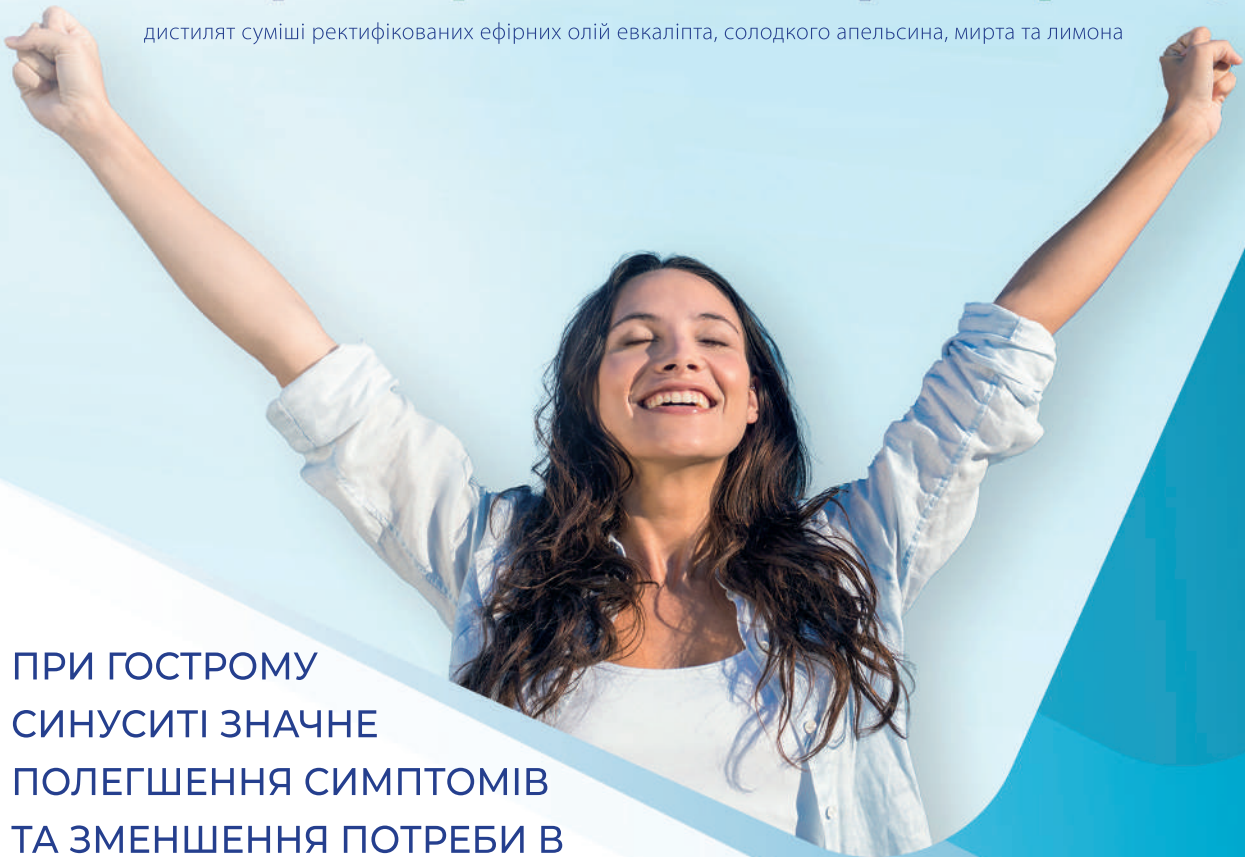


дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона

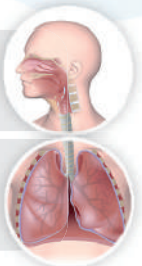


ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²



1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1,*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група. Відпускна форма. Застосування. Склад. Протипоказання. Дозування. Побічні реакції. Виробник. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі).

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група. Відпускна форма. Застосування. Склад. Протипоказання. Дозування. Побічні реакції. Виробник. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі).

до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення стану необхідно дозу приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Також ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол Форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (данний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Побічні реакції. Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчачокам'яної і сечокам'яної хвороби. Виробник. Г. Польш-Боскамп ГмбХ & Ко. КГ/Г. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG. Kliner Strasse 11, 25551 Хохенлошдетт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РП UA/4948/01/01, № UA/4948/01/02.

Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте, затверджено наказом МОЗ України від 04.02.2022 р. № 231. Для особистого використання у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Безруківська, 29, тел.:

(044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) № 231 від 04.02.2022 р. 2. Federsli R, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo], Laryngorhinotologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаточентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг х4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з засобом та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнти у групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів у групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів у групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі), UA-RES-01-2021-VI — Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

Засновник і видавець

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник

Національний університет

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік

Заснований у жовтні 1997 р.

№ 5 (151) 2022

Затверджено

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 7 від 19.10.2022 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергріц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негріч Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонєцький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergrits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretskaya Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2022

ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

XXVI Конгрес Європейської асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів (EACMFs)

В.О. Маланчук, О.С. Воловар, І.С. Бродецький, А.В. Рибачук 4

АКТУАЛЬНО

Психосоматичні стани під час війни 7

Медична освіта в Україні: системні проблеми і можливі шляхи їх вирішення

М.Б. Горобейко, А.В. Дінець 10

Викладання положень тактичної медицини студентам медичних закладів вищої освіти

О.М. Стоянов, Д.М. Храмцов, Ю.М. Ворохта, І.Т. Гайдаржи 13

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Роль симптоматичного лікування гострих респіраторних інфекцій у запобіганні антибіотикорезистентності

І.В. Гогунська, І.С. Зарицька 17

Догляд за пацієнтами з афективними розладами. Дані доказової медицини та міжнародні рекомендації

Д.С. Полякова 23

Вплив дапагліфлозину на екскрецію альбуміну з сечею у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 27

Особливості фармакологічної корекції соматичних проявів депресії та когнітивного зниження у хворих із тривожно-депресивними розладами у воєнний час

Т.Л. Можина 35

Можливості фітотерапевтичної корекції мукоциліарного кліренсу

Є.І. Костенко 41

Ефективність та безпека застосування лорноксикаму в лікуванні гострого та хронічного болю

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька 45

Лептоспіроз: аспекти ураження нервової системи

О.Д. Шульга, А.С. Чабанова, О.Г. Коцюба 49

Застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні ожиріння: практичні поради для лікарів 53

Докази щодо користі вживання мелатоніну при серцево-судинних захворюваннях 59

Цитиколін та вітаміни групи В у підтримці функціонального стану нервової системи

Є.І. Костенко 65

Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля 69

Лікарі з Сирії та США передають досвід реагування на хімічну небезпеку колегам з України

Д.С. Полякова 76

Біль як міждисциплінарна проблема

Т.І. Негрич, Н.Л. Боженко, О.С. Фітькало, А.В. Паєнок, Л.Є. Лаповець 80

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування бактеріальним лізатом при алергічних захворюваннях 84

Досвід застосування препаратів компанії «WALA»

в акушерсько-гінекологічному стаціонарі

Н.Є. Гейнц 90

Особливості впливу комплексу Ліводіол® у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (власне дослідження)

Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, В.І. Горбунцова, І.А. Кленіна, О.П. Петішко 93

Аналіз деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення в Україні

Н.Г. Гойда, Ж.С. Оксисюк 99

Комплексна оцінка перебігу загрози передчасних пологів у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Т.В. Ібадова, В.В. Маляр, В.А. Маляр, Вол.В. Маляр 102

Гематологічні порушення як прояв постковідного синдрому: тромбоцитопенія

Б.М. Куявович, Н.В. Горянінова, В.О. Кубарова 105

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Застосування індивідуальних 3D-надрукованих навігаційних систем при коригуючій остеотомії стегнової кістки у хворих на остеоартрит колінного суглоба

Т.І. Осадчук, Г.В. Гайко, О.А. Галузинський, О.В. Хиць 109

Клінічний випадок лихоманки Західного Нілу у мешканця Одеської області

Т.В. Чабан, О.М. Усиченко, К.М. Усиченко, В.А. Гудзь, С.Я. Лаврюкова, Н.С. Пастерначенко, В.Є. Мацюк 114

РЕЦЕНЗІЯ

Рецензія на книгу «Нейрореабілітація:

основи теорії і практики» за авторства О.Л. Сіделковського 116

EVENTS AND COMMENTS

XXVI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery
V.O. Malanchuk, O.S. Volovar, I.S. Brodetsky, A.V. Rybachuk 4

TOPICAL ISSUE

Psychosomatic conditions during the war 7
Medical education in Ukraine: the systemic problem and possible ways to solve it
M.B. Gorobeiko, A.V. Dinets 10
Teaching the provisions of tactical medicine to students of medical institutions
of higher education
O.M. Stoyanov, D.M. Khramtsov, Yu.M. Vorokhta, I.T. Haydarzhi 13

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

The role of symptomatic treatment of acute respiratory infection
in the prevention of antibiotic resistance
I.V. Gogunskaya, I.S. Zarytska 17
Care of patients with affective disorders. Evidence-based medicine data
and international recommendations
D.S. Polyakova 23
Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic
kidney disease with and without type 2 diabetes 27
Peculiarities of pharmacological correction of somatic manifestations
of depression and cognitive decline in patients with anxiety-depressive disorders
during wartime
T.L. Mozhyzna 35
Possibilities of phytotherapeutic correction of mucociliary clearance
E.I. Kostenko 41
Efficacy and safety of lornoxicam in the treatment of acute and chronic pain
I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska 45
Leptospirosis: aspects of nervous system injury
O.D. Shulga, A.S. Chabanova, O.G. Kotsiuba 49
The use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in the treatment of obesity:
practical considerations for physicians 53
Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease 59
Citicoline and B vitamins in maintaining the functional state of the nervous system
E.I. Kostenko 65
Injuries of the skull and brain: diagnosis and emergency medical care at the
different stages of evacuation
I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, A.I. Zozulya 69
Doctors from Syria and the USA share their experience of responding to chemical
hazards to colleagues from Ukraine
D.S. Polyakova 76
Pain as an interdisciplinary problem
T.I. Negrych, N.L. Bozhenko, O.S. Fitkalo, A.V. Payenok, L.Ye. Lapovets 80

RESEARCH ARTICLE

Treatment with bacterial lysate in allergic diseases 84
Experience in the use of drugs of the «WALA» company in an obstetrics
and gynecology hospital
N.Y. Heinz 90
Features of the influence of the Livodinol® complex in patients with non-alcoholic
fatty liver disease (own research)
Yu.M. Stepanov, S.V. Kosynska, V.I. Gorbuntsova, I.A. Klenina, O.P. Petishko 93
Analysis of some indicators of the reproductive health of the female population
in Ukraine
N.G. Goyda, Zh.S. Oktysiuk 99
Comprehensive evaluation of the premature birth in women with undifferentiated
connective tissue dysplasia
T.V. Ibadova, V.V. Maliar, V.A. Maliar, Vol.V. Maliar 102
Hematological disorders as a manifestation of post-COVID syndrome:
thrombocytopenia
B.M. Kuiuavovych, N.V. Goriainova, V.O. Kubarova 105

CASE REPORT IN CLINICAL PRACTICE

Application of individual 3D-printed navigation systems during corrective
osteotomy of the femur in patients with knee osteoarthritis
T.I. Osadchuk, G.V. Hayko, O.A. Galuzynskyi, O.V. Khyts 109
A clinical case of West Nile fever in a resident of Odessa region
T.V. Chaban, O.M. Usychenko, K.M. Usychenko, V.A. Gudzyk,
S.Ya. Lavryukova, N.S. Pasternachenko, V.Ye. Matsyuk 114

REVIEW

Review of the book «Neurorehabilitation: basics of theory and practice»
authored by O.L. Sidelkovsky 116



Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 24877-14817 ПР
від 07.05.2021 р.

Атестовано

Атестаційною колегією
Міністерства освіти і науки України
Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України
від 17.03.2020 р. № 409 журнал включено до Переліку
наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Адреса редакції та видавця:

02140, Київ-140,
просп. М. Бажана, 10А
Тел./факс: (044) 585-97-10
(багатоканальний)
Поштова адреса:
01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»
E-mail: PUBLIC@MORION.UA
Internet: www.umj.com.ua

Підписано до друку 25.11.2022 р.
Формат 60×84¹/₈.

Папір крейд. матовий.
Ум. друк. арк. 13,95.
Обл.-вид. арк. 16,27.
Загальний наклад 25 000 прим.
Зам. № 12467.

Видруковано у ТОВ «Бізнес-Логіка»
пров. Радищева, 4, м. Київ, 03124.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3693
від 02.02.2010 р.

Передплатити
«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»
можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс — 48348.

**Цілковите або часткове розмноження
в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні,
допускається лише з письмового
дозволу редакції.**

**Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.**

**Знаком □ помічено матеріали,
що публікуються на правах реклами.**

© ТОВ «МОРІОН», 2022



Шановні читачі, колеги, друзі!

У ці складні для всіх нас часи українці щодня демонструють свою стійкість, незламність, безапеляційну віру у близьку перемогу. Ворог продовжує терор нашої країни, намагаючись знищити критичну інфраструктуру, позбавити нас доступу до базових аспектів нормального людського життя, паралізувати економіку. Але попри все ми продовжуємо працювати задля нашої спільної мети.

Ми живемо в новій реальності, де кожен новий день готує нові виклики. Ми навчилися швидко реагувати, аби пристосовуватися до змін і рухатися далі. Журнал «Український медичний часопис» також змінюється. Ми слідуємо за світовими тенденціями, дослухаємося до думки наших читачів. У цьому номері ми підготували багато корисних матеріалів, завдяки яким ви зможете знайти відповіді на актуальні питання клінічної практики, ознайомитися з міжнародним досвідом і здобутками вітчизняних науковців.

Ми з гордістю несемо статус флагмана української науково-практичної медичної періодики й цінуємо довіру читачів до нашого видання. Головними пріоритетами журналу є інформаційна підтримка лікарів, забезпечення доступу до надійної та достовірної інформації, цінних матеріалів та найкращих світових практик. Це допоможе українським лікарям розвиватися та зростати професійно, адже країна майбутнього — це країна професіоналів.

Незважаючи на дефіцит світла в оселях, світло несе всередині кожен з нас.

Слава Україні!

Слава ЗСУ!

З вірою в майбутнє!

Іван Зозуля,
головний редактор журналу «Український медичний часопис», доктор медичних наук, професор

Долучайтеся
до наших спільнот
у соцмережах

umj.com.ua



facebook



telegram



viber



XXVI Конгрес Європейської асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів (EACMFS)

В.О. Маланчук, О.С. Воловар, І.С. Бродецький, А.В. Рибачук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

27–30 вересня 2022 р. у Мадриді (Іспанія) відбувся черговий XXVI Конгрес Європейської асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів (European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery — EACMFS), у роботі якого взяли участь 2133 делегати з більше ніж 91 країни світу. Були запрошені також 19 національних асоціацій з усіх материків світу.



Цей визначний захід проходив у національному конгрес-центрі Мадриду «IFEMA Palacio Municipal». У ході конгресу було представлено понад 887 усних доповідей та 615 постерів. Серед учасників наукового форуму — делегація Української асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів (УАЧЩЛХ) та Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця — представник України в Раді EACMFS, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, президент УАЧЩЛХ, член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, професор **В.О. Маланчук**, делегати — професор **О.С. Воловар**, доценти **І.С. Бродецький** та **А.В. Рибачук** (рис. 1). Також були присутні представники України з Києва та інших регіонів — усього 14 осіб.

Вибір Мадрида для проведення конгресу EACMFS 2022 р. був не випадковим: Іспанія має видатні традиції щелепно-лицьової хірургії, а також представляє та розвиває всі сучасні, передові технології в цій спеціальності. Іспанія подарувала світу багато відомих щелепно-лицьових хірургів — Д. Асеро, В. Сада, Д.Р. Алонсодел Хойо, Г. Распал, К.Н. Вілла та ін. Наступний форум запланований у Римі (Італія) на вересень 2024 р.

Відкрив конгрес професор **Джуліо Асеро**, президент EACMFS (2020–2022 рр.) та інші члени президії.

Співробітниками кафедри НМУ імені О.О. Богомольця представлені дві усні доповіді (В.О. Маланчук, А. Гусейнов; А.В. Рибачук, Д. Авшин) та 1 постер (І.С. Бродецький, В.О. Маланчук, М.С. Мирошніченко) (рис. 2).

Усні доповіді, які відібрані для презентації науковим комітетом конгресу з міжнародною участю, були присвячені класифікації багатоуламкових переломів на основі

Рисунок 1 Делегація УАЧЩЛХ та кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця разом із двома членами президії EACMFS (справа наліво: О.С. Воловар, А.В. Рибачук, І.С. Бродецький, Д. Асеро, Д.Г. Лагунас, В.О. Маланчук)



Рисунок 2 Співробітники кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця представили дві усні доповіді



визначення їх репаративного потенціалу за вертикальним розміром і локалізацією кісткового уламка, порівняльній оцінці використання елеваторів, люксаторів та періотомів для типового видалення зубів.

Перші дві доповіді були присвячені актуальній сьогоднішній темі травматичних уламкових переломів нижньої щелепи та вибору хірургічного інструментарію для видалення зубів.

Особливо приємно, що представник української делегації (А.В. Рибачук) була модератором секції «Біоматеріали», брала активну участь в обговоренні доповідей.

Під час роботи конгресу відбулося засідання ради ЕАСМФС за участю очільників національних асоціацій черепно-щелепно-лицьових хірургів країн Європи, радників від країн Європи. На ній заслухано звіт голови ради, діючого президента ЕАСМФС Д. Асеро та відповідальних секретарів асоціації з різних напрямів її діяльності. Президент ЕАСМФС Д. Асеро підкреслив, що Україні було надано допомогу у вигляді матеріалу для остеосинтезу та забезпечено безкоштовну участь для представників України на конгресі. Нині асоціація об'єднує фахівців Європи та співпрацює з Міжнародною асоціацією, а також з фаховими об'єднаннями оториноларингологів, пластичних хірургів, оральних хірургів Європи. Організуються навчальні курси для молодих спеціалістів, майстер-класи для діючих лікарів. Фінансовий секретар **Сатіш Прабху** (Великобританія) повідомив, що за звітний період кошти асоціації в розмірі близько 1,3 млн євро витрачено на організацію конгресу, регулярне видання журналу асоціації, гранти та премії молодим лікарям, які навчаються під егідою асоціації. З них 10 тис. євро використано на фінансову підтримку щелепно-лицьових хірургів України, УАЧЩЛХ у вигляді хірургічного обладнання, інструментів, оплати участі представників у конгресі.

Кошти асоціація отримала в основному від надходження членських і спонсорських внесків. Зростання фінансових можливостей асоціації свідчить про підвищення інтересу фахівців в Європі та всьому світі до діяльності асоціації. Водночас за останні два роки значно збільшилася кількість статей, надрукованих у журналі асоціації, розширилася географія наукових праць не лише з Європи, а й з інших куточків світу.

Окрім представленого звіту, проведено порівняння й обговорення двох країн — претендентів на проведення конгресу у 2028 р. — Азербайджану та Нідерландів, представлення резюме цих країн як кандидатів. У результаті голосування членів президії конгресу у 2028 р. відбудеться в Нідерландах («за» — 23 з 39 голосів). Після обрання нової країни на проведення конгресу 2028 р. представлено доповіді-звіти всіх присутніх радників європейських країн за минулі 2 роки.

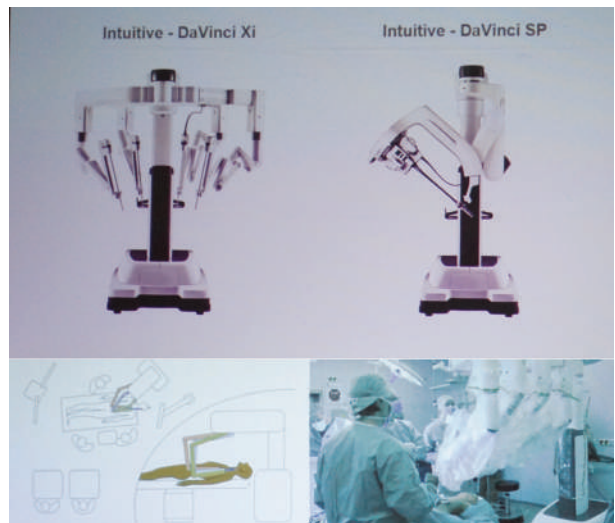
На порядку денному був також звіт про роботу радника в ЕАСМФС від України професора В.О. Маланчука. Він повідомив, що в Україні за період 2020–2022 рр. і протягом 1992–2021 рр. зусиллями УАЧЩЛХ і кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця введено фах «Щелепно-лицьова хірургія» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.04.2021 р. № 799); перейменовано ДУ «Інститут стоматології НАМН України» в Одесі, який нині має назву ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України»; майже завершено перейменування профільних кафедр інститутів і університетів країни на «Хірургічна стоматологія та щелепно-лицьова хірургія»; проведено дві щорічні науково-практичні конференції з фаху під егідою ЕАСМФС у 2021 і 2022 рр., остання з приводу

30-річчя співпраці УАЧЩЛХ та ЕАСМФС; удосконалена навчальна програма для студентів та післядипломної освіти лікарів з фаху «Хірургічна стоматологія та щелепно-лицьова хірургія» відповідно до європейських програм.

Особливістю конгресу було розповсюдження серед учасників ювілейної книги (надрукована у 2021 р.), яка присвячена 50-річчю ЕАСМФС (1970–2020). У книзі наведено історичний опис створення ЕАСМФС, її розвиток за останні 50 років, обрання та роботу всіх її президентів, конгресів, курсів лекцій і конференцій, дані про кожну країну-учасницю, багатий ілюстративний матеріал. На с. 136–137 представлено шлях України в щелепно-лицьовій хірургії і участь у ЕАСМФС, фото засновників УАЧЩЛХ на установчих зборах у Києві 12.01.1996 р., декана стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця Н.В. Біденка та співробітників кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця.

Основними тематиками наукових сесій традиційно були реконструктивно-відновна хірургія щелепно-лицьової ділянки, лікування та реабілітація пацієнтів із онкологічними захворюваннями голови та шиї, ортогнатична хірургія, косметологічна (дерматологічна) хірургія, травматологія кісток лицьового черепа, хірургія скронево-нижньощелепного суглоба, лікування вад розвитку щелепно-лицьової ділянки, остеонекроз та остеомієліт щелеп різної етіології. Новою була секція інновацій. Особливо запам'яталася доповідь **Хенінга Віккера** (Німеччина) на тему «Роботизована абляційна операція пухлини привушної залози — мінімально інвазивна екстирпація плейоморфної аденоми з глибокої частини привушної залози через парафарингеальний доступ за допомогою Xi-системи DaVinci» (рис. 3).

Рисунок 3 Використання роботизованої техніки для видалення плейоморфної аденоми білявушної слинної залози в парафарингеальному просторі за допомогою Xi-системи DaVinci



Окрема секція була присвячена досягненням косметологічної (дерматологічної) хірургії. Серед основних доповідей слід відмітити використання наножиру. Після проведення центрифугування жирової емульсії в пробірці залишається значна кількість стромальних та ендотеліальних клітин, перицитів, фібробластів, що чинять ефективний відновлювальний вплив на шкіру людини. Висока ефективність препаратів на основі наножиру досягається за рахунок вираженого протизапального, імуномодулюючого, антифібротичного ефекту, стимуляції ангиогенезу. Наножир використовують

при хворобах суглобів (остеоартрит), у косметологічній хірургії, при хронічних захворюваннях нирок, нервової системи, ускладненнях цукрового діабету, для впливу на опромінені після операції тканини, при ксеростомії.

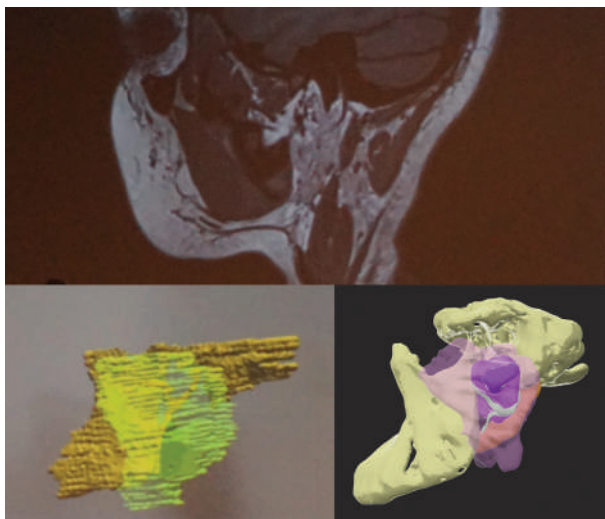
Ще одна секція була присвячена остеомієліту щелеп. Доповідачами зі США та Індії підсумовано різні варіанти лікування цієї патології та визначено особливості перебігу остеомієліту на фоні COVID-19 (рис. 4). Основною відмінністю цих остеомієлітів є переважання грибкової мікрофлори поряд із традиційною. У схему лікування таких пацієнтів рекомендовано вводити препарат амфотерицин В. Зазначимо, що аналогічні дослідження провели фахівці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця при остеомієліті у наркозалежних хворих — захищена дисертація і видана монографія.

Рисунок 4 Остеомієліт вилицевої кістки та верхньої щелепи на фоні COVID-19



У секції лікування доброякісних пухлин слинних залоз (плейоморфні аденоми) рекомендовано використовувати навігаційне планування, що дозволило візуалізувати знаходження лицьового нерва та його відношення до пухлини та оточуючих тканин (рис. 5). Чітко визначені показання до проведення основних операцій при плейоморфних аденомах великих слинних залоз залежно від розміру пухлини, її розташування, співвідношення з лицьовим нервом.

Рисунок 5 Індивідуалізована модель розташування лицьового нерва по відношенню до пухлини (плейоморфна аденома) та оточуючих тканин за допомогою комп'ютерного моделювання



У секції травматології скронево-нижньощелепного суглоба були цікаві доповіді, які стосувалися використання резорбтивних гвинтів на основі магнію та гвинтів, що піддаються обробці ультразвуком. Автори доводили

переваги та недоліки кожної конструкції та чітко визначили показання до їх застосування.

Цікавою була доповідь ізраїльських лікарів, які розробили препарат на основі наночастинок (цетуксимаб — моноклональне антитіло проти епідермального фактора росту EGFR), які швидко та дешево дозволяють на різних етапах дослідження діагностувати доброякісні та злоякісні пухлини слинних залоз (чутливість — 79%, специфічність — 100%).

Співробітники кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця взяли активну участь у дискусії в різних секціях (пухлини, остеомієліт щелеп та ін.). Результатом цієї дискусії відмічено відхід зарубіжних лікарів від проблеми виявлення суттєвих біологічних особливостей різних патологічних процесів, обґрунтування того чи іншого оперативного втручання на основі морфологічних, імуногістохімічних та генетичних особливостей.

В останній день конгресу хірурги з України надали інформацію щодо лікування вогнепальних поранень обличчя.

На XXVI Конгресі EACMF5 підсумовано останні досягнення в щелепно-лицьовій хірургії попередніх років, окреслено подальші напрями її розвитку. Вітчизняні фахівці мали можливість спілкуватися з провідними щелепно-лицьовими хірургами Європи та всього світу, зіставляти результати лікування пацієнтів щелепно-лицьового профілю, підходи до організації щелепно-лицьової хірургії та підготовки хірургів із загальноєвропейською практикою.

Для молодих лікарів конгрес став важливим досвідом спілкування із зарубіжними колегами, дав можливість сформувати нові горизонти в спеціальності, розширити теоретичні знання, а головне — поглибити мотивацію вдосконалення, постійної праці та продовжувати утримувати високий рівень європейської та вітчизняної щелепно-лицьової хірургії. Для цього керівництво асоціації створило спеціальне видання з переліком офіційних вимог країн для того, що стати щелепно-лицьовим хірургом в Європі.

Активна участь української делегації в конгресі EACMF5 у якості спікерів і модераторів секцій свідчить про високий рівень визнання наших фахівців на міжнародній арені.

Висновки

1. Черепно-щелепно-лицьові хірурги світу розвивають можливості фаху, розширюють співпрацю між фахівцями суміжних спеціальностей усіх країн.

2. Збільшується обсяг об'єктивних методів обстеження хворих із застосуванням 3D-комп'ютерного моделювання, використання навігаційних методів у хірургії черепно-щелепно-лицьової ділянки.

3. Підвищуються складність і обсяг операцій з покращанням результатів лікування хворих зі складною патологією, в тому числі суміжних ділянок.

4. Потребує удосконалення підготовка молодих спеціалістів з черепно-щелепно-лицьової хірургії.

5. УАЧЩЛХ, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ імені О.О. Богомольця слідкують за сучасними напрямками розвитку спеціальності в усьому світі і в Україні зокрема, а наша програма для студентів, національний підручник з фаху відповідають сучасному напрямку розвитку спеціальності.

Психосоматичні стани під час війни

Війна в Україні стала без перебільшення найтяжчим випробуванням за всю історію її незалежного існування. Жахливі події, прямим свідком яких є сьогодні кожен українець, спричинили величезний стрес і, як наслідок, призвели до значного погіршення загального фізичного стану і психічного благополуччя населення. Війна є екстремальною ситуацією, тобто такою, що виходить за межі звичайного, нормального, людського досвіду. Для окремих людей ця ситуація є гіперекстремальною: внутрішні навантаження, які вона викликає, часто перевищують можливості людського організму, руйнують звичну поведінку, можуть спричинити небезпечні наслідки для здоров'я. Воєнні події сколихнули у багатьох людей так звані трансгенераційні травми, родові історії, адже не одному поколінню наших предків довелося пережити жахи війни, голод, нелюдські страждання. Підтримка в цей складний час необхідна не тільки пацієнтам, а й лікарям. 2 вересня 2022 р. в онлайн-форматі відбулася Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматичні стани під час війни», в ході якої відомі експерти галузі поділилися своїми думками і напрацюваннями щодо цієї вкрай актуальної теми. Ключові питання, які було висвітлено на конференції, — синдром емоційного вигорання у медичних працівників, взаємозв'язок стресу та імунітету, вплив невротизуючих чинників на стан серцево-судинної системи, психосоматика та харчування людини, немедикаментозні підходи до коригування психосоматичних станів, застосування психотропних препаратів у людей у стресовій ситуації та інші. У рамках заходу розглянуто результати фундаментальних досліджень, нові діагностичні підходи, впровадження національних настанов щодо психосоматичних захворювань. Провідні вітчизняні та зарубіжні спікери виступили з цікавими і корисними з наукової та практичної точки зору доповідями.

Наталія Марута, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної медичної академії наук України» (Харків), висвітлила сучасні напрямки й можливості профілактики синдрому емоційного вигорання (СЕВ) у медичних працівників — проблеми, яка була актуальною і в мирний час, а у зв'язку з воєнною агресією ще більше загострилася. СЕВ відмічають у 30–90% медичних працівників, поширеність серед жінок-лікарів вища в більшості спеціальностей (45% порівняно з 33% у чоловіків). За статистикою, у 26% лікарів періодично, а у 8% — часто з'являються суїцидальні думки. Оскільки найбільш стресорним аспектом для лікарів є відсутність терапевтичного успіху, до групи високого ризику розвитку СЕВ належать саме ті фахівці, робота яких пов'язана з пацієнтами з хронічними захворюваннями, невиліковними або помираючими хворими (реаніматологи, анестезіологи, онкологи), низький ризик — у фахівців, які лікують захворювання, що мають у цілому сприятливий прогноз (акушери-гінекологи, оториноларингологи, офтальмологи).

У патогенезі СЕВ відіграють роль зовнішні (професійні) та внутрішні (екзистенційні) стресори, які негативно впливають на задоволеність лікаря роботою, знижують рівень професійної самореалізації, що призводить до емоційного вигорання. Виділяють основні концепції СЕВ: психодинамічну (вибір професії є формою захисту від тривоги і безсилля), інтерперсональну (вигорання як результат кількості контактів) та інтегративну (несприятлива організація праці, незадовільні засоби боротьби зі стресом).

Симптоми СЕВ комплексні — фізичні, емоційні, поведінкові, соціальні — агресія, роздратування на адресу

хворих, ігнорування, холодність емоційних реакцій, відмова від особистісного підходу, тривога, низька мотивація, страх некомпетентності, погіршення короткочасної пам'яті, зниження концентрації уваги, складнощі з виконанням комплексних завдань, зниження повсякденної активності та інші прояви.

СЕВ призводить до зниження продуктивності медичних працівників, низької самооцінки професійної компетентності, погіршення фізичного здоров'я, вимушеної зміни діяльності, психосоціальних труднощів; для пацієнтів це означає зниження якості медичної допомоги, порушення прихильності до терапії, недовірливе ставлення до медицини взагалі, конфлікти з медичним персоналом; для галузі охорони здоров'я в цілому — погіршення якості надання медичної допомоги, зниження показників здоров'я населення, звільнення кваліфікованих працівників, негативне ставлення до медичної сфери.

Профілактика СЕВ повинна відбуватися на організаційному (моніторинг психологічного стану працівників, чітке роз'яснення посадових інструкцій, проведення профілактичних бесід та стимулювання внутрішньої мотивації, налагодження конструктивних комунікацій, проведення тренінгових занять, створення позитивного морально-психологічного клімату в колективі), міжособистісному (покращання взаємовідносин у колективі) та індивідуальному (особистісні реакції та рівень здоров'я) рівні. Аби уникнути розвитку емоційного вигорання, слід ставити досяжні цілі, піклуватися про відпочинок, навчитися відволікатися, переключатися, ділитися своїми почуттями.

Фармакологічне лікування призначають відповідно до наявних симптомів (антидепресанти, транквілізатори,

Організатор:



Генеральний партнер:



Партнери:



нейропротектори, снодійні засоби). Рекомендовані когнітивно-поведінкова, інтеграційна психотерапія, релаксаційні техніки, реорганізація робочого оточення.

Дем'ян Попов, психотерапевт, керівник клініки «Гомеопатичний центр Дем'яна Попова» (Київ), розповідаючи про можливості немедикаментозних заходів у корекції психосоматичних станів, представив свій авторський метод — Формула Дем'яна Попова «Ключі розриву заборон і можливостей», який він успішно застосовує для немедикаментозного лікування осіб з різними психосоматичними станами. У людини, яка перенесла тяжку психотравматичну подію, найчастіше окремих симптомів як таких не має принципового значення, і всі спроби фармакологічного впливу на нього є неефективними або вкрай малоефективними, тому що відбиток небезпечної ситуації фіксується в пам'яті і виявляється у психосоматичних симптомах. Наприклад, при болю в животі лікування засобами, що впливають на шлунково-кишковий тракт, може бути неефективним, адже джерело цього прояву насправді — у центральній нервовій системі. Інший приклад: відчуття жаху, який людина перенесла, знаходячись у смертельно небезпечній ситуації, не дає можливості приймати конструктивні рішення, вводить у стан ступору або паніки. Таким пацієнтам необхідно запропонувати символічно повернутися в події, при яких відбувся психотравматичний вплив, і за допомогою спеціальних технік «роз'єднатися» з цією ситуацією, визнати, що страх, тривога, жах, відчуття смертельної небезпеки залишилися в минулому, а зараз людина в безпеці. Після того, як пацієнт символічно «віддасть» свою тривогу, страх і залишить їх, зникає і психосоматична симптоматика.

Олена Хаустова, доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ), представила доповідь «Дистрес, тривога, депресія: що лікувати першим?».

Вона зазначила, що війна, яку зараз переживає наше суспільство, ще й у поєднанні з ситуацією пост-COVID-19, є «ідеальним інкубатором» зростання тягаря для громадського здоров'я через психічні розлади. Війна стає життєвим досвідом не тільки для військовослужбовців, а й для цивільного населення. У сучасних війнах цивільні особи страждають навіть більше, піддаючись не тільки фізичним, але й тяжким психологічним, соціальним, екологічним тортурам. Аналіз історії воєн показує, що індекс інтенсивності воєн з кожним століттям зростає, загалом у світі відбулася зміна у воєнних діях від традиційних транскордонних воєн під проводом військ до воєн, зосереджених на місцевих громадах і цивільних особах, що робить їх більш вразливими та залученими у війну. Значно зросла тотальність військових конфліктів за кількістю країн, які беруть у них участь, залученого у війни населення та охопленої війнами території. Психогенні розлади при воєнних діях займають особливе місце у зв'язку з тим, що можуть водночас виникати у великої кількості людей. Цим визначається необхідність оперативної оцінки стану по-

терпілих, прогнозу розладів, які виявляються, а також проведення всіх можливих (у конкретних екстремальних умовах) корекційно-лікувальних заходів.

Часто до лікарів загальної практики, неврологів звертаються пацієнти з проявами стійкої соматизації у вигляді атипового болю різної локалізації, стійкого до дії знеболювальних засобів, з хронічною втомою, порушенням моторики стравоходу, невиразковою диспепсією тощо. Тривалість таких симптомів перевищує 6 міс, що призводить до порушення якості життя. Додатково у таких пацієнтів можна відмітити симптоми вегетативного збудження.

Формування психічних розладів відбувається через інтерперсональну чутливість, тобто особистісні, преморбідні риси пацієнта дуже важливі, але посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) може сформуватися незалежно від особистісних особливостей, а залежно від характеристик травми, а вже існування ПТСР може призводити до розвитку депресії. З позиції сучасної психосоматики, важливу роль відводять дифузній нейроімуноендокринній системі, яка є універсальною системою реагування, контролю та захисту організму. Коли людина реагує на стресор тривогою, депресією, порушенням сну — включається реагування імунної системи за рахунок проявів запалення, алергії або болю, також відбуваються гормональні зміни за рахунок реагування тиреоїдної, адреналової та гонадної панелі ендокринної системи. Незважаючи на те що не всі види психічного реагування сягають рівня клінічно окреслених психічних розладів, навіть на субсиндромальному рівні вони вагомо знижують фізичне, психічне та соціальне благополуччя людини, руйнуючи її біопсихосоціальне здоров'я.

Для визначення рівня дистресу, депресії, тривоги та соматизації у пацієнтів доповідач рекомендувала використовувати чотиридимірний опитувальник 4DSQ.

У превенції ПТСР дуже важлива концепція «золотого часу» («вікна можливостей»), тобто застосування так званої когнітивної терапевтичної вакцини, яка дозволить запобігти розвитку ПТСР за допомогою короткострокового психологічного втручання в перші декілька годин після травми. Метод включає візуально-просторові завдання під час консолідації пам'яті в перші години після травми, що конкурують за ресурси робочої пам'яті і тим самим перешкоджають формуванню нав'язливих спогадів про травму. Цей метод добре зарекомендував себе не тільки для профілактики, але й для лікування ПТСР. Для ранньої допомоги також розроблена Програма Всесвітньої організації охорони здоров'я і Модуль посібника mhGAP, який містить поради з оцінки та ведення станів, пов'язаних із гострим стресом, ПТСР і горем, у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я.

Володимир Мавродій, доктор медичних наук, професор, заступник директора клініки «InTo-Sana» (Одеса), акцентував увагу на важливості збереження душевної рівноваги у пацієнтів кардіологічного профілю з огляду на водений вплив негативних психологічних чинників на розвиток серцево-судинних подій. Так, ризик розвитку інфаркту міокарда



Косяченко Костянтин



Попов Дем'ян



Марута Наталія



Хаустова Олена



Мавродій Володимир



та інсульту за наявності ПТСР суттєво підвищується, про що свідчать дані великого реєстру ветеранів війни, а також рятувальників, які були задіяні в ліквідації наслідків теракту 11.09.2001 р. у Нью-Йорку. За даними Американської асоціації серця (American Heart Association) 2021 р., депресія підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертензії та інсульту у близько 1,5 раза, тривога асоційована з підвищенням ризику ішемічної хвороби серця у 1,4 раза, інсульту — у 1,7 раза, стенокардії — у 5 разів.

Як свідчать результати великого національного дослідження, проведеного в Тайвані, застосування бензодіазепінів покращує серцево-судинні результати у пацієнтів із інфарктом міокарда: вони мали нижчі показники раптової смерті, серцево-судинної смертності і госпіталізації з приводу гострої серцевої недостатності. В іншому дослідженні, проведеному в Іспанії, показано, що застосування бензодіазепінів в амбулаторних пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю незалежно від інших факторів пов'язано зі зниженням смертності на 15%. Бензодіазепіни корисні у якості додаткового лікування у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом, ефективні в боротьбі з лабільною артеріальною гіпертензією, можуть і повинні застосовуватися при лікуванні тривожних розладів, у низьких дозах корисні при безсимптомній ішемії міокарда, стенокардії, артеріальній гіпертензії і хронічній серцевій недостатності, особливо у пацієнтів із супутньою тривогою.

Ірина Мазур, доктор медичних наук, професор кафедри стоматології Національного університету охорони здоров'я України П.Л. Шупика (Київ), спільно з **Вікторією Співак**, директором з маркетингу та продажу компанії «Medical Data Management Ukraine» (Київ), розповіли про виклики, з якими стикнулися лікарі у зв'язку з трансформацією системи охорони здоров'я в умовах воєнного стану, про всебічну підтримку, яку надали Україні світова медична спільнота, волонтерські організації та благодійні фонди, про зміни у проведенні безперервного професійного розвитку лікарів. З початком війни українські лікарі стикнулися з цілою низкою нових проблем. На фоні загального стресу, неможливості планування були і специфічні виклики: недостатність ліків, зміна кількості пацієнтів, відтік медичних кадрів за кордон та їх внутрішнє переміщення, відчутне зниження активності фармацевтичних компаній, зруйнована система поставок медикаментів до лікувальних закладів, відсутність життєво необхідних ліків для хронічних хворих. Значною мірою змінився пацієнтопотік за рахунок переселенців, з'явилася значна кількість пацієнтів, як цивільних, так і військових, із травмами/ураженнями, збільшилася кількість пацієнтів із запущеними станами як у терапевтичній, так і в хірургічній ланці.

Стреси воєнного часу з точки зору впливу на психічний і соматичний стан людини є руйнівним процесом, що виснажує механізми адаптації, зумовлює необхідність більш широкого погляду на прийняття клінічних рішень з урахуванням не лише корекції психоемоційного стану, а й з огляду на стан внутрішніх органів, імунітету тощо. Про клінічне зна-

чення двоспрямованого взаємозв'язку стресу та кишкового мікробіому розповів **Володимир Чернявський**, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ). Він нагадав про доведений зв'язок між тривожно-депресивними станами, станом кишкового мікробіому та імунітетом. Зміни мікробіому внаслідок дистресу включаються в коло механізмів стрес-індукованого виснаження імунітету, впливають на стан нервової системи, шлунково-кишкового тракту, що призводить до клінічних змін, які потребують корекції. Існують експериментальні та клінічні докази впливу складу мікробіоти кишечнику на активність структур головного мозку, її зв'язок з тривогою, депресією. Цей зв'язок підтверджується вищою частотою тривожно-депресивних станів після антибіотикотерапії та зниженням їх частоти і вираженості при додаванні пробіотиків.

У ході конференції висвітлено й інші цікаві і корисні з наукової та практичної точки зору теми. Так, **Костянтин Коссяченко**, завідувач кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ), у доповіді «Канабіс — минуле, сьогодення, майбутнє» повідомив про можливість застосування препаратів канабісу в медичних цілях. **Тетяна Кодлубовська**, доктор психологічних наук, доцент Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, практикуючий психолог-реабілітолог, рефлексотерапевт, директор Інституту інноваційної психології і реабілітації «Антистрес-центр» (Київ), у доповіді «Війна і психіка живої людини» розповіла про свій багаторічний досвід як клінічного психолога й ознайомила з комплексними методами стресової регуляції психофізіологічних станів людей в умовах війни.

Борис Петрищенко, фахівець у сфері психіатрії і психотерапії, неврології, наркології та дорожньої медицини, в ході дуже цікавої бесіди охоче поділився практичним досвідом щодо лікування психосоматичних станів у Німеччині. За його спостереженнями, останніми роками більша кількість пацієнтів відкрито звертаються за допомогою, знизилася стигматизація, можливо, через те, що психіатрія в Німеччині тісно пов'язана із соціальною структурою, що певною мірою може бути рушійним моментом. Дуже серйозним тригером, який значно погіршив стан невротичних пацієнтів, стала пандемія COVID-19. Зарубіжний колега торкнувся цілої низки питань: представив деякі аспекти правової регуляції надання психіатричної допомоги, розповів про організацію допомоги особам із залежностями (алкогольна, наркотична тощо), представив своє бачення щодо питань класичного психоаналізу, відмітив значний внесок і потенціал розвитку інформаційних, комп'ютерних технологій у роботі сучасного лікаря, окреслив портрет психолога, психотерапевта майбутнього.

Програма науково-практичної конференції була дуже насиченою. Цікаві і змістовні доповіді спікерів стали джерелом сучасної, актуальної і корисної інформації для медичних фахівців різного профілю.

□



Кодлубовська Тетяна



Петрищенко Борис



Мазур Ірина



Чернявський Володимир



Співак Вікторія

Медицина освіта в Україні: системні проблеми і можливі шляхи їх вирішення

М.Б. Горобейко, А.В. Дінець

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Анотація. У статті проведено аналіз поточної ситуації щодо медичної освіти в Україні. У контексті впровадження засад Болонської системи повільно, але відбуваються позитивні зміни в підходах до навчання. Проте навчання студентів в українських медичних закладах вищої освіти проводиться за застарілими підходами, з відсутністю логічного зв'язку при вивченні фундаментальних дисциплін у контексті подальшого вивчення клінічних предметів. Розглянуто проблеми етики та деонтології як важливої складової навчання студента-медика та майбутньої лікарської діяльності, поточні проблеми щодо доступу до пацієнтів у зв'язку з низькими потужностями університетських клінік або взагалі їх відсутністю, юридичними перепонами при взаємодії клінічних кафедр з медичними установами комунальної форми власності. Як результат низької активності на клінічних базах чи університетських лікарнях — відсутність наставництва для студентів, невідповідальність викладачів за рівень вмінь у студентів. Подальше раціональне реформування системи медичної освіти з урахуванням досвіду західних країн та створення умов для фактичного впровадження засад Болонської системи дасть змогу готувати кваліфікованих лікарів.

Ключові слова: медична освіта в Україні, медичні заклади вищої освіти.

