюються після запалення. Цей факт є особливо важливим для пацієнтів з COVID-19, у яких на пізніх стадіях захворювання часто розвивається фіброз. Більше того, ГК потенційно можуть активувати ангіотензин-2 або модулювати його експресію на відміну від зниження його активності при COVID-19. Багатьма клінічними дослідженнями було встановлено, що ефект дії ГК залежить від тяжкості перебігу захворювання [3, 10].

Застосування ГК у хворих з COVID-19 послаблює системну запальну відповідь, особливо у хворих з тяжким перебігом. Застосування ГК зменшує концентрацію С-реактивного білка (СРБ) і ІЛ-6 без впливу на кліренс вірусу. Маючи сильний протизапальний та імуномодулюючий ефекти, ГК можуть бути використаними для лікування інфекції SARS-CoV-2 і запобігання імунозумовленим ушкодженням, які спостерігаються у деяких пацієнтів з SARS-CoV-2.

Високі дози ГК-препаратів, застосовані після запальних стимулів, дають протизапальний ефект [11]. У макрофагах ГК блокують їхню взаємодію з прозапальними цитокінами, такими як ІЛ-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-17, ФНП-альфа, гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор, блокують у них індуцибельну NO-синтазу і циклооксигеназу-2 [11]. На ендотеліальних клітинах ГК інгібують експресію адгезивних молекул, які відповідають за мобілізацію майбутніх нейтрофільних і мононуклеарних фагоцитів із судинного русла в запальні тканини. ГК перебудовують метаболізм макрофагів на протизапальний лад. Таким чином пригнічується запалення [12]. Реакція на антиген також регулюється ГК шляхом як презентації антигена, так і активації Т-клітин.

Були отримані підтвердження розвитку резистентності рецепторів клітин до ГК під впливом ендотоксемії, прозапальних цитокінів — ФНП-альфа, IL-1, -2, -4, -6, -13, інтерферону гамма, у тому числі під впливом активації факторів транскрипції (АР-1 і NF-κB) і фосфоліпази А2. Фармакологічні дози екзогенно введених ГК можуть компенсувати нездатність тканин реагувати на ендогенний кортизол. Застосування ГК супроводжується стійким зниженням концентрації прозапальних цитокінів — ФНП-альфа, IL-1-бета, IL-6, IL-8, активності фосфоліпази А2 і одночасним збільшенням рівня протизапальних цитокінів — IL-4 і IL-10. Синтетичні ГК, наприклад дексаметазон і метилпреднізолон, мають більшу силу, чим кортизол, через більший період напівжиття в плазмі, краще парентеральне засвоєння і меншу здатність зв'язуватися з кортизол-зв'язуючим глобуліном.

У разі COVID-19 уражається ендотелій судин з розвитком ендотеліту, тромбуванням судин, порушенням мікроциркуляції і функції органів. Комбінація ендотеліальної дисфункції і генералізованого запалення, що спостерігається у випадках COVID-19, може зумовлювати стан гіперкоагуляції з високим ризиком розвитку артеріальних і венозних тромбозів. За ефекти глюкокортикоїдів відповідають альфа-глюкокортикоїдні рецептори. У судинній системі ГКР локалізуються в інтактних артеріях, гладенькій мускулатурі судин і ендотеліальних клітинах (ГКР знаходяться в цитоплазмі клітин). Таким чином, ГК беруть участь у регуляції функцій ендотелію. Однак їх ефект — нормальний або прозапальний — залежить від стану ендотелію. Коронавірусний ендотеліт супроводжується втратою основних функцій ендотелію, таких як вазодилатація, фібриноліз, антитромботична функція. Механізм позитивного ефекту ГК на ендотеліальні клітини під час їх запалення полягає в пригніченні ендотеліальної експресії рецепторів цитокінів IL-6, IL-8, G-CSF, VEGF, ендотеліну-1, NF-κB, аргінази-2, циклооксигенази-2. Використання ГК дозволяє уникнути мікроциркуляторних розладів і ушкоджень усіх внутрішніх органів. Головний ефект ГК у разі COVID-19 полягає в одночасному протизапальному та стабілізуючому впливі на ендотелій судин, зменшенні ураження внутрішніх органів, зменшенні набряку тканин і ризику артеріальних і венозних тромбозів [13].