Вступ

Досвід навчання в медичному закладі вищої освіти (ЗВО) в Україні та отримання післядипломної освіти в університетських клініках (УК) різних країн світу дає можливість порівняти підходи до навчального процесу та принципові засади набуття медичної освіти. Сьогодні нерідко висловлюється думка про необхідність всіляко підтримувати традиції, не дивитися на «чужі» приклади, які ніколи не «приживуться» у нашій країні. На тлі такої невизначеності медична освіта перетворилася на «візок, який тягнуть у різні боки».

Нагадаємо, що Україна з часів Радянського Союзу взяла за основу так звану пруську модель освіти (яку, у свою чергу, отримано від Російської Імперії), що вважалася прогресивною в середині-наприкінці XIX ст. Тобто протягом 170 років навчання проводиться за таким принципом: уніфікована програма предмета, практично ніколи не інтегрована з іншими предметами, виконання завдань виключно затвердженим методом, затверджений перелік додаткової літератури, тобто рух тільки в чітко визначеному напрямку. Це стосується і вищої, і середньої освіти. Окремі винятки, зокрема на рівні дошкільних навчальних закладів та закладів середньої освіти, що працюють по-іншому, не приносять користі, якщо їх випускники згодом потрапляють у заклад освіти, який працює за тією самою «прусською» моделлю. Це швидко призводить до демотивації, неспроможності пристосуватися до жорстких правил, знаходячись в оточенні вчителів/викладачів та учнів/студентів, які не розуміють або не хочуть розуміти, що навчальний процес може бути організований по-іншому. Зазначимо, що сама Німеччина відмовилася від «прусської» моделі освіти вже за часів Веймарської республіки.

Сьогодення медичної освіти

В українських медичних ЗВО в навчальній програмі студентів молодших курсів наявна велика кількість пред-

метів, які швидше за все не пов'язані з майбутньою медичною діяльністю, проте на їх вивчення витрачається багато часу. Теоретичні дисципліни вивчають до III, а іноді і IV року навчання, тоді як практично в усьому світі теоретичний курс триває 2 роки і має як горизонтальну, так і вертикальну інтеграцію з акцентом на реальній медичній доцільності. Наприклад, у програмі немає окремого вивчення біології або мікробіології протягом 1 року. Немає розподілу на нормальну та топографічну анатомію, адже навчання має на меті готувати лікарів до практичної роботи. Наприклад, студенти вивчають анатомію кістки з огляду на її рентгенологічне зображення ще до власне вивчення предмета «рентгенологія». Не вивчають окремо скелет кінцівки, через 5 міс — м'язи і ще через 5 — нерви та судини. Вже на I курсі навчання проходить комплексно, з використанням зображень комп'ютерної томографії, технік ультразвукового дослідження, з потужною комп'ютерною симуляційною підтримкою. Питання на заняттях з анатомії теж формулюють по-іншому, наприклад: «Як буде виглядати хода людини при травмі тієї чи іншої ділянки?», «Яка небезпека при обробці рани з боку нервів та судини в тій чи іншій ділянці?», «Як зупинити кровотечу зі шлунка шляхом емболізації в тій чи іншій ділянці?» тощо. Незрозумілим є окреме вивчення гістології та патологічної анатомії в українських медичних ЗВО, тоді як в інших країнах водночас вивчають нормальну структуру тканин та їх патологічні зміни при тих чи інших захворюваннях з інтеграцією з нормальною анатомією, комплексно. Так само вивчають одночасно нормальну і патологічну фізіологію, в розрізі з будовою органів та тканин з огляду на конкретні патологічні стани.

У медичних ЗВО інших країн практично відсутні предмети, які дублюють програму середньої освіти, наприклад історія. Володіння іноземною мовою — обов'язкова умова вступу до ЗВО, але її поліпшення — особиста справа студента. Фізичку вивчають виключно з прикладною метою (принципи радіології, ультразвукового дослідження, лазерної коагуляції тощо), математику — як інструмент обробки



статистичних даних, аналізу та порівняння отриманих результатів.

Велику увагу приділяють вивченню психології; без заліку з цього предмета не допускають до роботи з пацієнтами. Студентів вчать, як поводити себе в лікарні, у присутності колег, які слова вживати при опитуванні хворого, які емоції мають бути на обличчі, як повідомляти хороші і погані новини, етичний поведінці. Адже порушення засад деонтології та медичної етики може призвести до анулювання ліцензії лікаря.

У медичних ЗВО інших країн більшість (70–80%) «домедичних» предметів вивчають в умовах УК, 20–30% — в аудиторних приміщеннях. Після 2 років такого навчання студенти переходять у так звану медичну школу, де вивчають клінічні дисципліни. На цьому етапі різниця в освіті стає різною: закінчується система аудиторних занять «вчитель — клас», починається «наставництво», яке триває 3,5–4 роки. В Україні в умовах сьогодення процес наставництва фактично відбувається в інтернатурі та після її завершення, тобто в післядипломний період. Тут варто наголосити про 6-річний термін навчання в українських медичних ЗВО. Історично на VI курсі студенти проходили навчання вже конкретно за напрямками: хірургія, терапія, акушерство-гінекологія. Проте з 1990 р. субординатуру було відмінено, а з 1992 р. введено інтернатуру — 2 або 3 роки, залежно від спеціальності. У результаті 6-й рік залишився без реального навантаження, і студенти, за рідкісним винятком, втрачають його в сенсі реального навчання та оволодіння практичними навичками.

Окремо слід зупинитися на принципі роботи УК, які є базами для навчального процесу, фінансуються університетами або в рамках співфінансування з муніципальними адміністраціями з умовою надання медичної допомоги мешканцям міста. Останнім часом у країнах Західної Європи також популярна модель державно-приватного партнерства (public-private partnership), але особливості фінансування — окрема велика тема. Штат УК складається з викладачів медичного університету; керівники кафедр є керівниками клінічних підрозділів. У цих підрозділах працюють також штатні співробітники університету (за фахом). Основна «робоча сила» УК — лікарі, які проходять спеціалізацію (її тривалість, наприклад у хірургічному напрямку, може становити 5–6 років). Існує чітка ієрархія відповідно до року навчання. Саме ці клінічні ординатори навчають студентів III–VI курсів, і їх педагогічна майстерність, здатність дати практичні та теоретичні знання оцінюються на рівні лікарських навичок. Найкращі клінічні ординатори залишаються працювати в УК, що почесно й фінансово вигідно. Клінічні ординатори є наставниками студентів, проводять з ними амбулаторні прийоми, обходи, операції. Вони несуть відповідальність за опанування студентами практичних навичок, вміння вести медичну документацію. Головний принцип такого навчання: «Роби, як я».

Практично-орієнтоване навчання також дозволяє застосовувати систематизацію знань та розуміти медичні процеси від простого до складного, використовуючи модель SOLO таксономії: S1 «простий», S2 «складний», S3 «пов'язаний із» та S4 «розширений» [1]. Наявність УК дозволяє вивчити практичні підходи до менеджменту пацієнтів спочатку через теоретичну підготовку з наступним самостійним виконанням процедур, використовуючи систему Міллера: M1 «знати», M2 «знати, як робити», M3 «бути в змозі показати, як робити» та M4 «бути в змозі зробити професійно» [2]. Наразі такі педагогічні засади в системі

медичних ЗВО не можуть застосовуватися рутинно без наявності УК.

Українські медичні ЗВО вміло перелаштувалися під сучасні вимоги, в усіх навчальних програмах розгорнуто прописано рівні компетентностей, навичок, які отримують студенти після закінчення навчання, і цей перелік зіставний з таким зарубіжних медичних ЗВО. Проте існуюча система за своєю суттю не здатна забезпечити належний рівень реальних медичних знань та навичок. Існуючі вітчизняні УК являють собою або приватні/напівприватні заклади, або невеликі заклади, на базі яких неможливо забезпечити весь обсяг медичної освіти. У більшості випадків клінічні навички отримуються на так званих клінічних базах закладів охорони здоров'я. Здебільшого це — ті ж самі навчальні аудиторії, в яких викладачі питають за програмою, а студенти — відповідають. Тобто матеріал «проходять», сидячи в класах. Деякі викладачі хірургічних та терапевтичних спеціальностей «відробляють» навчальні години, проте роками не бачать реальних пацієнтів, не заходять в операційну навіть у якості асистентів, при ретельному заповненні відомостей про «здачу» студентами практичних навичок.

Ситуація погіршилася через впровадження незважених та не до кінця продуманих кроків реформи: у 2020 р. навіть найкваліфікованіші викладачі не могли підійти до пацієнтів, якщо хоча би за найменшим сумісництвом не рахувалися в цій лікарні. Цю проблему було юридично врегульовано протягом року, проте вона може повторитися з іншими варіаціями: юридичні колізії дозволяють.

Інше важливе питання щодо роботи клінічних баз — співіснування з комунальними та державними закладами охорони здоров'я. Місцева влада відповідно до існуючого правового поля вимагає орендну плату за площу, яку використовують кафедри. Один із аргументів — платна форма навчання студентів, тобто наявність позабюджетних коштів у ЗВО. Медичні ЗВО не бажають іти на це з багатьох причин, і ця ситуація не врегульована й до сьогодні. «Жертвами» в результаті стають студенти: в приватних клініках пацієнти відмовляються від огляду студентами (мають законне право), в державних — самі викладачі часто не мають доступу до хворих.

Окремо нагадаємо про вітчизняні науково-дослідні установи медичного напрямку. Таких інституцій у розвинених країнах світу не існує. Практично всі науки, прикладні розробки, впровадження здійснюються в університетах та УК, і цілі вітчизняні науково-дослідні інститути були б представлені відокремленими підрозділами УК. Наявність численних дослідницьких лабораторій у таких інститутах викликає нерозуміння у західних партнерів, адже очевидно, що організація дослідницьких лабораторій у рамках УК дозволить оптимізувати використання бюджетних коштів і за цей рахунок облаштувати їх на сучасному рівні з гідною оплатою праці. У багатьох українських науково-дослідних інститутах зберігається високий рівень надання медичної допомоги, проте навчальний потенціал цих закладів не використовується й на 10%.

Таким чином, в Україні медичні ЗВО випускають велику кількість молодих лікарів, проте далеко не всі з них можуть виконати елементарні лікарські та сестринські маніпуляції, зробити інформативний огляд пацієнта та хоча б визначити напрям лікування. Результати маємо змогу бачити вже сьогодні. Вже зараз на ринку праці існує дефіцит грамотних вмілих лікарів, але катастрофічною ситуація може стати через 5–10 років. У країнах Європи теж

існує дефіцит медичних кадрів, але він пов'язаний з небажанням молоді надтяжко вчитися і працювати в молоді роки для досягнення щедрих, але примарних перспектив через 15–20–25 років. Але при цьому практично 100% випускників ЗВО мають міцні практичні навички та знання.

Висновок

Шляхи вирішення вказаної системної проблеми залежать від кінцевої мети, визначеної на державному рівні. Найпростіший шлях — нічого не міняти: навчальні заклади готують недостатньо кваліфіковані кадри, яким не треба достойно платити. Інший шлях — радикальна перебудова: тяжкий, з очікуваним спротивом, необхідністю скорочення та об'єднання великої кількості кафедр, звільнення викладачів без реальної практики; з боку державних та муніципальних органів — організація УК на базах великих лікарень чи побудова власних, значні фінансові витрати на початкових етапах. Слід розуміти, що фахівці з міцними знаннями можуть влаштуватися на роботу в інших країнах з більш конкурентоспроможною заробітною платою. Багато помилок можна виключити, взявши за основу модель вже існуючої системи медичної освіти, наприклад німецької чи шведської, починаючи з навчальних планів та програм і закінчуючи проектами лікарень та моделлю фінансування. Головне — воля та розуміння всіх учасників процесу і неповторення помилок, адже від змін мають виграти всі, і в першу чергу — населення країни.

Раціональне реформування системи медичної освіти з урахуванням досвіду західних країн, створення умов для фактичного впровадження засад Болонської системи дозволять готувати кваліфікованих лікарів.

Список використаної літератури

1. Biggs J.B., Collis K.F. (2014) Evaluating the quality of learning: The SOLO taxonomy (Structure of the Observed Learning Outcome): Academic Press.

Відомості про авторів:

Горобейко Максим Борисович — доктор медичних наук, завідувач кафедри хірургії Інституту біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна.

Дінець Андрій Володимирович — кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії Інституту біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Горобейко Максим Борисович
03039, Київ, вул. Деміївська, 13
E-mail: mak.spr15@gmail.com

2. Witheridge A., Ferns G., Scott-Smith W. (2019) Revisiting Miller's pyramid in medical education: the gap between traditional assessment and diagnostic reasoning. *Int. J. Med. Educ.*, 10: 191–192. doi: 10.51116/ijme.5d9b.0c37.

Medical education in Ukraine: the systemic problem and possible ways to solve it

M.B. Gorobeiko, A.V. Dinets

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article analyzes the current situation regarding medical education in Ukraine. In the context of the implementation of the principles of the Bologna system, there are slow but positive changes in approaches to education. However, the training of students in Ukrainian medical institutions of higher education is conducted according to outdated approaches, with a lack of logical connection when studying fundamental disciplines in the context of further study of clinical subjects. The problems of ethics and deontology as an important component of medical student training and future medical activity, current problems regarding access to patients due to low capacities of university clinics or their absence at all, legal obstacles in the interaction of clinical departments with communally owned medical institutions are considered. The results of low activity in clinical bases or university hospitals are lack of mentoring for students, irresponsibility of teachers for the level of skills of students. Further rational reform of the medical education system, taking into account the experience of Western countries and creating conditions for the actual implementation of the principles of the Bologna system will allow training qualified doctors.

Key words: medical education in Ukraine, medical institutions of higher education.

Information about authors:

Gorobeiko Maxim B. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine.

Dinets Andriy V. — PhD, Associate professor of the Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Maxim Gorobeiko
03039, Kyiv, Demiivska str., 13
E-mail: mak.spr15@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 21.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 29.09.2022

Викладання положень тактичної медицини студентам медичних закладів вищої освіти

О.М. Стоянов¹, Д.М. Храмцов², Ю.М. Ворохта², І.Т. Гайдаржи³

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Військово-медичний клінічний центр Південного регіону України, Одеса, Україна

Анотація. *Мета:* визначення основних тенденцій у викладанні основ тактичної медицини (ТМ) студентам медичних закладів вищої освіти (ЗВО) у світі та в Україні. *Об'єкт і методи дослідження.* Проведений інформаційний пошук у відкритих базах даних за ключовими словами «тактична медицина», «медична евакуація», «навчальні програми». Мови пошуку: англійська, німецька, французька. Глибина пошуку: 10 років. З первинного масиву у 1630 джерел відібрано 20 з найбільшою пертинентністю для наступного контент-аналізу. Визначені основні розділи дисципліни, підходи до викладання її у різних країнах світу студентам медичних ЗВО. Проаналізовані наявні сілабуси з ТМ та академічне навантаження при викладанні предмета. Проведене зіставлення в реалізації освітніх програм з питань ТМ у різних цільових аудиторіях. **Висновки.** 1. У світі не існує уніфікованих підходів до викладання основ ТМ у медичних ЗВО. 2. Доцільна інтеграція викладання основ ТМ у навчальні програми вітчизняних ЗВО як на додипломному, так і на післядипломному рівні.

Ключові слова: тактична медицина, викладання, міжнародний досвід.

Вступ

Тактична медицина (ТМ), або тактична невідкладна медицина, — медична спеціальність, яка включає послуги та невідкладну медичну підтримку, необхідну для збереження безпеки, фізичного та психічного здоров'я та загального благополуччя особистого складу військових і парамілітарних підрозділів [1]. Постачальники ТМ надають медичну допомогу під час навчання та на місцях з високою загрозою, де звичайний персонал швидкої медичної допомоги та пожежної охорони не може безпечно відреагувати [2].

Постачальники тактичних медичних послуг — це професіонали, які в ідеалі навчені ефективно й безпечно надавати високоякісну невідкладну медичну допомогу в суворих умовах, а також мають знання з профілактичної медицини, командної тактики, безпеки зброї та її застосування, безпеки операцій на воді, екологічної медицини, розгортання в дикій місцевості, пошуку і порятунку в умовах міської забудови, впливу отруйних та небезпечних речовин, методів евакуації тощо [1].

Головна мета ТМ — врятувати життя офіцерів та солдатів. Друга мета полягає в тому, щоб надати медичну допомогу іншим особам, зокрема некомпантам на місці події, та прискорити їх евакуацію і транспортування для посилення системи цивільної екстреної медичної допомоги [1, 2].

Традиційно ТМ вивчалася переважно фахівцями військових та правоохоронних підрозділів, а також у спеціалізованих закладах освіти, що готують військових медиків [1, 2]. З початком широкомасштабного воєнного вторгнення російських військ в Україну ситуація змінилася: виникла потреба в підготовці як студентів, так і цивільних спеціалістів у складних умовах воєнного часу.

Мета: визначення основних тенденцій у викладанні основ ТМ студентам медичних закладів вищої освіти (ЗВО) у світі та в Україні.

Об'єкт і методи дослідження

Проведений інформаційний пошук у відкритих базах даних за такими ключовими словами: «тактична медици-

на», «медична евакуація», «навчальні програми». Мови пошуку: англійська, німецька, французька. Глибина пошуку: 10 років. З первинного масиву у 1630 джерел відібрано 20 з найбільшою пертинентністю для наступного контент-аналізу [3].

Результати

Лише незначна кількість американських, канадських, британських та ізраїльських медичних університетів мають інтегровані в навчальний процес курси викладання ТМ. Зазвичай це стосується підготовки фахівців з невідкладної медицини на післядипломному етапі.

Уніфікованих програм з ТМ наразі не існує. Як правило, розглядають такі питання [1, 2, 4]:

- основи тактичної та екстремальної медицини;
- етапи першої допомоги (tactical combat casualty care (TCCC) — тактична бойова допомога пораненим);
- презентація аптечки першої допомоги (Individual First Aid Kit — IFAK) та її вмісту;
- кровоспинні турнікети CAT, SOF, SWAT, Есмарха;
- індивідуальні та групові аптечки першої допомоги;
- алгоритм MARCH (M — massive hemorrhage, A — airway, R — respiratory, C — circulation та H — hypothermia);
- первинний огляд потерпілого, виявлення ознак життя;
- зупинка кровотечі;
- пневмоторакс: відкритий і закритий, надання невідкладної допомоги;
- серцево-легенева реанімація як невідкладна медична процедура;
- травми і поранення органів черевної порожнини і малого таза;
- черепно-мозкова травма в умовах воєнних дій;
- травми очей, надання невідкладної допомоги;
- опіки тіла, надання медичної допомоги;
- способи евакуації потерпілих з місця події та поля бою;
- медичне сортування в умовах бойових дій;

- алгоритм дій щодо надання медичної допомоги в екстремальних ситуаціях;
- правила поведінки в місті, окупованому військами;
- правила поводження з вогнепальною зброєю, надання невідкладної допомоги при вогнепальних пораненнях;
- ТМ в умовах масових заворушень.

Досить часто навчальна програма базується на основних концепціях тактичної невідкладної допомоги пораненим (tactical emergency casualty care — ТЕСС, цивільна версія військової ТССС). ТЕСС розроблено, щоб забезпечити рівень допомоги цивільним особам, які часто стають першими жертвами сучасних збройних конфліктів [1, 2].

Кількість часу на опанування дисципліни становить 6–24 год, при цьому базовий курс триває не менше ніж 6 год і проводиться в умовах, максимально наближених до справжніх [5–7].

В окремих університетах існують курси поглибленого вивчення ТМ. Зокрема, в Університеті Джона Хопкінса (Johns Hopkins University), Балтимор, США, існує fellowship-програма, де вивчають тактичну екстрену підтримку (tactical emergency medical support — ТЕМС), тактичну бойову допомогу пораненим (ТССС) та тактичну екстрену допомогу пораненим (ТЕСС), проводять комбіновані курси ТМ з адаптацією матеріалів до потреб правоохоронних органів тощо [5].

У Великій Британії функціонує програма Remote Risk International Limited (R2Ri) [6], яка широко визнана як високоповажна та надійна спеціалізована консалтингова компанія з управління ризиками, яка надає навчання, підтримку, розвідку та послуги для широкого кола організацій і секторів. Курс являє собою три етапи тактичної допомоги та об'єднує паралельну номенклатуру екстреної медичної допомоги:

- допомога в «гарячій» зоні (Hot Zone/Direct Threat Care), що надається під час атаки або в несприятливих умовах;
- допомога в «теплій» зоні (Warm Zone/Indirect Threat Care), що виконується в період, коли загроза минула, але може з'явитися знову в будь-який момент;
- допомога в холодній зоні/евакуація, яка надається під час евакуації пораненого з місця інциденту.

Дводенний навчальний курс включає всі нові моделювання пацієнтів та охоплює такі теми:

- контроль кровотечі, включаючи вправи негайної дії для накладання турнікета протягом усього курсу;
- повне покриття оцінки за алгоритмом MARCH;
- хірургічний контроль дихальних шляхів і голкова декомпресія;
- стратегії лікування поранених у загрозовому середовищі;
- догляд за пацієнтами дитячого віку.

Вивчають техніку перетягування та перенесення потерпілого в безпечне місце. Іспит складають в умовах імітації надзвичайної події з масовими жертвами/активною стрільбою.

Курс Національної асоціації екстрених медичних техніків (National Association of Emergency Medical Technicians — NAEMT) ТЕСС схвалений Комітетом з травматології Американського коледжу хірургів (American College of Surgeons), узгоджується з поточними рекомендаціями, встановленими Комітетом з ТЕСС (Co-ТЕСС) і відповідає всім оновленим національним сферам компетенції тактичної екстреної медичної підтримки. Цей курс задіяно Комісією з акредитації догоспітальної безперервної освіти (Commission on Accreditation for Prehospital Continuing Education — CAPCE) на 16 год і визнано національним реєстром техніків швидкої допомоги (National Registry of Emergency Medical Technicians — NREMT) [7].

Єврейський університет у Єрусалимі (Hebrew University of Jerusalem), Ізраїль, надає навчання ТМ у складі курсу «Introduction to Military Medicine», розрахованого на 2 кредити [8]. Подібна практика існує і в інших ізраїльських ЗВО, що, на додаток до добре організованого навчання із застосуванням симуляційних технологій під час строкової військової служби, робить систему підготовки з ТМ у цій країні однією з найкращих у світі.

У Німеччині викладання ТМ на додипломному рівні не проводиться, наявні курси або інтегровані в систему медичного забезпечення Бундесверу, або проводяться міжнародними агенціями, які опікуються питаннями безпеки [9].

У Сорбонському університеті (*фр.* Sorbonne Université), Франція, читають курс з основ ТМ «Bases de la médecine tactique au service des forces d'intervention», але його тривалість становить лише 2 год [10]. У Квебеку, Канада, працюють на комерційній основі курси з ТМ, які не афілійовані з жодною університетською структурою [11].

Раптове злочинне вторгнення на територію нашої країни показало недостатню готовність населення щодо питань з основ ТМ [12, 13]. Наявність окремих кафедр, в назву яких включене словосполучення «тактична медицина», не впливає на загальну ситуацію: навіть профільні кафедри з медицини невідкладних станів до початку воєнних дій не містили в робочих програмах питань з ТССС та ТЕСС.

Висновки

1. У світі не існує уніфікованих підходів до викладання основ ТМ у медичних ЗВО.
2. Доцільна інтеграція викладання основ ТМ у навчальні програми вітчизняних ЗВО як на додипломному, так і на післядипломному рівні.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані з оцінкою ефективності викладання ТМ на додипломному та післядипломному рівні в коротко- та довгостроковій перспективі.

Список використаної літератури

1. Petit N.P., Stopyra J.P., Padilla R.A., Bozeman W.P. (2019) Resident Involvement in Tactical Medicine: 12 Years Later. *Prehosp. Disaster. Med.*, 34(2): 217–219. doi: 10.1017/S1049023X19000013.
2. Waldman M., Shapira S.C., Richman A. et al. (2014) Tactical medicine: a joint forces field algorithm. *Mil. Med.*, 179(10): 1056–1061. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00021.
3. Hsieh H.F., Shannon S.E. (2005) Three approaches to qualitative content analysis. *Qual. Health Res.*, 15(9): 127701288. doi: 10.1177/1049732305276687.
4. Cohen D., Sevdalis N., Patel V. et al. (2013) Tactical and operational response to major incidents: feasibility and reliability of skills assessment using novel virtual environments. *Resuscitation*, 84(7): 992–998. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.011.
5. www.hopkinsmedicine.org/emergencymedicine/fellowship_programs/tactical_medicine.html.
6. www.r2international.com/tactical-emergency-casualty-care.
7. www.naemt.org/education/tecc.
8. shnaton.huji.ac.il/index.php/NewSyl/75350/2/2022.
9. www.bundeswehr.de/de/organisation/sanitaetsdienst/aktuelles-im-sanitaetsdienst/taktische-mezizin-militaerische-notfallmedizin-4492592.
10. dpc.sorbonne-universite.fr/offre-de-formation/formations-pour-les-medecins/formation-medicale-continue.
11. www.itlsquebec.com/tactical-qc.
12. ukrainians.lu/2022/06/09/tactical-medicine-course.
13. nmuofficial.com/en/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-medytsyny-nadzvyčajnyh-sytuatsij-ta-taktychnoyi-medytsyny.

Teaching the provisions of tactical medicine to students of medical institutions of higher education

O.M. Stoyanov¹, D.M. Khrantsov², Yu.M. Vorokhta², I.T. Haydarzhi³

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

³Military Medical Clinical Center of the Southern Region of Ukraine, Odessa, Ukraine

Abstract. *The purpose* is to determine the main trends in teaching the basics of tactical medicine to students of medical institutions of higher education (IHE) in the world and in Ukraine. **Materials and methods.** An information search was conducted in

open databases using the keywords «tactical medicine», «medical evacuation», «educational programs». Search languages: English, German, French. The search depth is 10 years. From the primary array of 1,630 sources, 20 with the greatest relevance were selected for the following content analysis. The main sections of the discipline, approaches to its teaching in different countries of the world to students of medical IHE are defined. The available TM syllabuses and the academic load when teaching the subject were analyzed. A comparison was made in the implementation of educational programs on TM issues in different target audiences. **Conclusions.** 1. In the world, there are no unified approaches to teaching the basics of TM in medical IHE. 2. Appropriate integration of teaching the basics of TM into the curricula of domestic IHE at both the undergraduate and postgraduate levels.

Key words: tactical medicine, teaching, international experience.

Відомості про авторів:

Стоянов Олександр Миколайович — доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. Храмцов Денис Миколайович — кандидат медичних наук, керівник клініки «Експерт-Хелс», викладач Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Миколаїв, Україна.

Ворохта Юрій Миколайович — старший лейтенант медичної служби, начальник медичного пункту військової частини А1620, кандидат медичних наук, доцент, викладач Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Миколаїв, Україна. Гайдаржи Ілля Трифонович — полковник медичної служби, начальник клініки Військово-медичного клінічного центру Південного регіону, Одеса, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Стоянов Олександр Миколайович
65031, Одеса, вул. Іспанська, 16
E-mail: anstoyanov@ukr.net

Information about authors:

Stoyanov Olexsandr M. — Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

Khrantsov Denys M. — Candidate of Medical Sciences, Head of the «Expert-Heals» Clinic, teacher at Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Vorokhta Yuri M. — Senior lieutenant of the medical service, head of the medical center of the military unit A1620, candidate of medical sciences, associate professor, lecturer at the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Haydarzhi Ilya T. — Colonel of the medical service, Head of the Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Southern Region of Ukraine, Odessa, Ukraine.

Address for correspondence:

Oleksandr Stoyanov
65031, Odessa, Ispanska str., 16
E-mail: anstoyanov@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 11.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 28.09.2022

Видавництво «Медицина»

«Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога» Національний підручник

П'яте видання, перероблене і доповнене

За редакцією доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України **І.С. Зозулі** та доктора медичних наук **А.О. Волосовця**

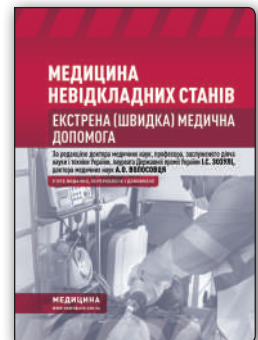
У Всеукраїнському спеціалізованому видавництві «Медицина» на початку 2023 р. вийде друком п'яте видання підручника «Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога». Підручник видається вже понад 20 років і за цей час зазнав істотних змін. П'яте видання осучаснене, суттєво перероблене і доповнене.

У підручнику розглянуто всі невідкладні стани, відомі медичній науці. Висвітлено нові методи, способи і технології в діагностиці й наданні екстреної медичної допомоги в хірургії, кардіології, неврології, стоматології, нейрохірургії, оториноларингології, травматології, при опікових захворюваннях, отруєннях, в офтальмології та фізйотерапії.

У п'яте видання включено нові розділи, в яких:

- розглянуто невідкладні стани в неонатології;
- наведено сучасні аспекти організації та функціонування системи екстреної медичної допомоги за надзвичайних ситуацій та в умовах воєнного стану;
- осучаснено відповідно до вимог доказової медицини етіологію, патогенез, діагностику і лікування різних но-

Книгу можна буде придбати у книгарні «Абзац» (Київ, вул. Стрілецька, 28 (вихід із двору), ст. метро «Золоті ворота»), тел.: 235-49-25, +38 (050) 336-86-08; e-mail: med@society.kiev.ua або в інтернет-магазині: www.medpublish.com.ua



злогічних захворювань на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах.

Книга отримала багато схвальних відгуків у провідних фахових виданнях, а також серед викладачів і лікарів-практиків різних спеціальностей.

Видання буде особливо корисним для лікарів екстреної медичної допомоги, військових лікарів, хірургів, нейрохірургів, які щоденно надають екстрену (догоспітальну) і невідкладну (госпітальну) медичну допомогу, а також для лікарів усіх спеціальностей, студентів медичних закладів та всіх, хто бажає отримати знання з надання екстреної медичної допомоги, особливо в надзвичайних ситуаціях, на полі бою та на етапах евакуації.

Попередній продаж підручника «Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога» зі знижкою 20% з 14.10.2022 до 28.11.2022 р. за ціною 1032 грн (повна вартість — 1290 грн) в інтернет-магазині. Доставка здійснюватиметься безкоштовно після виходу книги друком 28.11.2022 р.

СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ – ЕФЕКТИВНЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ В ГОРЛІ

До **85%** ваших пацієнтів з симптомом болю у горлі
потребують та очікують саме **зменшення болю**¹

АНТИБІОТИКИ НЕ ЗАДОВОЛЬНЯЮТЬ ПОТРЕБУ ПАЦІЄНТІВ У ШВИДКОМУ ПОЛЕГШЕННІ БОЛЮ
В ГОРЛІ² ТА МОЖУТЬ СПРИЯТИ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ^{3,4}

На відміну від антибіотиків **Стрепсілс® Інтенсив** ефективно та швидко полегшує біль у
горлі незалежно від причини – вірусна чи бактеріальна інфекція^{5,6}



Містить флурбіпрофен (місцевий НПЗП) – потужна
протизапальна та знеболювальна дії



Діє швидко: заспокійливий та обволікаючий ефект
льодяників через 2 хвилини; спрей – з 5-ої хвилини



Надає тривале полегшення: льодяники –
до 4-ох годин; спрей – до 6-ти годин

Strepsils®  **НЕ ЗАЛИШАЙТЕСЬ ОСТОРОНЬ ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ!**

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

1. Van Driel, Mieke L., et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Annals of family medicine* vol. 4,6 (2006): 494-9 / afm.609 <https://www.annfammed.org/content/annalsfm/4/6/494.full.pdf>.
2. Scott J.G. et al. Antibiotic use in acute respiratory infections and the ways patients pressure physicians for a prescription. *The Journal of family practice* vol. 50,10 (2001): 853-8. 3. Goossens H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708101/>. 4. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action, 2012 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1. 5. Shephard A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat. *International journal of clinical practice* vol. 69,1 (2015): 59-71. 6. Shephard, A et al. Flurbiprofen 8.75 mg spray or lozenge provides relief from sore throat pain in patients positive or negative for beta-haemolytic streptococci. *Canadian Journal of Pain*, 2017.
СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ, спрей оромукозний, розчин 8,75 мг/доза, Р.П. UA/15692/01/01, Наказ МОЗ №1922 від 10.09.2021 із змінами. СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ З МЕДОМ ТА ЛИМОНОМ, льодяники, Р.П. UA/7696/01/01, Наказ МОЗ №1246 від 11.10.2017 із змінами. Виробник: Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Ноттінгем сайт, Тейн Роуд, Ноттінгем, NG90 2DB, Велика Британія. Категорія відпуску: без рецепта. Детальна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: ConsumerHealth_UA@reckitt.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Представник заявника в Україні: ТОВ «РЕКІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна 04073 Київ, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38 (044) 390-50-41.

Роль симптоматичного лікування гострих респіраторних інфекцій у запобіганні антибіотикорезистентності

І.В. Гогунська, І.С. Зарицька

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

Анотація. Розвинення стійкості бактерій до протимікробних препаратів визнано реальністю майже з початку ери антибіотиків, але лише протягом останніх десятиріч поява небезпечних стійких штамів відмічається з тривожною регулярністю. Зважений та обґрунтований підхід до призначення антибактеріальної терапії є однією з умов стримування еволюції антибіотикорезистентності, що ескалується. Біль у горлі в більшості випадків є прикладом, коли «одужання не залежить від лікування», а ускладнення за відсутності антибіотикотерапії — малоймовірні. Проте лікарі первинної ланки часто продовжують призначати антибіотики при різних станах, які супроводжуються болем у горлі. Флурбіпрофен у дозі 8,75 мг у складі препарату Стрепсілс® Інтенсив спрей оромукозний та льодяники Стрепсілс® Інтенсив з медом та лимоном проникає в глибокі шари слизової оболонки та діє в зоні запалення, швидко і протягом тривалого періоду полегшує навіть виражені симптоми. Місцеве застосування флурбіпрофену як симптоматичного засобу запобігає невиправданому призначенню антибактеріальних засобів і, відповідно, зменшує тягар антибіотикорезистентності. У разі коли антибактеріальна терапія є клінічно обґрунтованою, оромукозний спрей та льодяники з флурбіпрофеном дозволяють підвищити якість життя пацієнта вже з самого початку місцевої терапії та потенційно скоротити термін застосування антибіотиків.

Ключові слова: антибактеріальні засоби, антибіотикорезистентність, біль у горлі, флурбіпрофен.

Наприкінці минулого століття людство стикнулося з неочікуваними проблемами, які стосуються інфекційної безпеки навколишнього середовища. Серед найактуальніших питань, вирішення яких потребує невідкладного об'єднання зусиль медичної науки і практики:

- стрімке зростання антибіотикорезистентності (АБР) та пов'язаної з нею смертності;
- поява нових, раніше невідомих, «емерджентних» інфекцій з високою летальністю;
- поширення «ремерджентних» інфекцій, які набули нового епідемічного потенціалу, зокрема внаслідок зростання АБР [1–7].

Стойкість бактерій до протимікробних препаратів, що застосовують для лікування інфекцій, визнана реальністю майже з початку ери антибіотиків, але лише протягом останніх десятиріч поява небезпечних стійких штамів відмічається з тривожною регулярністю. Усе більш відчутним стає дефіцит антибіотиків для лікування пацієнтів із множинною (стійкість до антимікробних препаратів, що виявляється у певного виду мікроорганізмів принаймні до одного антибіотика із ≥ 3 категорій) та екстенсивною лікарською стійкістю (нечутливість одного виду бактерій до всіх антимікробних засобів, за винятком ≤ 2 категорій) [8]. Ця еволюція АБР, що ескалується, у поєднанні зі зменшенням кількості ефективних антибіотиків є загрозливою ситуацією, враховуючи, що близько 30% усіх випадків смерті до ери антибіотиків були пов'язані з туберкульозом, пневмонією та шлунково-кишковими інфекціями [9].

За даними статистики, у 2019 р. 4,95 млн випадків смерті було зумовлено наявністю антибіотикорезистентної мікрофлори (3-тя за частотою причина смерті у світі), з них у 1,27 млн випадків антибіотикорезистентна мікрофлора стала безпосередньою причиною летального результату [10]. В Огляді стійкості до протимікробних препаратів, проведеному на замовлення уряду Великобританії, стверджується, що АБР може до 2050 р. стати причиною смерті 10 млн осіб

на рік [11–12]. Хоча такі прогнози піддаються певній критиці [13], Всесвітня організація охорони здоров'я та численні дослідники погоджуються, що поширення АБР є нагальною проблемою, яка потребує глобального скоординованого плану дій [1–5, 14].

Існує ціла низка дій, шляхом яких людство ненавмисно прискорило розвиток стійкості бактерій до антибіотиків. Надмірне застосування цих препаратів для лікування небактеріальних інфекцій історично відіграє одну з основних ролей у підвищенні АБР. Останніми роками в розвинених країнах вжито певних заходів з метою обмеження необґрунтованої антибактеріальної терапії (АБТ). Згідно з опитуваннями в США після відвідувань лікаря у 1995 та 2005 р. частка призначень антибіотиків знизилася повсюдно щодо інфекційної патології вуха, застуди, бронхіту, ангіни та синуситу. Однак Центрами з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) підраховано, що, незважаючи на ці позитивні тенденції, у 2016 р. близько 50% антибіотиків усе ще призначали без потреби з щорічною вартістю в 1,1 млрд дол. США [3, 15].

Обмеженість у суспільстві знань про антибіотики також призвела до їх надмірного застосування. В опитуванні, проведеному в Європі у 2009 р., 20% осіб зазначили, що протягом останнього року застосовували антибіотики для лікування грипу та інших вірусних захворювань, і лише 36% знали, що антибіотики не діють на віруси [16].

Зловживання застосуванням АБТ є особливою проблемою у країнах, де антибіотики можна отримати без рецепта [5, 17].

У 2013 р. в Європейському Союзі з метою формування певної перестороги громадськості відносно ризиків необґрунтованої АБТ запроваджено День обізнаності щодо антибіотиків щороку 18 листопада [18]. З 2015 р. в листопаді проводять Всесвітній тиждень правильного застосування антибіотиків під девізом «Антибіотики: використовуйте обережно!».

Пандемія COVID-19 і стійкість до АБТ є паралельними та взаємодіючими надзвичайними ситуаціями у сфері охорони здоров'я. Безпрецедентно та глобально зросло застосування антибіотиків, яке в більшості випадків є невинуватим та зумовлене браком знань стосовно нової пандемічної інфекції і відповідними панічними настроями в суспільстві. Сплеск застосування антибіотиків та біоцидів збільшив кількість залишків антибіотиків, які потрапляють в очисні споруди, що призводить до підвищення концентрації забруднювальних речовин з їх вмістом у стоках та природних водних об'єктах. Прогнозується подальше зростання АБР за рахунок спільної резистентності до антибіотиків та біоцидів [19–20].

Поширення АБР може призвести до появи в майбутньому безлічі бактеріальних патогенів, набагато більш небезпечних, ніж існуючі сьогодні [21]. Повернення в доантибіотичну еру може стати для світу апокаліптичною за своїми наслідками подією.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) являють собою найпоширенішу інфекційну патологію [22–23]. В Україні щороку на ГРЗ хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% загальної та близько 75–90% інфекційної захворюваності [24–25]. ГРЗ у більшості випадків мають вірусну етіологію, однак парадоксальним є той факт, що саме ГРЗ займають перші позиції серед невідповідних призначень АБТ [24–27].

Біль у горлі — один із симптомів, який найчастіше турбує хворих на ГРЗ як вірусного, так і бактеріального походження. За даними Т. Кенеалі (2014), близько 10% пацієнтів, які звертаються до лікарів загальної практики, скаржаться на біль у горлі [28]. Згідно з опитуванням, проведеним у країнах Європи та Азії, біль у горлі тривалістю 3–7 днів є поширеним явищем, яке відмічали 54% респондентів [29].

Крім інфекційної альтерації, глотка підпадає під дію цілого ряду інших факторів, які призводять до розвитку фарингіту (табл. 1) [30–31].

Таблиця 1 Найчастіші причини болю в горлі

Інфекційні фактори	Неінфекційні фактори
Бактеріальні	Вдихання подразнювальних речовин
Вірусні	Сухе повітря (кондиціонування приміщень влітку, центральне опалення взимку)
Грибкові	Перенапруження голосових зв'язок (у педагогів)
Мікст-інфекція	Порушення носового дихання
	Кашель
	Хронічний стрес (біль у горлі — один з найчастіших проявів синдрому хронічної втоми)

За даними огляду 27 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), застосування АБТ зменшує тривалість болю в горлі приблизно на 16 год [32].

Таблиця 2 Індивідуальний підхід у разі наявності «червоних прапорців»

Індивідуальний підхід у разі наявності «червоних прапорців»:	Звернутися до оториноларинголога при:	Негайна госпіталізація в лікарню при:	Повторна оцінка, якщо через 3–4 дні немає покращення
<ul style="list-style-type: none"> • підозра на скарлатину; • підозра на інфекційний мононуклеоз; • інше вогнище інфекції (пневмонія, бронхіт, середній отит, синусит); • типові стани, що супроводжуються тяжкою імуносупресією; • підвищений ризик гострої ревматичної лихоманки; • тяжкі супутні захворювання. 	<ul style="list-style-type: none"> • підозри на новоутворення; • підозри на перитонзиллярний абсцес (виявлення в той самий день, інакше — госпіталізація); • тривалості симптомів >6 тиж; • рецидивуючому гострому тонзиліті (>6 разів на рік — розглянути показання до оперативного втручання). 	<ul style="list-style-type: none"> • стридори або утруднені дихання (підозра на епіглотит, інфекційний мононуклеоз); • ознаках тяжкого системного захворювання (менінгіт, дифтерія, синдром Кавасаки, синдром Лем'єра); • ознаках тяжких гнійних ускладнень (перитонзиллярний, пара- або ретрофарингеальний абсцес); • зневодненні організму. 	<p>Розглянути наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> • диференційний діагноз (наприклад інфекційний мононуклеоз); • ознаки або симптоми більш серйозного/системного захворювання; • попереднє лікування антибіотиками (розвиток АБР).

Біль у горлі в більшості випадків є прикладом, коли «одужання не залежить від лікування», а ускладнення за відсутності АБТ — малоімовірні. Проте лікарі первинної ланки часто продовжують призначати антибіотики при різних станах, які супроводжуються болем у горлі.

Враховуючи вищезазначене, сімейний лікар може і повинен внести свій посильний вклад у зменшення тягря зростаючої АБР шляхом виваженої диференційної діагностики та визначення тактики та обсягу лікування в кожному конкретному випадку болю в горлі (табл. 2) [33].

За шкалами клінічних ознак оцінюють ймовірність мікробіологічного виявлення β-гемолітичного стрептокока в мазку з горла в балах (табл. 3) та доцільність призначення АБТ (табл. 4) [33]. Використання цих шкал асоційоване зі зниженням прийому антибіотиків на 27–29% без збільшення кількості ускладнень або повторних госпіталізацій [34–36].

У хворих із ГРЗ, зокрема з болем у горлі, може бути використано одну з трьох стратегій:

1. Відмова від АБТ (непризначення антибіотика).
2. Відкладене призначення АБТ, при якому застосування антибіотика передбачається через певний період, у разі погіршення клінічного стану або відсутності позитивної динаміки.
3. Негайне призначення АБТ [37–39].

Спільне рішення лікаря та пацієнта щодо вибору стратегії призначення АБТ залежить як від оцінки лікарем ризику розвитку ускладнень у разі утримання від АБТ, так і від очікувань пацієнта відносно її призначення [37]. M.L. van Driel та співавторами (2006) встановлено, що бажання пацієнта з гострим болем у горлі отримати антибіотик може базуватися на помилковому уявленні, що це лікування є найкращим для полегшення його стану [40]. За даними Кокрейнівського огляду 2017 р., зволікання у призначенні АБТ не веде до достовірних відмінностей у зменшенні вираженості болю в горлі, частоти ускладнень та рівня задоволеності пацієнтів. Якщо лікар не впевнений у доцільності вибору стратегії без антибіотика, відсторонена стратегія його призначення може бути прийнятним компромісом замість негайного застосування [41].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 р. № 499 основною умовою вибору стратегії відкладеного призначення антибіотиків є не пасивне спостереження пацієнта, а призначення лікування з доведеною ефективністю відповідно до встановленого діагнозу [42–43].

Постійний біль у горлі значно погіршує якість життя, особливо в перші дні ГРЗ [44]. Одним із частих симптомів інфекції, спричиненої новими штамами COVID-19, є виражений біль у горлі, який багато пацієнтів характеризують як нестерпний, що не минає після застосування системних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [45].



Таблиця 3 Шкали визначення ймовірності запалення глотки, викликаного β -гемолітичним стрептококом

Fever PAIN	Centor	Mclsaac (модифікація шкали Centor)
Підвищена температура тіла в попередні 24 год	Екссудат на мигдаликах	Екссудат на мигдаликах
Екссудат на мигдаликах	Шийна лімфаденопатія	Шийна лімфаденопатія
Звернення до лікаря протягом 3 днів через тяжкість симптомів	Підвищення температури тіла >38 °C	Підвищення температури тіла >38 °C в анамнезі
Виражене почервоніння і набряк мигдаликів	Відсутність кашлю	Відсутність кашлю
Відсутність кашлю та риніту		Вік 3–14 років: +1 бал Вік 15–44 роки: 0 балів Вік >45 років: –1 бал

Таблиця 4 Тактика лікування хворого з болем у горлі за шкалою Centor у модифікації Mclsaac

Кількість балів	Тактика лікування
0–1	Симптоматичне лікування, немає необхідності у проведенні бактеріологічного дослідження
2–3	Провести експрес-тест на визначення антигену β -гемолітичного стрептокока групи А (якщо недоступний — призначити посів мазка з горла), рішення щодо лікування залежить від результату
4	Виражені симптоми — призначити антибіотик, помірні симптоми — провести експрес-тест на визначення антигену β -гемолітичного стрептокока групи А (якщо недоступний — призначити посів мазка з горла), рішення щодо лікування залежить від результату

До 85% усіх пацієнтів із запаленням ротоглотки насправді очікують на полегшення болю [40].

Місцеві анестетики з прямою анальгезивною дією (бензокаїн, дибукаїн, лідокаїн та ін.) входять до складу багатьох комбінованих засобів місцевої дії для лікування захворювань глотки, полегшують біль за рахунок локального зниження чутливості, діють швидко, але протягом відносно короткого періоду [46–47]. Крім того, слід пам'ятати про можливість розвитку алергії при місцевому застосуванні анестетиків та випадки серйозних побічних ефектів, зокрема метгемоглобінемії [48–49].

З метою усунення болю в горлі як основної скарги хворих із запальною патологією глотки широко застосовують НПЗП, які чинять патогенетичний вплив. Однак суттєвим недоліком системного застосування НПЗП є їх побічні ефекти. Місцеве застосування НПЗП має безперечні переваги за рахунок забезпечення високої концентрації діючої речовини саме в *locus morbi*, зниження системного впливу та вірогідності розвитку побічних ефектів, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту.

Флурбіпрофен, НПЗП для місцевого застосування, чинить ефективну локальну дію при незначному системному впливі. Після 1- та 5-хвилинного полоскання рота абсорбується лише 5,2 та 9,4% введеної дози флурбіпрофену відповідно [50].

R. Turner та співавтори (2020) застосували метод високо-ефективної рідинної хроматографії для кількісного визначення проникнення флурбіпрофену (спрей, льодяники)

в тканини глотки трупа людини. Для імітації фізіологічних та анатомічних умов *in vivo* використовували модель дифузійних комірок Франца та повну товщину слизової оболонки глотки. Вміст флурбіпрофену аналізували на поверхні та всередині тканини глотки і в рідині приймача протягом >60 хв. Зроблено висновок, що флурбіпрофен при місцевому застосуванні досягає всіх шарів слизової оболонки глотки, включаючи власну пластинку, яка містить кровоносні судини та нервові волокна, через які формується відчуття болю [51].

R. Lambkin-Williams та співавтори (2020) *in vitro* на моделі клітин A549 вивчали стимуляцію синтезу простагландину E2 вірусними та бактеріальними тригерами. Розчинені льодяники флурбіпрофену продемонстрували швидку протизапальну активність у клітинах A549, стимульованих вірусами та ліпополісахаридами/пептидогліканами [52].

Ефективне зменшення вираженості болю та дискомфорту у глотці, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів, продемонстровано в низці РҚД [53–54].

F. de Looze та співавтори (2016) відмічали значно більше зменшення вираженості болю в горлі порівняно з вихідним показником в оцінені часові моменти (5 хв для болю в горлі/утрудненого ковтання, 20 хв для інтенсивності болю в горлі та 30 хв для набряку горла) протягом до 6 год ($p < 0,05$ для всіх) та порівняно з плацебо. Зроблено висновок, що флурбіпрофен у формі спрею забезпечує швидке та тривале полегшення болю в горлі та добре переноситься при застосуванні протягом 3 днів [55].

У РҚД із залученням 440 дорослих із болем у горлі при ГРЗ досліджували анальгезивний ефект застосування однократної дози флурбіпрофену 8,75 мг у формі спрею ($n=218$) або льодяників ($n=222$). Первинною кінцевою точкою ефективності була різниця від початкового рівня до 2 год після введення дози за візуально-аналоговою шкалою 100 мм (0 — «без болю», 100 — «виражений біль»). Зниження інтенсивності болю в горлі через 2 год при застосуванні спрею та льодяників було подібним. Аналіз підгруп продемонстрував зіставну ефективність у пацієнтів із позитивним і негативним результатом тесту на наявність стрептококової інфекції. Суттєвої різниці щодо задоволеності пацієнтів у групах не виявлено [56].

Продемонстровано заспокійливу дію флурбіпрофену щодо дискомфорту у глотці при першій 2-хвилинній оцінці. Пацієнти, які застосовували флурбіпрофен, вперше відзначили полегшення болю через 12 хв порівняно з >120 хв у пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$). Серйозних побічних явищ не відмічено. Таким чином, доведено, що застосування флурбіпрофену в дозі 8,75 мг забезпечує раннє полегшення болю в горлі [57]. В іншому РҚД брали участь пацієнти з тонзиліфарингітом та вираженістю болю в горлі ≥ 6 балів за шкалою від 0 до 10. Близько 78% пацієнтів, які застосовували льодяники флурбіпрофену 8,75 мг, повідомили про значне полегшення болю порівняно з 48% пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,01$). Середній час до значного полегшення болю при застосуванні флурбіпрофену становив 43 хв [58].

Пацієнти, які перенесли оперативні втручання на глотці, в перші декілька днів потерпають від болю в горлі та вираженого дискомфорту при ковтанні. У нещодавно проведених РҚД продемонстровано значне поліпшення якості життя хворих після тонзилектомії у разі застосування оромукозного спрею флурбіпрофену порівняно з плацебо. Доведені більш швидка та виражена динаміка регресії больових відчуттів у глотці та зменшення потреби в додатковому застосуванні анальгетиків. Достовірної різниці між групами у швидкості загоєння післяопераційної рани та частоті небажаних явищ не виявлено [59–60]. T. Muderris та співавторами (2019) пока-

зано, що застосування спрею флурбіпрофену достовірно знижує інтенсивність болю в горлі порівняно з плацебо та частоту розвитку фарингіту та охриплості після екстубації [61].

Таким чином, є обґрунтовані докази на користь застосування флурбіпрофену як потужного НПЗП місцевої дії, який швидко та ефективно чинить анагезивну та протизапальну дію. Флурбіпрофен у формі оромукозного спрею та льодяників розроблений з дотриманням принципу застосування найнижчої можливої дози ліків для досягнення оптимального профілю ефективності/безпеки і дозволяє усунути біль у разі запалення різного походження [62].

Флурбіпрофен 8,75 мг у складі препаратів **Стрепсілс® Інтенсив спрей оромукозний** та **льодяники Стрепсілс® Інтенсив з медом та лимоном** проникає у глибокі шари слизової оболонки глотки й діє в зоні запалення, швидко та протягом тривалого часу полегшує навіть виражені симптоми. У випадку, коли АБТ є клінічно виправданою, застосування флурбіпрофену дозволяє підвищити якість життя пацієнта вже з початку місцевої терапії та потенційно зменшити тривалість застосування антибіотиків. Місцеве застосування флурбіпрофену як симптоматичного засобу при болю в горлі сприяє скороченню необґрунтованого призначення АБТ і, відповідно, зменшенню тягаря АБР.



Список використані літератури

1. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.
2. ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf22.
3. US Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA201.
4. Fair R.J., Tor Y. (2014) Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect. Medicin. Chem.*, 6: 25–64. DOI: 10.4137/PMC.S14459.
5. Singh P., Holmen J. (2022) Multidrug-Resistant Infections in the Developing World. *Pediatr. Clin. North Am.*, 69(1): 141–152. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.09.003.
6. Панченко Л.О., Васіна С.І., Звягольська І.Н. та ін. (2015) Емерджентні ре-емерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема XXI століття. *Інфекційні хвороби*, 4(82).
7. Ширококов В.П. (2020) Коронавірус та інші емерджентні інфекції. *Укр. мед. часопис*, 2(1) (136). www.umj.com.ua/article/175048.
8. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. (2011) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Inf.*, 8(3). DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
9. Appelbaum P.C. (2012) 2012 and Beyond: Potential for the Start of a Second Pre-antibiotic Era? *J. Antimicrob. Chemother.*, 67(9): 2062–2068.
10. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis (2022) Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*, 399: 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
11. O'Neill J. (2016) Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, London.
12. O'Neill J. (2014) Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*, London.
13. de Kraker M.E., Stewardson A.J., Harbarth S. (2016) Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.*, 13: e1002184. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002184.
14. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. (2015) Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health*, 109: 309–318.
15. Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 (www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf).
16. Special Eurobarometer 338 'Antimicrobial Resistance', 2009. Survey Commissioned by the Directorate-General for Health and Consumers and Coordinated by the Directorate-General Communication ('Research and Political Analysis' Unit).

17. Kunin C.M. (1993) Resistance to Antimicrobial Drugs: A Worldwide Calamity. *Ann. Intern. Med.*, 118(7): 557–561. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00011.
18. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. (2013) Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*, 11(3): 297–308. DOI:10.1586/eri.13.12.
19. Nieuwlaat R., Mbuagbaw L., Mertz D. et al. (2021) Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin. Infect. Dis.*, 72(9): 1657–1659. DOI: 10.1093/cid/ciaa773.
20. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. (2022) COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci. Total Environ.*, 807(Pt. 2): 150873. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150873.
21. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. *The Lancet*, 399(10322): 335–410. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00091-5.
22. Arroll B. (2008) Common cold. *BMJ Clin. Evid.*, 2008: 1510.
23. Simasek M., Blandino D.A. (2007) Treatment of the common cold. *Am. Fam. Physician*, 75(4): 515–520.
24. Печінка А.М., Дземан М.І. (2010) Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування. *Укр. мед. часопис*, 5(79): 94–103. www.umj.com.ua/article/6986.
25. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» (dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_499ykpmd_gri.pdf).
26. Najjar Y., Hassan Z. (2021) Self-Treatment with Antibiotics: Knowledge level, Prevalence and Indications for Practicing Among University Students in Jordan. *Curr. Drug Saf.*, 16(1): 82–89. DOI: 10.2174/1574886315666200902153950.
27. Nowakowska M., van Staa T., Mölter A. et al. (2019) Antibiotic choice in UK general practice: rates and drivers of potentially inappropriate antibiotic prescribing. *J. Antimicrob. Chemother.*, 74(11): 3371–3378. DOI: 10.1093/jac/dkz345.
28. Kenealy T. (2014) Sore throat. *BMJ Clin. Evid.*, 2014: 1509.
29. Addey D., Shephard A. (2012) Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. *BMC Ear. Nose Throat Disord.*, 12: 9. DOI: 10.1186/1472-6815-12-9.
30. Renner B., Mueller C.A., Shephard A. (2012) Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflamm. Res.*, 61(10): 1041–1052. DOI: 10.1007/s00011-0120540-9.
31. Зупанец І.А., Безуглая Н.П. (2013) Фармацевтичеська опіка при симптоматическом леченні боли в горле. *Аптека online*, 14(885).
32. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. (2004) Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
33. Krüger K., Töpfner N., Reinhard B. et al. (2021) Guideline group. *Clinical Practice Guideline: Sore Throat. Dtsch Arztebl Int.*, 118(Forthcoming): 188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
34. Little P., Hobbs F.D.R., Moore M. et al. (2013) Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*, 347: f5806. DOI: 10.1136/bmj.f5806.
35. Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. (2012) Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch. Intern. Med.*, 172: 847–852. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.950.
36. Little P., Hobbs F.R., Moore M. et al. (2014) PRISM study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol. Assess.*, 18. DOI: 10.3310/hta18060.
37. Устінов О.В. (2014) Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на гострі респіраторні інфекції. *Укр. мед. часопис*, 6(104). www.umj.com.ua/article/83046.
38. Little P. (2005) Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ*, 331(7512): 301–302.
39. Llor C., Moragas A., Bayona C. et al. (2021) Efficacy and safety of discontinuing antibiotic treatment for uncomplicated respiratory tract infections when deemed unnecessary. A multicentre, randomised clinical trial in primary care. *Clin. Microbiol. Infect.*, 430–434. DOI:10.1016/j.cmi.2021.07.035.
40. van Driel M.L., De Sutter A., Deveugle M. et al. (2006) Are Sore Throat Patients Who Hope for Antibiotics Actually Asking for Pain Relief? *Ann. Fam. Med.*, 4: 494–499. DOI: 10.1370/afm.609.



41. Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L. et al. (2017) Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 9(9): CD004417. DOI: 10.1002/14651858.
42. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях».
43. Попович В.І. (2020) Рациональне лікування небактеріальних та бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у рамках проблеми стримування зростання бактеріальної резистентності. *Укр. мед. часопис*, 1(1)(135). www.umj.com.ua/article/169299.
44. Catic T., Kapo B., Pintel Z. et al. (2018) An Instrument for Rating Quality of Life Related to Sore Throat in Patients Suffering from Acute Pharyngitis or Tonsillitis. *Mater. Sociomed.*, 30(1): 43–48. DOI: 10.5455/msm.2018.30.43-48.
45. Mahase E. (2021) Covid-19: Sore throat, fatigue, and myalgia are more common with new UK variant. *BMJ*, 372: n288. DOI: 10.1136/bmj.n288.
46. Priestley T. (2004) Current Drug targets. *CNS and Neurological Disorders*, 3(6): 441–456. DOI: 10.2174/1568007043336888.
47. Bolt P., Barnett P., Babl F.E. et al. (2008) Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch. Dis. Child*, 93: 40–44. DOI: 10.1136/adc.2006.110429.
48. Aschenbrenner D.S. (2018) Warning For Oral Drugs Containing Benzocaine. *Am. J. Nurs.*, 118(9): 23–24. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000544976.10560.e6.
49. Veltri K.T., Rudnick E. (2016) Benzocaine-Induced Methemoglobinemia: A Case Report. *PT*, 41(3): 180–191.
50. Stalker D.J., Pollock S.R. (1991) Bioavailability of flurbiprofen following buccal administration. *Pharm. Res.*, 8(5): 605–607. DOI: 10.1023/a:1015852623136.
51. Turner R., Wewrett S.R., Edmunds S. et al. (2020) Determination of the Permeation and Penetration of Flurbiprofen into Cadaveric Human Pharynx Tissue. *Clin. Pharmacol. Advances Applications*, 12: 13–20. DOI: 10.2147/CPAA.S234227.
52. Lambkin-Williams R., Mann A., Shephard A. (2020) Inhibition of viral and bacterial trigger-stimulated prostaglandin E2 by a throat lozenge containing flurbiprofen: An *in vitro* study using a human respiratory epithelial cell line. *SAGE Open Med.*, 8: 1–6. DOI.org/10.1177/2050312120960568.
53. Benrimoj S.J., Langford J.H., Christian J. et al. (2001) Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.*, 21(3): 183–193. DOI: 10.2165/00044011-200121030-00004.
54. Watson N., Nimmo W.S., Christian J. et al. (2000) Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int. J. Clin. Pract.*, 54(8): 490–496.
55. de Looze F., Russo M., Bloch M. et al. (2016) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *Eur. J. Gen. Pract.*, 22(2): 111–118. doi: 10.3109/13814788.2016.1145650.
56. Radkova E., Burova N., Bychkova V. et al. (2017) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation. *J. Pain Res.*, 10: 1591–1600. doi:10.2147/JPR.
57. Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. (2014) Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain*, 155: 422–428. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.001.
58. Schachtel B., Aspley S., Shephard A. (2018) Onset of analgesia by a topically administered flurbiprofen lozenge: a randomised controlled trial using the double stopwatch method. *Br. J. Pain*, 12(4): 208–216. DOI: 10.1177/2049463718756152.
59. Türk B., Akpınar M., Erol Z.N. (2018) The effect of flurbiprofen oral spray and ibuprofen vs ibuprofen alone on postoperative tonsillectomy pain: an open, randomised, controlled trial. *Clin. Otolaryngol.*, 43: 835–840. DOI: 10.1111/coa.13058.
60. Muderris T., Gul F., Yalciner G. (2016) Oral Flurbiprofen Spray for Posttonsillectomy Pain *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 155(1): 166–172.
61. Muderris T., Tezcan G., Sancak M. et al. (2019) Oral flurbiprofen spray for postoperative sore throat and hoarseness: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva Anestesiologica*, 85(1): 21–27. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12703-9.
62. Imberti R., De Gregori S., Lisi L. (2014) Influence of the oral dissolution time on the absorption rate of locally administered solid formulations for oromucosal use: the flurbiprofen lozenges paradigm. *Pharmacology*, 94(3–4): 143–147. DOI: 10.1159/000367663.

The role of symptomatic treatment of acute respiratory infection in the prevention of antibiotic resistance

I.V. Gogunskaya, I.S. Zarytska

State Institution «O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The development of antimicrobial resistance has been an acknowledged reality almost since the beginning of the antibiotic era, but only in the last few decades have dangerous resistant strains emerged with alarming regularity. A balanced and justified approach to prescribing antibacterial therapy is one of the conditions for curbing the escalating evolution of antimicrobial resistance. A sore throat in most cases is an example when «recovery does not depend on treatment» and complications in the absence of antibiotic therapy are unlikely. However, primary care physicians often continue to prescribe antibiotics for various conditions that are accompanied by a sore throat. Flurbiprofen 8.75 mg — Strepsils® Intensive, oromucosal spray, and Strepsils® Intensive, lozenges with honey and lemon, penetrates into the deep layers of the mucous membrane and acts in the area of inflammation, quickly and for a long time relieves even severe symptoms. Topical use of flurbiprofen as a symptomatic agent prevents the unnecessary prescription of antibacterial agents and, accordingly, reduces the burden of antimicrobial resistance. When antibacterial therapy is clinically justified, flurbiprofen, oromucosal spray and lozenges, can improve the patient's quality of life from the very beginning of topical therapy and potentially shorten the duration of antibiotic use.

Key words: antibacterial agents, antimicrobial resistance, sore throat, flurbiprofen.

Відомості про авторів:

Гогунська Інна Володимирівна — доктор медичних наук, директор Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна.

Зарицька Ірина Станіславівна — кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу запальних захворювань ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Гогунська Інна Володимирівна
E-mail: innagogunskaya@gmail.com

Information about authors:

Gogunskaya Inna V. — Doctor of Medical Sciences, Center for Allergic Diseases of the Ukrainian Academy of Medical Sciences, SI «O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Zarytska Iryna S. — Candidate of Medical Sciences, Leading researcher of Department of inflammatory diseases of the ENT-organs, SI «O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Inna Gogunskaya
E-mail: innagogunskaya@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 03.10.2022

Віднови свою ГАРМОНІЮ



САФФРОН®

шафран, куркума, Mg, вітамін B₆

- ◆ Саффрон® — баланс настрою та швидке позбавлення від стресу та тривоги¹
- ◆ Саффрон® — нормалізація глибини та якості сну²
- ◆ Зручність прийому — 1 раз на добу³

UA-SAFF-IMI-102022-017

Листок-вкладиш до харчового продукту для дієтичної добавки «Саффрон®».

Не є лікарським засобом. Додаток № 2 до звіту № 3/28-A-1645-20-68793E від 20.07.2020 р. Не слід застосовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Зберігати у місцях, недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом листка-вкладиша. Виробник SENSILAB Polska Sp. z o.o. – S.K.A., ul. Gen. Mariana Langiewicza 5B, 95-050 Konstantynów Łódzki, Польща, на замовлення ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульв. В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

1. Shahmansouri N., Farokhnia M., Abbasi S.H. et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. J Affect Disord. 2014 Feb; 155: 216–22.
2. Graham Kell, Amanda Rao, Gavin Beccaria et al. affron® a novel saffron extract (Crocus sativus L.) improves mood and sleep quality in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial, Complementary Therapies in Medicine 2017 Aug; 33: 58–64.
3. Функціональні властивості дієтичної добавки «Саффрон®».

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна

Догляд за пацієнтами з афективними розладами. Дані доказової медицини та міжнародні рекомендації

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Листопад–грудень 2022 р.: на цей період медики прогнозують пік захворюваності на афективні розлади в Україні. Така хронологія пояснюється як тривалістю та напруженістю гуманітарної кризи, так і характерною сезонною періодичністю розвитку цієї патології. У зв'язку з цим перед лікарями загального профілю стоїть складне завдання щодо лікування широкого контингенту пацієнтів із характерними скаргами. Слід зауважити, що в Україні повномасштабна війна розгорнулася фактично на фоні пандемії COVID-19, тобто два дуже інтенсивних чинники поєдналися і чинять безпрецедентно сильний вплив на психічну сферу. Тягар психологічних розладів на тлі поточних подій потребує широти вибору терапевтичних можливостей.

15 млн українців потребуватимуть допомоги

Згідно з довідковими даними, підготовленими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), тільки за 1-й рік пандемії COVID-19 поширеність тривожних розладів та депресії у світі зросла на 25%. У документі також йдеться про те, що жінки постраждали більшою мірою, ніж чоловіки, і що в осіб із супутніми соматичними захворюваннями, такими як бронхіальна астма, онкологічні та серцево-судинні захворювання, відзначалася вища схильність до розвитку психічних розладів. Пандемія COVID-19 за тривалістю не обмежилася одним роком, тому дія стресогенних факторів триває. «Самотність, страх (зараження вірусом, хвороби та смерті) як щодо себе, так і щодо близьких, горе у зв'язку зі втратою близької людини та фінансові труднощі належать до факторів стресу, що призводять до тривоги та депресії» [1]. Війна та пов'язані з нею стресові явища загострили до межі всі гуманітарні проблеми як на суспільному, так і особистісному рівні.

Так, за даними ВООЗ, близько 20% населення, яке впродовж останніх 10 років проживає в постраждалих від воєнних конфліктів регіонах, має певну форму психічного розладу — від легкої депресії і тривожності до психозу, і майже кожна 10-та особа має психічний розлад помірного або тяжкого ступеня [2], а згідно з попередніми прогнозами Міністерства охорони здоров'я України через вплив війни — прямий чи опосередкований, психологічної підтримки потребуватимуть майже 15 млн українців.

Тому без перебільшення можна стверджувати, що кожен український лікар, плануючи догляд за хворим на відносно довгострокову перспективу, повинен розглядати стан пацієнта через призму знань у галузі психологічної профілактики та лікування. Діагностувавши актуальний психічний розлад, необхідно розглянути опції догляду з позицій доказової медицини.

Слід зазначити, що консолідована експертна думка, яку відображено в діючих клінічних настановах, вбачає в якості початкової медикаментозної терапії селективні

та неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів*. Але пацієнти інколи мають низьку прихильність до лікування антидепресантами, що потребує від лікаря пошуку альтернативних рішень. У таких випадках слід підібрати терапію, яка буде оптимальною, з доведеною ефективністю та профілем безпеки. Категорично не можна залишати хворого з афективним розладом без кваліфікованого спостереження та догляду, оскільки захворювання знижує якість життя та може навіть стати причиною летального наслідку (суїциду).

Нова настанова з лікування розладів психіки

Отже, після визначення показань та протипоказань лікар та пацієнт мають розпочати терапію афективного розладу. Обираючи препарати на рослинній основі в якості моно- чи у складі комбінованої терапії, було би помилкою вважати, що має місце компроміс з точки зору доказової медицини. Це не так. Наразі маємо оновлену версію клінічної настанови, підготовленої Всесвітньою федерацією товариств біологічної психіатрії (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) та Канадської мережі лікування настрою та тривоги (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments — CANMAT) [3].

У настанові, що стала плодом 2-річної співпраці експертів з 15 країн, сформований підхід, що базується на доказах, для допомоги клініцистам у прийнятті рішень щодо використання фітотерапії та нутрицевтиків для лікування серйозних психічних розладів. Наведено, зокрема, докладні відомості про безпеку та переносимість, а також клінічні поради щодо призначення (наприклад показання, дозування).

Так, серед усіх фармакотерапевтичних засобів для лікування депресії (моно- чи біполярної) рекомендовано

*Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів (НІЗМ; іміпрамін, амітриптилін, доксетін) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС; флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралін, флувоксамін).

на основі метааналізів лише звіробій, шафран та куркумін (табл. 1). Причому два останніх можна застосовувати у вигляді як моно-, так і комбінованої терапії, тоді як перший не можна поєднувати ані з іншими антидепресантами, ані з препаратами з вузьким терапевтичним індексом. Причина — відома здатність звіробою порушувати метаболізм багатьох ліків та функціонування транспортних білків [4].

Дорогоцінний шафран

Шафран — здавна відома пряність, одна з найдорожчих у світі, що зумовлено трудомісткістю виробництва. Традиційно її отримують із висушених рильців шафрану посівного (*Crocus sativus L.*) — представника родини ірисових (*Iridaceae*). Основні вторинні метаболіти шафрану — кроцин, кроцетин, пікрокроцин і сафранал, які мають антиоксидантні, протизапальні та нейропротекторні властивості [8].

Висновок за результатами метааналізу 23 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) свідчить: шафран зумовлював значний позитивний ефект порівняно з плацебо щодо симптомів депресії ($g=0,99$; $p<0,001$) та тривоги ($g=0,95$; $p<0,006$). Шафран також чинив великий позитивний ефект при використанні як доповнення

до антидепресантів при симптомах депресії ($g=1,23$; $p=0,028$) [6].

Більше того, проведено чимало досліджень, за результатами яких шафран не поступається широко застосовуваним антидепресантам. Так, у 6-тижневому подвійному сліпому рандомізованому пілотному випробуванні порівнювали ефективність водно-спиртового екстракту *Crocus sativus* та флуоксетину в лікуванні легкої та помірної депресії [9]. Пацієнти були випадковим чином розподілені на тих, що отримували шафран (30 мг/добу) або флуоксетин (20 мг/добу) за 2 прийоми у формі капсул. Встановлено, що шафран у такій дозі ефективний, як і флуоксетин, у лікуванні легкої та помірної депресії (критерій Фішера $F=0,13$, ступінь свободи (d.f.)=1, $p=0,71$). Щодо спостережуваних побічних ефектів у двох групах суттєвих відмінностей не виявлено.

У іншому подвійному сліпому одноцентровому порівняльному дослідженні пацієнти протягом 6 тиж отримували або шафран (30 мг/добу) або іміпрамін (100 мг/добу) у формі капсул за 3 прийоми [10]. Шафран у цій дозі виявився таким же ефективним, як іміпрамін, у лікуванні легкої та помірної депресії ($F=2,91$, d.f.=1, $p=0,09$). Антихолінергічні ефекти, такі як сухість у роті, а також седація у групі іміпраміну відзначалися частіше, що було передбачувано.

Таблиця 1 Основні клінічні аспекти лікування депресії фітотерапевтичними засобами з високим рівнем доказовості [3]

Назва	Формат терапії	Рівень доказовості	Безпека	Клінічні поради
Трава звіробою	Монотерапія	A (метааналіз)	Застереження при біполярному розладі Може викликати фоточутливість та знижувати рівень багатьох ліків у сироватці крові Не використовують разом із НІЗЗМ та СІЗЗС через серотоніновий синдром	Використання якісних стандартизованих екстрактів є вкрай необхідним для впевненості у відтворенні ефектів, досягнутих у РКД [5]
Шафран	Допоміжна терапія/ монотерапія	A (метааналіз)	Вважається безпечним, окрім можливих незначних побічних ефектів, наприклад шлунково-кишкові симптоми, збудження	Суміш рильців/пелюсток чинить антидепресивний ефект (і може бути набагато дешевшою, ніж рильця квіток окремо) [6]
Куркумін	Допоміжна терапія/ монотерапія	A (метааналіз)	Вважається безпечним	Потенційна допоміжна користь при супутніх запальних захворюваннях [7]

Таблиця 2 Клінічні нейропсихотропні ефекти шафрану посівного [за 9]

Запитання	Відповідь
Чим пояснюється ефективність екстракту даної рослини при депресії?	Серотонінергічними, нейроендокринними, антиоксидантними та протизапальними властивостями, що зумовлюють нейропротекторну дію
Чи поступається шафран за ефективністю НІЗЗМ та СІЗЗС?	<i>Crocus sativus</i> за деякими даними не менш ефективний, ніж звичайні антидепресанти
Чи можна розглядати <i>Crocus sativus</i> як альтернативу синтетичним антидепресантам?	У деяких випадках шафран може бути альтернативою синтетичним антидепресантам
Депресія нерідко поєднується із сексуальною дисфункцією. Чи є докази позитивного впливу шафрану?	Так, він може покращити стан чоловіків та жінок із сексуальною дисфункцією та безпліддям (підвищує кількість та рухливість сперматозоїдів). При цьому дані порівняння із силденафілом — різномірні
Тривожні розлади можуть розвиватися окремо або в поєднанні з депресією. Яку дію чинить екстракт рослини на симптоми тривожності?	Ряд авторів запевняють, що легкі та помірні симптоми тривоги можна полегшити за допомогою екстракту шафрану. При цьому існує деяка гетерогенність даних
Що відомо стосовно здатності шафрану впливати на стан пам'яті, уваги?	Пацієнти з хворобою Альцгеймера або легкими когнітивними порушеннями демонстрували статистично значущі ефекти за когнітивною та ментальною шкалами, аналогічні таким при прийомі донепезилу чи мемантину
Афективні розлади частіше розвиваються в осіб жіночої статі. Чи може <i>Crocus sativus</i> бути корисним у практиці гінекологів?	Окрім покращання індексу статевої функції жінок (див. вище), шафран знижував показники депресії та тривоги у пацієнок із передменструальним синдромом. За впливом при післяпологовій депресії він значно перевищував плацебо та не відрізнявся від флуоксетину
Що відомо про інші позитивні клінічні ефекти шафрану?	Споживання <i>Crocus sativus</i> може допомогти покращити якість сну, оптимізувати харчову поведінку та зменшити масу тіла. Спостерігали також деякі інші позитивні ефекти щодо втоми, бадьорості, розладів настрою, витривалості тощо



Основний загальний висновок цього дослідження полягає в тому, що шафран може мати терапевтичну користь при лікуванні легкої та помірної депресії.

Буквально останніми тижнями опубліковано ще один великий аналіз систематичних оглядів та метааналізів досліджень клінічної ефективності шафрану при психіатричних і неврологічних розладах [11]. Автори цієї роботи звернули увагу на ефекти шафрану при депресії, сексуальній та когнітивній дисфункції, тривозі, порушеннях сну і харчової поведінки. У **табл. 2** підсумовано основні висновки цього огляду.

Таким чином, шафран має добре вивчені нейропсихотропні ефекти, сприятливий профіль безпеки, хорошу переносимість і може використовуватися в комплексному лікуванні депресії, тривоги, порушень сну, сексуальної та когнітивної функції.

Завжди актуальна куркума

Цікаво, що куркуму в якості прянощів нерідко використовують як заміну дороговартісного шафрану. Порошок з коренів цієї рослини нерідко так і називають — індійський шафран, або турмерик. Його здавна використовують у традиційній медицині як протизапальний, антиревматичний засіб. В Індії турмерик також призначають при інфекціях шкіри та очей, захворюваннях органів дихання та травлення [12]. Проте останнім часом куркумін привертає увагу дослідників своїми антидепресантними та анкіолітичними властивостями [13].

Підсумовуючи результати метааналізу, автори відзначили в цілому статистично значущий вплив куркуміну на симптоми депресії ($g=-0,75$, 95% довірчий інтервал (ДІ) $-1,11...-0,39$; $p<0,001$) [7]. Цікаво, що в цьому метааналізі виявлено навіть вищий ефект лікування при дослідженні впливу куркуміну на симптоми тривоги ($g=-2,62$, 95% ДІ $-4,06...-1,17$; $p<0,001$). Також зазначено, що куркумін, як правило, добре переносився пацієнтами. Тому куркумін при додаванні до стандартного лікування може зменшити вираженість симптомів депресії та тривоги в осіб з депресією. Однак враховуючи невеликий розмір вибірки, результати, на думку авторів, слід інтерпретувати обережно і проводити подальші випробування, особливо в західних країнах, де куркумін не є звичним компонентом дієти.

Куркумін виявляє плейотропні ефекти, включаючи антиоксидантний, протизапальний, нейропротекторний, протипухлинний, протимікробний та кардіопротекторний. Багатофакторний фізіологічний вплив на організм

може пояснити антидепресивну та анкіолітичну дію біологічно активних речовин куркуми (**рисунок**). Існують певні передумови вважати, що куркумін здатний уповільнювати вікове погіршення когнітивного функціонування, а також знижувати ризик серцево-судинних захворювань і цукрового діабету [14].

Клінічний профіль пацієнтів, у яких куркума виявляє найвищу ефективність

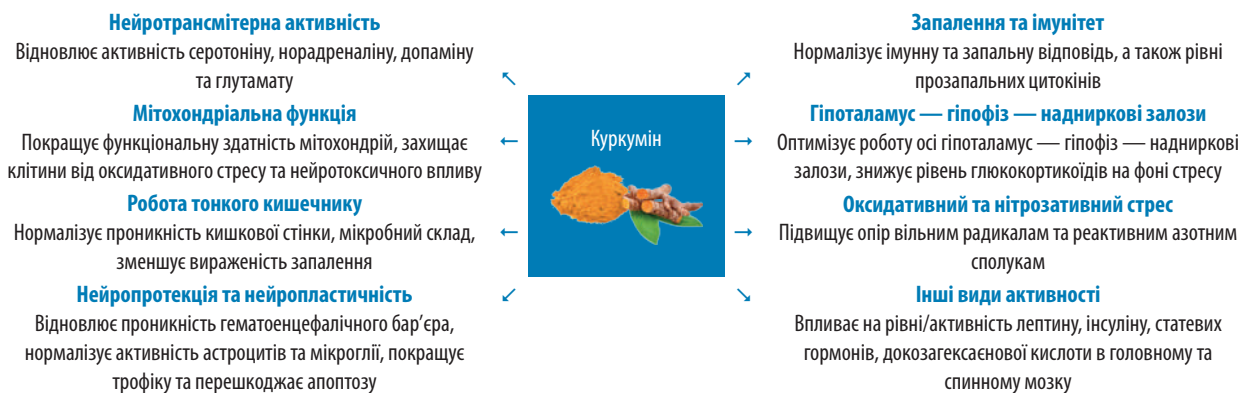
У великому огляді наведено 7 досліджень застосування куркуміну у дорослих із клінічною депресією. Лікування тривало 5–12 тиж, при цьому використовували різні екстракти куркуми, включаючи незапатентовані і запатентовані [13]. До того ж досліджень, в яких куркуму використовували в якості монотерапії та як доповнення до синтетичних антидепресантів, було майже порівну — 3 та 4 відповідно. Позитивні статистично значущі антидепресивні ефекти куркуміну зареєстровані в 6 із 7 з них. Незначущими вони були лише в одному, із використанням куркуміну в якості доповнення до фармацевтичних антидепресантів, причому найкоротшим курсом лікування з усіх досліджень (5 тиж).

Тривалість лікування дійсно є важливою. Так, у метааналізі, проведеному у 2016 р. [15], на основі аналізу підгруп зроблено висновок, що куркумін зумовлював найвищий антидепресивний ефект, коли його призначали дорослим середнього віку протягом більш тривалого періоду та у вищих дозах. Існують також спостереження щодо вищої ефективності фітопрепарату у пацієнтів з нещодавнім початком захворювання [16].

Отримано дані щодо того, що куркумін виявляв вищу антидепресивну ефективність в осіб з атиповою депресією [17, 18]. Атиповий перебіг діагностують приблизно у 40% дорослих із цією патологією. Для нього характерні такі симптоми: реактивність настрою (покращання після позитивних подій), а також принаймні два симптоми, включаючи гіперсомнію, підвищений апетит або збільшення маси тіла, підвищену чутливість до критики (відторгнення), «свинцевий параліч». Так, у більш пізньому дослідженні на лікування куркуміном та комбінацією куркуміну/шафрану відповіли 65% пацієнтів із атиповою формою на відміну від 35% інших пацієнтів з депресією ($p=0,012$). Аналогічну ситуацію виявлено й відносно тривожності у цих пацієнтів.

Кращі результати лікування куркуміном пацієнтів із атиповою депресією можуть бути наслідком підвищеної активності запалення, про що свідчать маркери запалення, такі як С-реактивний білок.

Рисунок Потенційне відновлення фізіологічних процесів при депресії під впливом куркуміну [11]



У прагненні синергії

Необхідність додавання до «арсеналу» лікаря нутрицевтиків та продуктів рослинного походження наголошується експертами, по-перше, у зв'язку з недостатньою ефективністю монотерапії синтетичними антидепресантами приблизно у кожного 3-го пацієнта, по-друге — її сприйняттю у зв'язку із безпекою та іншими аспектами. «Розрядкою» даної ситуації виступають додаткові терапевтичні можливості, які, швидше за все, будуть використовуватися через їх потенційну ефективність, соціальне визнання, хорошу переносимість та нижчу вартість [18].

Чинне місце серед рослинних продуктів, що застосовують у лікуванні афективних розладів, посідають екстракти шафрану та куркуми. Але чи посилюють екстракти цих рослин антидепресивні ефекти один одного? Адже обидва продукти мають подібні механізми дії проти депресії через їх протизапальну, антиоксидантну, моноамінергічну, нейропротекторну та тропну дію до осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози. Для визначення цього потрібна подальша робота, адже рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю 123 пацієнтів підтвердило ефективність куркуміну в різних дозуваннях та його комбінації з шафраном, проте різницю в результатах встановити не вдалося [16].

Наситити організм біологічно активними речовинами, про які йдеться в цій статті, допомагає Сафрон® — комбінація екстрактів шафрану, кореня куркуми, магнію та вітаміну В₆. Завдяки наявності у складі шафрану та куркуміну його можна рекомендувати пацієнтам із депресією, у тому числі тим, які отримують НІЗЗМ/СІЗЗС. Піридоксин (вітамін В₆) позитивно впливає на продукування норепінефрину та серотоніну, підвищуючи їх продукування при депресії, що пов'язано з його участю як кофактора дофа-декарбоксілази в процесі синтезу катехоламінів. Магній знижує збудливість нейронів та пригнічує нервово-м'язову передачу. Ефективне поєднання складових підтримує нормальний функціональний стан нервової та серцево-судинної систем, посилює стійкість до психічної та стресової напруги, сприяє розумовій рівновазі та балансу настрою, нормалізації глибини та якості сну. Безумовно корисною ця комбінація може бути для пацієнтів середнього віку з депресією легкого та помірного ступеня, особливо з атипичним перебігом.

Сафрон® містить шафран у дозуванні, що відповідає рекомендованому клінічною настановою [3].

Таким чином, Сафрон® пропонує природне рішення для боротьби з депресивними розладами. Зокрема, під час сезонних загострень завдяки терапевтичній дозі шафрану він може бути вдалим вибором для пацієнтів із депресією легкого або помірного ступеня тяжкості навіть за відсутності лікування синтетичними антидепресантами.



UA-SAFF-PUB-102022-018

Список використаної літератури

1. World Health Organization (2022) Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mental_health/2022.1.
2. Charlson F., van Ommeren M., Flaxman A. et al. (2019) New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 394(10194): 240–248.
3. Sarris J., Ravindran A., Yatham L.N. et al. (2022) Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J. Biol. Psychiatry*, 21: 1–32.
4. Schulz V. (2006) Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine*, 13(3): 199–204.
5. Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R. et al. (2016) A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst. Rev.*, 5(1): 148.
6. Marx W., Lane M., Rocks T. et al. (2019) Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.*, 1–15.
7. Fusar-Poli L., Voza L., Gabbiadini A. et al. (2020) Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 60(15): 2643–2653.
8. Rameshrad M., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. (2018) Saffron and its derivatives, crocin, crocetin and safranal: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 28(2): 147–165.
9. Noorbala A.A., Akhondzadeh S., Tahmacebi-Pour N. et al. (2005) Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J. Ethnopharmacol.*, Feb 28; 97(2): 281–4.
10. Akhondzadeh S., Fallah-Pour H., Afkham K. et al. (2004) Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern. Med.*, Sep. 2; 4: 12.
11. Shamabadi A., Hasanazadeh A., Akhondzadeh S. (2022) The neuropsychotropic effects of *Crocus sativus* L. (saffron): an overview of systematic reviews and meta-analyses investigating its clinical efficacy in psychiatric and neurological disorders. *Avicenna J. Phytomed.*, 12(5): 475–488.
12. Prasad S., Aggarwal B.B. (2011) Turmeric, the golden spice: from traditional medicine to modern medicine. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
13. Lopresti A.L. (2022) Potential Role of Curcumin for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*, 36(2): 123–141.
14. Salehi B., Del Prado-Audelo M.L., Cortés H. et al (2020) Therapeutic Applications of Curcumin Nanomedicine Formulations in Cardiovascular Diseases. *J. Clin. Med.*, 9(3): 746.
15. Al-Karawi D., Al Mamoori D.A., Tayyar Y. (2015) The role of curcumin administration in patients with major depressive disorder: mini meta-analysis of clinical trials. *Phytother. Res.*, 30(2): 175–183.
16. Lopresti A.L., Drummond P.D. (2017) Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J. Affect. Disord.*, 207: 188–196.
17. Shamabadi A., Akhondzadeh S. (2021) Advances in Alternative and Integrative Medicine in the Treatment of Depression: A Review of the Evidence. *Arch. Iran Med.*, 24(5): 409–418.
18. Dome P., Tombor L., Lazary J. et al. (2019) Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res. Bull.*, 146: 51–78.

Вплив дапагліфлозину на екскрецію альбуміну з сечею у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Jongs N., Greene T., Chertow G.M. et al. (2021) Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6.

Вступ

Альбумінурія — загально визнаний маркер ризику розвитку ниркової недостатності та серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [1, 2]. Фармакологічні втручання, включаючи застосування інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, знижують альбумінурію [3, 4]. Метааналіз клінічних досліджень показав, що раннє зниження альбумінурії пов'язане з нижчим ризиком розвитку ниркової недостатності [5].

ІНЗКТГ-2 уповільнюють прогресування та знижують ризик розвитку ниркової недостатності у пацієнтів із ХХН та без неї. ІНЗКТГ-2 спочатку були розроблені як пероральні антигіперглікемічні препарати для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і не були рекомендовані пацієнтам із ХХН через нижчу глікемічну ефективність у пацієнтів із нижчою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ). Проте клінічні дослідження свідчать, що ІНЗКТГ-2 знижують альбумінурію у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН [6, 7]. Ці дані викликали інтерес до вивчення впливу ІНЗКТГ-2 на віддалені наслідки з боку нирок. Дослідження CREDESCENCE показало, що канагліфлозин знижує ризик клінічно значущих ускладнень з боку нирок і серцево-судинної системи у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН [8]. Дослідження DAPA-CKD поширило ці результати на пацієнтів із ХХН із ЦД 2-го типу та без нього, демонструючи значно нижчі показники прогресування ХХН, серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності та смертності від усіх причин [9].

Нижче наведено дані дослідження DAPA-CKD щодо впливу дапагліфлозину на альбумінурію, узгодженість цього ефекту у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього, а також зв'язок між ранніми змінами альбумінурії та подальшими довгостроковими змінами функції нирок.

Об'єкт і методи дослідження

Дизайн дослідження та учасники

DAPA-CKD — багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, проведене у 386 центрах у 21 країні (Аргентина, Бразилія, Канада, Китай, Данія, Німеччина, Угорщина, Індія, Японія, Мексика, Перу, Філіппіни, Польща, Російська Федерація, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Великобританія, Україна, США та В'єтнам). Протокол дослідження схвалений центральним або місцевим комітетом з етики в кожному центрі. Основним результатом

дослідження було визначення, чи знижує дапагліфлозин частоту ниркових і серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН із ЦД 2-го типу чи без нього. Комбінована кінцева точка — стійке зниження рШКФ на $\geq 50\%$ (підтверджене другим вимірюванням сироваткового креатиніну через ≥ 28 днів), початок термінальної стадії захворювання нирок (що визначали як підтримувальний діаліз протягом ≥ 28 днів), трансплантація нирки або рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² (підтверджена другим вимірюванням через ≥ 28 днів) або смерть з ниркових або серцево-судинних причин.

Пацієнти брали участь у дослідженні, якщо в них була наявна ХХН, визначена як рШКФ 25–75 мл/хв/1,73 м², і співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі 200–5000 мг/г (22,6–565,6 мг/ммоль).

Для визначення функції нирок у дослідженні DAPA-CKD використовували показник рШКФ, який розраховували за формулою СКД-EPI, та показник альбумінурії (протеїнурії), який розраховували як визначення САК. Показник САК має наступні переваги:

1. Не залежить від гідратації, дозволяє точно оцінити екскрецію білків та альбуміну з сечею. При визначенні саме САК виключається похибка, ймовірна за наявності дегідратації, що може підвищувати екскрецію альбумінів із сечею, за наявності гідратації — знижуються показники протеїнурії.

2. Не потребує збору добової сечі, що забезпечує зручність та швидкість діагностики. Для визначення САК використовують аналіз разової сечі (перша ранкова порція).

САК являє собою альтернативний метод кількісної оцінки протеїнурії.

Усі учасники отримували стабільну дозу інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту або блокатора рецепторів ангіотензину II протягом щонайменше 4 тиж до включення в дослідження, якщо не було протипоказань. Пацієнтів із ЦД 1-го типу, полікістозом нирок, вовчаковим нефритом або васкулітом, асоційованим із антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, виключали з дослідження.

Рандомізація та маскування

Учасники випадковим чином були розподілені на прийом дапагліфлозину 1 раз на добу або плацебо у приблизному співвідношенні 1:1. Рандомізацію проводили за допомогою інтерактивної голосової або вебсистеми та стратифікували за глікемічним профілем та САК (≤ 1000 або > 1000 мг/г). Персонал, окрім незалежного комітету з моніторингу даних, і учасники були замасковані для лікування, що призначалося. Препарат і плацебо були однаково упаковані, з однаковою зовнішнім виглядом таблеток, маркуванням і графіком прийому.

Процедура дослідження

Учасники отримували дапагліфлозин перорально в дозі 10 мг 1 раз на добу або плацебо на додаток до стандартного лікування. Прийом досліджуваного препарату слід було продовжувати до появи діабетичного кетозу, настання вагітності або завершення дослідження. Після рандомізації проводили особисті візити через 2 тиж; 2; 4 та 8 міс, а потім з інтервалом у 4 міс. Під час кожного візиту реєстрували життєво важливі показники, брали зразки крові та сечі для лабораторного аналізу, а також збирали інформацію щодо потенційних кінцевих точок дослідження, побічних явищ, супутньої терапії та дотримання режиму лікування.

САК визначали на вихідному етапі як середнє значення зі зразків, взятих під час скринінгу та рандомізаційного візиту. САК на вихідному етапі та під час кожного візиту вимірювали в одному першому ранковому зразку сечі та аналізували в центральній лабораторії.

Дослідницькі результати

Середню зміну логарифмічно перетвореного САК від вихідного рівня до кінця дослідження попередньо визначено як дослідницький результат. Середні логарифмічно перетворені САК розраховували методом найменших квадратів, щоб визначити ефект лікування.

Встановлювали вплив дапагліфлозину на прогресування або регрес САК. Прогресування визначали як початковий розвиток нефротичного діапазону альбумінурії (САК ≥ 3000 мг/г), регрес — як початковий перехід від макро- (САК ≥ 300 мг/г) до мікро- або нормаальбумінурії (САК < 300 мг/г). Для врахування щоденних коливань показників САК результати мали бути підтвержені другим вимірюванням під час наступного контрольного візиту. Зниження рШКФ з 2-го тижня до останнього візиту також попередньо визначено як дослідницький результат. Визначали зв'язок між зміною САК від вихідного рівня до 2-го тижня та подальше зниження рШКФ у пацієнтів, рандомізованих для прийому дапагліфлозину, порівняно з плацебо, з ЦД 2-го типу та без нього.