За хімічною будовою вирізняють такі глюкокортикоїдні препарати: природні

(ендогенні) глюкокортикоїди — кортизол, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат; синтетичні нефторумісні — преднізолон, метилпреднізолон, преднізон, синтетичні фторумісні — дексаметазон, тріамцинолон, бетаметазон, флупреднізолон, параметазон.

За тривалістю дії глюкокортикоїдні препарати умовно підрозділяються: на препарати короткої дії (8–12 год) — гідрокортизон, кортизон; середньої тривалості дії (12–36 год) — преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон; тривалої дії (36–72 год) — дексаметазон, параметазон, бетаметазон. Якщо глюкокортикоїдну активність гідрокортизону умовно прийняти за одиницю, то можна стверджувати, що преднізон і преднізолон перевищує активність гідрокортизону в 4 рази, метилпреднізолон і тріамцинолон — в 5 разів, дексаметазон — в 27 разів.

Якщо протизапальну дію гідрокортизону умовно прийняти за 1, тоді цей показник у інших препаратів буде наступним: кортизон — 0,8, преднізон — 3,5, преднізолон — 4,0, метилпреднізолон — 5,0, тріамцинолон — 5,0, дексаметазон — 30,0. У міру наростання мінералокортикоїдної активності глюкокортикоїдні препарати розташовуються у такій послідовності: бетаметазон, дексаметазон, тріамцинолон, метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон, флудрокортизон (кортинеф).

Побічні ефекти глюкокортикоїдів включають такі. Імунодепресивний ефект найбільший у метилпреднізолону, бетаметазону; середній — у дексаметазону, преднізолону, гідрокортизону; найменший — у преднізону. За побічним ефектом пригнічення гіпофізу ГК-препарати у міру зниження цього ефекту розташовуються в такій послідовності: бетаметазон, дексаметазон, тріамцинолон, метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон. Наступним побічним ефектом ГК вважається артеріальна гіпертензія. За убуванням цього ефекту ГК-препарати розташовуються в такій послідовності: дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон. Підвищення рівня глікемії (діабетогенний ефект) — за убуванням сили цього побічного ефекту ГК-препарати розташовуються в такій послідовності: преднізолон, дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, гідрокортизон, метилпреднізолон. Ще одним побічним ефектом ГК-препаратів є стимуляція апетиту. За убуванням цього побічного ефекту: дексаметазон, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон. ГК-препарати можуть викликати прибавку маси тіла, і за убуванням цього побічного ефекту препарати розташовуються в такій послідовності: дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон. У міру убування ульцерогенності ГК розташовуються так: дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, тріамцинолон, метилпреднізолон. Інші побічні ефекти ГК-препаратів і їх розташування за убуванням можна подати таким чином: розвиток кушингоїдного синдрому — дексаметазон, бетаметазон, преднізолон, тріамцинолон, метилпреднізолон; остеопороз виражений — дексаметазон, бетаметазон, тріамцинолон, преднізолон; остеопороз помірний — гідрокортизон, метилпреднізолон; м'язова атрофія — тріамцинолон, дексаметазон; психічні розлади (ейфорія, депресія, психози), найчастіше — преднізолон, тріамцинолон, дексаметазон; рідко — бетаметазон; дуже рідко — гідрокортизон, метилпреднізолон.

Дексаметазон справляє найбільш виражений пригнічуючий ефект на функцію нейтрофільних гранулоцитів, у зв'язку з чим його застосування є небажаним у хворих з підвищеним ризиком розвитку інтеркурентних інфекцій. Найменше небажаних побічних ефектів зафіксовано у метилпреднізолону. Метилпреднізолон є препаратом вибору для хворих з нестабільною психікою, артеріальною гіпертензією, надлишковою масою тіла, інсулінорезистентністю, ризиком розвитку виразкових уражень ШКТ і цукрового діабету.