Статистичний аналіз

Усі аналізи проведено з дотриманням принципу «намір лікувати» (intention-to-treat). Вихідні характеристики узгалянено за базовим САК (≤ 1000 та > 1000 мг/г). Безперервні змінні зазначені як середні значення та стандартні відхилення для змінних із наближеним симетричним розподілом. Змінні з асиметричним розподілом представлені як медіана (міжквартильний розмах — МР) або середнє геометричне, категоріальні змінні — як n (%).

Проаналізовано вплив дапагліфлозину на САК шляхом підбору моделей повторних вимірювань з вико-

Таблиця Вихідні характеристики учасників дослідження

Показник	САК ≤ 1000 мг/г			САК > 1000 мг/г		
	Дапагліфлозин (n=1104)	Плацебо (n=1121)	Загалом (n=2225)	Дапагліфлозин (n=1048)	Плацебо (n=1031)	Загалом (n=2079)
Вік, роки	62,6 (12,3)	62,8 (12,1)	62,7 (12,2)	61,0 (11,8)	60,8 (12,2)	60,9 (12,0)
Стать:						
• жінки	351 (31,8%)	372 (33,2%)	723 (32,5%)	358 (34,2%)	344 (33,4%)	702 (33,8%)
• чоловіки	753 (68,2%)	749 (66,8%)	1502 (67,5%)	690 (65,8%)	687 (66,6%)	1377 (66,6%)
Раса:						
• європеоїдна	602 (54,5%)	636 (56,7%)	1238 (55,6%)	522 (49,8%)	530 (51,4%)	1052 (50,6%)
• негроїдна або афроамериканське походження	55 (5,0%)	49 (4,4%)	104 (4,7%)	49 (4,7%)	38 (3,7%)	87 (4,2%)
• монголоїдна	383 (34,7%)	377 (33,6%)	760 (34,2%)	366 (34,9%)	341 (33,1%)	707 (34,0%)
• інші	64 (5,8%)	59 (5,3%)	123 (5,5%)	111 (10,6%)	122 (11,8%)	233 (11,2%)
Маса тіла, кг	81,8 (20,1)	82,2 (20,8)	82,0 (20,5)	81,1 (20,1)	81,8 (21,0)	81,5 (20,6)
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,4 (6,0)	29,6 (6,2)	29,5 (6,1)	29,4 (6,0)	29,7 (6,3)	29,6 (6,2)
Артеріальний тиск, мм рт. ст.:						
• САТ	133,9 (16,6)	134,6 (16,6)	134,2 (16,6)	139,8 (17,8)	140,5 (17,6)	140,1 (17,7)
• ДАТ	76,3 (10,6)	76,4 (10,1)	76,4 (10,4)	78,7 (10,6)	78,7 (10,3)	78,7 (10,4)
НbA1c, %	7,0 (1,7)	6,9 (1,6)	7,0 (1,7)	7,1 (1,7)	7,2 (1,8)	7,2 (1,7)
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	44,2 (12,1)	43,7 (12,4)	44,0 (12,2)	42,2 (12,5)	42,2 (12,4)	42,2 (12,4)
Гемоглобін, г/л	129,9 (17,2)	129,8 (17,4)	129,8 (17,3)	127,3 (19,0)	125,9 (18,5)	126,6 (18,8)
Сироватковий калій, мг-екв/л	4,6 (0,5)	4,6 (0,6)	4,6 (0,5)	4,7 (0,6)	4,7 (0,6)	4,7 (0,6)
САК, мг/г	480 (318–692)	495 (337–703)	488 (326–698)	1933 (1373–2907)	1931 (1380–2920)	1931 (1377–2910)
ЦД 2-го типу	714 (64,7%)	719 (64,1%)	1433 (64,4%)	741 (70,7%)	732 (71,0%)	1473 (70,9%)
Кардіоваскулярні захворювання	401 (36,3%)	414 (36,9%)	815 (36,6%)	412 (39,3%)	383 (37,1%)	795 (38,2%)
Серцева недостатність	110 (10,0%)	127 (11,3%)	237 (10,7%)	125 (11,9%)	106 (10,3%)	231 (11,1%)
Попередній прийом ліків:						
• інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту	362 (32,8%)	362 (32,3%)	724 (32,5%)	311 (29,7%)	319 (30,9%)	630 (30,3%)
• блокатори рецепторів ангіотензину II	720 (65,2%)	737 (65,7%)	1457 (65,5%)	724 (69,1%)	689 (66,8%)	1413 (68,0%)
• діуретики	459 (41,6%)	483 (43,1%)	942 (42,3%)	469 (44,8%)	471 (45,7%)	940 (45,2%)
Статини	692 (62,7%)	715 (63,8%)	1407 (63,2%)	703 (67,1%)	684 (66,3%)	1387 (66,7%)

ристанням обмеженої максимальної ймовірності. Для наочного відображення відсоткових змін середнього геометричного САК по групах лікування протягом періоду спостереження використовували поздовжню модель із категоріальними фіксованими ефектами для лікування, відвідування, взаємодії лікування та візиту (treatment-by-visit), а також безперервні коваріати з фіксованим ефектом для базового \log САК та взаємодії базового \log САК та візиту. Для оцінки впливу дапагліфлозину порівнювали середній коефіцієнт лікування для оцінки впливу дапагліфлозину на середнє геометричне САК у ході подальших оцінок. Для різних категорійних факторів підгруп, які викликають інтерес (наприклад пацієнтів із ЦД 2-го типу або без нього), цю модель розширили, додавши основний ефект для підгрупи та умови тристоронньої взаємодії фактора підгрупи, лікування і наступного візиту. Використовували лінійні контрасти для оцінки та порівняння впливу випадково призначеного лікування на середнє геометричне САК при подальших оцінках для різних рівнів фактора підгрупи. Для всіх моделей використовували неструктуровану дисперсійно-коваріаційну матрицю, щоб врахувати загальні закономірності стандартних відхилень і кореляції між повторними вимірюваннями результатів. Розраховували логарифмічно перетворене відношення САК під час візиту до показника вихідного рівня ($\ln[\text{САК}_{\text{візит}} + \text{САК}_{\text{вихідний}}]$). За моделлю повторних вимірювань оцінювали вплив дапагліфлозину порівнювали з плацебо на систолічний (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ). Для оцінки зв'язку між змінами вихідного САТ та \log САК на 2-му тижні використовували кореляцію Пірсона.

Використовували модель пропорційних ризиків Кокса для обчислення відношення ризиків (ВР) і 95% довірчого інтервалу (ДІ) (дапагліфлозин проти плацебо) для прогресування САК і результатів регресії. У цій моделі базова функція ризику стратифікована за ЦД 2-го типу та рівнем САК (≤ 1000 та > 1000 мг/г), а базова рШКФ включена як коваріата. Також оцінювали вплив дапагліфлозину на ці кінцеві точки за вихідним статусом ЦД 2-го типу. Для цього аналізу виключили з моделі ЦД 2-го типу як фактор стратифікації. Перевіряли гетерогенність ефекту лікування дапагліфлозином у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього, додавши до моделі ефект мультиплікативної взаємодії. Для візуалізації результатів прогресування та регресії САК у групі лікування використовували криві Каплана — Мейєра.

Результати

У період 02.02.2017–03.04.2020 р. набрано 4304 пацієнти, яких випадковим чином розподілили для прийому дапагліфлозину ($n=2152$) або плацебо ($n=2152$). Спостереження тривало в середньому 2,4 року (МР 2,0–2,7). Середнє САК на початку дослідження становило 949 мг/г (МР 477–1885; 107 мг/ммоль, МР 53,9–213): 965 мг/г (МР 472–1903) у групі дапагліфлозину та 934 мг/г (МР 482–1868) — у групі плацебо. У 2079 (48%) пацієнтів початковий рівень САК становив > 1000 мг/г. Порівняно з учасниками з нижчим рівнем САК, особи з вищим базовим САК були молодшими та частіше мали ЦД 2-го типу. У підгрупі з вищим САК також відмічали вищий АТ, нижчу рШКФ та нижчий рівень гемоглобіну. Вихідні характеристики були подібними між групами (таблиця). Порівняно з плацебо середні відсоткові зміни САК становили $-26,5\%$ (95% ДІ

$-22,1\% \dots -30,9$; $p < 0,0001$) при прийомі дапагліфлозину вже на 2-му тижні. Це зниження САК зберігалося до кінця спостереження. Беручи до уваги всі подальші вимірювання САК, середні геометричні відсоткові зміни САК під час спостереження становили $-29,3\%$ (95% ДІ $-33,1\% \dots -25,2$; $p < 0,0001$) відносно плацебо (рис. 1).

Вплив дапагліфлозину на САК порівняно з плацебо був більшим у пацієнтів із діабетичною нефропатією порівняно з іншими причинами ХХН (рис. 2). Аналіз за категоріями глікемічного контролю (нормоглікемічний стан, переддіабет, ЦД 2-го типу з $\text{HbA1c} \geq 6,5\% \dots < 8,5\%$ і ЦД 2-го типу з $\text{HbA1c} \geq 8,5\%$) показав більш виражений ефект дапагліфлозину на САК у пацієнтів із гіршим глікемічним контролем (див. рис. 2). Додатковий аналіз продемонстрував більш виражений ефект дапагліфлозину при вищому вихідному рівні HbA1c (рис. 3). Ефект дапагліфлозину на САК узгоджений у всьому спектрі вихідної рШКФ (< 45 і ≥ 45 мл/хв/1,73 м²) і САК (≤ 1000 та > 1000 мг/г; див. рис. 2 та 3).

Лікування дапагліфлозином суттєво підвищувало вірогідність регресу САК. Серед 3860 пацієнтів із вихідним САК ≥ 300 мг/г у групі дапагліфлозину відмічали регрес альбумінурії порівняно з групою плацебо (ВР 1,81; 95% ДІ 1,60–2,05), що відповідало достовірному регресу на 81% у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг до лікування на фоні стандартної терапії. Лікування дапагліфлозином суттєво підвищувало ймовірність регресу САК у пацієнтів із ЦД 2-го типу (ВР 2,06; 95% ДІ 1,78–2,39) та без нього (ВР 1,33; 95% ДІ 1,07–1,66); ефект був значно більш вираженим у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p=0,0011$). При цьому лікування дапагліфлозином значно знижувало ймовірність прогресування альбумінурії. Серед 3820 пацієнтів із САК < 3000 мг/г на вихідному етапі лише у 95 пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, виявлено прогресування альбумінурії до нефротичного діапазону ≥ 3000 мг/г порівняно з 215 пацієнтами, які отримували плацебо (ВР 0,41, 95% ДІ 0,32–0,52), що відповідає достовірному зниженню ВР розвитку прогресування альбумінурії на 59%. Вплив дапагліфлозину на прогресування альбумінурії суттєво не відрізнявся у пацієнтів із ЦД 2-го типу (ВР 0,39; 95% ДІ 0,29–0,51) та без нього (ВР 0,50; 95% ДІ 0,30–0,82; $p=0,40$). У групі плацебо САТ і ДАТ залишався стабільним протягом тривалого часу. У групі дапагліфлозину САТ і ДАТ знизився через 2 тиж, і це зниження зберігалося протягом усього періоду спостереження. Порівняно з плацебо дапагліфлозин знизив САТ і ДАТ на 2,9 (95% ДІ 2,3–3,6; $p < 0,0001$) і 1,0 мм рт.ст. (95% ДІ 0,6–1,4; $p < 0,0001$). Не виявлено доказів того, що зниження САТ та ДАТ при застосуванні дапагліфлозину порівняно з плацебо відрізнялося у пацієнтів із ЦД 2-го типу (3,2 мм рт.ст., 95% ДІ 2,5–4,0 та 0,8 мм рт.ст., 95% ДІ 0,4–1,3 відповідно) порівняно з пацієнтами без ЦД (2,3 мм рт.ст., 95% ДІ 1,2–3,4 і 1,4 мм рт.ст., 95% ДІ 0,7–2,1 відповідно; $p=0,17$ для САТ та $p=0,15$ для ДАТ). Зміни САТ порівняно з вихідним рівнем на 2-му тижні слабко корелювали з 2-тижневими змінами САК у групах дапагліфлозину та плацебо (коефіцієнт кореляції Пірсона 0,167 та 0,133 відповідно).

Відмічено, що більш різке зниження рШКФ через 2 тиж після випадкового розподілу значною мірою пов'язане з більшим зниженням САК на 14-й день ($\beta=0,25$; $p < 0,0001$) (рис. 4а). Цей ефект також виявлено у групі плацебо ($\beta=0,18$; $p < 0,0001$) (рис. 4б). У групі дапагліфлозину даний зв'язок був подібним у пацієнтів із ЦД 2-го типу та

Рисунок 1 Зміна САК порівняно з вихідним рівнем у групах дапагліфлозину та плацебо в усіх учасників (а), пацієнтів із ЦД 2-го типу (б) та без нього (в)

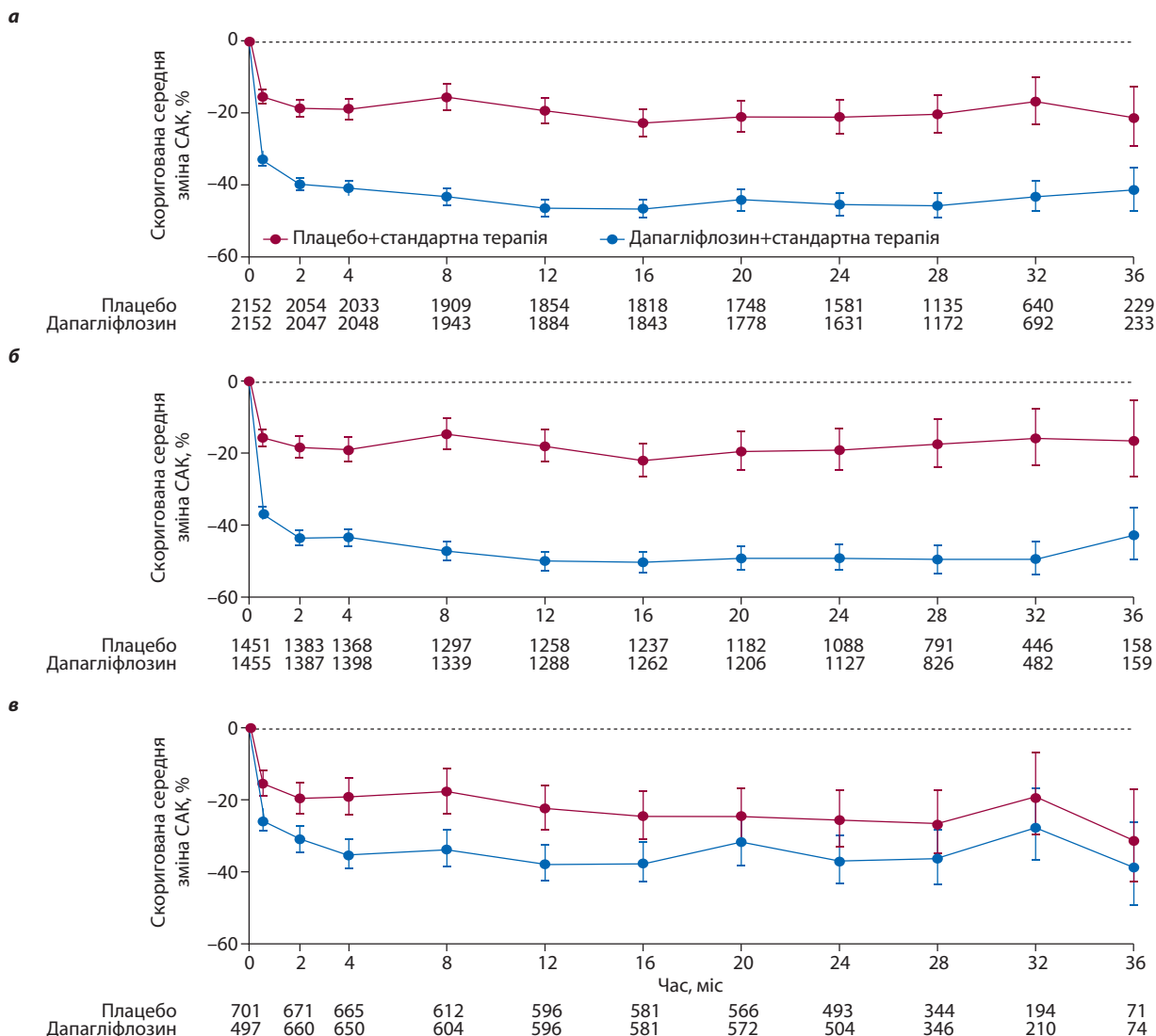


Рисунок 2 Вплив дапагліфлозину порівняно з плацебо на САК

	Зміни САК (95% ДІ)		Ефект, плацебо-дапагліфозин	р
	Дапагліфозин	Плацебо		
Вихідний глікемічний статус:				
нормоглікемія	-32,5 (-38,8...-25,6)	-21,2 (-28,5...-13,0)	-14,4 (-25,5...-1,7)	<0,0001
переддіабет	-35,6 (-41,8...-28,7)	-23,8 (-31,2...-15,7)	-15,4 (-26,7...-2,4)	
ЦД 2-го типу і НbA1c <8,5%	-46,5 (-49,4...-43,5)	-21,0 (-25,3...-16,5)	-32,3 (-37,4...-26,7)	
ЦД 2-го типу і НbA1c ≥8,5%	-47,1 (-51,8...-41,9)	-7,1 (-15,8...2,1)	-43,0 (-50,1...-34,8)	
Причина ХХН:				
діабетична нефропатія	-47,6 (-50,2...-44,9)	-17,4 (-21,6...-13,0)	-36,6 (-41,1...-31,8)	<0,0001
хронічний гломерулонефрит	-24,1 (-31,4...-16,1)	-12,2 (-20,4...-3,1)	-13,6 (-24,9...-0,6)	
гіпертонічна нефропатія	-37,0 (-43,1...-30,3)	-24,0 (-31,0...-16,2)	-17,2 (-28,0...-4,7)	
інша або невідома	-47,6 (-53,8...-40,4)	-33,3 (-41,6...-23,9)	-21,3 (-34,5...-5,5)	
Вихідний рівень САК, мг/г:				
≤1000	-36,5 (-39,9...-32,9)	-13,2 (-17,9...-8,3)	-26,9 (-32,3...-21,0)	0,24
>1000	-49,0 (-51,8...-46,0)	-25,4 (-29,6...-20,9)	-31,7 (-37,0...-25,9)	
Вихідний рівень рШКФ, мл/хв/1,73 м ²				
>45	-39,3 (-42,4...-36,1)	-13,9 (-18,4...-9,2)	-29,5 (-34,6...-24,1)	0,28
≤45	-47,3 (-50,5...-44,0)	-25,8 (-30,2...-21,2)	-29,0 (-34,8...-22,6)	
Загалом	-42,9 (-45,1...-40,6)	-19,2 (-22,4...-15,9)	-29,3 (-33,1...-25,2)	

без нього, хоча відмічено більш значне зниження рШКФ у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p=0,32$) (рис. 4в). У групі плацебо зв'язок також був подібним у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього (рис. 4г).

При дослідженні змін САК від вихідного рівня протягом перших 2 тиж дослідження з подальшою швидкістю зниження рШКФ під час підтримувальної терапії дапагліфлозином відмічали зворотну кореляцію, так що більші зниження САК на 2-му тижні асоціювалися з менш

різким зниженням рШКФ з часом ($\beta=-3,06$; $p=0,0056$; рис. 5а). Аналіз у підгрупах свідчить, що ця кореляція наявна у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього ($\beta=-2,78$; $p<0,0001$ та $\beta=-3,35$; $p<0,0001$ відповідно; рис. 5б), хоча у пацієнтів із ЦД 2-го типу зафіксоване більше зниження САК на 2-му тижні. Зв'язок між ранніми змінами САК і довгостроковим зниженням рШКФ також був очевидним у пацієнтів, випадково розподілених на прийом плацебо, але сила цього зв'язку була слабшою порівняно з паці-

Рисунок 3 Ефект зниження альбумінурії при прийомі дапагліфлозину порівняно з плацебо на основі вихідного рівня HbA1c (а), САК (б) і рШКФ (в)

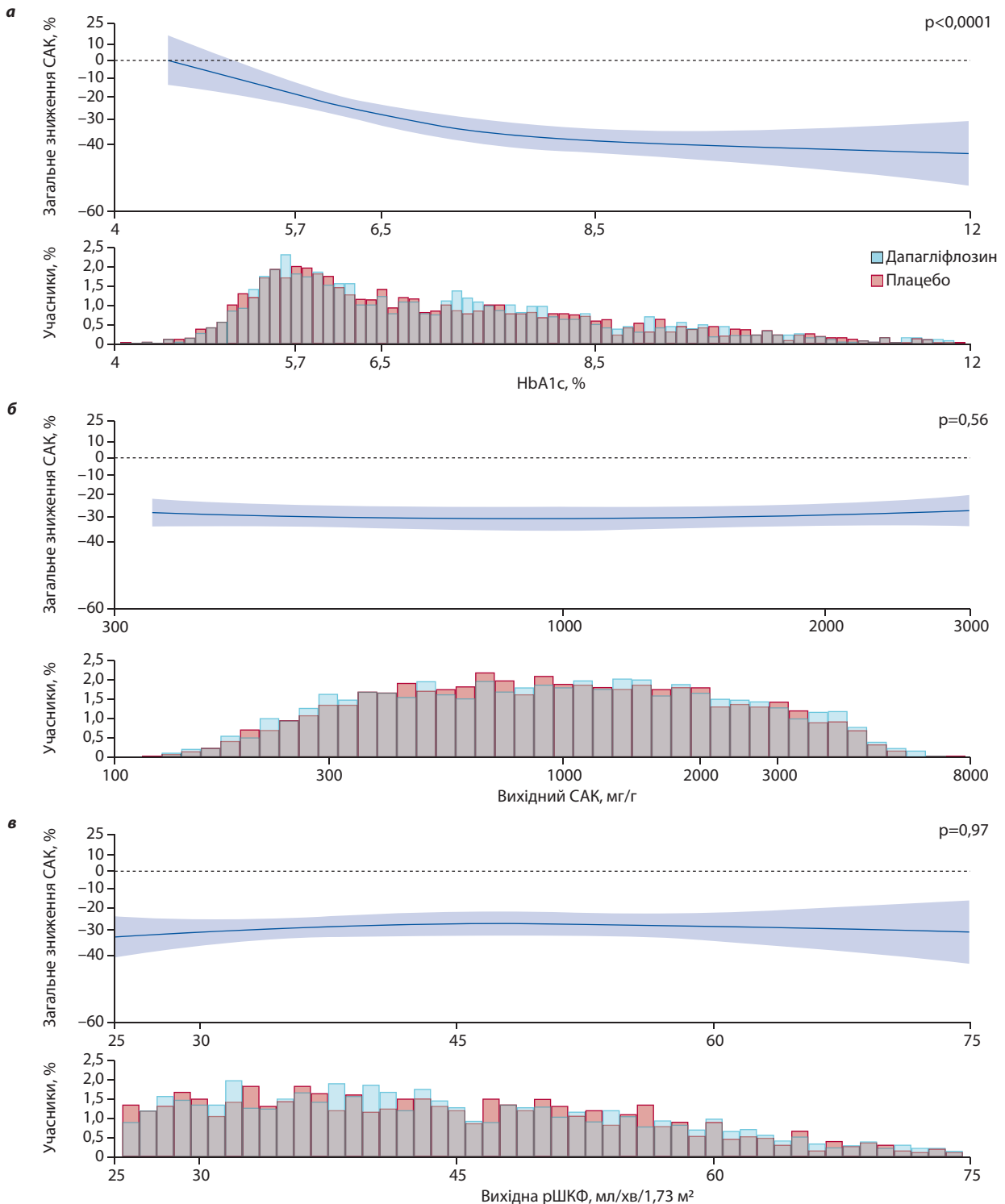


Рисунок 4 Зв'язок між змінами рШКФ і САК від вихідного рівня до 14-го дня в групах дапагліфозину (а) і плацебо (б), а також зв'язок між змінами рШКФ і САК у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього при прийомі дапагліфозину (в) і плацебо (г)

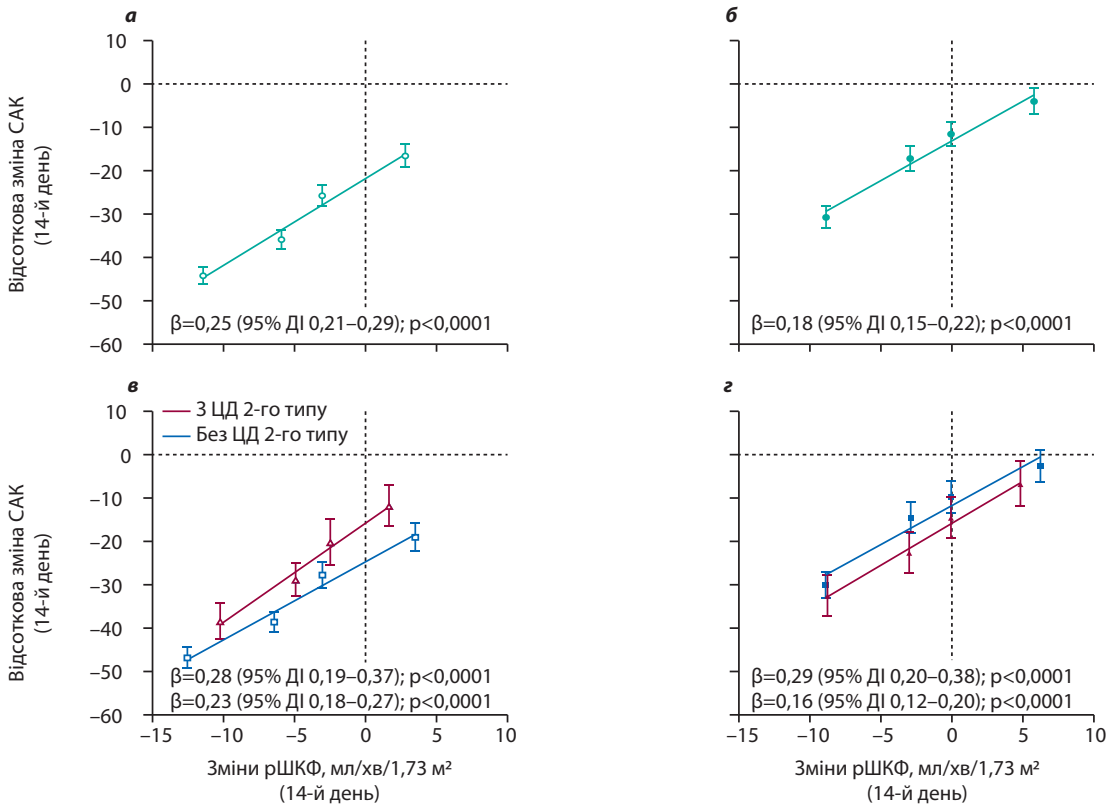
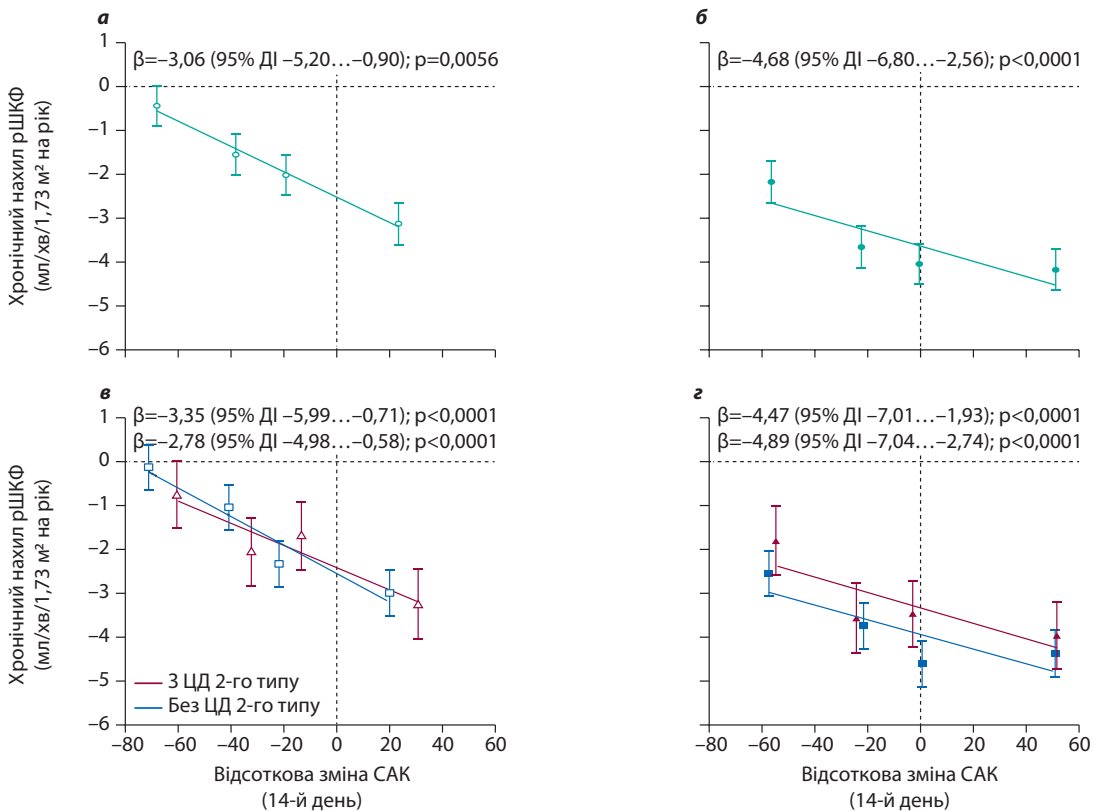


Рисунок 5 Зв'язок між змінами середнього геометричного значення САК від вихідного рівня до 14-го дня з нахилом рШКФ від 14-го дня до кінця лікування в групах дапагліфозину (а) і плацебо (б), а також такий самий зв'язок у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього в групах дапагліфозину (в) і плацебо (г)



ентами, випадково розподіленими на прийом дапагліфозину ($p < 0,0001$; рис. 5б, з). Результати були по суті подібними при повторних аналізах змін показника САК від вихідного рівня до 4-го місяця.

Обговорення

У попередніх дослідженнях доведено, що іНЗКТГ-2 зменшують вираженість альбумінурії у пацієнтів із ЦД 2-го типу [11]. У представленому дослідженні розширено ці дані; показано, що дапагліфозин знижує альбумінурію у пацієнтів із ХХН незалежно від глікемічного статусу. Дапагліфозин значно підвищує ймовірність регресії до нормо- або мікроальбумінурії та знижує ймовірність прогресування до більш тяжких ступенів альбумінурії. Крім того, показано, що раннє зниження рШКФ після початку застосування дапагліфозину пов'язане з раннім зниженням альбумінурії. Нарешті раннє зниження альбумінурії пов'язане зі зменшенням довгострокового зниження рШКФ, особливо у пацієнтів, які отримували дапагліфозин. У сукупності ці результати підтверджують властивості дапагліфозину знижувати альбумінурію у пацієнтів із ХХН і підкреслюють важливість моніторингу альбумінурії після початку лікування дапагліфозином.

У пацієнтів, які отримували дапагліфозин, зниження альбумінурії приблизно на 30% досягалося вже через 2 тиж після початку терапії і зберігалось протягом тривалого часу. Зміни показників альбумінурії були більш вираженими у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Вплив дапагліфозину на альбумінурію у пацієнтів із ХХН без ЦД оцінювали раніше лише у двох дослідженнях [12, 13]. У рандомізованому відкритому пілотному дослідженні показано зниження протеїнурії на 10% у 10 пацієнтів із фокально-сегментарним гломерулосклерозом [12]. В іншому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 53 пацієнтів із ХХН без ЦД 2-го типу порівняння дапагліфозину з плацебо продемонструвало середнє геометричне зниження альбумінурії на 17% [13]. Однак відносно невеликий розмір вибірки та великий ДІ не виключали можливості більшого впливу на альбумінурію. У більшій підгрупі пацієнтів із ХХН в дослідженні DAPA-CKD з вищою точністю виявлено вплив дапагліфозину на зниження альбумінурії.

Мінімальний поріг ефекту зниження альбумінурії, що забезпечує високу ймовірність клінічної користі щодо покращення стану нирок, за оцінками, становить 20–30% [5]. Дапагліфозин знижував альбумінурію на 35% у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ризик ниркової комбінованої кінцевої точки на 36% у цих пацієнтів [14]. Ці дані узгоджуються із запропонованими пороговими значеннями альбумінурії для того, щоб зробити висновок про клінічну користь, а також свідчать про те, що раннє зниження альбумінурії після початку прийому іНЗКТГ-2 може пояснити значну частку тривалого захисного ефекту щодо нирок [15, 16]. Дапагліфозин суттєво низив ризик комбінованого ниркового результату на 50% і покращував виживаність пацієнтів із ХХН [14]. Інші потенційні механізми, опосередковані неальбумінуричними шляхами, такі як зменшення навантаження на каналці, зниження гіпоксії, збільшення здатності доставки кисню, метаболічні і, можливо, протизапальні та протифіброзні ефекти, можуть пояснити довгострокові захисні ефекти дапагліфозину на нирки у пацієнтів з ХХН, хоча більшість із цих ефектів описано в доклінічних дослідженнях [17–19].

Значний ефект щодо зниження альбумінурії у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу можна пояснити більшим зниженням внутрішньоклубочкового тиску. іНЗКТГ-2 підвищують індукований глюкозою осмотичний діурез і натрійурез і викликають гостре зворотне зниження клубочкової фільтрації [20, 21]. Ця картина зворотного зв'язку свідчить про те, що зазначені препарати зменшують вираженість внутрішньоклубочкової гіпертензії [22, 23]. Ініціальне зниження рШКФ прямо корелювало зі зниженням альбумінурії в учасників DAPA-CKD [24]. Цікаво, що ініціальне зниження рШКФ було номінально більшим у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що свідчить про більш значне зниження внутрішньоклубочкового тиску і зумовлює більше зниження альбумінурії.

У дослідженні DAPA-CKD показано, що більш значне зниження альбумінурії протягом перших 2 тиж лікування дапагліфозином пов'язане з меншою швидкістю подальшого зниження функції нирок. Цей зв'язок був постійним у пацієнтів із ХХН незалежно від глікемічного статусу. Попередні дослідження інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи показали, що ранні зміни альбумінурії корелюють зі зниженням рШКФ і пояснюють значну частку довгострокового захисного ефекту на результати з боку нирок [25, 26]. У представленому дослідженні ці дані поширено на велику сучасну популяцію осіб, які отримували дапагліфозин 10 мг (іНЗКТГ-2). Результати свідчать, що більш значне зниження альбумінурії у пацієнтів із ЦД 2-го типу може пояснити більший вплив дапагліфозину на швидкість зниження рШКФ у цих пацієнтів [24].

Дапагліфозин знижував САТ і ДАТ порівняно з плацебо. Величина цього ефекту не відрізнялася між пацієнтами з ЦД 2-го типу та без нього та узгоджується з даними попередніх досліджень дапагліфозину у пацієнтів із ХХН [11, 13, 27]. Слабка кореляція між змінами САК та АТ свідчить про те, що помірне зниження АТ не є причиною ефекту дапагліфозину щодо зниження САК.

У пацієнтів із хронічним гломерулонефритом ефект дапагліфозину щодо зниження альбумінурії може відрізнятися залежно від основної причини захворювання нирок. Наприклад, у пацієнтів із ІgА-нефропатією зниження альбумінурії при застосуванні дапагліфозину виявилось більш вираженим та подібним до такого у пацієнтів із ЦД 2-го типу [28].

Висновок

Таким чином, у пацієнтів із ХХН дапагліфозин значно знижував альбумінурію, при цьому ефект був достовірним вже на 2-му тижні терапії. Ренопротекторні ефекти дапагліфозину на кінцеві клінічні точки (прогресування ХХН, серцево-судинна смерть, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, смертність від усіх причин) у пацієнтів із ХХН, з різним впливом на альбумінурію, свідчать, що захисні ефекти дапагліфозину у пацієнтів із ХХН можуть бути опосередковані різними шляхами, а саме прямим впливом на клубочок — зниження внутрішньоклубочкового тиску, зменшення проявів фіброзу, зниження гіпоксії та інші, що впливає на ренопротекцію на фоні застосування дапагліфозину 10 мг.

□

Список використаної літератури — www.umj.com.ua

Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН® ДУЛОКСЕТИН

- Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³



UA-DULO-IM-062022-012

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг. Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді. Фармакотерапевтична група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. Фармакологічні властивості. Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить знеболювальну дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючих імпульсів у ЦНС. Показання. Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидаз (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP 1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. Побічні реакції. Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, анемія, аноргазмія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість, запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; прищипване серцебиття; підвищення артеріального тиску, припливи жару; позання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм, дисурія, часте сечовипускання, полиурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння; втоми; зменшення маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторієс Нормон, С.А./Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 р. № 2004. Р. № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ МОЗ України від 23.04.2020 р. № 945. 1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain; 2010 revision. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин®, Р. № МОЗ України; № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 2019 р. № 2004. 4. Bioequivalence Study Number - N-DULO-12-180, Clin report March, 2013.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Особливості фармакологічної корекції соматичних проявів депресії та когнітивного зниження у хворих із тривожно-депресивними розладами у воєнний час

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Значне поширення депресії в усьому світі та в Україні зокрема, зростання розповсюдженості тривожно-депресивних розладів у нашій країні під час війни робить актуальним питання щодо фармакологічної корекції нейропатичного болю, когнітивного зниження, які супроводжують депресію. Мета цього огляду полягає в аналізі сучасних літературних даних щодо механізму дії дулоксетину, результатів систематичних оглядів, метааналізів, рандомізованих клінічних досліджень щодо здатності дулоксетину впливати на соматичні прояви тривожно-депресивних розладів, нейропатичний біль та когнітивні функції. Поєднання протитривожної, антидепресивної, анальгезивної дії та власної прокогнітивної активності разом із комбінованим механізмом дії, хорошим профілем безпеки, задовільною переносимістю роблять дулоксетин перспективним засобом для корекції соматичних проявів тривожно-депресивних розладів, нейропатичного болю, хронічного післяопераційного болю, фіброміалгії, діабетичного периферичного нейропатичного болю, остеоартрозу колінних суглобів. Серед великої кількості антидепресантів дулоксетин вирізняється прямим знеболювальним та власним прокогнітивним ефектом, що дає можливість включати його в мультимодальний післяопераційний анальгетичний протокол ведення хворих із бойовою хірургічною травмою. Економічна рентабельність дулоксетину підкреслює доцільність його застосування навіть без додаткового скринінгу депресії.

Ключові слова: тривожно-депресивні розлади, антидепресанти, дулоксетин, анальгетична активність, когнітивні функції.

Вступ

Депресія... Цей серйозний психічний розлад став настільки поширеним в усьому світі, що отримав назву хвороби XXI ст., або психічного нежитю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 5% дорослого населення земної кулі відмічається депресія [1]. В Україні депресія є найбільш поширеною проблемою серед усіх психічних розладів [2].

Можна впевнено стверджувати, що протягом останніх місяців поширеність депресії в Україні значно зросла, що пов'язано з веденням повномасштабної війни. Постійне занепокоєння, відчуття тривоги, очікування неприємних подій призводять до розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР), тривожно-депресивних розладів. Згідно з даними нещодавнього метааналізу поширеність депресії, тривоги, ПТСР під час військових конфліктів становить 28,9; 30,7 та 23,5% відповідно; при цьому у цивільних осіб частіше, ніж у військових, відзначають депресію (34,7 проти 21,1% відповідно; $p < 0,001$), тривогу (38,6 проти 16,2% відповідно; $p < 0,001$), ПТСР (25,7 проти 21,3% відповідно; $p = 0,256$) [3].

Крім фізичних та психічних порушень, у постраждалих виявляють прояви когнітивного зниження. Це пояснюється перенесеним травматичним ураженням головного мозку, що призводить до розвитку когнітивних, афективних розладів [4]. Доведено, що ПТСР асоційований з порушенням таких когнітивних функцій, як соціальне функціонування (середня різниця (СР) $-0,42$), менталізація (СР $-0,81$) та соціальне сприйняття (СР $-0,30$) [5]. Вели-

кий депресивний розлад (ВДР), генералізований тривожний розлад (ГТР) також супроводжуються когнітивним зниженням, порушенням візуальної пам'яті, здатності до навчання [6]. Зростання тривоги призводить до значного зниження результатів тестів запам'ятовування цифр, відновлення прямої цифрової послідовності, матричного тесту на абстрактне мислення; з прогресуванням депресії також посилюється ступінь когнітивного дисбалансу. Когнітивний дефіцит при ВДР є відновлюваним, неспецифічним і клінічно значущим; відхилення стосуються сфер навчання, пам'яті, виконавчих функцій, уваги, концентрації та швидкості обробки інформації [7, 8]. Вважають, що порушення соціального пізнання при ПТСР зумовлено функціональними змінами у структурі головного мозку: ушкодженням фронтолімбічної зони та мигдалини, яке призводить до порушення фронтальної регуляції «згори донизу», а запальний процес, що провокується NF- κ B, гальмує нейропластичність, посилює когнітивну дисфункцію, утруднює процеси відновлення пам'яті та рефлексорні дії під час стресу [9, 10].

З іншого боку, хронічний біль також призводить до когнітивного зниження [11]. Згідно з даними широкомасштабного проспективного національного англійського когортного дослідження ($n = 6869$) кожне підвищення інтенсивності хронічного болю на 5 балів асоціюється зі зниженням балів оцінки вербальної пам'яті, орієнтації в часі та семантичної швидкості на $-0,009$ (95% довірчий інтервал (ДІ) $-0,013 \dots -0,006$; $p < 0,001$). Порівняно з контрольною групою, стійкий помірний/виражений біль

пов'язаний з вірогідно швидким темпом зниження результатів когнітивних тестів (стандартне відхилення/рік $-0,031$; 95% ДІ $-0,043...-0,018$), тобто більш виражений біль провокує швидше зниження когнітивних функцій згідно із залежністю «доза — ефект». Подібний взаємозв'язок зафіксований між стійким помірним/вираженим болем та погіршенням вербальної пам'яті, орієнтації в часі та семантичної швидкості [12].

Подолати депресію, тривогу в сучасних реаліях не просто: необхідно підібрати препарат, який комбінує антидепресивні властивості з анальгезивною дією, а також здатний покращувати нейропластичність та когнітивні здібності. Одним із найкращих рішень може стати призначення дулоксетину [13, 14].

Дулоксетин

Дулоксетин, представник останньої генерації антидепресантів, за механізмом дії являє собою комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину та, окрім антидепресивної дії, має здатність купірувати больовий синдром. Оскільки моноаміни серотоніну та норепінефрину беруть участь не тільки в патофізіології депресії, але також модулюють висхідну спінальну ноцицептивну чутливість через низхідний інгібуючий больовий шлях, дулоксетину властивий знеболювальний ефект при хронічному болю. До інших потенційних механізмів дії дулоксетину відносять його здатність впливати на вміст нейротропіну та поліпшувати нейропластичність нейронів: тривалий прийом препарату зумовлює зростання коркової та гіпокампальної експресії нейротропного фактора, який сприяє виживанню, диференціюванню нейронів та зменшенню вираженості когнітивної дисфункції. Проконігнітивний ефект дулоксетину пояснюють впливом на серотонінову систему, яка виконує важливу роль у процесах навчання та пам'яті, взаємодіючи з холінергічними, глутаматергічними, дофамінергічними та ГАМК-ергічними системами головного мозку [15, 16].

Спочатку дулоксетин застосовували тільки у психіатрії для лікування ВДР та ГТР, але згодом американський (Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США, Food and Drug Administration — FDA) та європейський (Європейське агентство з лікарських засобів, European Medicines Agency) регулятори розширили перелік показань до застосування дулоксетину та схвалили його для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю (ДПНБ), фіброміалгії, хронічного м'язово-скелетного болю, стресового нетримання сечі (тільки в країнах Європи) [15]. В Україні зареєстрованими показаннями до призначення дулоксетину є ВДР, ГТР та ДПНБ [17, 18], пропонується також застосовувати його для зменшення вираженості хронічного післяопераційного болю [19–21].

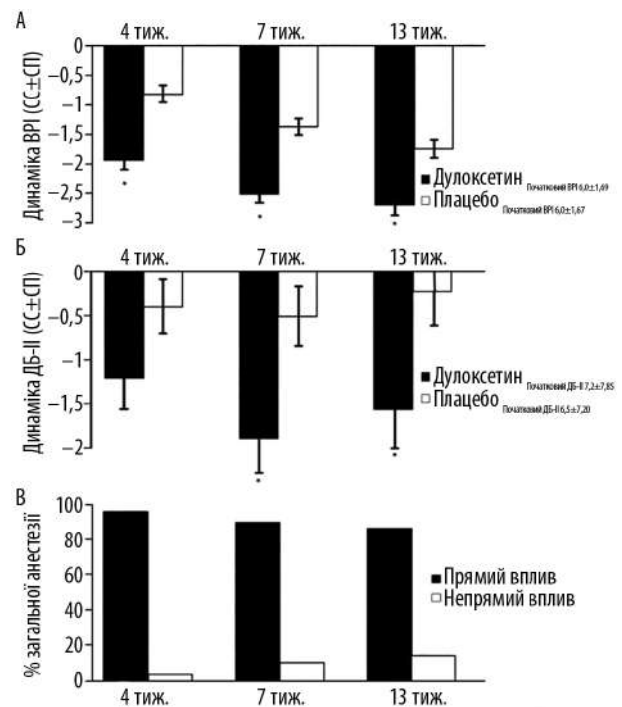
Широкомасштабний систематичний огляд клінічних досліджень довів високу ефективність дулоксетину не тільки в лікуванні ВДР (32 дослідження), ГТР (11 досліджень), а й у терапії нейропатичного болю (19 досліджень), фіброміалгії (9 досліджень) та нетримання сечі (14 досліджень) [22]. У проспективному багатоцентровому ($n=58$) обсерваційному дослідженні ($n=578$) 8-тижнева терапія дулоксетином визнана ефективним способом лікування ВДР та ГТР [23]. Дулоксетин можна застосовувати в якості ініціальної терапії ВДР, а також переводити на нього пацієнтів за умови неефективності або поганої переносимості інших антидепресантів; дулоксетин сприяє значному зменшенню вираженості ВДР, ГТР і має хорошу переносимість [23].