Дозування глюкокортикоїдних препаратів у перерахунку на преднізолоновий коефіцієнт інтерпретуються таким чином: низькі дози — 7,5 мг/добу або менше, середні — більше ніж 7,5 мг, але менше ніж 30 мг/добу, високі — більше ніж 30 мг і менше ніж 100 мг/добу, дуже високі — більше ніж 100 мг/добу, пульс-терапія — більше ніж 250 мг/добу в/в.

Традиційно в/в краплинне введення метилпреднізолону в дозі близько 1 г/добу (10–30 мг/кг) протягом 2–3 діб називають пульс-терапією. Небажані ефекти пульс-терапії: лімфоцитопенія (зменшення рециркулюючих Т-клітин протягом 1–2 діб), виражена і тривала депресія NK-клітин, нейтрофілоцитоз, значне порушення адгезивної здатності нейтрофільних гранулоцитів (короткотривало — до 24 год), сповільнення секреції ними лактоферину, а також порушення знешкодження фагоцитованих бактерій.

На сьогодні встановлено, що застосування пульс-терапії ГК-препаратами при COVID-19 не має суттєвих переваг перед застосуванням високих доз ГК (наприклад, 80–240 мг метилпреднізолону). Пульс-терапія знижує тривалість перебування пацієнтів у відділеннях ІТ, але суттєво не впливає на кінцеву летальність з причини частого розвитку гострої недостатності нирок, яка потребує проведення замісної терапії [14].

Базуючись на новітніх дослідженнях, ВООЗ дає два види рекомендацій: 1) системна ГК-терапія повинна бути розпочата у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом COVID-19; 2) використання ГК не показане у нетяжких хворих [15–17].

Китайський національний комітет здоров'я консенсусом експертів рекомендує застосування ГК у разі прогресивного наростання гіпоксії, швидкої негативної радіологічної динаміки, активації системної запальної відповіді. Консенсус експертів від 03.04.20 р. рекомендує застосування метилпреднізолону в дозах 1–2 мг/кг/д в/в протягом 3–5 днів [18].

Американська торакальна асоціація і Європейська респіраторна асоціація (28.07.2020 р.) рекомендують застосовувати гідрокортизон у дозі 200 мг/д в/в протягом 7–10 днів у пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ, і у пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) [19].

Американська асоціація інфекційних хвороб (17.10.2020 р.) рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/день протягом 10 днів або еквівалентну дозу іншого ГК у пацієнтів у критичному стані з $SatO_2$ < 94 % при диханні кімнатним повітрям, які потребують кисневої підтримки, проведення ШВЛ або ЕКМО. Надаються строгі рекомендації щодо обов'язкового застосування ГК у пацієнтів у критичному стані [20].

Національний інститут здоров'я США (17.10.2020 р.) рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/д в/в або інший ГК-препарат в еквівалентній дозі протягом 10 днів у пацієнтів на ШВЛ. ГК протипоказані пацієнтам, які не потребують кисневої підтримки [21].

ВООЗ від 17.10.2020 р. строго рекомендує застосування дексаметазону в дозі 6 мг/добу або гідрокортизону 50 мг кожні 8 годин протягом 7–10 днів пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 або тим, які знаходяться в критичному стані [22, 23].

MATH+ є одним із останніх протоколів лікування тяжких форм COVID-19, він розроблений і запропонований американськими пульмональними центрами. Легенева фаза COVID-19 характеризується розвитком пневмонії з глибокою імунною дизрегуляцією, активацією згортання крові і тяжкими мікросудинними розладами, що проявляється тяжкою гіпоксемією. Основою лікувальної стратегії під час легеневої стадії вважається поєднане застосування метилпреднізолону, аскорбінової кислоти, тіаміну і гепарину. Метилпреднізолон рекомендується застосовувати в/в у дозі 80 мг/добу (по 40 мг кожні 12 годин) протягом 7 днів або до переводу із відділення ІТ. У пацієнтів з підвищеним СРБ або коли стан пацієнта погіршується, дозу метилпреднізолону рекомендують підвищити до 80 мг 2 рази на добу, а за потреби до 120 мг 2 рази на добу. Аскорбінова кислота (вітамін С) призначається в дозі 3 г в/в 4 рази на добу протягом 7 днів або до переводу із відділення ІТ під контролем рівня глікемії. Тіамін рекомендують застосовувати в дозі 200 мг в/в кожні 12 годин протягом 7 днів або до переводу із відділення ІТ. За відсутності протипоказань під час перебування у відділенні ІТ рекомендують підтримувати повну антикоагуляцію еноксапарином в дозі 1 мг/кг кожні 12 годин (дозування зменшують, коли кліренс креатиніну (ClCr) менше за 30 мл/хв). Рекомендують здійснювати моніторинг анти-Ха-факторної активності. У випадках, коли ClCr < 15 мл/хв, рекомендують застосовувати нефракціонований гепарин. Оксигенотерапію високим потоком рекомендують проводити через носові канюлі. Інтубація трахеї повинна бути відтермінованою, наскільки це можливо. Повинна використовуватися методика пронпозиції.

Метилпреднізолон — це потужний синтетичний ГК. Подібно до інших ГК, проявляє свої ефекти після зв'язування з ГК-рецепторами всередині клітин. Активовані ГК-рецептори пригнічують ядерний фактор транскрипції NF-κB і AP-1, які відповідають за продукцію прозапальних цитокінів.

Аскорбінова кислота має протизапальний, імуномодулюючий, антиоксидантний, антитромботичний і противірусний ефекти. У разі COVID-19 аскорбінова кислота захищає ендотелій від ураження оксидантами і відіграє провідну роль у регенерації тканин. Аскорбінова кислота посилює і потенціює протизапальні й ендотеліальні цитопротективні ефекти ГК. Вважається, що у разі SARS-CoV-2 порушується регуляція експресії інтерферону 1-го типу, який вважається першим етапом противірусного захисту. Аскорбінова кислота нормалізує регуляцію продукції цього протеїну. Вважається, що аскорбінова кислота потенціює дію ГК, направлену на ліквідацію цитокінового шторму і нормалізацію функції легень з усуненням залежності від вентилятора і зниженням летальності від COVID-19. Було визначено, що у пацієнтів, які отримують вітамін С, повинен моніторуватись рівень глікемії, тому що може раптово підвищуватись плазмовий рівень глюкози. Не існує протипоказань до застосування середніх доз вітаміну С, однак препарат повинен застосовуватися з обережністю у пацієнтів з гіпероксалозом. У пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфату дозу вітаміну С не змінюють.