Далі детальніше розглянемо доказову базу, яка доводить доцільність застосування дулоксетину при соматичних проявах тривожно-депресивних розладів, наявності когнітивних порушень.

Соматичний біль

Анальгезивну активність дулоксетину при різних типах болю оцінювали в низці клінічних досліджень. Нині накопичена велика доказова база його ефективності, яка дозволяє наводити дані з найвищим рівнем доказовості. Так, метааналіз трьох подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) ($n=851$) представив дані щодо здатності дулоксетину зменшувати вираженість хронічного болю в попереку. В якості кінцевих точок у цій роботі використовували середні зміни шкали Brief Pain Inventory (BPI), за допомогою якої визначали тяжкість больового синдрому, та шкали депресії Бека-II (ДБ-II). Застосування дулоксетину сприяло зниженню інтенсивності болю ($p<0,001$) та вираженості депресії ($p=0,015$). Статистична обробка результатів за допомогою методу кількісної оцінки причинних зв'язків допомогла вченим трактувати 91,1% анальгезивного ефекту дулоксетину як пряму знеболювальну дію, і тільки 8,9% — як прояв антидепресивного ефекту (рис. 1) [24].

Рисунок 1 Динаміка змін стану пацієнтів із хронічним болем у попереку на фоні лікування дулоксетином [24]



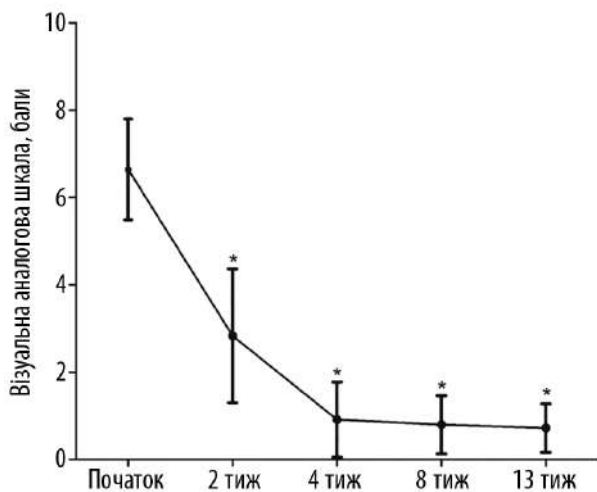
A — динаміка змін середньої інтенсивності болю за шкалою BPI; *вірогідні зміни ($p<0,001$) порівняно з плацебо. B — динаміка змін шкали ДБ-II; *вірогідні зміни порівняно з плацебо ($p=0,007$ та $p=0,022$ на 7-й та 13-й тиждень лікування відповідно). C — аналіз демонструє частку загального знеболювального ефекту, пов'язаного з прямим і непрямим впливом дулоксетину. SS — середньоквадратичне середнє, SP — стандартна похибка.

У систематичному огляді 5 РКД дулоксетин визнано препаратом 1-ї лінії для лікування хронічного болю у спині: дулоксетин (60 мг/добу) ефективно зменшував вираженість болю та сприяв швидкому поверненню працездатності з мінімумом побічних реакцій [25].

Інший мережевий метааналіз та систематичний огляд 13 РКД (n=1040) порівнював ефективність та безпеку різних антидепресантів, антиконвульсантів у лікуванні центрального болю після перенесеного інсульту. Проаналізувавши зміни значень шкали депресії Гамільтона в динаміці лікування, вчені наступним чином розподілили застосовувані ліки за результативністю, розпочавши з найбільш ефективних: прегабалін > дулоксетин > габапентин > амітриптилін [11].

За даними ретроспективного обсерваційного дослідження, дулоксетин можна застосовувати для зменшення вираженості персистуючого ідіопатичного дентоальвеолярного болю. Його застосування сприяло вірогідному зменшенню вираженості атипової одонталгії у 77% хворих, при цьому найвищу ефективність дулоксетину констатували при мінімальній тривалості захворювання (відношення шансів (ВШ) 1,017; 95% ДІ 1,004–1,030; p=0,012) (рис. 2) [26]. Зазначимо, що в цьому дослідженні дозу дулоксетину обережно титрували з 20 мг 1 раз на добу до 40; 60; 80; 100 або 120 мг/добу залежно від переносимості та появи побічних реакцій.

Рисунок 2 Динаміка показників візуальної аналогової шкали при атиповій одонталгії на тлі лікування дулоксетином [26]



Вірогідна динаміка зафіксована вже через 2 тиж; *вірогідна різниця порівняно з початковими значеннями; p<0,01.

Післяопераційний біль

Дулоксетин добре справляється не тільки з хронічним соматичним, але й з післяопераційним болем. Згідно з даними проспективного контрольованого дослідження (n=68), періопераційне застосування дулоксетину, починаючи за 2 тиж до операції та продовжуючи протягом 2 тиж після операції в добовій дозі 40 мг, дозволяє більш ефективно нівелювати больовий синдром та покращити показники цифрової рейтингової шкали (Numeric Rating Scale — NRS) та шкали Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) після виконання остеотомії великогомілкової кістки. Незважаючи на те що середні показники KOOS істотно не відрізнялися в декількох підкатегоріях у перед- та післяопераційний період, констатоване достовірне поліпшення результатів у підкатегорії «спортивне функціонування» в групі дулоксетину порівняно з контролем через 3 міс після операції (p<0,05). У групі

дулоксетину зафіксували вірогідне зниження значень NRS протягом 1-ї післяопераційної доби порівняно з плацебо (3,8 проти 5,1; p=0,022), а також на 7-му (2,1 проти 2,9 відповідно; p=0,021) та 14-ту добу після операції (1,6 проти 2,9 відповідно; p=0,001). Крім цього, пацієнти, які отримували дулоксетин, вірогідно рідше потребували додаткового прийому нестероїдних протизапальних препаратів (p<0,001) [20].

Ще в одному проспективному РКД досліджували ефективність зниження інтенсивності післяопераційного болю у хворих, які перенесли тотальну артропластику колінного суглоба (n=80) за допомогою дулоксетину (n=40; 30 мг протягом 1-ї доби до операції та протягом 6 тиж після її проведення) або плацебо. Інтенсивність болю в групі дулоксетину знижувалася швидше та більш значимо, ніж у групі контролю (p<0,05). Емоційні та фізичні функції краще відновлювалися при 2-тижневому прийомі дулоксетину після виконання тотальної артропластики колінного суглоба (в усіх випадках p<0,05). Автори рекомендують розглянути включення дулоксетину в мультиmodalний післяопераційний анальгетичний протокол з метою мінімізації вираженості стійкого болю після артропластики [19].

Дослідження ефективності дулоксетину у хворих з хронічними післяопераційними нейропатичними розладами (біль, оніміння) після спінальних оперативних втручань без супутньої депресії провели японські вчені. Хворим (n=24) призначали 3-місячний курс дулоксетину, починаючи зі стартової дози 20 мг/добу з наступним поступовим титруванням до досягнення 60 мг/добу за умови задовільної переносимості препарату. Вираженість болю/оніміння оцінювали в динаміці лікування за шкалою NRS; ефективність препарату вважали задовільною при зниженні вихідного показника NRS на 2 бали після завершення прийому дулоксетину. У післяопераційний період 15 пацієнтів відчували лише оніміння, 8 хворих турбували біль та оніміння, 1 пацієнт скаржився лише на постійний біль. Дулоксетин сприяв ефективному зменшенню вираженості болю у 19 з 24 пацієнтів, при цьому він знизив інтенсивність болю в усіх хворих, які відчували постійний біль після операції (n=9), та поліпшив стан пацієнтів, які скаржилися на післяопераційне оніміння (n=18). Надзвичайне та значне покращання стану діагностовано у 33 та 66% хворих відповідно; інтенсивність оніміння надзвичайно та значною мірою знизилася у 39,1% пацієнтів, у 21,7% — не зазнала вірогідних змін [21].

Когнітивні здібності

Вплив дулоксетину на когнітивні функції вивчали в декількох дослідженнях та метааналізах. Нещодавно опублікований систематичний огляд та метааналіз 9 плацебо-контрольованих РКД (n=2550) після порівняння когнітивних властивостей вортиоксетину (n=728), дулоксетину (n=714), пароксетину (n=23), циталопраму (n=84), фенелзину (n=28), нортриптиліну (n=32) та сертраліну (n=49) переконливо довів здатність зазначених антидепресантів вірогідно позитивно впливати на психомоторну активність (CP 0,16; 95% ДІ 0,05–0,27) та відстрочене відтворення (CP 0,24; 95% ДІ 0,15–0,34) [27].

Дулоксетин вигідно вирізняє не тільки здатність поліпшувати когнітивні функції, а й наявність власного прокогнітивного ефекту, який добре виявляється у хворих із ВДР. Деякі вчені рекомендують враховувати наявність когнітивної дисфункції при ВДР та обирати антидепресант, який має прокогнітивні властивості [16].

Фіброміалгія

Фіброміалгія, яка характеризується хронічним болем у кістках та м'язах, хронічною втомою, порушенням сну, депресією, добре відповідає на лікування дулоксетином. Згідно з результатами ретроспективного дослідження, проведеного в умовах реальної клінічної практики, дулоксетин (20–40 мг/добу) перевершує міртазапін (7,5 мг/добу) у лікуванні фіброміалгії (n=158). Пацієнти, які приймали дулоксетин, вірогідно частіше констатували помірне або значне покращання стану за шкалою Лайкерта (89,4%) порівняно з міртазапіном (46,7%; СР 9,6; 95% ДІ 2,6–34; p=0,001). Переносимість терапії дулоксетином була кращою, ніж міртазапіном (ВШ 0,1; 95% ДІ 0,03–0,4; p=0,008). Згідно з даними багатofакторного аналізу предикторами кращих результатів лікування виявилися застосування дулоксетину (ВШ 16,7; 95% ДІ 2,7–100; p=0,008) та модифікація способу життя (ВШ 11,2; 95% ДІ 1,5–83,3; p=0,002) [28].

Порівняння ефективності дулоксетину (30–60 мг/добу; n=35) та прегабаліну (75–150 мг/добу; n=31) в рамках РКД у лікуванні болю та депресії у хворих на фіброміалгію свідчить на користь дулоксетину. Незважаючи на те що вираженість болю зменшувалася при застосуванні як дулоксетину, так і прегабаліну, терапевтичний ефект дулоксетину достовірно перевищував такий прегабаліну (СР –2,32; 95% ДІ –4,46...–0,18; p=0,034). Крім того, дулоксетин вірогідно зменшував прояви депресії (СР 1,35; 95% ДІ –3,06–5,76) у хворих на фіброміалгію [29].

Остеоартроз колінних суглобів

Аналіз даних 6 систематичних оглядів, які досліджували ефективність та безпеку застосування дулоксетину при остеоартрозі (ОА) колінних суглобів, зафіксував значне зменшення вираженості больового синдрому на тлі прийому дулоксетину в 5 з них. У систематичному огляді з найбільшим розміром вибірки (n=1695) доведена перевага дулоксетину щодо зниження інтенсивності болю за шкалою VPI (СР –0,74; 95% ДІ –0,92...–0,57; p<0,00001). 4 систематичні огляди констатували позитивний вплив дулоксетину на значення шкали WOMAC; в роботі з найбільшою кількістю пацієнтів (n=1986) підтверджено покращання показників за шкалою WOMAC (СР –0,81; 95% ДІ –0,92...–0,69; p<0,00001) та підшкали фізичного функціонування (СР –4,22; 95% ДІ –5,14...–3,30; p<0,00001) [30].

Ще один систематичний огляд та метааналіз 7 РКД (n=2102) представив докази ефективності дулоксетину у зменшенні вираженості больового синдрому у хворих на ОА колінних суглобів. У всіх РКД дулоксетин призначали в дозі 60 мг/добу із застосуванням титрації до максимально переносимої дози, тривалість лікування становила 12–14 тиж. Дулоксетин продемонстрував помірний та вірогідний вплив на біль, зменшуючи його вираженість (СР –0,38; 95% ДІ –0,48...–0,28). На тлі застосування дулоксетину зафіксоване помірне та достовірне функціональне покращання (дані 5 РКД; n=1695; СР –0,33; 95% ДІ –0,47...–0,18) [31].

Враховуючи ефективність дулоксетину в лікуванні болю при ОА та депресії, вчені вирішили з'ясувати доцільність додаткового проведення скринінгу на наявність ознак депресії у хворих з патологією колінних суглобів. Дослідники порівняли результативність трьох підходів: стандартної терапії, стандартної терапії із поєднаним призначенням дулоксетину після проведення скринінгу депресії та універсальної методики, яка передбачала комбінацію стандартної терапії із застосуванням дулоксетину без скринінгу депресії. Проведення додат-

кового скринінгу депресії сприяло збільшенню кількості років життя, скоригованих за якістю (quality-adjusted life years — QALYs) (17 додаткових QALY на 1 тис. осіб), та супроводжувалося збільшенням витрат на лікування на 289 дол. США на 1 особу (коефіцієнт додаткових затрат (incremental cost-effectiveness ratio) 17 тис. дол./QALY). Застосування універсальної стратегії асоціювалося зі значним зростанням QALY (31 QALY на 1 тис. осіб), незважаючи на більш високі економічні затрати — 1205 дол. на 1 особу (ICER=39300 дол./QALY). Отримані дані дозволили вченим вважати універсальну стратегію призначення дулоксетину економічно ефективною при порозі 100 тис. дол./QALY. Таким чином, експерти рекомендують додавати дулоксетин до стандартної терапії хворих на ОА колінного суглоба з помірним болем незалежно від наявності симптомів депресії через його економічну рентабельність [32].

Застосування дулоксетину при ОА колінних суглобів супроводжується знеболювальним ефектом, а також поліпшенням когнітивних функцій [33].

ДПНБ

Нині існує тільки 4 фармакологічні засоби для лікування ДПНБ, які схвалені FDA, і на 1-му місці серед них — дулоксетин. Саме дулоксетин рекомендований FDA в якості препарату 1-ї лінії для лікування ДПНБ [34], а Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) рекомендує застосовувати його в якості ініціальної терапії нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет (сильна рекомендація, А) [35]. Дані нещодавно опублікованого систематичного огляду також підтверджують доцільність застосування дулоксетину у хворих на ДПНБ [36].

Порівняння ефективності 4-місячної терапії дулоксетином (60 мг/добу) та прегабаліном (300 мг/добу) при ДПНБ підтвердило тенденцію щодо переваги антидепресанту над антиконвульсантом: дулоксетин ефективно контролював нейропатичний біль у 81,4% пацієнтів, тоді як прегабалін зміг позбавити болю лише 74,4% хворих [37].

Висновки

Сучасні реалії життя у воєнний час з великою кількістю фізично, емоційно та психічно постраждалих цивільних та військових осіб потребують застосування універсальних ліків, здатних не тільки нівелювати прояви ВДР, ГТР, ПТСР, але й купірувати хронічний біль, соматичні ознаки тривожно-депресивних розладів та поліпшувати когнітивні функції.

Поєднання протитривожної, антидепресивної, анальгезивної дії та власної прокогнітивної активності разом з особливостями комбінованого механізму дії, хорошим профілем безпеки та задовільною переносимістю роблять дулоксетин перспективним засобом для корекції зазначених станів [13]. Особливо цінними є прямий знеболювальний та власний прокогнітивний ефект, а також можливість включення препарату в мультимодальний післяопераційний анальгетичний протокол для попередження розвитку нейропатичного болю та профілактики когнітивного зниження, ВДР, що надзвичайно важливо при веденні постраждалих з вогнепальними, мінно-вибуховими пораненнями та травмами, які потребують проведення тривалих чисельних оперативних втручань. Здатність дулоксетину нівелювати кістково-м'язовий біль, ДПНБ розширює сферу застосування препарату та робить можливим його призначення пораненим цивільним особам, хворим на цукровий діабет.

Таким чином, ведення постраждалих від воєнної агресії з тривожно-депресивними розладами з супутнім хро-

нічним нейропатичним болем або без нього може передбачати призначення дулоксетину, який має доведену ефективність у лікуванні ВДР, ГТР, додаткову анальгезивну дію та вірогідно покращує когнітивні функції, зменшує вираженість соціальної дисфункції.



UA-DULO-PUB-102022-015

Список використаної літератури

- WHO (2021) Depression. Key facts. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.
- IHME (2019) vizhub.healthdata.org/gbd-results.
- Lim I.C.Z.Y., Tam W.W.S., Chudzicka-Czupala A. et al. (2022) Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress in war- and conflict-afflicted areas: a meta-analysis. *Front Psychiatry*, 13: 978703. doi: 10.3389/fpsy.2022.978703.
- Howlett J.R., Nelson L.D., Stein M.B. (2022) Mental Health Consequences of Traumatic Brain Injury. *Biol. Psychiatr.*, 91(5): 413–420. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.09.024.
- Janssen P.G.J., van Est L.A.C., Hilbink M. et al. (2022) Social cognitive performance in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.*, 297: 35–44. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.082.
- Luo W., Luo L., Wang Q. et al. (2022) Disorder-specific impaired neurocognitive function in major depression and generalized anxiety disorder. *J. Affect. Disord.*, 318: 123–129. doi: 10.1016/j.jad.2022.08.129.
- Nyberg J., Henriksson M., Wall A. et al. (2021) Anxiety severity and cognitive function in primary care patients with anxiety disorder: a cross-sectional study. *BMC Psychiatr.*, 21(1): 617. doi: 10.1186/s12888-021-03618-z.
- Kriesche D., Woll C.F.J., Tschentscher N. et al. (2022) Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, doi: 10.1007/s00406-022-01479-5.
- Couette M., Mouchabac S., Adrien V. et al. (2022) Functional neuro-anatomy of social cognition in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.*, 315: 114729. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114729.
- Gupta S., Guleria R.S. (2022) Involvement of Nuclear Factor- κ B in Inflammation and Neuronal Plasticity Associated with Post-Traumatic Stress Disorder. *Cells*, 11(13): 2034. doi: 10.3390/cells11132034.
- Chen K.Y., Li R.Y. (2022) Efficacy and safety of different antidepressants and anti-convulsants in central poststroke pain: a network meta-analysis and systematic review. *PLoS One*, 17(10): e0276012. doi: 10.1371/journal.pone.0276012.
- Rong W., Zhang C., Zheng F. et al. (2021) Persistent moderate to severe pain and long-term cognitive decline. *Eur. J. Pain*, 25(9): 2065–2074. doi: 10.1002/ejp.1826.
- Moisset X., Bouhassira D., Avez Couturier J. et al. (2020) Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev. Neurol. (Paris)*, 176(5): 325–352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
- Park J.J., Kwon A., Noh T.I. et al. (2022) Efficacy of pelvic floor muscle exercise or therapy with or without duloxetine: a systematic review and network Meta-analysis. *Aging Male*, 25(1): 145–155. doi: 10.1080/13685538.2022.2069238.
- Muscattello M.R.A., Zoccali R.A., Pandolfo G. et al. (2019) Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Front Psychiatr.*, 10: 772. doi: 10.3389/fpsy.2019.00772.
- Pan Z., Grovu R.C., Cha D.S. et al. (2017) Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.*, 16(8): 891–899. doi: 10.2174/1871527316666170919115100.
- mozdocs.kiev.ua/liikview.php?id=45706.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія. zakononline.com.ua/documents/show/595_595.
- Koh I.J., Kim M.S., Sohn S. et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 101(1): 64–73. doi: 10.2106/JBJS.18.00347.
- Otsuki S., Okamoto Y., Ikeda K. et al. (2022) Perioperative duloxetine stration reduces pain after high tibial osteotomy and non-steroidal anti-inflammatory administration: a prospective, controlled study. *Knee*, 38: 42–49. doi: 10.1016/j.knee.2022.07.006.
- Tsuji O., Kosugi S., Suzuki S. et al. (2021) Effectiveness of Duloxetine for Postsurgical Chronic Neuropathic Disorders after Spine and Spinal Cord Surgery. *Asian Spine J.*, 15(5): 650–658. doi: 10.31616/asj.2020.0191.
- Rodrigues-Amorim D., Olivares J.M., Spuch C. et al. (2020) Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front. Psychiatr.*, 11: 554899. doi: 10.3389/fpsy.2020.554899.
- Szekeres G., Rozsa S., Dome P. et al. (2021) A Real-World, Prospective, Multicenter, Single-Arm Observational Study of Duloxetine in Patients With Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder. *Front. Psychiatr.*, 12: 689143. doi: 10.3389/fpsy.2021.689143.
- Enomoto H., Fujikoshi S., Funai J. et al. (2017) Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *J. Pain Res.*, 10: 1357–1368. doi: 10.2147/JPR.5133396.
- Hirase T., Hirase J., Ling J. et al. (2021) Duloxetine for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*, 13(5): e15169. doi: 10.7759/cureus.15169.
- Jia Z., Yu J., Zhao C. et al. (2022) Outcomes and Predictors of Response of Duloxetine for the Treatment of Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain: A Retrospective Multicenter Observational Study. *J. Pain Res.*, 15: 3031–3041. doi: 10.2147/JPR.S379430.
- Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. (2015) The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 19(2): pyv082. doi: 10.1093/ijnp/pyv082.
- Mehta P., Basu A., Ahmed S. (2022) Effectiveness and adverse effects of the use of mirtazapine as compared to duloxetine for fibromyalgia: real-life data from a retrospective cohort. *Rheumatol. Int.*, 42(9): 1549–1554. doi: 10.1007/s00296-022-05135-y.
- Bidari A., Moazen-Zadeh E., Ghavidel-Parsa B. et al. (2019) Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru*, 27(1): 149–158. doi: 10.1007/s40199-019-00257-4.
- Zhou Q., Chen J., Yu W. et al. (2022) The Effectiveness of Duloxetine for Knee Osteoarthritis: An Overview of Systematic Reviews. *Front. Physiol.*, 13: 906597. doi: 10.3389/fphys.2022.906597.
- Osani M.C., Bannuru R.R. (2019) Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Korean J. Intern. Med.*, 34(5): 966–973. doi: 10.3904/kjim.2018.460.
- Lenhard N.K., Sullivan J.K., Ross E.L. et al. (2022) Does Screening for Depressive Symptoms Help Optimize Duloxetine Use in Knee Osteoarthritis Patients With Moderate Pain? A Cost-Effectiveness Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 74(5): 776–789. doi: 10.1002/acr.24519.
- Petersen K.K., Drewes A.M., Olesen A.E. et al. (2022) The effect of duloxetine on mechanistic pain profiles, cognitive factors and clinical pain in patients with painful knee osteoarthritis-A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur. J. Pain*, 26(8): 1650–1664. doi: 10.1002/ejp.1988.
- Qureshi Z., Ali M.N., Khalid M. (2022) An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy. *J. Diabetes Res.*, 2022: 9989272. doi: 10.1155/2022/9989272.
- Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. (2017) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1): 136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- D'Souza R.S., Barman R., Joseph A., Abd-Elseyed A. (2022) Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep.*, 26(8): 583–594. doi: 10.1007/s11916-022-01061-7.
- Shah I., Ahmad W., Islam M. et al. (2022) A Prospective Observational Study Comparing the Efficacy and Safety of Duloxetine and Pregabalin in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Cureus*, 14(9): e28683. doi: 10.7759/cureus.28683.

Peculiarities of pharmacological correction of somatic manifestations of depression and cognitive decline in patients with anxiety-depressive disorders during wartime

T.L. Mozhyna

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. The high prevalence of depression in the world and in Ukraine in particular and also the growing prevalence of anxiety-depressive disorders in our country during the war makes relevant the question of pharmacological correction of neuropathic pain and depression-associated cognitive decline. The purpose of this review is to analyze current literature data on the mechanism of action of duloxetine and the results of systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials

Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б
E-mail: info@krakhmalova.com

on the its ability to improve the somatic manifestations of anxiety-depressive disorders, neuropathic pain and cognitive functions. The combination of anti-anxiety, antidepressant, analgesic effect and own procognitive activity together with the combined mechanism of action, good safety profile, satisfactory tolerability makes duloxetine a promising drug for correcting somatic manifestations of anxiety-depressive disorders, neuropathic pain, chronic postoperative pain, fibromyalgia, diabetic peripheral neuropathic pain, osteoarthritis of knee joints. Among the large number of antidepressants, duloxetine has a direct analgesic and its own procognitive effect, which makes it possible to include it in a multimodal postoperative analgesic protocol for the management of patients with combat surgical trauma. The cost-effectiveness of duloxetine emphasizes the feasibility of its use even without additional screening for depression.

Key words: anxiety-depressive disorder, antidepressants, duloxetine, analgesic activity, cognitive functions.

Information about the author:

Mozhyna Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Address for correspondence:

Tetiana Mozhyna
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B
E-mail: info@krakhmalova.com

Надійшла до редакції/Received: 19.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 31.10.2022

Можливості фітотерапевтичної корекції мукоциліарного кліренсу

Є.І. Костенко

Редакція журналу «Український медичний часопис»

10 вересня 2022 р. компанія «G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG» провела міжнародний симпозиум «Посилення мукоциліарного кліренсу. Палітра досвіду від гострих респіраторних захворювань до COVID-19». У його роботі взяли участь лікарі, фармацевти та дослідники не тільки з Німеччини, але й інших європейських країн, США, Об'єднаних Арабських Еміратів тощо. «G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG», що має 50-річний досвід роботи з продуктами для здоров'я дихальних шляхів, відрізняє від багатьох інших компаній середнього бізнесу дослідницька спрямованість. Як образно зазначила керівник наукового напрямку **Бабетт Рейкен (Babette Reiken)**, прихильність до доказової медицини у її колег та попередників закладена майже на генетичному рівні. Дійсно, без ґрунтовних інтердисциплінарних досліджень та діалогу із фахівцями галузі було б неможливим створення низки ефективних та безпечних ліків, «флагманом» серед яких є **Респеро Міртол**. Для його вивчення проведено 31 клінічне та 150 експериментальних досліджень! На сьогодні це — єдиний фітотерапевтичний засіб, схвалений у Німеччині, який вивчили в рандомізованому контрольованому дослідженні щодо його ефективності та переносимості при COVID-19 [1].

Розмаїття науково-практичного досвіду

Близько 30 років дослідницьку діяльність компанії «G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG» супроводжує **Крістіан де Мей (Christian de Mey)**, приват-доцент Франкфуртського університету, засновник та керівник компанії «Applied Clinical Pharmacology Services». Відомий експерт, особливо щодо засобів, які впливають на системи дихання та кровообігу, К. де Мей у своїй доповіді розкрив цілу низку питань щодо фармакокінетики та фармакодинаміки біологічно активних речовин, що містяться у препараті Респеро Міртол (некомерційна назва ELOM-080) — переважно монотерпен 1,8-цинеол, α -лімонен та α -пінен.

Як твердого прихильника доказовості дії фармако-терапевтичних засобів представлено наступного доповідача — **Детмара Йобста (Detmar Jobst)**, лікаря загальної практики. Він зупинився на деяких практичних аспектах застосування препарату Респеро Міртол, звернувши увагу на складність патофізіологічного підґрунтя таких частих симптомів, як головний біль чи кашель. Наприклад, рецептори кашлю знаходяться навіть у вухах і носі, тому лікарю слід бути дуже пильним, щоб правильно трактувати стан пацієнта. Також слід докладати зусиль у протистоянні антимікробній резистентності. У цьому відношенні цікава робота нідерландської групи дослідників. Оцінивши потенціал дії на респіраторну систему >350 ефірних олій, що перебувають на ринку, вони відокремили 5 найбільш перспективних комбінацій з точки зору протимікробної, антицитотоксичної та протизапальної активності [2]. Встановлено, що миртова олія та цинеол зі складу цитрусових, діючи в синергії, виявляють широку протимікробну активність. Чому це так важливо? Багато лікарів охоче призначають антибіотики, хоча початок лікування в багатьох випадках можна відтермінувати, вдаючись до симптоматичної терапії протикашльовими, спазмолітичними, протизапальними, муколітичними засобами. Виняткову пропо-

зицію щодо лікування забезпечує Респеро Міртол, який покращує рух війок та слизу, а також знижує мікробне навантаження.

Провласні дослідження мукоциліарного кліренсу (МЦК) розповіла професор **Мартіна Гентж (Martina Gentzsch)**, ад'юнкт-доцент кафедри клітинної біології та фізіології Університету Північної Кароліни. Вона та її колеги розробили методи оцінки ефективності МЦК у культурі клітин та вивчили фактори, що на нього впливають: функціональна здатність клітин, кількість, структура війок та діяльність іонних каналів. Остання активується достатнім водним забезпеченням (зволоженням), що призводить до розрідження слизу.

Війчастий «конвеєр» та від чого він залежить

МЦК є важливим механізмом захисту для видалення нерозчинних часток, токсинів, алергенів і патогенів. Це, образно кажучи, перша з сімох «ліній оборони» — фізіологічних бар'єрів спротиву інфекції дихальних шляхів [3].

Функціонування МЦК забезпечується війчастим апаратом та секретом респіраторного епітелію [1, 4]. Він покриває слизову оболонку дихальних шляхів аж до 16-го рівня бронхіальних розгалужень. Шар слизу працює як конвеєрна стрічка, приводом якої є мільярди війок. Війчасті клітини, кожна з яких несе на своїй апікальній поверхні приблизно по 200 війок, становлять більше половини клітин епітелію дихальних шляхів.

Фізіологічно слиз транспортується в напрямку ротової порожнини за допомогою хлистових і метакронних рухів війок. Це також перешкоджає затіканню бронхіального секрету дистально в просвіт альвеол, де оболонка клітин (пневоцитів) не містить війок. У людини частота циліарного биття коливається в межах 7–20 Герц, що забезпечує максимальну швидкість МЦК близько 50–450 мкм/с, або 3–25 мм/хв. При цьому тран-

спорт слизу тим повільніший, чим тонші гілки бронхіального дерева. При діаметрі дихальних шляхів 1–2 мм за 1 хв слиз долає лише близько 1 мм. Найнижча швидкість — на гребенях бронхіальних біфуркацій. Це — найбільш вразливі місця легень. Завдяки МЦК шар слизу постійно оновлюється: носовий секрет приблизно кожні 10 хв, бронхіальний слиз — від десятків хвилин до кількох годин.

Функція війок може змінюватися залежно від температури тіла, рН, осмотичного тиску, інфекцій, генетичних і ятрогенних факторів [5–7]. У таблиці представлено деякі приклади такого впливу. Також важливо, що епітелій дихальних шляхів змінює клітинний склад і накопичує структурно та функціонально змінені війчасті клітини при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів, таких як бронхіальна астма, муковісцидоз, хронічний риносинусит і хронічне обструктивне захворювання легень [8–13].

Таблиця Фактори, що підвищують або знижують ефективність МЦК, за даними досліджень

Підвищують	Знижують
Фізичні вправи [14, 15]	Зниження температури тіла [18–20]
Підвищення відносної вологості повітря [16]	Зміни рН, що виходять за межі діапазону 7,0–10,0 [21]
Носіння двошарових бавовняних масок зі значною теплоємністю за рахунок значного підвищення вологості повітря, що вдихається [17]	Використання протягом 4 год масок для обличчя N 95 [22] або респіраторів FFP3 [23]

«Вдихувані аерозолі осідають на поверхні розділу повітря — слиз або повітря — альвеолярна рідина, — пояснили автори одного цікавого дослідження [4]. — Незабаром починається гонка: віріони інфікують клітини швидше, ніж слизовий «транспорт» видалить захоплені небажані елементи. Коли віріони перемагають у перегонах, вони інфікують клітини та відтворюють наступні інфекційні покоління. Поширення останніх відбувається через потрапляння дочірніх вірусів у поверхневу рідину дихальних шляхів, а не через передачу інфекції від клітини до клітини».

Кашель як тривожна ознака

Незважаючи на свою ефективність, МЦК має обмежену стійкість до пошкодження. У свою чергу, порушена циліарна активність може призвести до гострих або хронічних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів [24].

Існує пряма кореляція між зростаючим обмеженням функціональної здатності МЦК та частотою нападів кашлю. Він є важливим вторинним механізмом, який бере на себе очищення бронхів лише після того, як МКЦ виходить з ладу [1]. Кашель вказує на те, що «конвеєр слизу» перевантажений, пошкоджений або значною мірою нефункціональний. Якщо респіраторний секрет ще дуже рідкий, то кашель не забезпечує його видалення і сприймається як сухий. Лише коли шар слизу стає товщим та густішим через запалення, сили зсуву, які виникають під час кашлю, можуть від'єднати слиз від епітелію і таким чином частково компенсувати недостатність МЦК. Вважається, що нижні дихальні шляхи у здорових людей виробляють 10–50 мл слизу на добу, але у випадку бронхіту він може швидко збільшитися до 300–400 мл [25]. Поява особливо густого слизу може

свідчити про те, що секреторні клітини також інфіковані вірусом, що зумовлює подальшу обструкцію.

Слід також пам'ятати, що кашльові рецептори знаходяться між гортанню та середніми бронхами 5–6-го порядків. Дистальніше, тобто у дрібних бронхах та бронхіолах, кашльових рецепторів немає, тобто звідти секрет може бути видалений лише за рахунок МЦК [26]. Дрібні бронхи в цьому відділі є особливо небезпечною зоною, оскільки їх просвіт має діаметр <3 мм, тобто резервів для підвищення їх провідності немає.

Уподібнитися сторічним старцям

Ефективність МЦК при бронхіті може становити лише 15% від такої у молодій здоровій людині, що відповідає фізіологічній нормі довгожителів. Відповідне пошкодження можна усунути за кілька тижнів за допомогою відповідного лікування, але при цьому, як правило, підвищується ризик розвитку вторинних інфекцій.

Вплив COVID-19 на МЦК

Дослідження показують переважний тропізм SARS-CoV-2 до клітин війчастого епітелію за періодичним зараженням перехідних і секреторних клітин [27, 28]. Інфекція COVID-19 негативно впливає на мукоциліарну активність і викликає подовження МЦК [29]. Зокрема, інфіковані війчасті клітини скидають свої циліарні аксонемі [30, 31], що, ймовірно, уможливує прогресування захворювання (рисунок).

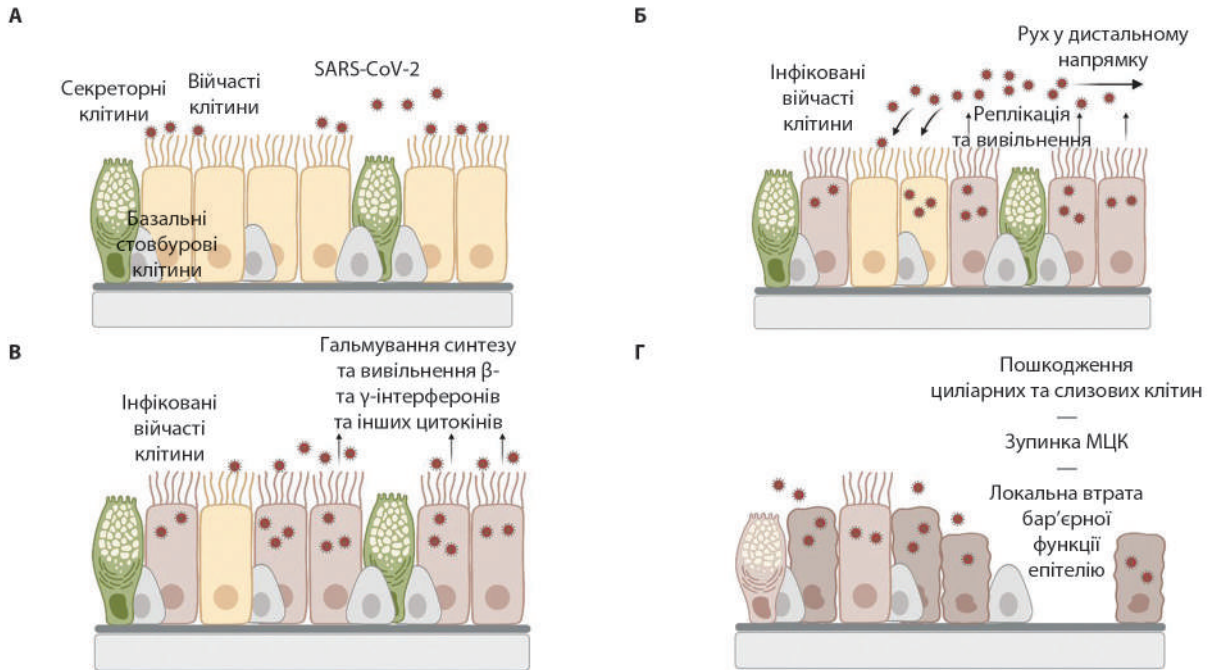
Фотографії, зроблені за допомогою електронної мікроскопії, ілюструють ці положення. На послідовних знімках події розвиваються від паралічу війкового епітелію та значної втрати шару слизу до повного «облисіння» та висихання поверхні з поодинокими нитками слизу [32].

Клінічне коригування МЦК може бути обмежене тим, що кількісна оцінка легеневих механізмів самоочищення ще не знайшла свого шляху до рутинної діагностики [33]. Відповідні розлади інтерпретуються клінічно за допомогою індикативних симптомів, але їх значення може недооцінюватися. Однак відновлення МЦК відіграє важливу роль у лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями дихальних шляхів. При цьому показання до ефективної та добре переносимої терапії є навіть на ранній стадії захворювання COVID-19 із легкими чи помірними симптомами. Патогенетичну роль МЦК також можна проілюструвати тим фактом, що у пацієнтів з тривалим COVID-19 нерідко виявляють кашель через кілька тижнів або місяців після зараження.

Дослідження COVARI

Дослідження COVARI (EUDRA-CT № 2020-003779-17) мало на меті дуже амбітну мету — вперше оцінити ефективність у пацієнтів із COVID-19 схваленого у Німеччині фітотерапевтичного засобу [1]. Адаптивність покращувати МЦК відома для препарату Респіро Міртол (ELOM-080) з численних досліджень *in vivo* та *in vitro*. Тож у це рандомізоване подвійне сліпе дослідження включили пацієнтів, госпіталізованих із гострою дихальною недостатністю на фоні COVID-19 та потребою в додатковому кисні [34]. Як зазначив доповідач, професор-пульмонолог **Міхаел Дрехер (Michael Dreher)**, на момент планування концепція

Рисунок Інфекція епітелію верхніх дихальних шляхів SARS-CoV-2 [28]



А — SARS-CoV-2 інфікує війчасті клітини, що експресують рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу; Б — SARS-CoV-2 реплікується, вивільняється апікально та інфікує сусідні клітини; В — війчасті клітини ініціюють вроджену імунну відповідь шляхом секреції інтерферонів типу I і III та інших цитокінів; Г — інфіковані клітини скидають свої вії, що призводить до порушення МЦК. Базальні клітини захищені від інфекції та можуть відновлювати пошкоджений епітелій.

дослідження в амбулаторних умовах не виглядала достатньо перспективною.

Учасники отримували пероральне лікування ELOM-080 або плацебо протягом 14 днів на додаток до звичайних схем лікування COVID-19. Первинні та вторинні кінцеві точки обрані відповідно до встановлених на той час балів і поточних рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) [35, 36].

Дослідження перервано передчасно у зв'язку з малою кількістю пацієнтів, що надходили, проте порівняно з групою плацебо через 2 тиж після госпіталізації у пацієнтів, які отримували лікування ELOM-080, відзначали меншу вираженість задишки ($p=0,0035$), вони потребували менше додаткового кисню ($p=0,0229$) і частіше не відчували задишку при підйомі сходами ($p<0,0001$).

Висновок

Підвищення ефективності МЦК завдяки застосуванню препарату Респеро Міртол — шлях до зростання природної опірності дихальних шляхів, прискорення їх відновлення при інтеркурентних захворюваннях та створення кращих умов для фармакологічної дії інших засобів комплексного лікування. Такий підхід базується на десятках та сотнях різних досліджень. І хоча організаційні проблеми

поки не дозволили провести оцінку ефективності препарату при COVID-19, за експертною думкою, його можна призначати «off-label», тимчасово застосовуючи рекомендації щодо інших респіраторних захворювань. Компанія впевнена в позитивному клінічному результаті, запланувавши рандомізоване подвійне сліпе дослідження в паралельних групах ASCOVI (протокол № P2202GF). У нього включать амбулаторних пацієнтів із симптоматичним COVID-19.

Рекомендувати застосовувати Респеро Міртол слід якомога раніше протягом захворювання. У випадку COVID-19 мова йде не про конкуренцію з терапевтичними підходами з ефектом модифікації захворювання, такими як ремдесивір, дексаметазон або процедури пасивної імунізації (моноклональні антитіла), які все одно рекомендовані лише для стаціонарного лікування, а про симптоматичний підхід до стабілізації бар'єра дихальних шляхів на ранніх стадіях амбулаторного лікування [1]. Препарат не накопичується, не виявляє ефектів тахіфілаксії чи звикання, тому підходить для тривалих курсів, наприклад, при хронічному синуситі чи бронхіті. До того ж Респеро Міртол добре переноситься і має дуже сприятливий профіль безпеки.



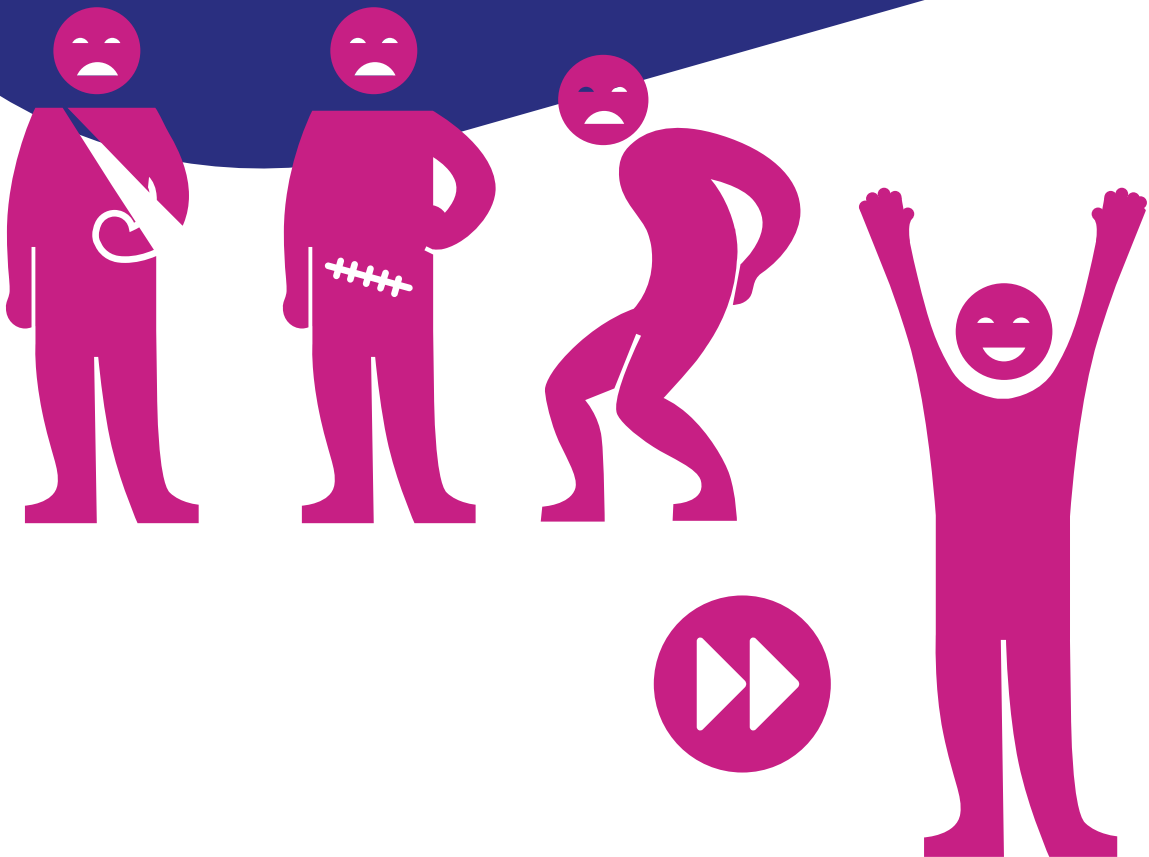
Список використаної літератури — www.umj.com.ua

ШВИДКЕ керування болем¹⁻³

Ксефокам®

лорноксикам

- ◆ Оригінальний⁴ НПЗП європейської якості для купірування болю і усунення запалення⁵
- ◆ Ксефокам® Рапід – швидкість та сила дії ін'єкції в таблетці⁶



Ефективність та безпека застосування лорноксикаму в лікуванні гострого та хронічного болю

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Сучасна концепція успішного лікування пацієнтів із гострим та хронічним болем передбачає раціональний підхід до вибору нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), в основі якого лежить застосування лікарських засобів з вираженою анальгезивною дією та хорошим профілем безпеки, що дозволить досягти бажаного терапевтичного ефекту. Мета огляду — проведення аналізу даних літературних джерел щодо ефективності та безпеки застосування лорноксикаму у пацієнтів із гострим та хронічним болем порівняно з іншими НПЗП. Результати проведеного аналізу даних літератури свідчать, що лорноксикам є еквівалентним чи більш ефективним лікарським засобом у купіруванні ниркової коліки та гострої люмбагії, зменшенні вираженості болю при ревматичних захворюваннях та в післяопераційний період порівняно з іншими НПЗП (диклофенак, рофекоксиб, ібупрофен). Крім того, застосування лорноксикаму супроводжувалося хорошою переносимістю у пацієнтів, що пов'язано з фармакологічними особливостями лікарського засобу. Отже, лорноксикам є сучасним високоефективним лікарським засобом з вираженою анальгезивною дією та низьким ризиком розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, лорноксикам, післяопераційний біль, ревматоїдний артрит, остеоартрит.

Вступ

Одними з найпоширеніших лікарських засобів у світі, які виявляють анальгезивний, жарознижувальний та протизапальний ефект, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). В основі механізму їх дії — пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ), необхідного для утворення тромбоксану і простагландинів із арахідонової кислоти [1, 2]. ЦОГ-1 експресується в багатьох здорових тканинах і забезпечує підтримку гомеостатичної функції клітин, ЦОГ-2 — активується на початку запального процесу та індукуює синтез патологічних простагландинів, що пов'язано з розвитком відповідних клінічних симптомів [3].

Серед НПЗП особливу увагу сьогодні приділяють похідним енолікової кислоти — оксикамам, у структурі яких відсутня карбоксильна група, які мають здатність зв'язуватися з активним центром ЦОГ через гідрофобні зв'язки та водневий зв'язок, що забезпечує їх вищу селективність до ЦОГ-2 та більш тривалу протизапальну дію порівняно з класичними НПЗП [4]. Одним із представників класу є лорноксикам, який чинить виражену анальгезивну та протизапальну дію.