Тіамін — це водорозчинний вітамін B_1. В організмі людини циркулює і зберігається близько 30 мг тіаміну, який швидко утилізується в умовах гіперметаболізму. Дефіцит тіаміну спостерігається у пацієнтів, які знаходяться в критичному стані. Дефіцит тіаміну особливо характерний для хворих похилого віку. Ці пацієнти мають високий ризик COVID-19. Функціональний дефіцит тіаміну особливо характерний для пацієнтів з хронічною недостатністю нирок. Тяжкий дефіцит тіаміну (вітаміну B_1) призводить до порушення окиснення вуглеводів і енергетичного голодування. Біологічне значення тіаміну зумовлене дією його похідного — тіамідифосфату (ТДФ), який утворюється із тіаміну і АТФ. ТДФ є коферментом низки ферментів вуглеводного обміну: піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази, транскетолази, дегідрогеназ кетокислот з розгалуженим боковим ланцюгом. ТДФ-залежна піруватдегідрогеназа бере участь в окисному декарбоксилюванні ПВК з утворенням ацетил-КоА, який включається в цикл трикарбонових кислот і забезпечує повне окиснення 2 молекул ПВК, які утворились із 1 молекули глюкози в результаті анаеробного гліколізу, з утворенням 34 молекул АТФ. ТДФ-залежна альфа-кетоглутаратдегідрогеназа бере участь в окисному декарбоксилюванні альфа-кетоглутарової кислоти з утворенням янтарної кислоти. Це перетворення є важливим етапом циклу трикарбонових кислот. ТДФ бере участь в окисному декарбоксилюванні альфа-кетоізовалеріанової, альфа-кетометилвалеріанової, альфа-кетокапронової кислот — продуктів дезамінування амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом: відповідно валіну, лейцину, ізолейцину, які беруть участь у процесах глюконеогенезу під час розвитку адаптаційно-компенсаторної реакції організму (централізація метаболізму). ТДФ-залежна транскетолаза є одним із ферментів пентозофосфатного шляху окиснення вуглеводів, який є основним джерелом НАДФН і рибозо-5-фосфату, які входять до складу нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Тіамін є кофактором пентозофосфатного циклу, продукує НАДФ у глутатіоновому циклі, який знижує концентрацію активних кисневих радикалів, знижує мікроваскулярну дисфункцію, апоптоз клітин і покращує функції ендотелію. Тіамін має протизапальні й антиоксидантні ефекти, пригнічує оксидативний стрес, пригнічує активацію ядерного фактора транскрипції NF-κB, зумовлену оксидативним стресом. Є важливим той факт, що магній є есенціальним кофактором тіамін-пірофосфатної активності. Було встановлено, що тіамін, метилпреднізолон, вітамін С і гепарин діють синергічно на відновлення мікроваскулярних функцій у пацієнтів з COVID-19. Крім цього, тіамін є необхідним для продукції внутрішньоклітинної енергії і разом з аскорбіновою кислотою і метилпреднізолоном може запобігати виникненню делірію у пацієнтів з COVID-19 у критичному

стані. Поки що оптимальна доза тіаміну не встановлена, і автори рекомендують дозу 200 мг кожні 12 годин в/в протягом 7 діб. На сьогодні не існує протипоказань до в/в застосування тіаміну. Однак при в/в введенні тіаміну можливі анафілактичні реакції.

SARS-CoV-2 індукує глибокий прокоагулянтний ефект, що може бути причиною мікро- і макроваскулярних тромбозів (тромбоз глибоких вен, ТЕЛА, інсульт), що визначає тяжкість перебігу COVID-19. Багаточисленні дослідження продемонстрували, що, незважаючи на фармакологічну профілактику тромбозу глибоких вен, госпіталізовані пацієнти з COVID-19, особливо якщо вони знаходяться в палатах ІТ, мають незвичайно високу частоту тромбозу глибоких вен або інші тромботичні ускладнення. Було продемонстровано, що призначення адекватної антикоагулянтної терапії хворим, які знаходяться на ШВЛ, знижує госпітальну летальність з 62,7 до 29,1 % ($P < 0,001$). Більш тривала антикоагулянтна терапія супроводжується зниженням ризику летального наслідку. *In vitro* було показано, що гепарин інгібує реплікацію вірусу SARS-CoV-2. З причини більш простого застосування і більш сильної анти-Ха-факторної активності перевага віддається гепаринам з низькою молекулярною масою, а не нефракціонованому гепарину. У пацієнтів з COVID-19 зазвичай спостерігається резистентність до нефракціонованого гепарину з причини дефіциту антитромбіну III у результаті його внутрішньосудинного споживання. Рекомендують підтримувати анти-Ха-факторну активність у межах 0,6–1,1 МО/мл.

Додатково в цьому протоколі рекомендовано доповнювати лікування COVID-19 мелатоніном у дозі 6–12 мг на ніч, фамотидином у дозі 40 мг/день, вітаміном D у дозі 2000–4000 одиниць на день усередину, елементарним цинком — 50–75 мг/день, аторвастатином у дозі 80 мг/день, магнієм у вигляді харчової добавки.

Летальність у пацієнтів, які отримували метилпреднізолон згідно з протоколом MATH+, становила 6,1 %, що може свідчити про більшу ефективність порівняно з дозою 6 мг дексаметазону, яка була запропонована в дослідженні RECOVERY (Великобританія). ГК-препарати показані пацієнтам, які потребують кисневої підтримки або ШВЛ. ГК протипоказані пацієнтам без дихальної недостатності у фазі перших клінічних проявів [24].