Механізм дії лорноксикаму

Анальгезивна дія препарату пов'язана зі збалансованим пригніченням ЦОГ-1 і ЦОГ-2 та вивільненням ендогенного динорфіну та β -ендорфіну з центральною знеболювальною активністю. Застосування лорноксикаму супроводжується вираженим пригніченням біосинтезу простагландинів та відсутністю впливу на 5-ліпооксигеназу, що забезпечує високу ефективність препарату та знижує ризик розвитку деяких побічних ефектів (наприклад алергічних реакцій) [5]. У доклінічних дослідженнях встановлено, що застосування лорноксикаму також супроводжувалося більш вираженим

дозозалежним пригніченням синтезу оксид азоту (NO) шляхом впливу на індукцибельну NO-синтазу (iNOS) порівняно з іншими НПЗП (піроксикам, диклофенак, ібупрофен, кеторолак, напроксен), а також помітним інгібуванням індукованого ендотоксином утворення інтерлейкіну (ІЛ)-6 у моноцитах, отриманих із крові пацієнта з гострим моноцитарним лейкозом (ТНР-1) з нижчою активністю препарату щодо фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну (ІЛ)-1 β та -8 [6].

Фармакологічні властивості лорноксикаму

Лорноксикам швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та досягає максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) через 1–2 год (при застосуванні лорноксикаму у формі швидкого вивільнення (**Ксефокам® рапід**) — через 30 хв). Прийом їжі знижує C_{max} препарату на 30% та збільшує час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) з 1,5 до 2,3 год. Абсолютна біодоступність препарату становить 90–100%. Лорноксикам значною мірою зв'язується з білками плазми крові. У плазмі крові препарат знаходиться в незміненому стані і в неактивній формі свого гідроксильованого метаболіту. Цитохром P450 (CYP) 2C9 є основним ферментом, відповідальним за біотрансформацію лорноксикаму до його основного метаболіту 5-гідроксилорноксикаму. Лорноксикам проникає в синовіальну рідину, що зумовлює його ефективність при артропатіях запального генезу. Близько $2/3$ виводиться через печінку та $1/3$ — через нирки у вигляді неактивної сполуки. За умови нормального функціонування організму середній період напіввиведення лорноксикаму є коротшим порівняно з іншими оксикамами та становить близько 3–4 год, що свідчить про низьку ймовірність кумуляції препарату, навіть при повторному введенні, та зниження ризику розвитку побічних ефектів [5].

Дози та особливості застосування лорноксикаму

Лорноксикам є діючою речовиною препарату **Ксефокам®**, представленого на фармацевтичному ринку України у формі таблеток по 4 та 8 мг та порошку для приготування розчину для внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій (по 8 мг у флаконі). У лікарській практиці широко застосовують таблетовану форму препарату **Ксефокам® рапід**, після прийому якої знеболювальний ефект настає вже через 30 хв, що еквівалентно застосуванню лорноксикаму у формі інфузії для парентерального введення. При гострому болю рекомендована добова доза лорноксикаму становить 8–16 мг на добу у 2–3 прийоми. Максимальна добова доза — 16 мг. При остеоартриті та ревматоїдному артриті рекомендована початкова добова доза препарату становить 12 мг у 2–3 прийоми, підтримувальна — не більше 16 мг/добу.

З метою досягнення швидкої анальгезивної дії чи у випадку неможливості перорального прийому рекомендований лорноксикам у формі розчину для ін'єкцій, який готується безпосередньо перед застосуванням шляхом розчинення вмісту 1 флакона (8 мг ліофілізату) у 2 мл води для ін'єкцій. Рекомендована доза препарату для внутрішньовенних або внутрішньом'язових інфузій становить 8 мг, при потребі можна призначити додаткове введення в дозі 8 мг у перші 24 год від початку лікування. Тривалість внутрішньовенного введення повинна становити не менше 15 с, внутрішньом'язового — не менше 5 с. Також можливе внутрішньосуглобове введення лорноксикаму для швидкого усунення симптомів синовіту при ревматоїдному артриті [7].

Ефективність застосування лорноксикаму в лікуванні гострого та хронічного болю

У дослідженні за участю пацієнтів, які потрапили у відділення невідкладної допомоги з нирковою коликою, відмічено більш ефективне зниження інтенсивності болю за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) через 15; 30 та 60 хв після ін'єкції лорноксикаму порівняно із застосуванням диклофенаку при хорошій переносимості препарату [8].

Дані рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження за участю хворих із гострою лямбалгією, яким призначали НПЗП у формі швидкого вивільнення, свідчать, що застосування лорноксикаму еквівалентно диклофенаку калію щодо швидкості зменшення вираженості болю та супроводжувалося більш вираженим зниженням інтенсивності болю, оціненої за 11-бальною шкалою PI-NRS (rain intensity numerical rating scale) [9]. В іншому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів із гострим ішіасом/люмбоішіасом, відмічена зіставна анальгезивна дія лорноксикаму та диклофенаку [10].

У 3-тижневому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні, в якому порівнювали застосування лорноксикаму (12 мг/добу) і диклофенаку натрію (150 мг/добу) у 316 пацієнтів із ревматоїдним артритом, встановлено ефективність обох препаратів щодо покращання клінічних показників (суглобового індексу Річі, тривалості ранкової скутості, вираженості болю та кількості болючих суглобів) у ході терапії, починаючи з 1-го тижня лікування [11]. Порівняння ефективності лорноксикаму і дикло-

фенаку також проводили в подвійному сліпому дослідженні серед пацієнтів із остеоартритом кульшового та/або колінного суглоба, яких було розподілено у 3 групи: у 1-й учасники отримували лорноксикам у дозі 4 мг 3 рази на добу, у 2-й — лорноксикам у дозі 8 мг 2 рази на добу, у 3-й — диклофенак по 50 мг 3 рази на добу протягом 12 тиж. У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що застосування як лорноксикаму в обох застосовуваних дозах, так і диклофенаку, було ефективним у лікуванні остеоартриту. На думку авторів, лорноксикам є корисною терапевтичною альтернативою диклофенаку в зазначеній групі пацієнтів [12]. У 4-тижневому подвійному сліпому рандомізованому порівняльному багатоцентровому дослідженні, проведеному за участю хворих на остеоартрит, показано, що застосування лорноксикаму, як і диклофенаку, забезпечувало стійке зменшення вираженості симптомів захворювання [13]. Результати іншого дослідження за участю 2220 пацієнтів, більшість з яких хворіли на остеоартрит, свідчать про більш виражене зменшення вираженості болю під час руху, у стані спокою і вночі, а також тривалості ранкової скутості у хворих, які отримували лорноксикам, порівняно з учасниками, які отримували рофекоксиб. Крім того, ефективність лорноксикаму виявлено у 40,9% хворих проти 20,1% — в учасників, яким призначали рофекоксиб [14].

Цікавими є й дані щодо вивчення ефективності внутрішньосуглобового введення лорноксикаму у пацієнтів з рецидивним синовітом, в яких попередня пероральна чи парентеральна терапія не супроводжувалася досягненням бажаного ефекту. У ході дослідження встановлено, що застосування лорноксикаму супроводжувалося суттєвим зменшенням окружності колінних суглобів та їх болючості за ВАШ, а також зменшенням товщини синовіальної оболонки, об'єму запального ексудату, площі супралатеральної синовіальної сумки та кількості синовіальної рідини під колатеральними зв'язками колінних суглобів, за даними ультразвукового дослідження, що сприяло регресу болю та відсутності ознак прогресування синовіту в усіх учасників дослідження протягом наступних 2 міс. Отримані результати свідчать про високу ефективність внутрішньосуглобового введення лорноксикаму у зменненні вираженості больового синдрому та купіруванні ознак синовіту, насамперед у хворих із хронічним рецидивним синовітом [15].

У дослідженні S.K. Das та співавторів (2013) пацієнтам у 1-й день після оперативного втручання в ділянці голови та шиї вводили внутрішньом'язово або лорноксикам, або трамадол з подальшим переходом на пероральний прийом протягом наступних 4 днів. Різниця між групами щодо оцінки середньої інтенсивності болю за ВАШ та вираженості післяопераційного болю за 3-бальною порядковою шкалою не встановлено. При цьому переносимість лорноксикаму виявилася значно кращою, ніж трамадолу: кількість пацієнтів, в яких відмічали побічні ефекти, була нижчою [16]. У дослідженні за участю пацієнтів після тиреоїдектомії встановлено, що лорноксикам є розумною альтернативою трамадолу в купіруванні болю після оперативного втручання на щитоподібній залозі. Вираженість анальгезивної дії не відрізнялася між групами застосування двох лікарських засобів, при цьому учасники, яким призначали трамадол, частіше скаржилися на нудоту та блювання [17].

Дані вітчизняного дослідження, проведеного в післяопераційний період у хворих, яким виконували артро-



скопічні втручання на колінних суглобах, свідчать про високий анальгезивний ефект лорноксикаму, а також статистично значуще зменшення набряку параартикулярних м'яких тканин та синовіту в прооперованих колінних суглобах, за даними ультразвукового дослідження, при порівнянні з учасниками, які отримували наркотичні анальгетики [18].

У літературному огляді 32 наукових досліджень при застосуванні лорноксикаму встановлено зниження потреби у призначенні опіоїдів на 36–54%, при застосуванні диклофенаку — на 17–50%, кеторолаку — на 9–66%, ібупрофену — на 22–46%, кетопрофену — на 34–66%, декскетопрофену — на 36–50%, теноксикаму — на 38–41%, флурбіпрофену — 50%, що свідчить про те, що лорноксикам виявляє високий опіоїдзберігаючий ефект порівняно з іншими НПЗП [19].

У Кокранівському огляді показано, що застосування лорноксикаму в дозі 8 мг менше ніж за 6 год дозволило знизити на $\geq 50\%$ інтенсивність післяопераційного болю еквівалентно застосуванню ібупрофену в дозі 200 мг та ефективніше, ніж застосування парацетамолу в дозі 1000 мг [20]. G.J. Varsha та співавтори (2013) продемонстрували більш виражене зменшення вираженості болю, за даними ВАШ (через 30 та 300 хв), при застосуванні лорноксикаму порівняно з диклофенаком у пацієнтів після перенесеного оперативного втручання на хребті [21].

G. Isola та співавтори (2019) наводять дані аналізу ефективності лорноксикаму та флурбіпрофену у зменшенні вираженості післяопераційного болю у хворих, яким проводили видалення 3-го моляра нижньої щелепи. Оцінка післяопераційного болю за ВАШ показала, що при застосуванні лорноксикаму інтенсивність болю після операції була нижчою через 2 та 6 год ($p < 0,001$; $p = 0,016$) порівняно з флурбіпрофеном та через 2; 6 та 24 год ($p < 0,001$; $p = 0,01$; $p = 0,018$) порівняно з плацебо [22].

Профіль безпеки лорноксикаму

Застосування НПЗП часто пов'язано з ризиком розвитку побічних ефектів з боку верхніх відділів ШКТ, який зростає при наявності таких факторів ризику, як похилий вік, наявність в анамнезі ускладнень виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, інфекція *Helicobacter pylori*, одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти або антикоагулянтів. Однак виділяють також НПЗП-специфічні фактори ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ, до яких відносять застосування препаратів у високих дозах та з тривалим періодом напіввиведення. Одним з таких препаратів є лорноксикам, який швидко всмоктується в ШКТ та має короткий період напіввиведення.

У метааналізі L. Parada та співавторів (2016) показано, що застосування лорноксикаму асоціювалося зі знизеним ризиком розвитку побічних ефектів з боку ШКТ порівняно з напроксеном. При цьому частота виникнення побічних ефектів при застосуванні лорноксикаму була чітко пов'язана з експозицією препарату (дозою та тривалістю лікування). Крім того, в осіб похилого віку (≥ 65 років) не виявили підвищеного ризику розвитку побічних ефектів з боку ШКТ [23].

У метааналізі 50 рандомізованих клінічних досліджень за участю 10 520 пацієнтів показано, що ризик виникнення будь-яких побічних ефектів значно нижчий у групі лорноксикаму порівняно з учасниками, які застосовували анальгетик порівняння, та істотно не відрізнявся при зіставленні з учасниками, які приймали плацебо. Відносний

ризик розвитку побічних ефектів з боку ШКТ також значно нижчий у пацієнтів, які застосовували лорноксикам, порівняно з хворими, які отримували анальгетик порівняння, та не вищий порівняно з плацебо. Тобто застосування лорноксикаму супроводжувалося значно рідшим розвитком побічних ефектів порівняно з іншими анальгетиками та не пов'язане з підвищеним ризиком їх розвитку порівняно з плацебо [24].

У дослідженні COLOR розвиток побічних ефектів у групі лорноксикаму відмічали у 5,4%, рофекоксibu — у 12,0% пацієнтів ($p < 0,001$) [14].

У вітчизняному дослідженні за участю хворих, яким проводили артроскопічні оперативні втручання на колінних суглобах, застосування лорноксикаму характеризувалося хорошою переносимістю (у 84% випадках). Не виявлено жодного побічного ефекту, який спричинив би необхідність відміни препарату. Проте у невеликої кількості учасників (16%) відмічали диспептичні явища (нудота, печія), які ефективно усунені шляхом призначення інгібіторів протонної помпи [18].

При оцінці безпеки застосування НПЗП окрему увагу приділяють вивченню ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Зокрема, згідно з даними масштабного проекту (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs — SOS) застосування лорноксикаму не супроводжувалося підвищенням ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності та розвитку інсульту порівняно з іншими НПЗП (кеторолак, індометацин) [25, 26].

Висновок

Таким чином, за результатами аналізу літератури, можна зробити висновок, що застосування лорноксикаму при гострому та хронічному болю дозволяє досягти швидкого полегшення болю без корекції дози в осіб похилого віку при хорошій переносимості препарату хворими.



UA-XEFO-PUB-102022-024

Список використаної літератури

1. Phillips W.J., Currier B.L. (2004) Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 12(4): 221–233.
2. Vane J.R. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New. Biol.*, 231(25): 232–235.
3. Berg J., Christoph T., Widerna M. et al. (1997) Isoenzyme specific cyclooxygenase inhibitors: A whole cell assay system using the human erythroleukemic cell line HEL and the human monocytic cell line MonoMac6. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 37: 179–186.
4. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. (2014) Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB life*, 66(12): 803–811. DOI: 10.1074/jbc.M113.517987.
5. Ahmed M.O., Al-Badr A.A. (2011) Lornoxicam. *Profiles Drug Subst. Excip. Relet. Methodol.*, 36: 205–239. DOI: 10.1016/B978-0-12-387667-6.00006-3.
6. Berg J., Fellier H., Christoph T. et al. (1999) The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 *in vitro*. *Inflamm. Res.*, 48(7): 369–379. DOI: 10.1007/s000110050474.
7. Цурко В., Хитров Н., Агапова Л. (2005) Клиническая оценка внутрисуставного введения лорноксикама (ксефокама) у больных ревматоидным гонартритом. *Практич. мед.*, 1(10): 62–63.
8. Temeltas G., Asan C., Muezzinoglu T. et al. (2008) An Evaluation of the Efficacy of Lornoxicam in Acute Renal Colic Treatment. *Universitesi Tip Fakultesi Dergisi*, 15(1): 1–3.
9. Yakhno N., Guekht A., Skoromets A. et al. (2006) Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin. Drug Investig.*, 26(5): 267–277. DOI: 10.2165/00044011-200626050-00004.

10. Herrmann W.A., Geertsens M.S. (2009) Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study. *Int. J. Clin. Pract.*, 63(11): 1613–1621. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02187.x.
11. Caruso I., Montrone F., Boari L. et al. (1994) Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. *Adv. Ther.*, 11(3): 132–138.
12. Kidd B., Frenzel W. (1996) A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 23(9): 1605–1611.
13. Goregaonkar A., Mathiazhagan K.J., Shah R.R. et al. (2009) Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxicam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: a 4-week, double-blind, randomized, comparative, multicenter study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 70(1): 56–68. DOI: 10.1016/j.curtheres.2009.02.006.
14. Rose P., Steinhäuser C. (2004) Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin. Drug Investig.*, 24(4): 227–236. DOI: 10.2165/00044011-200424040-00004.
15. Головач І.Ю., Чіпко Т.М., Лазоренко О.О. (2013) Ефективність внутрішньосуглобового введення лорноксикаму у пацієнтів зі синовіітом колінних суглобів. *Укр. ревм. журн.*, 3(53): 113–114.
16. Das S.K., Banerjee M., Mondal S. et al. (2013) A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 65(Suppl. 1): 126–130. DOI: 10.1007/s12070-013-0617-y.
17. Yücel A., Yazıcı A., Mürderris T. et al. (2016) Comparison of lornoxicam and low-dose tramadol for management of post-thyroidectomy pain. *Agri*, 28(4): 183–189. DOI: 10.5505/agri.2016.94546.
18. Страфун С.С., Вовченко Г.Я., Страфун О.С. (2010) Застосування лорноксикаму в комплексному лікуванні післяопераційного больового синдрому в пацієнтів, що зазнали артроскопічних оперативних втручань на колінних суглобах. *Здоров'я України*, 17: 1–3.
19. Martinez L., Ekman E., Nakhla N. (2019) Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin. Ther.*, 41(12): 2612–2628. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
20. Hall P.E., Derry S., Moore R.A. et al. (2009) Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4: CD007441. DOI: 10.1002/14651858.CD007441.pub2.
21. Varsha G.J., Nimesh P.A., Dave B.R. et al. (2013) A comparison of the efficacy and tolerability of lornoxicam and diclofenac sodium in patients with acute postoperative pain after spinal surgery. *Am. J. Phytomed. Clin. Therap.*, 1(5): 507–515.
22. Isola G., Alibrandi A., Pedulla E. et al. (2019) Analysis of the Effectiveness of Lornoxicam and Flurbiprofen on Management of Pain and Sequelae Following Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *J. Clin. Med.*, 8(3): 325. DOI: 10.3390/jcm8030325.
23. Parada L., Marstein J.P., Danilov A. (2016) Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Management*, 6(5): 445–454.
24. Pleiner J., Nell G., Branebjerg P.E. et al. (2009) Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials. *Eur. J. Pain*, 13(Suppl. 1): 191. DOI: 10.1016/S1090-3801(09)60662-5.
25. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. (2016) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*, 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
26. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C. et al. (2018) Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*, 13(9): e0203362. DOI: 10.1371/journal.pone.0203362.

Efficacy and safety of lornoxicam in the treatment of acute and chronic pain

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The modern concept of successful treatment of patients with acute and chronic pain involves a rational approach to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) selection, which is based on the use of drugs with a pronounced analgesic effect and a good safety profile, which will allow to achieve the desired treatment effect. The purpose of this review was to analyze data from literary sources regarding the effectiveness and safety of using lornoxicam in patients with acute and chronic pain compared to other NSAIDs. The results of the data of literature analysis indicated that lornoxicam was an equivalent or more effective drug in renal colic and acute low back pain treatment, reducing the severity of pain in patients with rheumatic diseases and in postoperative period compared to other NSAIDs (diclofenac, rofecoxib, ibuprofen). In addition, the use of lornoxicam was accompanied by good tolerability among patients, which is associated with the pharmacological features of the drug. Therefore, lornoxicam is a modern high effective drug with a strong analgesic effect and a low risk of the development of gastrointestinal adverse events.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, lornoxicam, postoperative pain, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Відомості про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.
Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна
Чернівці, Театральна площа, 2
E-mail: iranemish@ukr.net

Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Address for correspondence:

Iryna Nemish
Chernivtsi, Teatralna square, 2
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 04.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 10.10.2022

Лептоспіроз: аспекти ураження нервової системи

О.Д. Шульга^{1,2}, А.С. Чабанова¹, О.Г. Коцюба¹

¹Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна

²Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Анотація. Лептоспіроз — один із найбільш значимих зоонозів у всьому світі. Найвища захворюваність виявляється в країнах з тропічним кліматом. Лептоспіроз недостатньо діагностується у зв'язку з різноманітністю клінічної симптоматики. Найчастіші прояви захворювання — порушення функції нирок, жовтяниця та міалгія. Проте відмічають і неврологічні ураження: асептичний менінгіт, множинна мононейропатія, мієлорадикулопатія, мієлопатія, синдром Гієна — Барре, менінгоенцефаліт, внутрішньомозкова кровотеча, дисфункція мозочка, іридоцикліт, синдром задньої зворотної енцефалопатії. Неврологічні прояви розвиваються рідко і часто залишаються нерозпізнаними. Тому необхідно пам'ятати про ці ускладнення для забезпечення ранньої діагностики та успішного лікування даного захворювання.

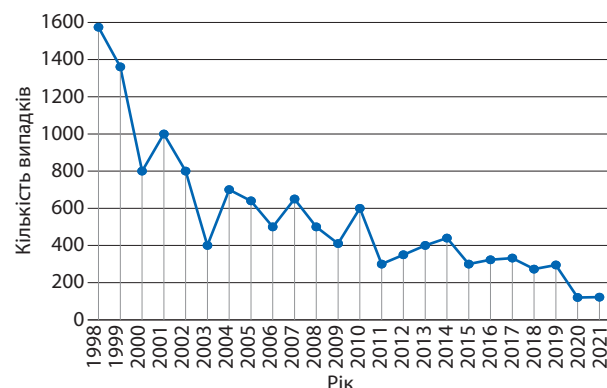
Ключові слова: лептоспіроз, нейролептоспіроз, нейроінфекція, мононейропатія, полірадикулонейропатія, менінгіт.

Вступ

Лептоспіроз — один із найпоширеніших зоонозів у всьому світі. Захворюваність на лептоспіроз коливається в межах 0,1–975 на 100 тис. осіб та залежить від місцевості, клімату, соціально-економічного статусу [1]. Найвищу захворюваність виявляють у країнах з тропічним кліматом. Спалахи цієї хвороби виникають після повеней, що пов'язано зі шляхами передачі збудника (водний, рановий, аліментарний) [2]. Щороку близько 1 млн осіб у світі хворіють на лептоспіроз із близько 59 тис. летальних випадків [3]. Смертність від цього захворювання становить 5–40% [4].

У період 1993–1998 рр. в нашій країні відмічали зростання захворюваності на лептоспіроз (з 728 до 1574 хворих відповідно) з поступовим зниженням у період 1999–2016 рр. (з 1361 до 323 хворих відповідно) [5]. У період 2002–2016 рр. в Україні зареєстровано 7459 випадків лептоспірозу [1]. Протягом 2017–2021 рр. дані наступні: 2017 р. — 332, 2018 р. — 273, 2019 р. — 295, 2020 р. — 120, 2021 р. — 122 випадки [4]. За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, за 7 міс 2022 р. в Україні зареєстрували 47 випадків лептоспірозу [6]. Статистика захворюваності на лептоспіроз в Україні в період 1998–2021 рр. представлена на рис. 1.

Рисунок 1 Кількість випадків захворюваності на лептоспіроз в Україні в період 1998–2021 рр.



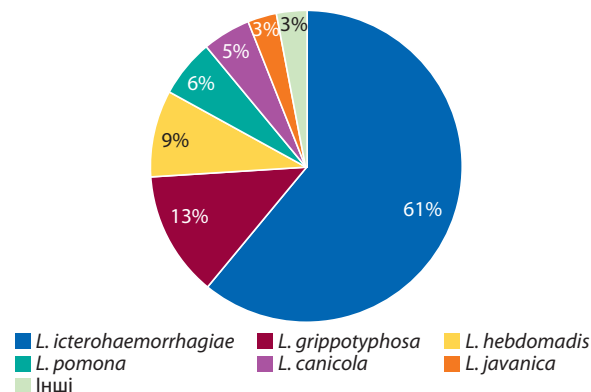
Природні резервуари лептоспір — гризуни (щури, миші, полівки, нутрії та ін.), свійські (велика рогата худоба,

свині, собаки) і промислові (лисиці, пєсці) тварини. Механізм передачі збудника — контактний, шляхи передачі — водний, аліментарний, рановий [2].

Етіопатогенез

Збудник захворювання належить до виду *Leptospira* (*L. interrogans*, роду *Leptospira*, родини *Spirochaetaceae* [2]. В Україні найчастіше реєструють захворювання, що спричинені збудниками 13 серогруп: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. hebdomadis*, *L. grippityphosa*, *L. pomona*, *L. canicola*, *L. javanica*, *L. kabura*, *L. polonica*, *L. cynopteri*, *L. bataviae*, *L. tarassovi*, *L. australis*, *L. autumnalis* [2, 5] (рис. 2).

Рисунок 2 Домінуючі серогрупи лептоспір на території України (1994–2016 рр.)



Морфологічно бактерії схожі на спіраль і мають такі структурні елементи: зовнішню оболонку, цитоплазматичний циліндр й осьову нитку. Лептоспіри містять як РНК, так і ДНК, за Грамом — негативні. Бактерії утворюють екзотоксин, а в разі їх загибелі виділяється ендотоксин. Вони стійкі до дії низьких температур, тривалий час живуть у воді, проте дуже чутливі до висушування, ультрафіолетового опромінення, високої температури, дії кислот, препаратів хлору, антибіотиків [2].

Збудники потрапляють в організм через ушкоджену шкіру і слизову оболонку. Без змін пройшовши через лімфатичні вузли та судини, потрапляють до паренхіматозних органів,

де розмножуються (інкубаційний період). На стадії клінічних проявів відбуваються повторна лептоспіремія й вторинне проникнення в різні органи та тканини. Цитотоксична дія лептоспір спричинює розвиток капіляротоксикозу. Це призводить до гіпоксії, ішемії, пошкодження паренхіми з розвитком гепатиту, нефриту, гострої ниркової недостатності, зрідка в поєднанні з печінковою недостатністю.

Наступна стадія хвороби (імунна) триває 4–30 днів. Для неї характерне асептичне запалення (менінгіт, увеїт, іридоцикліт, хоріоретиніт), у виникненні якого найбільше значення надають імунним механізмам, аніж прямій цитопатичній дії лептоспір [2].

Клінічна картина

Виділяють наступні клінічні періоди хвороби: інкубаційний (6–14 днів); період лихоманки (6–7 днів); жовтянично-геморагічний період, що супроводжується ураженням органів, переважно печінки, нирок, нервової системи (7–13 днів); період рецидивів (4–5 днів); реконвалесценція (тривалий період) [7, 8].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2015 р. № 905 «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації», клінічні критерії лептоспірозу включають наявність у будь-якої людини лихоманки або принаймні двох із 11 симптомів: озно, головний біль, міалгія, гіперемія кон'юнктиви, крововиливи у шкіру і слизову оболонку, висип, жовтяниця, міокардит, менінгіт, ниркова недостатність, респіраторні прояви (кровохаркання) [9].

Неврологічні прояви

Далі зосереджено увагу на неврологічних проявах лептоспірозу, оскільки безжовтяничну форму захворювання відмічають доволі часто, а клінічні форми ураження нервової системи — рідко, і можуть пропускатися клініцистами.

Найчастішим проявом нейрولهптоспірозу є **асептичний менінгіт**. Лише в половини пацієнтів, що мають зміни в лікворі, наявні клінічні прояви менінгіту. У фазу лептоспіремії ознаки подразнення мозкових оболонок є рідкісними. Тиск спинномозкової рідини (СМР) зазвичай підвищується, решта показників загального аналізу ліквору в нормі. Характерним для лептоспіремії є те, що бактерії можна виділити зі СМР. Менінгіт може виникати також під час імунної фази хвороби, проте він найчастіше спричинений утворенням імунних комплексів. Для нього характерними є головний біль, блювання та наявність менінгеальних симптомів. При дослідженні СМР виявляють підвищення тиску, вмісту білка, нормальний вміст глюкози, лімфоцитарний плейоцитоз $<500 \cdot 10^6/\text{л}$. Проте лептоспіри під час імунної стадії виділити неможливо [10].

Множинна мононейропатія описана при різних вірусних і бактеріальних інфекціях, але при лептоспірозі відмічається досить рідко [11].

Захворювання характеризується болем, слабкістю, наявністю парестезій у зоні ураження ≥ 2 периферичних нервів. Як правило, множинна мононейропатія починається з гострої дизестезії з подальшим моторним залученням. Суто моторне ураження починається з безболісної слабкості, суто сенсорне — з чутливих розладів без слабкості. Множинна мононейропатія спочатку часто асиметрична; нерви можуть уражатися відразу або поступово [12].

Синдром задньої зворотної енцефалопатії (СЗЗЕ) — дуже рідкісне явище при лептоспірозі, і на сьогодні в медичній літературі описано лише три випадки [13–15]. СЗЗЕ —

клініко-рентгенологічний синдром, який характеризується головним болем, зміною психічного стану, судомами, втраченою зору. При цьому синдромі виявляють вазогенний набряк білої речовини, що уражує переважно потиличну та тім'яну частки головного мозку [16].

Патогенез пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією та розладами церебральної ауторегуляції, що призводить до витоку рідини та виникнення набряку. Патогенез СЗЗЕ при лептоспірозі недостатньо вивчений. Однак в описаних випадках цього синдрому, що розвинувся під час імунної фази, можливим механізмом його виникнення вважають вторинне імуноопосередковане пошкодження ендотелію капілярів із транзиторною гіпертензією. Лікування СЗЗЕ симптоматичне, оскільки специфічних методів не існує [17].

Мозочкова атаксія — рідке явище, що відмічається у 3–5% випадків уражень нервової системи при лептоспірозі [17]. Можливим механізмом, що призводить до мозочкової атаксії, є імунний. Клінічні прояви включають горизонтальний ністагм при погляді в бік, атактичну ходьбу, скандовану мову, дисметрію та інтенційний тремор при виконанні координаторних проб, похитування в позі Ромберга, адіадохокінез, гіпотонію м'язів [18].

Внутрішньочерепні крововиливи виникають внаслідок тромбоцитопенії, гіпопротромбінемії та васкуліту і зазвичай виявляються у вигляді субарахноїдальної кровотечі та епідуральної гематоми [10].

Субарахноїдальна кровотеча характеризується раптовою появою сильного головного болю. При цьому відмічають його іррадіацію в шийний та/або поперековий відділи хребта, з'являються нудота, блювання, менінгеальна симптоматика, світлобоязнь. На початку захворювання можливі втрата свідомості, іноді — генералізований судомний напад [19].

Епідуральна гематома характеризується оглушенням, дезорієнтацією, непритомністю. При збільшенні гематоми виявляють підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжується наявністю таких симптомів, як недостатність окоорухового нерва (іпсилатеральне розширення зіниці), підвищення артеріального тиску, брадикардія, брадипное. Три останні симптоми відомі як рефлекс Кушинга [20].

Синдром Гієна — Барре (СГБ) є наслідком інфекції *Campylobacter jejuni* [21]. Інші випадки виникають на фоні інфікування цитомегаловірусом та вірусом Епштейна — Барра, на фоні хвороби Ходжкіна, системного червоного вовчака та лімфоми. Механізм, за яким лептоспіри викликають СГБ, недостатньо вивчений, ймовірно, через те, що СГБ відмічають рідко. Цілком можливо, що він може виникати внаслідок імунних механізмів [22].

R.W. Ross Russel (1959) повідомив про перший випадок СГБ, пов'язаного з лептоспірозом [23]. Хвороба характеризується арефлекторним паралічем з легким сенсорним залученням та наявністю білково-клітинної дисоціації в СМР. Проте у пацієнтів із СГБ може бути нормальний рівень білка у лікворі (приблизно в $1/3$ пацієнтів), якщо тестування проводили раніше, ніж через 1 тиждень після появи симптомів [22].

Ураження очей при лептоспірозі відбувається у фазі системної бактеріємії та імунологічної фази. Під час бактеріємії лептоспіри проникають у водянисту вологу. Інфекція зберігається ще довго після зникнення хвороби. Лептоспіроз може виявлятися у вигляді увеїту, іридоцикліту, хоріоретиніту, папіліту, неврити зорового нерва, субкон'юнктивальних крововиливів, васкуліту сітківки та крововиливів у сітківку, набряку зорового нерва. У більшості випадків перебіг захворювання може бути безсимптомним, тому на ці ускладнення слід активно звертати увагу [10, 24, 25].

Висновок

Неврологічні прояви лептоспірозу відмічають рідко, вони часто залишаються нерозпізнаними. Неврологам слід пам'ятати про можливість розвитку ускладнень з боку нервової системи для забезпечення ранньої діагностики та успішного лікування, особливо у пацієнтів гастроентерологічного та нефрологічного профілю.

Список використаної літератури

- Zubach O., Telegina T., Semenyshyn O. et al. (2019) Leptospirosis in Ukraine (Lviv Oblast): Clinical and Epidemiological Features. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 19(5): 341–346.
- Голубовська О.А. (ред.) (2012) Інфекційні хвороби, підручник. ВСВ «Медицина», Київ, 728 с.
- Costa F., Hagan J., Calcagno J. et al. (2015) Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 9: e3898.
- Haake D., Levett P. (2015) Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol.*, 387: 65–97.
- Чемич М.Д., Ільїна В.В., Ільїна Н.І. та ін. (2018) Епідеміологія лептоспірозу в Україні, еволюція збудників та клінічний перебіг. *J. Clin. Exp. Med. Res.*, 6(1): 63–72.
- phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naseleennya-ukraini.
- Возианова Ж.И. (2002) Инфекционные и паразитарные болезни. УЗ-хт. Здоров'я, Київ, 3: 904 с.
- Кореткина Г.Н. (1996) В кн.: Покровский В.И. Инфекционные болезни. Медицина, Москва, с.244–250.
- МОЗ України (2015) Наказ МОЗ України від 28.12.2015 р. № 905 «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» (zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16#Text).
- Panicker J.N., Mammachan R., Jayakumar R.V. (2001) Primary neuroleptospirosis. *Postgrad. Med. J.*, 77(911): 589–590.
- Saifudheen K., Satish H., Varghese P. et al. (2012) Mononeuritis multiplex following leptospirosis. *Neurol. India*, 60(6): 687–688.
- Younger D.S. (2020) Chapter 9 — Sjögren's syndrome: Peripheral and autonomic nervous system involvement. *Sjogren's Syndrome. A Clinical Handbook*, pp. 153–188.
- Lakmal J.P.R., Thirumavalavan K., Dissanayake D. (2021) A rare case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with severe leptospirosis complicated with rhabdomyolysis and acute kidney injury; a case report. *BMC Infect. Dis.*, 21(1): 522.
- Priyankara W.D., Manoj E.M. (2019) Posterior reversible encephalopathy in a patient with severe leptospirosis complicated with pulmonary Haemorrhage, myocarditis, and acute kidney injury. *Case Rep. Crit. Care*, 17: 2019.
- Aram J., Cockerell O.C., Evanson J. (2010) POC21 posterior reversible encephalopathy syndrome in a case of leptospirosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 81(11): e40.
- Sudulagunta S.R., Sodalagunta M.B., Kumbhat M., Settikere N.A. (2017) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxf. Med. Case Rep.*, 2017(4): omx011.
- Joseph M.V., Longo D.L., Kasper D.L. et al. (2011) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill Professionals; New York.
- Singh R., Khurana D., Mehta S. et al. (2016) Cerebellar ataxia due to Leptospirosis — a case report. *BMC Infect. Dis.*, 16(1): 748.
- Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субаракноїдальний крововилив)».
- Khairat A., Waseem M. (2022) *Epidural Hematoma*. Treasure Island StatPearls Publishing.
- Tam C.C., Rodrigues L.C., Petersen I. et al. (2006) Incidence of Guillain-Barré syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general practice research database study. *J. Infect. Dis.*, 194(1): 95–97.
- Silva A.P., Burg L.B., Locatelli J.F. et al. (2011) Leptospirosis presenting as ascending progressive leg weakness and complicating with acute pancreatitis. *Braz. J. Infect. Dis.*, 15(5): 493–497.
- Ross Russel R.W. (1959) Neurological aspects of leptospirosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 22(2): 143–148.
- Rathinam S.R. (2005) Ocular manifestations of leptospirosis. *J. Postgrad. Med.*, 51(3): 189–194.
- Martins M.G., Matos K.T., da Silva M.V., de Abreu M.T. (1998) Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 6(2): 75–79.

Leptospirosis: aspects of nervous system injury

O.D. Shulga^{1,2}, A.S. Chabanova¹, O.G. Kotsiuba¹

¹Municipal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine

²Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Abstract. Leptospirosis is one of the most significant zoonosis of worldwide distribution. The highest incidence is in countries with tropical climate. Leptospirosis is not sufficiently recognized due to the diversity of its clinical symptoms. Its most frequent manifestations are impaired kidney function, jaundice and myalgia. However, there are also neurological lesions: aseptic meningitis, multiple mononeuropathy, myeloradiculopathy, myelopathy, Guillain — Barré syndrome, meningoencephalitis, intracerebral hemorrhage, cerebellar dysfunction, iridocyclitis, posterior reversible encephalopathy syndrome. Neurological manifestations are rarely observed and often remain unrecognized. Therefore, it is necessary to remember these complications to ensure early diagnosis and successful treatment of this disease.

Key words: leptospirosis, neuroleptospirosis, neuroinfection, mononeuropathy, polyneuropathy, meningitis.

Інформація про авторів:

Шульга Ольга Дмитрівна — доктор медичних наук, завідувач відділення неврології КП «Волинська обласна клінічна лікарня», старший викладач кафедри клінічної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки, Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-4513-9028

Чабанова Анна Сергіївна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-2378-0770

Коцюба Олександра Геннадіївна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-6278-0466

Адреса для кореспонденції:

Шульга Ольга Дмитрівна
43005, Луцьк, просп. Грушевського, 21
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Information about the authors:

Shulga Olga D. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Senior lecturer of the Department of Clinical Medicine of the Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4513-9028

Chabanova Anna S. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-2378-0770

Kotsiuba Olexandra G. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6278-0466

Address for correspondence:

Olga Shulga
43005, Lutsk, Hrushevsky ave., 21
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 09.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 26.09.2022

Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія ожиріння, яка знижує масу тіла у 9 з 10 людей^{1, 2, 3}



9,2% середня втрата ваги у пацієнтів при прийомі препарату Саксенда® протягом року^{1, 2,}

Дізнайся більше про Саксенда®. Скануй QR-код.



Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22 and Supplementary appendix. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
3. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 15.01.22

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. **Склад:** діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції рН); натрію гідроксид (для корекції рН); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10В J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дислікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи;** порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчичних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нірок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подаль від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики

UA225X00001



ТОВ «Ново Нордск Україна»,
Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15,
тел.: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua
www.novonordisk.com

Saxenda®
Ліраглутид ін'єкція

Застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні ожиріння: практичні поради для лікарів

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Fitch A., Ingersoll A.B. (2021) Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity: a narrative review and practical considerations for primary care providers. *Postgrad. Med.*, 133(3): 310–319. doi: 10.1080/00325481.2020.1845534.

Вступ

Ожиріння — хронічне, прогресуюче та рецидивуюче метаболічне захворювання, спричинене багатьма факторами, що виникає в результаті порушення регуляції енергетичного балансу. З часом розвивається надмірне ожиріння, яке часто пов'язане зі структурними та функціональними аномаліями, що, у свою чергу, може зумовити вищі ризики для здоров'я та розвиток серйозних ускладнень через ожиріння. У США та в усьому світі ожиріння являє собою епідемію у сфері громадського здоров'я [1–3]. Незважаючи на стандартизовану за віком поширеність серед дорослого населення США, що становить майже 40%, ожиріння залишається як недостатньо діагностованим, так і недостатньо лікованим [3, 4]. Хоча довгострокові стратегії лікування можуть бути реалізовані для контролю та лікування ожиріння,вилікувати його неможливо [5, 6].

Ожиріння зазвичай вимірюють у клінічних умовах за допомогою таких показників, як індекс маси тіла (ІМТ), який на популяційному рівні може надати клініцистам важливі рекомендації щодо ймовірності ризиків для здоров'я та смертності [1]. Наприклад, показано, що при ІМТ >30 кг/м² очікувана тривалість життя зменшується з підвищенням ІМТ [7]. При ІМТ 40–45 кг/м² медіана виживаності знижується на 8–10 років [7]. Дані про смертність мають епідеміологічне значення та вказують на ризик смерті, пов'язаний із вищим ІМТ, але, звичайно, вони не можуть бути застосовані до окремих пацієнтів. Крім того, надмірне ожиріння пов'язане з низкою серйозних ускладнень, зумовлених ним, включаючи цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, деякі види раку, серцево-судинні захворювання, артеріальну гіпертензію (АГ), неалкогольну жирову хворобу печінки, апное уві сні, бронхіальну астму, захворювання жовчного міхура, остеоартрит нижніх кінцівок, депресію та тривожні розлади, проблеми з фертильністю (пов'язані із зачаттям, ризик викидня, патологія вагітності), синдром полікістозних яєчників та зниження якості життя [6, 8–19]. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американського коледжу ендокринології (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology — AACE/ACE), особам із ІМТ ≥ 25 кг/м² (або ≥ 23 кг/м² у дорослих жителів Південної, Південно-Східної та Східної Азії) слід щорічно проходити скринінг на наявність та тяжкість ускладнень, пов'язаних із ожирінням [6].

Важливо зазначити, що переваги навіть незначного зменшення маси тіла (наприклад лише на 5–10%) можуть чинити клінічно значущий вплив на стан здоров'я людини (включаючи вплив на гіперліпідемію, гіперглікемію, АГ та апное уві сні) і значно покращити пов'язану зі станом здоров'я якість життя [20]. Сучасні рекомендації щодо ліку-

вання рекомендують низку втручань при ожирінні різного ступеня тяжкості для зменшення маси тіла та зниження довгострокового ризику, що певною мірою схожі на втручання при різних ступенях АГ чи дисліпідемії. Основні рекомендації щодо лікування ожиріння включають модифікацію способу життя, наприклад зміна харчування та фізична активність, причому фармакотерапію розглядають в осіб із ІМТ ≥ 27 кг/м² із супутніми ускладненнями та в осіб із ІМТ ≥ 30 кг/м² без ускладнень [6, 21]. У пацієнтів із ІМТ ≥ 35 кг/м² і тяжкими ускладненнями часто рекомендують баріатричну хірургію. На жаль, зменшення маси тіла у результаті зміни способу життя часто супроводжується уповільненням швидкості метаболізму в стані спокою, оскільки організм намагається збалансувати невідповідність між споживанням і витратами енергії. Цей процес відомий як метаболічна адаптація [22]. Як наслідок, зміна способу життя зазвичай не призводить до значущого зменшення маси тіла у довгостроковій перспективі [23, 24]. Навіть при інтенсивних втручаннях у спосіб життя, подібних до таких у дослідженні Look AHEAD, 33% осіб не досягли цільового показника зменшення маси тіла на $\geq 5\%$ через 1 рік [25].

Незважаючи на рекомендації настанов, рівень лікування ожиріння (2,0–2,2%) значно нижчий, ніж при інших хронічних захворюваннях, таких як АГ (70,0–90,3%) і гіперхолестеринемія (32,6–55,5%), що свідчить про низький коефіцієнт конверсії діагнозу в лікування та відсутність ефективного спільного процесу прийняття рішень з пацієнтами [34–38]. Крім того, набагато менше пацієнтів дотримуються лікування препаратами проти ожиріння протягом ≥ 6 міс, ніж тих, хто приймає антигіпертензивні препарати або препарати, що знижують рівень холестерину [39–41]. Низькі показники призначення фармакотерапії лікарями первинної медичної допомоги (ПМД) можуть бути пов'язані з відсутністю знань щодо схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) препаратів проти ожиріння та їх довгострокової безпеки та ефективності [42, 43]. Це, у свою чергу, можна повністю оцінити лише за умови повного розуміння фізіологічної ролі ендогенних гормонів, таких як глюкагоноподібний пептид (ГПП)-1, у регуляції апетиту та споживанні енергії. Лікарі і пацієнти повинні розуміти, що ожиріння схоже на інші складні хронічні метаболічні захворювання, такі як АГ, і тому потребує аналогічного інтенсивного та тривалого лікування.

Агоністи рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) — клас лікарських засобів, які подібні ендогенному ГПП-1. Спочатку вони були розроблені для покращення глікемічного контролю, низка арГПП-1 схвалена для лікування ЦД 2-го типу. ГПП-1 діє як фізіологічний регулятор апетиту та споживання

енергії [44–47]. Завдяки численним метаболічним ефектам аргГП-1 відіграють важливу роль у мультимодальній довгостроковій стратегії лікування ожиріння [48]. Ліраглутид 3,0 мг — єдиний препарат класу аргГП-1, що схвалений для тривалого контролю маси тіла [49].

Нижче наведено огляд клінічних даних, які підтверджують доцільність застосування ліраглутиду 3,0 мг у пацієнтів із ожирінням. Ці практичні знання допоможуть лікарям консультувати пацієнтів щодо початку терапії ліраглутидом 3,0 мг для контролю маси тіла і дотримання режиму лікування.

Розуміння ГПП-1 і аргГП-1

ГПП-1 належить до сімейства інкретинових гормонів і виробляється в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) у відповідь на прийом їжі [46, 50]. ГПП-1 в основному секретується L-клітинами кишечника, але також виділяється нейронами заднього мозку. Ендогенний ГПП-1 має короткий період напіврозпаду (близько 2 хв) у плазмі крові, оскільки він швидко розщеплюється ферментом дипептидилпептидазою (ДПП)-4 і не метаболізується в печінці чи нирках [45, 50]. В осіб з нормальною масою тіла постпрандіальний ГПП-1 відіграє важливу роль у регулюванні апетиту через активацію ділянок гіпоталамуса, які беруть участь у споживанні енергії. Показано, що периферична інфузія нативного ГПП-1 підвищує відчуття ситості, водночас зменшуючи відчуття голоду та споживання енергії.

Через короткий період напіввиведення в результаті швидкої деградації під впливом ДПП-4 нативний ГПП-1 має обмежений терапевтичний потенціал. Однак аргГП-1 розроблені з довшим періодом напіврозпаду, що робить їх стійкішими до деградації ДПП-4 і більш придатними у якості терапевтичних засобів [45]. Через значне поширення рецепторів ГПП-1 у тканинах організму аргГП-1 виявляють різноманітні терапевтично бажані ефекти [45, 51]. Найбільш актуальні для осіб з ожирінням — стимуляція анорексигенних нейронів та інгібування орексигенних нейронів, що приводить до підвищення відчуття ситості зі зменшенням відчуття голоду та потенційного вживання їжі [52, 53]. Крім того, аргГП-1, особливо препарати короткої дії, пов'язані з уповільненням випорожнення шлунка, що може сприяти їх ефективності при ожирінні, а також зменшенню побічних ефектів (ПЕ) з боку ШКТ [54, 55].

Клінічний профіль ліраглутиду при ожирінні

Ефективність і безпеку ліраглутиду 3,0 мг вивчали в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) SCALE 3-ї фази, в яких брали участь різні групи населення з ожирінням або надмірною масою тіла [49]. Дослідження SCALE Obesity and Prediabetes включало осіб із переддіабетом (але не з ЦД 2-го типу), усі вони мали $IMT \geq 30$ або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$, ліковану або неліковану АГ та/або дисліпідемію [56, 57]. SCALE Diabetes включало осіб із ЦД 2-го типу та $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ [58]. SCALE Maintenance включало популяцію пацієнтів, аналогічну такій у дослідженні SCALE Obesity and Prediabetes, а особи, що брали участь у SCALE Sleep Apnea, мали помірне або тяжке апное уві сні та $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (табл. 1) [59, 60].

У цих дослідженнях дозування ліраглутиду починали з 0,6 мг/добу і підвищували щотижня до досягнення максимальної дози 3,0 мг. Обґрунтування такого дозування базується на результатах попереднього дослідження 2-ї фази із встановленням дози, яке визначило дозу ліраглутиду 3,0 мг як оптимальну, за допомогою якої можна максимізувати зменшення маси тіла порівняно з дозами 1,2; 1,8 та 2,4 мг, а також підтримувати прийнятну переносимість. Клінічні кінцеві точки, вивчені в цих дослідженнях, включали безпеку/переносимість, зменшення маси тіла та/або збереження зменшення маси тіла (після інтенсивного втручання у спосіб життя) порівняно з вихідним рівнем [56, 58, 59, 61], відтермінування початку ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням і переддіабетом [57] та покращання стану при обструктивному апное уві сні (ОАС) [60].

Якого зменшення маси тіла можуть очікувати пацієнти при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг?

У цих 4 дослідженнях SCALE зменшення маси тіла після лікування ліраглутидом 3,0 мг поряд зі зміною способу життя (харчування та фізична активність) варіювало в межах 5,7–8,0% вихідної маси тіла порівняно з плацебо. Крім того, у значно більшій кількості осіб із ожирінням, які приймали ліраглутид 3,0 мг, виявлено зниження $\geq 5\%$ (46,3 та 63,2%) і $>10\%$ (23,4 та 33,1%) від вихідної маси тіла порівняно з плацебо.

У РКД з трьома паралельними групами 150 осіб з ожирінням рандомізовані для застосування або інтенсивної поведінкової терапії (ІПТ), або ІПТ+ліраглутид 3,0 мг, або

Таблиця 1 Зменшення маси тіла у РКД із застосуванням ліраглутиду 3,0 мг

Дослідження	Ключові критерії включення/виключення	Тривалість, тиж	Кількість учасників, n	Зміна маси тіла (%), первинний аналіз		Зміна маси тіла (%), загальна популяція	
				Ліраглутид 3,0 мг	Плацебо	Ліраглутид 3,0 мг	Плацебо
SCALE Obesity and Prediabetes [56]	• Без ЦД, але припускається наявність переддіабету; • $IMT \geq 30$ або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ з наявністю ускладнень	56	3731	-8,0	-2,6	-9,2	-3,5
SCALE Obesity and Prediabetes; 160-week extension [57]	• Наявний переддіабет; • $IMT \geq 30$ або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ з наявністю ускладнень	160	2254	-6,1	-1,9	-7,1	-2,7
SCALE Diabetes [58]	• Наявний ЦД; • прийом 0–3 пероральних антигіперглікемічних препаратів; • $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$	56	623	-5,9	-2,0	-6,7	-2,8
SCALE Maintenance [59]	• Без ЦД; • $IMT \geq 30$ або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ з наявністю ускладнень	56	422	-6,2	-0,2	-6,7	-0,1
SCALE Sleep Apnea [60]	• Без ЦД; • $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$; • індекс апное-гіпноное ≥ 15	32	359	-5,7	-1,6	Немає повідомлень	Немає повідомлень

ІПТ+ліраглутид 3,0 мг+низькокалорійна дієта — замітник їжі [61]. Зменшення маси тіла у групах, які отримували ліраглутид, було значно кращим, ніж тільки застосування ІПТ: 44,0; 70,0 і 74,0% втратили $\geq 5\%$ та 26,0; 46,0 і 72,0% — $\geq 10\%$ маси тіла відповідно. Середнє зменшення маси тіла становило $6,1 \pm 1,3$; $11,5 \pm 1,3$ і $11,8 \pm 1,3\%$ відповідно. У дослідженні SCALE Maintenance, ліраглутид 3,0 мг був пов'язаний з вищою вірогідністю збереження початкового зменшення маси тіла через 56 тиж порівняно з особами, які приймали плацебо (81,4 проти 48,9%, відношення шансів 4,8; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,0–7,7; $p < 0,0001$) [59].

Чи зіставне зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг у реальних умовах із результатами РКД?

Про реальну клінічну ефективність ліраглутиду 3,0 мг повідомлялося в канадській когорті з 311 осіб [62]. Через 6 міс середнє зменшення маси тіла становило 16,1 фунта ($p < 0,001$). У тих, хто продовжував лікування протягом ≥ 6 міс ($n=167$), відзначали середнє зменшення маси тіла на 17,6 фунта ($p < 0,001$), що становило 7,1% [62]. Серед них майже $\frac{2}{3}$ (64,1%) втратили $\geq 5\%$, а $\frac{1}{3}$ (34,5%) — $> 10\%$ маси тіла. Подібні результати отримані в італійській когорті з 93 осіб, які застосовували ліраглутид 3,0 мг. У цій популяції пацієнти, які продовжували лікування протягом ≥ 6 міс ($n=43$), мали середнє зменшення маси тіла на 17,6 фунта (7,4%). Серед них 69,8% втратили ≥ 5 і 23,2% — $\geq 10\%$ маси тіла [54].

Фактичні дані також демонструють, що ІПТ не забезпечує тривалого або значного зменшення маси тіла в осіб з ожирінням [63, 64] порівняно з РКД, такими як Look AHEAD [25]. Ретроспективний лонгitudинальний аналіз даних 177 743 осіб із вихідним ІМТ ≥ 30 кг/м² виявив, що відновлення маси тіла та циклічні зміни маси тіла були звичайними явищами після початкового 6-місячного періоду інтенсивного зменшення маси тіла [63].

Які інші клінічно важливі кінцеві точки пов'язані із застосуванням ліраглутиду 3,0 мг?

Лікування ліраглутидом 3,0 мг має численні позитивні ефекти, окрім лише зменшення маси тіла, в осіб із ожирінням, включаючи відтермінування розвитку ЦД 2-го типу в осіб із переддіабетом, зменшення вираженості симптомів ОАС та покращання різних біомаркерів серцево-судинного ризику [56–60]. У дослідженні SCALE Obesity and Prediabetes у значно меншій кількості осіб у групі ліраглутиду 3,0 мг, ніж у групі плацебо, діагностовано ЦД під час лікування (2 та 6% відповідно). Час до встановлення діагнозу ЦД 2-го типу був у 2,7 (95% ДІ 1,9–3,9; $p < 0,0001$) рази довшим при застосуванні ліраглутиду, ніж плацебо, через 3 роки (коефіцієнт ризику 0,21; 95% ДІ 0,13–0,34) [57].

Також відзначено покращання у пацієнтів із ОАС — станом, який часто супроводжує ожиріння. У дослідженні SCALE Sleep Apnea в осіб, які отримували ліраглутид 3,0 мг, зафіксовано більше зменшення кількості випадків апное на годину при застосуванні ліраглутиду, ніж плацебо (–12,2 проти –6,1 події на годину; різниця: –6,1 на годину; $p=0,015$) [60]. Ступінь зменшення маси тіла також суттєво корелював із клінічним покращанням стану при ОАС ($p < 0,01$).

Post-hoc-аналіз даних досліджень SCALE показав, що ліраглутид 3,0 мг не пов'язаний із підвищеним серцево-судинним ризиком [65]. Крім того, у дослідженнях SCALE продемонстровано статистично значуще покращання різних кардіометаболічних і запальних параметрів при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг порівняно з плацебо (С-реактивний білок, активатор плазміногену, адипонектин, загальний хо-

лестерин, холестерин ліпопротеїдів дуже низької, високої та низької щільності, вільні жирні кислоти). Повідомляли також про статистично значуще зниження систолічного і меншою мірою — діастолічного артеріального тиску, при цьому про значне зниження — лише в одному дослідженні [56–59].

Ліраглутид і ожиріння: безпека і переносимість

Клінічні дані щодо безпеки та переносимості ліраглутиду 3,0 мг включали загалом 3384 особи з надмірною масою тіла або ожирінням, які отримували ліраглутид протягом до 56; 52 і 32 тиж. У всіх дослідженнях відмічено загалом хорошу переносимість ліраглутиду 3,0 мг; 9,8% пацієнтів, які отримували препарат у зазначеній дозі, передчасно припинили лікування через ПЕ, порівняно з 4,3% у групі плацебо [49, 56, 58–60, 66]. Найчастішою причиною припинення лікування були ПЕ з боку ШКТ, включаючи нудоту (2,9 та 0,2% для ліраглутиду 3,0 мг і плацебо відповідно), блювання (1,7 та $< 0,1\%$ відповідно) та діарею (1,4 та 0% відповідно). Вважають, що підвищена частота таких подій, як нудота, пов'язана із затримкою випорожнення шлунка при застосуванні ліраглутиду та інших аргПП-1, а також з активацією центрів, які беруть участь у регуляції апетиту, відчуття ситості та нудоти [67]. Ліраглутид викликає більш значну затримку випорожнення шлунка через 5 тиж, ніж через 16 тиж [68]. Проте 5-годинне випорожнення шлунка при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг зіставне з плацебо [53].

У гризунів ліраглутид викликає С-клітинні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ), залежні від дози та тривалості застосування, хоча актуальність цих даних для людей ще не визначено [49]. Клініцисти часто виявляють вузли ЩЗ під час фізичного огляду або під час таких процедур, як ультразвукове дослідження шії для дослідження сонних артерій. Більшість з них є доброякісними, хоча невелика частка (5–10%) — ні. З останніх більшість (80–85%) являє собою папілярний рак ЩЗ, що виникає з фолікулярних клітин ЩЗ, для якого характерні повільний перебіг і довготривале виживання [69]. Цей вид раку не слід плутати з набагато менш поширеною медулярною карциномою ЩЗ, яка походить із С-клітин ЩЗ та пов'язана з впливом ліраглутиду на моделі гризунів. До встановлення подальшого причинно-наслідкового зв'язку ліраглутид 3,0 мг протипоказаний особам із особистим або сімейним анамнезом медулярної карциноми ЩЗ або синдромом множинної ендокринної неоплазії 2-го типу. У вищенаведених дослідженнях випадків медулярної карциноми ЩЗ при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг не виявлено, але про деякі з них повідомляли після виходу препарату на ринок [49].

Гострий панкреатит — ще одне застереження, зазначене в інформації про призначення препарату. Загалом зареєстровано 15 випадків розвитку панкреатиту у 3291 пацієнта, який отримував ліраглутид 3,0 мг, порівняно з 2 випадками при застосуванні плацебо [49, 55].

Незважаючи на відсутність метаболізму в нирках, у пацієнтів, які отримували лікування аргПП-1, включаючи ліраглутид, відмічали гостру ниркову недостатність і погіршення перебігу хронічної ниркової недостатності, що іноді потребувало проведення гемодіалізу. Деякі з цих явищ зареєстровані у пацієнтів без встановленого захворювання нирок. Слід зазначити, що більшість випадків, про які повідомляли, виникали у пацієнтів із зневодненням внаслідок нудоти, блювання або діареї. У багатьох випадках порушення функції нирок регресувало після припинення застосування ліраглутиду [49]. Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози ліраглутиду 3,0 мг у пацієнтів з вже наявною нирковою недостатністю.

Суттєве або швидке зменшення маси тіла, наприклад таке, що спостерігають при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг, може бути пов'язане з підвищеним ризиком виникнення проблем з боку жовчного міхура [49]. Частота гострих захворювань жовчного міхура була вищою у пацієнтів, які отримували ліраглутид, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, навіть після врахування ступеня зменшення маси тіла. Ліраглутид 3,0 мг асоціювався з вищою частотою розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та холециститу порівняно з плацебо (2,2 та 0,8% і 0,8 та 0,4% відповідно). Щоб запобігти розвитку ускладнень з боку жовчного міхура, пацієнти повинні регулярно знаходитися під наглядом, а за наявності симптомів слід проводити ультразвукове дослідження. Пацієнтів із встановленою ЖКХ слід проконсультувати щодо запобіжних заходів для обмеження збільшення вираженості симптомів та подальшого утворення конкрементів.

Оскільки ліраглутид 3,0 мг стимулює секрецію інсуліну глюкозозалежним чином, ймовірність розвитку епізоду гіпоглікемії низька при його застосуванні в монотерапії. Ризик серйозної гіпоглікемії підвищується при застосуванні ліраглутиду 3,0 мг у комбінації з інсуліном та засобами, що стимулюють секрецію інсуліну, такими як похідні сульфонілсечовини, у пацієнтів із ЦД 2-го типу. У цьому випадку пацієнтам може знадобитися нижча доза похідних сульфонілсечовини (або інших водночас застосовуваних стимуляторів секреції інсуліну) або інсуліну. Навчання пацієнтів із ЦД 2-го типу симптомам гіпоглікемії може допомогти знизити ризик розвитку серйозних ПЕ [49]. Пацієнтам без ЦД 2-го типу регулярний моніторинг рівня глюкози в крові не потрібен.

При застосуванні ліраглутиду 3,0 мг під час звичайного клінічного моніторингу відмічали середнє підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою на 2–3 уд./хв. У дослідженні, під час якого протягом 24 год безперервно контролювали ЧСС, показано, що ліраглутид 3,0 мг підвищує ЧСС у стані спокою на 4–9 уд./хв більше, ніж плацебо. ЧСС слід контролювати через регулярні проміжки часу відповідно до звичайної клінічної практики. Пацієнти повинні повідомляти про відчуття прискореного серцебиття у спокої під час лікування ліраглутидом 3,0 мг. Пацієнтам, у яких відзначають стійке підвищення ЧСС у стані спокою під час лікування, застосування препарату слід припинити.

Практичні поради щодо виконання рекомендацій з лікування

Початок застосування ліраглутиду 3,0 мг

На початку лікування ліраглутидом у пацієнтів із ожирінням рекомендується повільно підвищувати добову дозу (1-й тиждень — 0,6 мг, 2-й тиждень — 1,2 мг, 3-й тиждень — 1,8 мг, 4-й тиждень — 2,4 мг, 5-й тиждень і далі — 3,0 мг) [49]. Виходячи з клінічного досвіду, використання 10 «мікроклацань» між кожною дозою може допомогти повільному титруванню (тобто титруванню на 1–2 «мікроклацання» залежно від переносимості), хоча ця рекомендація не відповідає призначенням. Якщо нудота розвивається в будь-який час, перед спробою титрування дози може бути корисним зниження її до найнижчої переносимої та збереження протягом тривалого періоду. Застосування нижчої дози протягом більш тривалого періоду може бути корисним для пацієнтів, які борються з тривалими ПЕ, пов'язаними з нудотою. Хоча ПЕ з боку ШКТ були найпоширенішою причиною виходу учасників із досліджень SCALE, може бути корисно нагадати пацієнтам, що більшість (~93%) цих ПЕ зазвичай є тимчасовими та легкими і не призводять до припинення лікування [49, 57]. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про те, що модифікація

дієти, наприклад часті прийоми їжі (~¹/₃ звичайного розміру порції 3–5 разів на день), що складається з білкової їжі з овочами та/або фруктами й уникнення вживання жирної їжі можуть звести до мінімуму ПЕ з боку ШКТ і зменшити занепокоєння пацієнтів. Також можуть бути призначені протиблювотні засоби, якщо це необхідно. З часом розмір і частоту прийому їжі можна скоригувати.

Деякі пацієнти відчувають посилення гастроєзофагального рефлюксу та закрепку на початку терапії. Вжиття запобіжних заходів щодо рефлюксу (прийом їжі меншими порціями, припинення прийому їжі за 2 год до сну), додавання харчових волокон для запобігання запору можуть бути корисними, особливо якщо у пацієнта ці стани були наявні до початку лікування ліраглутидом. Показано, що клітковина має ефект насичення і також може допомогти у зменшенні маси тіла. Препарати магнію також здатні полегшити супутні симптоми. У пацієнтів із ПЕ з боку ШКТ, включаючи нудоту, блювання або діарею, важливо підтримувати належну гідратацію, щоб запобігти можливому пошкодженню нирок. Оскільки природна гідратація через прийоми їжі може бути обмежена при застосуванні аргТТ-1, пацієнтам рекомендується додаткова гідратація (збільшення споживання рідини або пероральна регідратація).

Щоб заспокоїти пацієнтів на початку лікування, корисно обговорити дії у разі пропуску дози препарату, а також можливе зниження дози перед подальшими спробами підвищити її до рекомендованої цільової дози 3,0 мг. Якщо дозу препарату пропущено, слід відновити схему дозування 1 раз на добу, як призначено, у наступний запланований прийом. Якщо після застосування попередньої дози ліраглутиду 3,0 мг минуло >3 днів, пацієнтам слід відновити дозу 0,6 мг/добу і повільно підвищувати її до переносимої. Пацієнти повинні бути поінформовані про те, що шприц-ручку не потрібно охолоджувати між використаннями. Усунення занепокоєння щодо відсутності необхідності доступу до холодильника може допомогти підвищити комплаєнтність і зменшити страх щодо подорожі з ліками. Підвищити дотримання пацієнтами режиму лікування може й рекомендація зберігати шприц-ручку в місці, де вони не забудуть її взяти, наприклад у ванній кімнаті чи ящику біля ліжка, а також встановлення нагадування на телефоні.

Корисно провести навчання з використання шприц-ручки, особливо якщо людина вперше застосовує лікування, що потребує ін'єкцій. Це включає демонстрацію належної техніки ін'єкції (включаючи відповідні місця введення та чергування місць ін'єкції) під час візиту в офіс, встановлення дози, поводження з голками та їх утилізацію. Нагадування пацієнту, що препарат не можна застосовувати перорально через всмоктування в ШКТ, може допомогти зменшити занепокоєння щодо застосування ін'єкційної форми. Обговорення та демонстрація малого розміру голки (30–32 калібру та 4–8 мм у довжину) і лише невеликої кількості розчину, що вводиться (тобто введення практично безболісне), також можуть сприяти зменшенню занепокоєння. Нарешті у пацієнтів може скластися враження, що ін'єкційні препарати є більш «серйозними», або пов'язувати їх застосування з погіршенням стану здоров'я. Підтвердження того, що це не так, може допомогти отримати згоду розпочати лікування. Якщо лікар не має часу, щоб виконати всі ці кроки, варто навчити медичного асистента проводити такі демонстрації і відповідати на будь-які запитання пацієнта.

Також важливо пам'ятати про рекомендації щодо припинення лікування, які вказують на те, що застосування ліраглутиду 3,0 мг слід припинити, якщо пацієнти не досягли зменшення маси тіла на 4% після 16 тиж лікування, оскільки

**Таблиця 2** Практичні рекомендації щодо початку та підтримки лікування ліраглутидом 3,0 мг у пацієнтів із ожирінням

Аспект лікування	Практичні рекомендації
Поступове титрування дози	<ul style="list-style-type: none"> Використовувати 10 «мікроклацань» між щоденними дозами для повільної титрації дози
Управління побічними ефектами з боку ШКТ	<ul style="list-style-type: none"> Якщо розвивається нудота, знизити дозу ліраглутиду до нижчої переносимої дози на тривалий період Нагадати пацієнтам, що більшість побічних ефектів з боку ШКТ зазвичай мають тимчасовий і легкий характер і не призводять до припинення лікування Інформувати пацієнтів про те, що модифікація дієти може мінімізувати побічні ефекти з боку ШКТ і що за необхідності можуть бути призначені протиблювотні засоби Обговорити запобіжні заходи щодо рефлюксу (прийом їжі невеликими порціями, припинення прийому їжі за 2 год до сну) Рекомендувати додавання клітковини, щоб запобігти закрепам Запропонувати додавання препаратів магнію, щоб зменшити вираженість симптомів з боку ШКТ За наявності симптомів з боку ШКТ рекомендувати пацієнтам збільшити споживання рідини або використовувати засоби пероральної регідратації
Призначення	<ul style="list-style-type: none"> Обговорити з пацієнтом кроки, які необхідно виконати у разі пропуску дози відповідно до інформації про призначення Пояснити, що шприц-ручку не потрібно охолоджувати поки пацієнт використовує її протягом місяця Рекомендувати пацієнтам зберігати шприц-ручку в місці, де вони не забудуть про неї, встановлювати нагадування на телефоні Провести навчання з використання шприц-ручок, особливо якщо пацієнт вперше застосовує лікування, яке потребує ін'єкцій Нагадати пацієнту, що лікування у формі ін'єкції призначено тому, що препарат не можна застосовувати перорально Продемонструвати невеликий розмір голки та пояснити, що вводиться лише невелика кількість розчину, що означає, що введення є практично безболісним Якщо лікар не має часу, щоб виконати всі ці кроки з пацієнтом, слід навчити цього іншого члена команди
Підтримання прихильності до лікування	<ul style="list-style-type: none"> Нагадати пацієнтам, що фармакотерапія для зменшення маси тіла — не «швидке рішення», а довгостроковий варіант лікування ожиріння Пояснити, що зменшення маси тіла на 5–10% і управління ожирінням мають багато переваг для здоров'я Обговорити переваги застосування ліраглутиду, окрім зменшення маси тіла, наприклад покращення факторів ризику, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, і кардіоренальні переваги
Управління очікуваннями пацієнта щодо зменшення маси тіла	<ul style="list-style-type: none"> Нагадувати пацієнтам про їхній успіх і відзначати їхні досягнення Показувати пацієнтам графік зменшення маси тіла з часом і покращання метаболічних маркерів Нагадати, що після припинення прийому ліків більшість пацієнтів з часом відновлюють масу тіла Пояснити, що будь-яке зменшення маси тіла з часом досягає плато завдяки метаболічній адаптації і що згодом можна розглянути подальші втручання

малоймовірно, що вони досягнуть і підтримають клінічно значуще зменшення маси тіла при продовженні лікування [55].

Практичні рекомендації щодо лікування ліраглутидом 3,0 мг підсумовано в [табл. 2](#).

Підтримання прихильності до лікування ліраглутидом 3,0 мг

Важливо нагадати пацієнтам, що фармакотерапія для зменшення маси тіла — не «швидке рішення», а тривалий варіант лікування ожиріння як хронічного та складного захворювання. Опис механізму дії ліраглутиду і того, як це пов'язано з його ефективністю, може допомогти заохотити пацієнтів продовжувати призначене лікування. Варто також нагадати, що зменшення маси тіла на 5–10% і лікування ожиріння мають багато переваг для здоров'я, наприклад запобігання розвитку ЦД 2-го типу у пацієнтів із переддіабетом. Крім того, показано, що ліраглутид 3,0 мг не підвищує серцево-судинний ризик у дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням і принаймні одним супутнім захворюванням, пов'язаним із масою тіла, і знижує супутні фактори ризику (артеріальний тиск, рівень ліпідів) [56–60, 70]. Також ліраглутид забезпечує кардіоренальну користь для осіб із ЦД 2-го типу [71–73]. Багато пацієнтів із ожирінням добре реагують, розуміючи, що зменшення маси тіла — не єдина перевага препарату.

Що стосується зменшення маси тіла, пацієнти зазвичай бажають досягти цілі більше ніж 5–10%. Управління цим очікуванням є критично важливим компонентом лікування ожиріння. Нагадування пацієнтам про їхні успіхи та відзначення їх досягнень є вкрай важливими для підтримки зменшення маси тіла. Демонстрація пацієнтам графіка зменшення маси тіла з плином часу та покращання метаболічних маркерів, та-

ких як глікозильований гемоглобін у пацієнтів із ЦД 2-го типу або переддіабетом, або балансу рівнів ліпідів, можуть мотивувати дотримуватися лікування. Крім того, обговорення з пацієнтами покращання стану, пов'язаного з ожирінням, і загальної якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, можуть допомогти показати, наскільки далеко вони просунулися. Нагадування, що після припинення застосування ліків більшість пацієнтів зазвичай з часом відновлюють масу тіла, може бути корисним у дотриманні тривалого лікування разом зі зміною способу життя. Будь-яке зменшення маси тіла врешті-решт досягає плато завдяки метаболічній адаптації, і якщо потрібно ще більше зменшити масу тіла, можуть знадобитися подальші втручання. Однак для визначення найкращих стратегій вирішення проблеми плато зменшення маси тіла у пацієнтів, які застосовують ліраглутид, необхідні подальші дослідження, тому на цьому етапі лікар повинен керуватися особистим досвідом.

Висновок

Ожиріння — хронічне захворювання, яке можна контролювати, але не вилікувати, і яке може суттєво вплинути на стан здоров'я і самопочуття пацієнтів. Завдяки довгостроковій ефективності та профілю безпеки, підтвердженими даними клінічних досліджень та реальної практики, ліраглутид 3,0 мг є привабливим варіантом лікування для пацієнтів із ожирінням з точки зору як значного зменшення маси тіла, так і покращання інших станів, пов'язаних із ожирінням. Лікарі ПМД відіграють важливу роль у підтримці пацієнтів на початку терапії ліраглутидом та підтримці його застосування, мінімізуючи ризик розвитку ПЕ і забезпечуючи найкращі загальні результати для здоров'я.

Список використаної літератури — www.umj.com.ua

МАГІЯ СНУ



- ПОДОЛАННЯ СТРЕСУ ТА ДРАТІВЛИВОСТІ
- СПРИЯННЯ ПОВНОЦІННОМУ ВІДПОЧИНКУ ТА ПОВЕРНЕННЯ ЕНЕРГІЙНОСТІ
- ПОКРАЩЕННЯ СНУ, ПРИСКОРЕННЯ ЗАСИНАННЯ, ЗМЕНШЕННЯ НІЧНИХ ПРОБУДЖЕНЬ



МЕЛАТОНІН є власним внутрішнім регулятором засинання та тривалості сну



МАГНІЙ ТА ВІТАМІН В6 – традиційні компоненти, що забезпечують захист від стресу та його наслідків, зменшують дратівливість та занепокоєність, повертають розмірений ритм життя



КОМБІНАЦІЯ МЕЛАТОНІНУ, МАГНІЮ ТА ВІТАМІНУ В6 покращує адаптивні властивості організму, в тому числі посилює імунітет та опір організму вірусним захворюванням та грипу

Докази щодо користі вживання мелатоніну при серцево-судинних захворюваннях

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Tobeiha M., Jafari A., Fadaei S. et al. (2022) Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 9: 888319. doi: 10.3389/fcvm.2022.888319.

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) спричиняють більшість випадків смерті в усьому світі і більш поширені серед людей старшого покоління [1–3]. Згідно зі звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2019 р. ССЗ спричинили 17,9 млн випадків смерті у світі, що становить 32% [3–8]. Хоча рівень смертності на даний час знижується, поширеність ССЗ залишається занадто високою [9]. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), у США через ССЗ щороку помирають 610 тис. осіб, при цьому більшість випадків смерті спричиняє ішемічна хвороба серця (ІХС) — 375 тис. на рік [10, 11].

Мелатонін — похідна індоламіну, що синтезується вночі в шишкоподібній залозі головного мозку під контролем супрахіазматичних ядер гіпоталамуса [12]. Сприятливі ефекти мелатоніну при різних захворюваннях широко досліджували [13–16]. Традиційно мелатонін виконує функцію ендogenous синхронізатора циркадних і сезонних ритмів, який модулює режим сну [17]. Крім того, мелатонін має багато інших біологічних функцій, демонструючи протизапальну, антиоксидантну, протизбудливу, імуномодульовальну, метаболічну та вазомоторну активність [18]. Зокрема, ендogenous мелатонін відіграє значну роль при численних ССЗ і метаболічних розладах, які можуть призвести до розвитку серцевої недостатності (СН) [19, 20].

Вплив мелатоніну на серцево-судинну систему (ССС) досліджували в низці досліджень [21–25]. Мелатонін безпосередньо взаємодіє з нервовою системою та опосередковано — з кровоносними судинами та серцем. Він виконує свої прямі функції через рецепторозалежний сигнальний шлях, а також непрямі функції — як поглинач вільних радикалів. Рецептори мелатоніну пов'язані з G-білком, такі як мембранні рецептори типу 1 (MT1, Mel1A, MTNR1A) і 2 (MT2, Mel1B, MTNR1B), а також пов'язані з ретиноїдами орфанні ядерні рецептори RZR і RORα. При зв'язуванні з цими рецепторами мелатонін може чинити модуляторний вплив на кровоносні судини та серце. Різні сигнальні шляхи опосередковують ефекти мелатоніну, такі як аденілатциклаза, фосфоліпаза C, протеїнкіназа C, гуанілатциклаза, калієві канали, кальцієві канали та фосфоліпаза A₂. Деякі з них зумовлюють антиаднергетичні ефекти мелатоніну [24]. Рецептори мелатоніну відіграють важливу роль у зниженні ризику розвитку СН і кардіоміопатії після інфаркту міокарда (ІМ) [26, 27].

Нижче наведено огляд літератури щодо терапевтичного потенціалу мелатоніну при ССЗ з акцентом на молекулярних механізмах його дії. Представлено поточні клінічні випробування щодо вживання мелатоніну при ССЗ.

Біологічні функції мелатоніну як нейрогормону та антиоксиданта

Після зв'язування з рецепторами MT1 і MT2, мелатонін здійснює регуляторну функцію щодо циркадного ритму, циклу сну та неспання та циклів температури тіла [28]. Порушення циркадних ритмів пов'язують із поганим станом здоров'я і розладами сну. Наприклад, у дітей з нейропсихіатричними розладами, розладами розвитку та здоров'я часто відзначають дефіцит мелатоніну [29]. Після відновлення рівня мелатоніну можуть покращитися циркадні ритми, а також зменшитися вираженість розладів розвитку, настрою, поведінки та здоров'я. Можна досягти покращення інтелектуальних здібностей і навіть контролю над судомами [30]. Мелатонін відіграє важливу роль і в розвитку ембріона, безпосередньо впливаючи на плаценту та нейрогліальні структури. Крім того, він виконує важливі функції на кількох етапах онтогенезу, включаючи встановлення добових ритмів і синхронізацію біологічного годинника у плода [31].

На додаток до добре встановленої ролі в модуляції ритму сну та неспання мелатонін діє як ендogenous хронобіотик і синхронізувальний агент, який посилює коливання та регулює синхронізацію центрального біологічного годинника в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса [32]. Мелатонін передає сигнали до різних тканин, що мають рецептори до нього, що зумовлює індукцію та регуляцію циркадних ритмів у ряді органів: аденогіпофізі і периферичних тканинах, такі як печінка, підшлункова залоза, легені, серце, нирки, жирова тканина, шлунково-кишковий тракт, а також надниркові залози плода. Циркадні ритми дають змогу організовувати біологічні процеси у відповідь на зміни навколишнього середовища, забезпечуючи адаптивність організму до них [33].

Мелатонін чинить антиоксидантну дію через незалежний від рецепторів клітинний поверхній шлях, оскільки рецептор MT3 являє собою цитозольний фермент QR2. Мелатонін зменшує утворення вільних радикалів та активних форм кисню (АФК). Він діє як природний антиоксидант і поглинач, і може знижувати як активні форми азоту, так і ROS [34]. Детоксикація, опосередкована мелатоніном, підтримує окисно-відновний гомеостаз у клітинах і захищає їх від пошкодження та оксидативного стресу [35]. Рецептор QR2 MT3 бере участь у захисті від нейродегенерації в клітинах головного мозку та зменшує утворення виразок і канцерогенез у шлунково-кишковому тракті.

Шишкоподібна залоза також бере участь у регуляції реакцій імунної системи [36]. Імунна система та шишкоподібна залоза виявляють двоспрямовану взаємодію, оскільки цитокіни, інтерлейкіни та інтерферон-γ можуть змінювати вироблення та вивільнення мелатоніну [37]. Мелатонін пригнічує активацію, а також транслокацію

фактора транскрипції NF-κB у різних клітинах, включаючи Т-клітини, нейрональні клітини та макрофаги [38, 39].

Також показано, що мелатонін виявляє протиракову активність. Він продемонстрував антипроліферативні ефекти, антиоксидантні властивості та здатність активувати проти-пухлинну імунну відповідь. Однак деякі дослідження показують, що мелатонін може зумовлювати утворення та ріст пухлини, особливо якщо його застосовують вранці. Це дозволяє припустити, що протиракова активність мелатоніну може залежати від стадії циркадного циклу [40]. При метастатичному недрібноклітинному раку легень одночасне застосування цисплатину та етопозиду в поєднанні з мелатоніном могло покращити результати лікування з точки зору як якості життя, так і рівня виживаності [41].

Зниження загального вироблення мелатоніну та порушення регуляції його нічного синтезу пов'язані з розладами центральної нервової системи, включаючи шизофренію, обсесивно-компульсивний розлад та інсульт [42]. Мозок людини становить лише 2% від загальної маси тіла, але споживає 20% від загального надходження кисню та глюкози в організм. Клітини тканини головного мозку виробляють більше АФК порівняно з іншими тканинами. У тканинах головного мозку висока концентрація аскорбінової кислоти і поліненасичених жирних кислот, які є вразливими до опосередкованого вільними радикалами пошкодження. Мелатонін чинить нейропротекторну дію при низці захворювань, включаючи бічний аміотрофічний склероз, епілепсію, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, черепно-мозкову травму та ішемію головного мозку. При більшості цих розладів відмічають прогресуючу втрату нейронів, що супроводжується мітохондріальною дисфункцією, глутаматною ексайтотоксичністю та пошкодженням вільними радикалами [43, 44].

Мелатонін сприятливо впливає на ССС, регулюючи частоту серцевих скорочень (ЧСС) і знижуючи нічний артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ). Крім того, він може надавати потужний захист ССС та знижувати ризик розвитку реперфузійного пошкодження після ІМ [45–47]. Переваги мелатоніну пов'язані з його здатністю поглинати вільні радикали, зменшувати вираженість оксидативного стресу, модулювати метаболічну активність, регулювати вироблення цитокінів і запобігати апоптозу [48, 49].

Пацієнтам із АГ часто призначають блокатори β-адренорецепторів. Ці препарати здатні блокувати ендогенну секрецію мелатоніну, отже, у пацієнтів із АГ може виникати безсоння як побічний ефект блокаторів β-адренорецепторів. Вживання екзогенних добавок мелатоніну може покращити якість і тривалість сну у цих пацієнтів [50].

Мелатонін може впливати на такі серцево-судинні функції, як серцевий викид, АТ, ЧСС і сезонні ритми. Після резекції шишкоподібної залози, основного джерела мелатоніну, що циркулює в плазмі крові, АТ у щурів підвищувався, в той час як введення мелатоніну щурам з гіпертензією знижувало АТ, барорефлекторну реакцію та ЧСС. Механізм цього ефекту включає зниження рівня циклічного аденозинмонофосфату і посилення гідролізу фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату [51]. Також припускають, що мелатонін може активувати ендотеліальні клітини шляхом зв'язування з рецепторами MT2, що приводить до синтезу оксиду азоту, який сприяє утворенню розчинної гуанілатциклази в клітинах гладких м'язів. Це зумовлює збільшення виробництва циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і, отже, вазодилатації. Відомо, що АФК і

активні види азоту роблять внесок у патогенез ішемічного реперфузійного пошкодження серця. Мелатонін виконує функцію видалення АФК у мітохондріях, забезпечуючи сприятливий вплив при ІХС та запобігаючи пошкодженню міокарда, опосередкованому ішемією — реперфузією. Крім того, мелатонін демонструє терапевтичну ефективність при васкулопатіях, викликаних ніотином. Вплив нікотину пов'язаний зі значним пошкодженням ендотелію та звуженням аорти, чому може протидіяти мелатонін [52, 53]. Зниження рівнів супероксиддисмутази та синтази оксиду азоту, викликане тривалим впливом нікотину, також може бути покращено за допомогою мелатоніну.

Захисні ефекти мелатоніну проти індукованої ліками кардіотоксичності

Дослідження потенційних антиоксидантних ефектів мелатоніну та його можливості щодо захисту від апоптозу, опосередкованого доксорубіцином (протираковий хіміотерапевтичний препарат класу антрациклінів, терапевтичне застосування якого обмежене через його здатність викликати гіпертрофію серця та СН), показало, що терапія мелатоніном зменшила вираженість кардіотоксичності, опосередкованої доксорубіцином, за рахунок підтримки рівнів так званого Yes-асоційованого білка (Yes-associated protein — YAP), що сприяло зниженню апоптозу та оксидативного стресу [54]. Крім того, лікування доксорубіцином пригнічує сигнальні шляхи PGC1α і AMPK, що призводить до загострення ураження міокарда. Мелатонін активує ці сигнальні шляхи і тим самим забезпечує захист мітохондріальної функції міокарда [55, 56].

R.J. Reiter та співавтори (2016) вивчали високу концентрацію мелатоніну в мітохондріях і його антиоксидантну дію [57]. Показано, що мітохондрії можуть ефективно синтезувати мелатонін [58], він може легко дифундувати через біологічні мембрани завдяки своїй амфільній природі. Припускається, що мелатонін є кращим за загальноживані мітохондріальні антиоксиданти, оскільки його метаболіти, такі як N1-ацетил-5-метоксикінурамін і N1-ацетил-N2-форміл-5-метоксикінурамін, також виявляють антиоксидантні властивості. Тож мелатонін може демонструвати свої антиоксидантні ефекти каскадним чином [59, 60]. Мелатонін сприяє активізації антиоксидантного захисту організму, оскільки як фармакологічні, так і фізіологічні його дози можуть сприяти експресії генів, пов'язаних з антиоксидантною активністю (CAT, GPx, SOD, Grd). Крім того, на відміну від більшості низькомолекулярних антиоксидантів, він не здатний здійснювати окисно-відновний цикл. Більшість антиоксидантів також можуть діяти як прооксиданти, виробляючи відносно стабільні вільні радикали, які потім здатні генерувати додаткові вільні радикали. Враховуючи багату на електрони структуру мелатоніну, він може ковалентно зв'язуватися з вільними радикалами, утворюючи стабільні водорозчинні молекули [61–63].

У декількох дослідженнях оцінювали вплив мелатоніну в поєднанні з різними хіміотерапевтичними препаратами на пацієнтів із пізньою стадією раку, які мали несприятливий клінічний прогноз. Згідно з отриманими даними мелатонін може значно підвищити ефективність хіміотерапії та знизити пов'язану із застосуванням доксорубіцину кардіотоксичність [64, 65]. У цьому контексті мелатонін виявляє як кардіопротекторні, так і протиракові властивості. Кардіопротекторний потенціал мелатоніну щодо опосередкованої доксорубіцином кардіотоксичності, швидше за все, зумовлений непрямою антиоксидантною

активністю в поєднанні з прямими властивостями видалення вільних радикалів.

J. Govender та співавтори (2018) продемонстрували вплив мелатоніну на загибель клітин, поділ і злиття мітохондрій, серцеву функцію, експресію сіртуїну та PGC1- α на моделі гострої опосередкованої доксорубіцином кардіотоксичності *in vivo*. Вони дійшли висновку, що мелатонін забезпечує подвійну протиракову та кардіопротекторну дію за рахунок посилення мітохондріальної та серцевої функції [66].

Протираковий ефект мелатоніну показаний при багатьох типах пухлин, таких як рак молочної залози [67, 68].

Мелатонін і терапія стовбуровими клітинами для регенерації серця: синергічний вплив

ІМ — найпоширеніша причина захворюваності та смертності в усьому світі, незважаючи на успіх хірургічних втручань і фармакологічної терапії, які знизили смертність з приводу ІМ. Серце не має здатності до природної регенерації, отже, серцева функція часто порушується в довгостроковій перспективі після ІМ [69]. Трансплантацію стовбурових клітин (СК) пропонують як потенційне лікування для регенерації та відновлення пошкодженої серцевої тканини після ІМ [70]. Але трансплантовані СК схильні до загибелі внаслідок некрозу та/або апоптозу в ішемізованому серцевому м'язі, а наявність медіаторів запалення та оксидативного стресу в ділянці інфаркту може значно обмежити ефективність трансплантації СК [71]. Запропоновано кілька методів для покращання їх життєздатності після трансплантації в тканину серця, уражену інфарктом [72]. Зокрема, з цією метою протестовано декілька низькомолекулярних хімічних сполук, таких як мелатонін [73, 74]. Попередньо оброблені мелатоніном СК виявляли вищу стійкість до пошкоджень, викликаних оксидативним стресом. Запропоновано декілька механізмів для пояснення цього спостереження, включаючи пряму детоксикацію АФК й опосередковану стимуляцію ферментів антиоксидантного захисту [75, 76]. Проте мелатонін, ймовірно, не зумовлює тривалого захисного ефекту на трансплантовані СК для забезпечення їх довгострокового приживлення [77].

Q. Ma та співавтори (2018) досліджували захисні ефекти й основні механізми наночастинок мелатоніну на моделі гіпоксії/реперфузії для відтворення мікрооточення оксидативного стресу після ІМ. Визначено, що комбінований підхід до трансплантації СК і використання наночастинок мелатоніну може бути новою та ефективною стратегією лікування ІМ [78].

Встановлено сприятливий вплив мелатоніну на біологічну активність мезенхімальних СК в ішемізованому міокарді. Показано, що мелатонін може підвищити експресію білка PrPC, який, у свою чергу, регулює стійкість до оксидативного стресу, проліферацію та імуномодуляторні властивості мезенхімальних СК [79].

Мелатонін при ішемічно-реперфузійному ушкодженні та для запобігання пошкодженню міокарда

Мелатонін впливає на широкий спектр фізіологічних процесів, активуючи мембранні рецептори. Мембранні рецептори мелатоніну в міокарді регулюють чис-

ленні шляхи передачі сигналів виживання, такі як SIRT1 і Hes1 [80, 81]. Мелатонін може впливати на внутрішньоклітинні рівні цГМФ, який бере участь у кардіопротекторних шляхах при ІМ та реперфузійному пошкодженні [82, 83].

У дослідженні S. Ma, Z. Dong (2019) показано сприятливий вплив мелатоніну на злиття мітохондрій, викликане молекулою OPA1 (optic atrophy 1), при ІМ та/або реперфузійному пошкодженні [84]. Встановлено, що мелатонін може зберегти функцію міокарда, зменшувати площу інфаркту та загибель серцевих міоцитів у відповідь на реперфузійний стрес. Мелатонін посилював експресію OPA1, що значною мірою відновило злиття мітохондрій, пригнічене ІМ або реперфузією.

Також визначено, що мелатонін може захищати серцевий м'яз від реперфузійного пошкодження, викликаного перфузією, *ex vivo* в моделі трансплантації серця шляхом активації сигнального шляху JAK2/STAT3 [85].

У деяких клінічних випробуваннях мелатонін використовували для зменшення розміру інфаркту [86, 87]. H. Zhou та співавтори (2018) вивчали, як інфрачервоне пошкодження та некроптоз пов'язані на мікросудинному рівні. Показано, що мелатонін пригнічував процес некроптозу ендотеліальних клітин шляхом інгібування каскаду Ripk3/PGAM5/CypD/mPTP і захисту ендотеліальної системи внаслідок стресу, індукованого інфрачервоним пошкодженням [88].

Мелатонін і АТ

Показано, що антигіпертензивні препарати, які враховують природні ритми та цикли організму, більш ефективні порівняно з традиційним лікуванням підвищеного АТ. Оскільки ренін-ангіотензин-альдостеронова система активна під час сну, антигіпертензивні препарати вночі мають більше переваг і зменшують серцево-судинні ускладнення [89]. Лікування АГ без урахування циркадного ритму менш успішне, тому доцільно розглянути можливість антигіпертензивної хронотерапії. Різні типи гормонів головного мозку, такі як мелатонін, повинні синхронізуватися з біологічним годинником, щоб підтримувати належний АТ. Антиоксидантні та протизапальні властивості мелатоніну роблять цей нейрогормон придатним для захисту від АГ [90]. Вплив мелатоніну на АТ може включати модуляцію оксиду азоту, ангіотензину II й ендотеліну. У дослідженні G. Shao та співавторів (2017) мелатонін зумовлював циркадний захисний вплив при АГ, знижуючи рівні ангіотензину II й ендотеліну і підвищуючи рівні оксиду азоту і eNOS [91].

Згідно з останніми дослідженнями мелатонін, окрім своїх антиоксидантних властивостей, відіграє певну роль в епігенетичній регуляції. Епігенетична модифікація, опосередкована мелатоніном, може запобігти клітинним програмам, які впливають на АГ [92, 93].

Також оцінювали захисну дію мелатоніну на програвану АГ, викликану кортикостероїдами, в період вагітності. Визначено, що мелатонін міг пригнічувати АГ, викликану дексаметазоном, змінюючи компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, захищаючи нефрони та регулюючи рівні гістондеацетилази-1 [93].

Вплив мелатоніну на атеросклеротичну бляшку

Атеросклероз характеризується субендотеліальним накопиченням бляшок в артеріях, що складаються з окис-

нених ліпопротеїдів низької щільності і запальних клітин, таких як макрофаги, Т-лімфоцити та дендритні клітини. Захворювання починається з поступового прогресуючого пошкодження ендотелію, яке викликає ураження судин, що зрештою призводить до розриву бляшки та тромбозу.

Тютюнопаління може викликати як запалення, так і оксидативний стрес, пошкоджуючи функцію ендотелію. Z. Zhao та співавтори (2021) досліджували дію мелатоніну при пошкодженні судин сигаретним димом. Мелатонін пригнічував гіперплазію інтими на моделі пошкодження сонної артерії, а також активізував регуляцію Nrf2, водночас пригнічуючи вісь ROS/NLRP3 [94].

Виявлено, що мелатонін пригнічує модифікацію окиснених ліпопротеїдів низької щільності *in vitro*, що може зумовити зменшення утворення атерогенних бляшок *in vivo*. Мелатонін покращував ліпідний обмін, зменшував вираженість дисфункції ендотелію судин і запалення, а також уповільнював прогресування атеросклерозу у лабораторних тварин, які харчувалися їжею з високим вмістом жиру [95]. Як відомо, ендотеліальна дисфункція пов'язана з холестерином. Тривале введення мелатоніну змінювало вміст жирних кислот у плазмі крові тварин і зменшувало жирову інфільтрацію інтими, викликану годуванням холестериним [96].