На сьогодні встановлено, що SARS-CoV-2 супроводжується ураженням наднирників і гіпоталамо-гіпофізарної системи з розвитком центрального гіпокортицизму, який зберігається у хворих, що вижили, протягом року. Вважається, що це може бути наслідком гіпофізиту або прямого гіпоталамічного ушкодження (прямого або за допомогою імунних медіаторів) — гістологічно були встановлені нейрональна дегенерація і набряк гіпоталамусу [25]. Результати автопсій хворих, які померли від SARS, свідчили про дегенерацію і некроз клітин коркового прошарку наднирників, що може свідчити про пряме ушкодження вірусом. Більше того, у наднирниках були знайдені вірусні антигени [26, 27].

Мікроскопічні ушкодження наднирників були знайдені у 46 % хворих, які померли від COVID-19 і у яких ознаки наднирникової недостатності були відсутніми. Гістологічно у цих пацієнтів реєструвались: неспецифічне запалення, жирова дистрофія, судинний тромбоз, некроз, крововиливи, локальне запалення наднирників. У 23 % пацієнтів з COVID-19 зареєстровані інфаркти наднирників, які у 88 % були двобічними і у 8 % супроводжувались наднирниковою недостатністю [28]. Були описані двобічні крововиливи з недостатністю наднирників або без неї [29, 30]. У тому числі COVID-19 може зумовлювати наднирникову недостатність [31].

Тривала терапія стероїдами довше ніж 2–4 тижні може бути причиною наднирникової недостатності у хворих з COVID-19, особливо якщо ГК використовувались у супрафізіологічних дозах і без урахування циркадних циклів [32].

Є думка, що існує взаємозв'язок між рівнем кортизолу і вмістом лімфоцитів-нейтрофілів у пацієнтів з SARS. Пацієнти з лімфопенією мають більш високий рівень кортизолу, ніж пацієнти без лімфопенії. Лімфопенія може бути ознакою високого рівня кортизолу плазми [33].

ВИСНОВКИ

Проведений огляд наукової літератури свідчить, що на сьогодні глюкокортикоїдні препарати не можуть бути рекомендованими для рутинного застосування в лікуванні пацієнтів з COVID-19. Глюкокортикоїдні препарати повинні обов'язково бути застосовані у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, ускладненим ГРДС і тяжкою дихальною недостатністю, які потребують кисневої підтримки, ШВЛ або ЕКМО. Застосування глюкокортикоїдів протипоказане у пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19, які не потребують кисневої підтримки. Майбутні дослідження повинні більш чітко визначити безпеку і ефективність глюкокортикоїдних препаратів у чистому вигляді або в комбінації з антивірусними препаратами у пацієнтів з більш легким перебігом COVID-19. Це може бути можливим за умови, коли посилено будуть вивчатися біомаркери тяжкості перебігу захворювання і біомаркери відповіді організму на лікування глюкокортикоїдними препаратами, що дозволить більш точно визначати хворих, у яких може бути отриманий найкращий лікувальний ефект. Майбутні дослідження повинні визначити оптимальний глюкокортикоїдний препарат, його оптимальну дозу і тривалість глюкокортикоїдної терапії в програмах ІТ COVID-19. Проведення додаткових досліджень є необхідним для визначення впливу глюкокортикоїдної терапії на запобігання виникненню і результати лікування пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2.

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

Інформація про внесок кожного автора. *Бондар М.В.* — збір літературного матеріалу, узагальнення результатів дослідження; *Пилипенко М.М.* — підготовка результатів дослідження до аналізу; *Овсієнко Т.В.* — збір літературного матеріалу; *Лоскутов О.А.* — визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редагування статті, підготовка статті до друку.

Список літератури знаходиться в редакції

ПЕРЕГОРНУВ — І ЗНОВУ ЧИТАЄШ