Здатність мелатоніну запобігати інфільтрації макрофагів і покращувати стабільність бляшок шляхом активації осі HGF/c-Met вивчали ще в одному дослідженні *in vivo* [97]. Мелатонін підвищував сироватковий рівень інтерлейкіну-10, HGF і c-Met та індукував накопичення клітин гладких м'язів і колагенових волокон в інтимі. Відзначено, що мелатонін значною мірою запобігав інфільтрації макрофагів у бляшку.

Припускають, що деякі серцево-судинні переваги мелатоніну опосередковуються ядерним рецептором RORα. Виявлено, що мелатонін може модифікувати фенотип макрофагів через RORα та впливати на вісь AMPKα-STATs [98, 99].

Мелатонін і серцева аритмія

Показано вплив мелатоніну на реполяризацію за рахунок антиоксидантної дії, тоді як пригнічення аритмії можна пояснити його здатністю покращувати функцію шлуночків [100]. Антиаритмічний ефект мелатоніну можна пояснити його впливом на довжину потенціалу дії [101]. У дослідженні N.J. Prado та співавторів (2019) мелатонін пригнічував фібриляцію шлуночків, викликану гіпокаліємією, запобігав розширенню потенціалу дії, посилював електричну активність шлуночків і коригував неправильний розподіл коннексину-43, який є основним посередником електричного зв'язку [102]. Антиаритмічний ефект мелатоніну виявили у лабораторних тварин із генетичним захворюванням серця [103]. Він впливав як на довжину, так і на амплітуду потенціалів дії: довжина скорочувалася, а амплітуда відновлювалася.

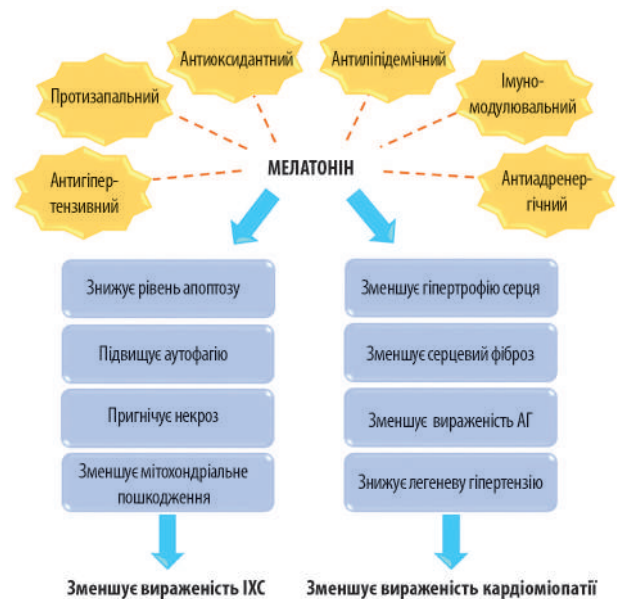
Мелатонін і СН

Мелатонін завдяки своїм антиоксидантним властивостям сприятливо впливає на патогенні процеси, пов'язані з СН, включаючи оксидативний стрес, апоптоз, некроз, некроптоз, фіброз, аутофагію, запалення, патологічне ремоделювання та дисфункцію. Введення мелатоніну нормалізує циркадний ритм АТ, зменшує втрату кардіоміоцитів і покращує функцію лівого шлуночка у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду [104]. Він діє як антиокси-

дант і захищає серцеву тканину від ішемії та реперфузійного пошкодження, спричинених вільними радикалами O₂ та їх побічними продуктами, а також активує багато антиоксидантних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза, модифікує експресію генів для різних захисних ферментів і знижує перекисне окиснення ліпідів [105]. В одному з досліджень показано зниження рівня мелатоніну у пацієнтів, госпіталізованих із застійною СН, і зроблено висновок, що низький рівень мелатоніну збільшує вираженість застійної СН [106].

Також показано, що мелатонін при введенні на ранніх стадіях ІМ уповільнює прогресування СН [107]. Завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та імуномодуляторним властивостям мелатонін захищає серце від ІХС із загибеллю клітин міокарда, а також від постінфарктної серцевої дисфункції та ішемічної СН. АГ та легенева гіпертензія викликають як фіброз серця, так і кардіоміопатію з дисфункцією шлуночків і розвитком СН. Мелатонін усуває ці ефекти та запобігає розвитку СН [108]. Загалом мелатонін є важливою, безпечною та доступною молекулою для лікування СН шляхом покращання захисних механізмів серця, що відновлює функцію міокарда, атрофію м'язів та серцеву кахексію. Корисні ефекти мелатоніну при СН показано на [рисунок](#).

Рисунок Вплив мелатоніну щодо зниження СН



Мелатонін і захист проти септичної кардіоміопатії

У близько 60% пацієнтів із сепсисом відмічають найпоширеніше ускладнення — септичну кардіоміопатію. Ризик смерті пацієнтів літнього віку із септичною кардіоміопатією становить близько 30%, а відсутність ефективної терапії призводить до поганого прогнозу.

J. Zhang та співавтори (2020) досліджували захисну дію мелатоніну на моделі септичної кардіоміопатії *in vivo*. Лікування мелатоніном підвищувало виживання кардіоміоцитів шляхом посилення мітохондріальної активності та зменшення вираженості стресу ендоплазматичного ретикулулу [109]. Згідно з іншим дослідженням мелатонін та поліпептидний гормон іризин зменшували депресивну дію ліпополісахаридів на міокард. Вісь Mst1–JNK ефектив-

но пригнічувалася поєднаним лікуванням мелатоніном та іризином, сприяючи життєздатності міокарда та функції мітохондрій [110]. Нещодавні дослідження показали, що лікування мелатоніном може запобігти прогресуванню серцевої дисфункції та знизити смертність і захворюваність при сепсисі [111]. Встановлено, що мелатонін чинить захисну дію проти серцевої дисфункції [111, 112]. У дослідженні J. Zhong та співавторів (2019) зроблено висновок, що надмірна експресія Ripk3 пов'язана з септичною кардіоміопатією, яку можна пригнічувати мелатоніном шляхом інгібування Ripk3 [113].

Клінічні дослідження вживання мелатоніну при ССЗ

У клінічних випробуваннях мелатонін застосовували в поєднанні з серцево-судинними препаратами для профілактики та лікування ССЗ.

Відповідно до результатів численних клінічних випробувань мелатонін корисний для зниження нічної АГ, якщо застосовується у формі з контрольованим вивільненням, але не ефективний при вживанні у формі зі швидким вивільненням. Для профілактики та усунення симптомів АГ, особливо нічної, може бути використана комбінація антигіпертензивного препарату (наприклад каптоприл, дилтіазем тощо) і мелатоніну, що також може зменшити вироблення кортизолу та відстрочити підвищення його рівня в сироватці крові, тим самим знижуючи ризик ранкових ішемічних атак. Мелатонін призначають у формі контрольованого вивільнення, оскільки мелатонін швидкої дії та з контрольованим вивільненням чинить різний вплив на рівні АТ, кортизолу та настрої пацієнта. Зокрема, мелатонін із контрольованим вивільненням знижує діастолічний і систолічний АТ протягом дня, не зумовлюючи значного впливу на пацієнтів із нормальним АТ, але регулярне вживання мелатоніну в дозі 5 мг знижує АТ в осіб із нормальним АТ [114].

Дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії мелатоніном у пацієнтів із АГ на основі оцінки щоденного моніторингу АТ показало, що після прийому мелатоніну середні добові значення систолічного і діастолічного АТ значно знизилися: з $124,6 \pm 12,1$ до $121,0 \pm 10,2$ мм рт. ст. і з $79,7 \pm 8,8$ до $77,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. відповідно, а середні денні значення — від $128,2 \pm 13,2$ до $122,5 \pm 9,9$ і від $82,3 \pm 9,7$ до $78,5 \pm 7,2$ мм рт. ст. відповідно [115].

В іншому дослідженні мелатонін у дозі 5 мг знижував нічний АТ, але підвищував денний АТ у пацієнтів категорії «non-dipper» із ІХС [116]. Введення мелатоніну перед аортокоронарним шунтуванням збільшувало фракцію викиду, знижувало ЧСС і маркери реперфузійного пошкодження дозозалежним чином (10 проти 20 мг за 5 днів до операції). В іншому дослідженні введення 10 мг мелато-

ніну за 1 міс до аортокоронарного шунтування підвищувало антиоксидантний захист. Подібним чином 12-тижневе лікування мелатоніном у дозі 10 мг позитивно вплинуло на антиоксидантну здатність, контроль глікемії, рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності і АТ у хворих на цукровий діабет та ІХС [117].

Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що прийом мелатоніну в дозі 20 мг протягом 8 тиж зменшує втому, покращує апетит і якість життя пацієнтів із СН і кахексією, а комбінація мелатоніну та амінокислот з розгалуженим ланцюгом підсилює ці ефекти [118].

Проведено дослідження з метою порівняння ефективності монотерапії і комбінованого лікування мелатоніном у пацієнтів літнього віку (середній вік 64 роки) з АГ та ІХС [119]. Результати свідчили про антигіпертензивний ефект монотерапії мелатоніном. Додавання мелатоніну до комбінованої терапії ІХС дало значні антиішемічні та антиангінальні переваги, а також скоригувало оксидантний/антиоксидантний баланс. Тому мелатонін слід розглядати як важливий елемент монотерапії і комбінованої терапії ССЗ.

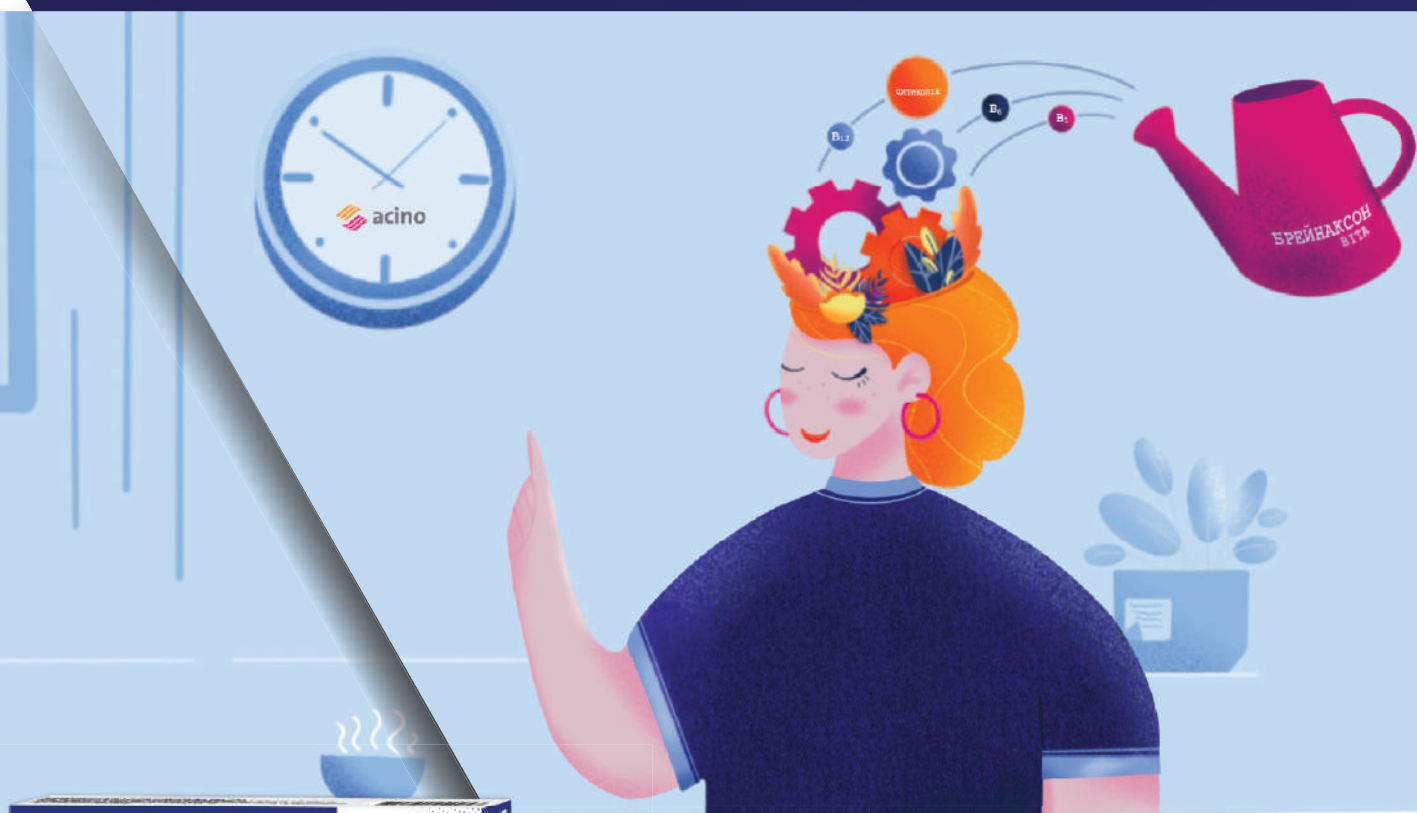
Висновок

Вивчення шишкоподібної залози та впливу мелатоніну на широкий спектр органів і систем організму викликає великий інтерес. Давно відомо, що циркадні ритми впливають на ССС, і сьогодні зрозуміло, що цей зв'язок має терапевтичне значення. Мелатонін є повсюдним компонентом людського раціону, а також широко доступний як дієтична добавка. Хоча багато добавок мелатоніну вживають для нормалізації режиму сну, при зміні часових поясів та безсонні, переваги мелатоніну при інших захворюваннях стають все більш зрозумілими. Мелатонін є антиоксидантом і «гасником» вільних радикалів, але відкриття рецепторів з високою спорідненістю до мелатоніну, які експресуються в багатьох тканинах, розширило можливості досліджень. Незважаючи на те що дослідження ролі мелатоніну при ССЗ почалися лише нещодавно, список літературних джерел з цього питання розширився настільки, що їх важко узагальнити в одній публікації. Майже в усіх дослідженнях повідомляли про позитивний вплив мелатоніну на фізіологію ССС та запобігання пошкодженню міокарда після ІМ, впливу інфрачервоного випромінювання та при сепсисі. Мелатонін також може допомогти знизити рівень АТ і покращувати ритм серця. Оскільки мелатонін є недорогим і нетоксичним засобом при вживанні в розумній кількості, доцільно провести більш масштабні клінічні випробування, щоб оцінити його ефективність при різноманітних ССЗ.



Список використаної літератури — www.umj.com.ua

ВМИКАЙ МОЗОК на повну силу!



БРЕЙНАКСОН ВІТА®

Цитиколін, вітаміни групи В

- Комплекс цитиколіну та вітамінів В₁, В₆, В₁₂¹
- Сприяє покращенню пам'яті, уваги, розумової діяльності¹
- Зручний у вживанні, 1-2 рази на добу¹

 **acino**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки «БРЕЙНАКСОН ВІТА»¹

1 таблетка масою 350 мг (mg) містить: цитиколін 250 мг (mg), ціанокобаламін (Вітамін В₁₂) 2,5 мкг (µg), піридоксину гідрохлорид (Вітамін В₆) 1,7 мг (mg), тіаміну гідрохлорид (Вітамін В₁) 1,4 мг (mg). Рекомендації до споживання: БРЕЙНАКСОН ВІТА® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело поживних речовин – вітамінів В₁, В₆ та цитидин-5-дифосфоліну. Складові БРЕЙНАКСОН ВІТА® сприяють підтримці нормального функціонування нервової системи. Цитиколін легко гідролізується при прийомі внутрішньо, розщеплюючись до холіну та цитидину, які є нормальними складовими організму, забезпечуючи організм джерелом холіну. Це попередник нейромедіатора ацетилхоліну, який підтримує когнітивні функції: пам'ять, концентрацію, увагу, навчання та розумову діяльність. Вітаміни В₁, В₆ та В₁₂ сприяють зниженню втоми та втомляваності, нормальній роботі нервової системи та нормальній психічній діяльності. Застереження до споживання: БРЕЙНАКСОН ВІТА® не рекомендується приймати разом з ліками, що містять центрофеносини; при індивідуальній гіперчутливості до основних складових речовин; вагітним або жінкам, які годують грудьми. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватися як заміна повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не вживати після закінчення строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед вживанням обов'язкова консультація лікаря. Категорія відпуску. Без рецепта. Найменування виробника: Medicofarma S.A., ul. Tarnobrzaska 13, Radom, 26-613, Польща на замовлення Artespharm Sp. z o.o., ul. Soles 81B, lok. A-51, 00-382, Warszawa, Польща. Інформаційний лист щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «БРЕЙНАКСОН ВІТА» затверджений ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки МОЗ України» № 3/28-A-711-21-69551E від 03.06.2021 р.

1. Інформаційний лист щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «БРЕЙНАКСОН ВІТА» затверджений ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки МОЗ України» № 3/28-A-711-21-69551E від 03.06.2021 р.

Цитиколін та вітаміни групи В у підтримці функціонального стану нервової системи

Є.І. Костенко

Редакція журналу «Український медичний часопис»

З початку війни до психологів та психіатрів у системі охорони здоров'я звернулися 650 тис. осіб, повідомив наприкінці жовтня міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко. Але це — лише верхівка айсберга. Так, згідно з попередніми прогнозами Міністерства охорони здоров'я України через вплив війни — прямий чи опосередкований, психологічної підтримки незабаром потребуватимуть 15 млн українців. Тобто майже кожен другий з нас вже опинився чи ще потрапить за ту межу, коли нервова система не справлятиметься зі стресом. До речі, узагальнені світові дані за період 1 січня 1945–31 травня 2022 р. також свідчать, що поширеність депресії, тривоги та посттравматичного стресу в популяціях, які переживають подібні потрясіння, становить 28,9; 30,7 та 23,5% відповідно. А. Курапов та співавтори [1] вже дійшли тривожних висновків: наразі 97,8% українців повідомляють про погіршення психічного здоров'я. Так, часи не обирають, але існує спосіб підтримати функціональний стан нервової системи, зокрема за допомогою вітамінів групи В та біологічно активної речовини цитиколіну у складі комплексу Брейнаксон Віта® (фармацевтична компанія Acino).

Вступ

«Чи вистоїмо? Чи впораємося?», — подібними запитаннями сьогодні переймається чи не кожен українець. Одне з побоювань: стрес, пов'язаний із війною, відкрив більшості з нас деяку неочікувану правду про себе. Наприклад, наскільки безглуздими, недолугими чи скаженими та жорстокими ми можемо бути у критичних ситуаціях. Так, війна виявляє у людині найгірше та найкраще. У той самий час наші когнітивні, емоційні та поведінкові реакції продукуються та контролюються головним мозком, отже, адекватна робота нервової системи та нормальна психічна діяльність — запорука зменшення шкоди, якої задають стресогенні фактори. Так, якщо травми (фізичні та моральні) наздоганяли людей у пригніченому стані (ангедонія), їх наслідки були гіршими [2]. Але якщо негаразди зустрічали із переважанням надії над страхом, результати для здоров'я були кращими [3].

Дослідження також показали, що 10–77,3% осіб можуть відчути позитивні психологічні зміни або так званий посттравматичний ріст (ПТР). ПТР можна визначити як покращання, які людина відзначає в собі, інших і світі внаслідок боротьби з життєвими негараздами (наприклад смерть, бойові дії, катастрофи, небезпечні для життя хвороби). Їх відмічають у 5 сферах: міжособистісні відносини, духовне життя, цінунання життя, відкриття нових можливостей і зростання «життєвої сили». ПТР, однак, може співіснувати із симптомами посттравматичного стресового розладу [4]. У цьому аспекті важливо, що можливість пережити «стрес без дистресу» безпосередньо залежить від функціонального стану нервової системи. Варто також зазначити, що непохитний спокій не обов'язково є реакцією на потрясіння здорової людини. Є спостереження, що більш мляво та байдуже на сповіщення повітряної тривоги реагують якраз пацієнти з тривогою та депресією, а не здорові люди [5].

Щоб забезпечувати функціонально напружену роботу психіки та в цілому нервової системи під час криз, адекватне постачання нутрієнтів є абсолютно необхідним.

Швидковідновлювальний компонент клітинних мембран

Які компоненти нервових клітин потребують оновлення частіше за інші? Одними із таких складових, конкретно клітинних мембран, що мають дуже високу швидкість метаболізму із безперервним синтезом для забезпечення належного функціонування клітин, є фосфоліпіди. Фосфатидилхолін є природним внутрішньоклітинним попередником фосфоліпідів, а ідентичною йому за хімічною структурою речовиною є цитиколін (таку назву має фармацевтична субстанція, хімічно це цитидин-5'-дифосфохолін — ЦДФ-холін) [6]. Натрієва сіль цитиколіну представлена в одних країнах як лікарський засіб, в інших — як дієтична добавка.

ЦДФ-холіновий цикл інтегрований у більшу метаболічну мережу, тому його переривання може впливати на розподіл пов'язаних з ліпідами метаболітів у кількох інших шляхах. Введений в організм, ЦДФ-холін є екзогенним джерелом холіну і цитидину. При цьому холін бере участь у кількох нейрохімічних процесах, є попередником ацетилхоліну та важливим компонентом різних мембранних фосфоліпідів. Цитидин після перетворення в уридин використовується для синтезу ДНК і РНК, а також компонентів клітинних мембран. **Вони забезпечують функціонування мембранних іонообмінних насосів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів.** Завдяки стабілізуючій дії на мембрани метаболіти цитиколіну виявляють протинабрякові властивості.

ЦДФ-холін *in vivo* продемонстрував сприятливий вплив за допомогою низки моделей пошкодження центральної нервової системи та патологічних станів головного мозку. Свою дію він реалізує, посилюючи синтез фосфатидилхоліну та сфінгомієліну, водночас пригнічуючи активацію фосфоліпаз A₁, A₂, C та D (модуляція запальних процесів). Зокрема, ослабленням активації фосфоліпази A₂ пояснюється пригнічення метаболізму арахідонової кислоти та перекисного окиснення ліпідів [7].

Позитивні результати доклінічних досліджень на моделі нейродегенеративних захворювань спонукали до клінічних випробувань цитиколіну для лікування захворювань головного мозку людини із досягненням багатообіцяючих результатів [8].

Чи доведено, що екзогенно введений ЦДФ-холін потрапляє та використовується мозком?

Цитиколін, введений як перорально, так і внутрішньовенно, перетворюється на два основних циркулюючих метаболіти, цитидин і холін. За першого шляху введення пікові концентрації обох у плазмі крові досягаються через 4 та 6 год відповідно, за другого — після закінчення інфузії, залишаючись суттєво підвищеними протягом 6 год. Дослідження з радіоактивними мітками свідчать, що цитиколін після введення швидко дифундує в тканини (печінку, головний мозок, нирки тощо) і активно ними використовується. Зокрема, поглинання радіоактивності головним мозком поступово підвищується протягом перших 10 год після введення і досягнуті рівні залишаються незмінними протягом 48 год [9].

В іншому дослідженні аналізували включення в різні церебральні фосфоліпідні фракції міченого (метил ¹⁴C) цитиколіну після перорального введення [10]. Виявлено, що 62,8% радіоактивності головного мозку припадало на фосфоліпіди, зокрема фосфатидилхолін і сфінгомієлін. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими J. Aguilar та співавторами (1983) [11], які показали, що радіоактивність міченого цитиколіну зосереджена в цитоплазматичних та мітохондріальних мембранах головного мозку. Узагальнюючи, можна стверджувати, що цитиколін швидко поширюється структурами головного мозку зі швидким включенням холіну у структурні фосфоліпіди, а цитозину — у цитидинові нуклеотиди і нуклеїнові кислоти. Таким чином, **цитиколін досягає головного мозку й активно вбудовується в цитоплазматичні та мітохондріальні клітинні мембрани** [6].

В експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що цитиколін сприяє регенерації нейронів, може підвищувати рівень нейромедіаторів і позитивно впливає на когнітивні функції. Крім того, він може бути доданий у схеми терапії депресивних та тривожних розладів [12].

Численні клінічні дослідження свідчать, що пацієнти, які отримали черепно-мозкову травму (ЧМТ), особливо з початковим балом 5–7 за шкалою коми Глазго, отримують користь від додавання цитиколіну до терапевтичних схем, оскільки він сприяє зменшенню набряку, відновленню свідомості і зменшенню неврологічних розладів. Це зумовлює **коротше перебування в лікарні та покращання якості життя із вищим ступенем незалежності від сторонньої допомоги**. Ці ефекти можна пояснити фармакодинамікою біологічно активної речовини та її плейотропною дією на механізми, що беруть участь у розвитку наслідків ЧМТ. Стосовно COBRIT — подвійного сліпого рандомізованого дослідження цитиколіну — найбільшого за кількістю учасників із вищезазначеним показанням, у процитованому огляді дано вичерпні пояснення: кількість учасників була замалою, за своїми характеристиками вони були дуже різномірними, незважаючи на функціональний стан, отримували цитиколін у пероральній формі та дуже погано дотримувалися режиму прийому (комплаєнтність лише 44,4%). За таких умов не дивно,

що у проведеному незалежною інституцією США дослідженні ефективність цитиколіну не була статистично значущою. Опублікований незабаром після суперечливих результатів COBRIT метааналіз, проте, підтвердив раніше отримані висновки щодо значного підвищення ступеня незалежності (відношення шансів 1,815; 95% довірчий інтервал 1,302–2,530) та інших параметрів [13]. Опубліковані в останні роки нові дослідження виявили значний ефект цитиколіну у відновленні пацієнтів із тяжкими травмами головного та спинного мозку [12].

Зокрема, автори подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження у пацієнтів із дифузним аксональним пошкодженням та тяжкою ЧМТ дійшли висновку, що цитиколін є ефективним нейропротекторним засобом і може знижувати рівень продуктів перекисного окиснення [14, 15]. В іншому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні отримані дані про захисну дію цитиколіну проти запального пошкодження та кальцифікації судин у пацієнтів із тяжкою ЧМТ [16]. Новий, ще не опублікований, метааналіз, який зареєстровано з кодом CRD42021238998 на платформі PROSPERO, може бути корисним для планування подальших досліджень цитиколіну, зокрема у вищому дозуванні (www.crd.york.ac.uk).

Враховуючи плейотропну дію цитиколіну, що включає активацію нейронального метаболізму, стабілізацію нейрональних мембран та їх функції, а також нормалізацію нейротрансмісії, його також застосовують у **лікуванні ішемічного та геморагічного інсульту**. В останні роки опубліковані клінічні дослідження застосування цитиколіну в лікуванні гострого інсульту в різних країнах. У деяких випадках ефективність засобу оцінювали при поєднанні з іншими нейропротекторами. Зібрано достатньо доказів, що пацієнти з гострим інсультом або постінсультним станом можуть отримати користь від лікування цитиколіном, досягнувши кращого функціонального та неврологічного відновлення. Це визнають різні автори, у тому числі на основі метааналізів, і деякі регулятори, зокрема Іспанії та Шотландії [6]. Також показано, що цитиколін є багатообіцяючим засобом для зменшення вираженості нейропатичного болю та прискорення регенерації нервів.

Цитиколін також **ефективний при когнітивних розладах**, особливо легких та пов'язаних із судинними порушеннями, а також при хворобі Паркінсона. Цитиколін майже в усіх дослідженнях виявився ефективним з точки зору його впливу на когнітивні функції [17]. У хворих з деменцією різного генезу він гальмував прогресування захворювання в період спостереження та покращував їх повсякденну діяльність. Він також виявився корисним для поліпшення результатів, отриманих у тестах, які оцінюють пам'ять та інші когнітивні функції у здорових людей.

Чи слід побоюватися побічних ефектів?

Як показали токсикологічні дослідження, цитиколін є безпечним, не виявляє значного системного холінергічного ефекту та добре переноситься. Про це свідчать періодичні звіти про безпеку (Periodic Safety Reports), що регулярно готують після його комерціалізації в 1970-х роках. У Кокранівському огляді оцінки впливу цитиколіну на осіб похилого віку з поведінковими та когнітивними розладами продемонстровано нижчу частоту побічних ефектів, пов'язаних із цитиколіном, порівняно з плацебо [18].

Психічне навантаження і потреба в кисні та поживних речовинах

Тривала та інтенсивна розумова діяльність призводить до помітного зниження рівня циркулюючої глюкози та кисню [19–21]. Природно, що це значною мірою стосується періодів психічного перевантаження (стресу). Головний мозок людини взагалі споживає відносно багато енергії (20% загального обсягу від розщеплення глюкози), тоді як в інших ссавців (не приматів) — лише 2–8%. Також на потреби головного мозку витрачається п'ята частина кисню, що потрапляє в організм.

Належне функціонування системи вироблення енергії неможливе без адекватного надходження вітамінів групи В [22]. Дефіцит будь-якого з них буде обмежувати швидкість вироблення енергії з потенційно серйозними наслідками для здоров'я. Поряд з вітамінами інших груп, вони є незамінними поживними речовинами, що не можуть синтезуватися безпосередньо в організмі.

Вітамін В₁ (тіамін) бере участь у величезній кількості енерговитратних функцій у всіх тканинах, у тому числі в периферичній та центральній нервовій системі [23]. Він є коenzимом ряду ферментів, що регулюють вуглеводний і білковий обмін, необхідний для нормального функціонування нервової системи, травного тракту, серцевої діяльності та ендокринних залоз. Головний мозок особливо чутливий до дефіциту тіаміну через високі енергетичні потреби. Особливо схильні до розвитку гіповітамінозу В₁ особи з недостатнім харчуванням, зловживанням алкоголем, що перебувають на діалізі. Дефіцит тіаміну порушує нейротрансмісію в центральних та периферичних холінергічних нейронах, призводить до порушення когнітивних та моторних функцій.

Вітамін В₆ (піридоксин) за рахунок своїх метаболічно активних форм діє як кофактор ферментів, які беруть участь у метаболізмі амінокислот, глікогенолізі та глюко-неогенезі, синтезі гему та утворенні ніацину з триптофану, а також у ліпідному обміні та дії гормонів [23]. Піридоксальфосфат є кофактором для глікогенфосфорилази, яка вивільняє глюкозо-1-фосфат з глікогену та забезпечує додаткову глюкозу, коли це необхідно, наприклад, під час тренування чи нервового перевантаження [24].

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) — загальний термін для групи сполук, відомих як кориноїди (corrinooids), що виявляють аналогічну біологічну активність. Ціанокобаламін активізує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь у синтезі холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, креатину, підвищує здатність тканин до регенерації за рахунок участі в синтезі нуклеїнових кислот та білків. Він стимулює функцію кісткового мозку, що необхідно для нормально-го еритропоезу. Ціанокобаламін сприяє нормалізації порушених функцій печінки та нервової системи, активізує систему згортання крові. В організмі людини синтезується мікрофлорою кишечника, що не забезпечує потребу організму у вітаміні, і додатково його кількість організм одержує з продуктами харчування.

Позитивний вплив раціонального харчування на функціональну здатність головного мозку добре відомий [25]. Загрози для ментального здоров'я українців, що виникають внаслідок подвійного удару — нещодавньої пандемії COVID-19 та війни, вважаються дуже інтенсивними [26]. Вже зроблено деякі спостереження та проведено паралелі між ситуацією в Україні та іншими військовими конфліктами щодо різних груп ризику, наприклад військовослужбовців [27–29], зокрема операторів дронів [30] та жінок [31], а також ді-

тей [32], біженців [33], внутрішньо переміщених осіб [34, 35], зниклих безвісти [36], подружжя ветеранів бойових дій [37] тощо. Змодельовані навіть ситуації із застосуванням на території нашої країни термобаричної [38], ядерної та хімічної зброї та її наслідків щодо ментального здоров'я [39]. Ймовірно, психологічні наслідки перебування в зоні бойових дій можна буде прослідкувати навіть через покоління, подібно до наслідків Другої світової війни [40].

Висновок

Здається банальним, але до всіх сценаріїв потрібно готуватися, у тому числі дбаючи про здоров'я. Наскільки згубними та, можливо, у той самий час позитивними у вигляді ПТР будуть наслідки минулих та майбутніх стресів — залежить від функціонального стану нервової системи. Забезпечити «посилене живлення» головного мозку у вигляді комплексу вітамінів групи В та біологічно активної речовини цитиколіну в цей час можна запропонувати за допомогою Брейнаксон Віта®.



UA-BRAV-PUB-112022-009

Список використаної літератури

1. Kurapov A., Pavlenko V., Drozdov A. et al. (2022) Toward an understanding of the Russian — Ukrainian war impact on university students and personnel. *J. Loss Trauma*.
2. Acheson D.T., Vinograd M., Nievergelt C.M. et al. (2022) Prospective examination of pre-trauma anhedonia as a risk factor for post-traumatic stress symptoms. *Eur. J. Psychotraumatol.*, 13(1): 2015949.
3. Marciano H., Eshel Y., Kimhi S., Adini B. (2022) Hope and Fear of Threats as Predictors of Coping with Two Major Adversities, the COVID-19 Pandemic and an Armed Conflict. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(3): 1123.
4. Kalaitzaki A.E., Tamiolaki A. (2022) Russia — Ukraine War: Jeopardizing the mental health gains already been obtained globally. *Asian J. Psychiatr.*, 78: 103285.
5. Lapid Pickman L., Gelkopf M., Greene T. (2021) Emotional reactivity to war stressors: An experience sampling study in people with and without different psychiatric diagnoses. *Stress Health*, 37(1): 127–139.
6. Secades J.J. (2016) Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev. Neurol.*, 63(S03): S1–S73.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. (2002) Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.*, 80: 12–23.
8. Agarwal S., Patel B.M. (2017) Is aura around citicoline fading? A systemic review. *Indian J. Pharmacol.*, 49(1): 4–9.
9. Galletti P., De Rosa M., Nappi M.A. et al. (1985) Transport and metabolism of double-labelled CDP-choline in mammalian tissues. *Biochem. Pharmacol.*, 34: 4121–4130.
10. Agut J., Font E., Sacristán A., Ortiz J.A. (1983) Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of 14C methyl CDP-choline. *Arzneimittelforschung*, 33: 1048–1050.
11. Aguilar J., Giménez R., Bachs O. et al. (1983) Cerebral subcellular distribution of CDP-choline and/or its metabolites after oral administration of methyl-14C CDP-choline. *Arzneimittelforschung*, 33: 1051–1053.
12. Secades J.J. (2021) Role of Citicoline in the Management of Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(5): 410.
13. Secades J.J. (2014) Citicoline for the treatment of head injury: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J. Trauma Treat*, 4: 227.
14. Salehpour F., Shokouhi G., Shakeri M. et al. (2013) Neuroprotective effects of citicoline in diffuse axonal injuries. *Adv. Biosci. Clin. Med.*, 1: 12–15.
15. Salehpour F., Aghazade J., Mirzaee F., Mahdikhah A. (2015) Citicoline in patients with traumatic brain injuries. *EC Neurol.*, 2: 87–93.
16. Shokouhi G., Haghjoo A.G., Sattarnezhad N. et al. (2014) Effects of citicoline on level of consciousness, serum level of fetuin-A and matrix Gla-protein (MGP) in trauma patients with diffuse axonal injury (DAI) and GCS ≤8. *Ulus Travma Acil. Cerrahi. Derg.*, 20: 410–416.

17. Jasielski P., Piędel F., Piwek M. et al. (2020) Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(10): 3113.
18. Fioravanti M., Yanagi M. (2005) Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD000269.
19. Scholey A.B., Harper S., Kennedy D.O. (2001) Cognitive demand and blood glucose. *Physiol. Behav.*, 73: 585–592.
20. Fairclough S.H., Houston K. (2004) A metabolic measure of mental effort. *Biol. Psychol.*, 66: 177–190.
21. Scholey A.B., Benson S., Sela-Venter S. et al. (2019) Oxygen Administration and Acute Human Cognitive Enhancement: Higher Cognitive Demand Leads to a More Rapid Decay of Transient Hyperoxia. *J. Cogn. Enhanc.*, 71: 1–6.
22. Tardy A.L., Pouteau E., Marquez D. et al. (2020) Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1): 228. doi: 10.3390/nu12010228.
23. Jankowska-Kulawy A., Klimaszewska-Lata J., Gul-Hinc S. et al. (2022) Metabolic and Cellular Compartments of Acetyl-CoA in the Healthy and Diseased Brain. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(17): 10073.
24. Wang P., Chen M., Yang Z. et al. (2018) Activation of pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate improves survival and neurologic outcomes after cardiac arrest in rats. *Shock*, 49: 704–711.
25. Vauzour D., Camprubi-Robles M., Miquel-Kergoat S. et al. (2017) Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res. Rev.*, 35: 222–240.
26. Kalaitzaki A.E., Tamiolaki A. (2022) Russia-Ukraine War: Jeopardizing the mental health gains already been obtained globally. *Asian J. Psychiatr.*, 78: 103285.
27. Haydabrus A., Santana-Santana M., Lazarenko Y., Giménez-Llort L. (2022) Current War in Ukraine: Lessons from the Impact of War on Combatants' Mental Health during the Last Decade. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(17): 10536.
28. Pinchuk I.Y., Boltonosov S.V., Atamanchuk N.V. et al. (2020) Study of suicide behavior in joint force operation veterans in eastern Ukraine and in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.*, 25: 230–248.
29. Otero M.C., Rau H.K., Shofer J.B. et al. (2022) Self-perceived irritability among OEF/OIF/OND veterans with a history of deployment-related mTBI: Associations with prospective memory and quality of life. *Clin. Neuropsychol.*, 36(6): 1384–1404.
30. Saini R.K., Raju M.S., Chail A. (2021) Cry in the sky: Psychological impact on drone operators. *Ind. Psychiatry J.*, 30(Suppl. 1): S15–S19.
31. Adams R.E., Hu Y., Figley C.R. et al. (2021) Risk and protective factors associated with mental health among female military veterans: results from the veterans' health study. *BMC Womens Health*, 21(1): 55.
32. Awuah W.A., Ng J.C., Mehta A. et al. (2022) Vulnerable in silence: Paediatric health in the Ukrainian crisis. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 82: 104369.
33. Opaas M., Wentzel-Larsen T., Varvin S. (2022) Predictors of the 10 year course of mental health and quality of life for trauma-affected refugees after psychological treatment. *Eur. J. Psychotraumatol.*, 13(1): 2068910. doi: 10.1080/20008198.2022.2068910.
34. Salihu D., Wong E.M.L., Kwan R.Y.C. et al. (2022) Anxiety, depression and stress among internally displaced persons and host community in an armed conflict region: A comparative study. *Psychiatry Res.*, 315: 114700.
35. Roberts B., Makhshvili N., Javakhshvili J. et al. (2019) Mental health care utilisation among internally displaced persons in Ukraine: results from a nation-wide survey. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.*, 28(1): 100–111.
36. Comtesse H., Lechner-Meichsner F., Haneveld J. et al. (2022) Prolonged grief in refugees living in Germany confronted with ambiguous or confirmed loss. *Anxiety Stress Coping.*, 35(3): 259–269.
37. Toomey R., Alpern R.E., Reda D.J. et al. (2021) A cohort study of neuropsychological functioning in spouses of U.S. Gulf War veterans. *Life Sci.*, 284: 119894.
38. Zhang J.K., Botterbush K.S., Bagdady K. et al. (2022) Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.*, S1878–8750(22)01183-4.
39. Chai P.R., Berlyand Y., Goralnick E. et al. (2022) Wartime toxicology: the spectre of chemical and radiological warfare in Ukraine. *Toxicol. Commun.*, 6(1): 52–58.
40. Lamparter U., Holstein C., Nickel S., Wendell A. (2021) «Und sie dreht sich um und sieht das voll...» Psychische Folgen bei Kindern von Überlebenden des «Hamburger Feuersturms» (1943) in einer systematischen Evaluation/«And she turns around and sees it fully...» Psychological consequences in children of survivors of the «Hamburg Firestorm» (1943) in a systematic evaluation. *Z. Psychosom. Med. Psychother.*, 67(4): 468–485.



Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля

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

Анотація. У лекції дається визначення бойових пошкоджень черепа і головного мозку. Наведена частота поранень черепа і головного мозку (м'яких тканин, проникаючих, непроникаючих поєднаних, множинних травм, ізольованих і комбінованих, мінно-вибухових, вогнепальних), дана класифікація черепно-мозкової травми. Представлена клінічна картина і діагностика струсу, забою, стискання головного мозку, дифузного аксонального пошкодження. Показано особливості патогенезу бойових черепно-мозкових травм. Зазначено центральні патогенетичні механізми: порушення регуляторної функції центральної нервової системи, гіпоксемія, ендотоксикоз різного генезу. Описано клініку та діагностику бойових травм черепа і головного мозку. Зазначено діагностичні критерії, велику увагу приділено соматичному та неврологічному огляду, визначенню тяжкості стану пораненого, активному пошуку всіх пошкоджень, особливо «прихованих» травм без чіткої маніфестації. Визначено черговість обстеження травмованих. Вказано, що основним індикатором тяжкості черепно-мозкової травми та критерієм прогнозу є ступінь пригнічення свідомості (за шкалою коми Глазго), стан вітальних функцій. Наведено принципи медичної допомоги при пораненнях черепа і головного мозку в умовах сучасних бойових дій. Детально представлено заходи медичної допомоги на всіх рівнях, хірургічна тактика при вогнепальних пораненнях черепа і головного мозку.

Ключові слова: бойова травма, черепно-мозкова травма, клініка, діагностика, поетапне надання медичної допомоги.

Вступ

Травма взагалі і нейротравма зокрема мають технологічне й антропологічне походження. Її слід розглядати як складну мультидисциплінарну проблему на стику медицини і соціології, яка має важливе загальнодержавне значення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, травми як причина смерті займають 3-тє місце, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням. Проте у дітей і осіб молодого віку показник травматизму займає 1-ше місце. Смерть при травмах у 50% випадків настає в результаті поранення головного мозку (ГМ) [1, 2]. До нейротравми належать травматичні пошкодження головного і спинного мозку, структур периферичної нервової системи.

У мирний час найчастіше відмічають дорожньо-транспортні, виробничі, побутові, рідше — спортивні травми. Значна частка нейротравми — в зоні воєнних дій. Свого часу М.І. Пирогов назвав війну травматичною епідемією. У сучасній війні причинами травм є осколки мін, завали від падіння авіабомб і пошкоджених будівель [3].

Ще Гіппократ звернув увагу на травму голови у своєму трактаті «Про рани голови». У 1561 р. французький хірург Амбруаз Паре опублікував трактат, в якому виклав конкретні рекомендації щодо методів лікування травм голови. Лише у XVIII ст. при оцінці тяжкості та прогнозу при травмах голови хірурги почали надавати значення не тільки локальним ураженням черепа, але й проявам мозкової патології. М.І. Пирогов з цього приводу писав, що при травматичному пошкодженні черепа без будь-яких мозкових проявів ніколи не можна знати напевно, чи немає забиття мозку. У 1930–1940 рр. термін «черепна травма» був замінений на «черепно-мозкова травма» (ЧМТ) [4, 5].

ЧМТ відносять до найпоширеніших видів травматичної хвороби, щороку її реєструють у 2–4 на 1000 осіб, а, за дани-

ми Всесвітньої організації охорони здоров'я, цей показник зростає в середньому на 2%. У загальній структурі травматизму ураження центральної нервової системи становлять до 30–40%, а серед причин інвалідності — 25–30% [6].

У біохімічних деструктивних процесах на тканинах черепа і мозку при ЧМТ провідну роль відіграє ударна хвиля, яка поширюється від місця удару з гострими перепадами тиску в місця удару й протиудару та супроводжується деформацією і можливими переломами черепа, гідродинамічним ефектом, який зумовлений дислокацією цереброспінальної рідини і крові. Під час травми можуть виникати зміщення, ротація півкуль ГМ відносно більш фіксованого стовбура ГМ і зв'язані з цим натягнення та розриви нейрональних зв'язків між гіпоталамусом і гіпофізом [7, 8].

ЧМТ залежно від її механізму та тяжкості призводить до різних за ступенем і поширеністю первинних структурно-функціональних уражень ГМ на молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному й органному рівнях з розладами центральної регуляції всіх систем організму, включаючи дихальну і серцево-судинну. У відповідь на ураження ГМ виникають зміни центральної гемодинаміки, порушення мозкового кровообігу, ліквороциркуляції, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової функції, порушення тканинних мембран і гематоенцефалічного бар'єра. При цьому в мозковій речовині розвиваються набряк і набухання, дислокації мозкових структур, защемлення в ділянці намету мозочку або великого потиличного отвору [4].

Для вивчення питання патогенезу ЧМТ і найбільш адекватного вирішення тактики надання невідкладної допомоги конкретному постраждалому потрібно мати точні анамnestичні дані та результати детального полідисциплінарного клінічного обстеження, включаючи сучасні методи нейровізуалізації (комп'ютерна томографія — КТ, магнітно-резонансна томографія — МРТ).

Особливості воєнних пошкоджень черепа і ГМ

Бойові пошкодження черепа і ГМ — сукупність травм і поранень, які виникають у постраждалих під час бойових дій. У сучасних воєнних конфліктах санітарні втрати нейрохірургічного профілю розподіляються наступним чином: пошкодження м'яких тканин голови — 50%, проникаючі поранення черепа — 28%, непроникаючі поранення — 17%. Збільшується питома вага мінно-вибухових пошкоджень, яка досягає 70% бойових травм. Поєднані пошкодження відмічають у близько 30%, множинні — в 7% постраждалих [3, 9, 10].

Під час проведення антитерористичної операції на сході України частота травми голови становила 37,5%, з них вогнепальні і вибухові поранення — 7,9%, закриті ЧМТ — 12,7%. У війні, що триває в Україні сьогодні, статистичні дані щодо цього показника ще не відомі [3, 10].

Класифікація бойових травм черепа і ГМ

За характером травмування тканин і ризиком інфікування травми черепа і ГМ поділяють на закриті та відкриті. При закритій ЧМТ збережені м'які тканини голови або наявні тільки шкірні рани при збереженні апоневрозу черепа. Якщо разом зі шкірою уражений і апоневроз, ЧМТ вважають відкритою. До цієї категорії також відносять перелом основи черепа [2, 8]. Відкриті травми черепа і ГМ, у свою чергу, диференціюють на непроникаючі і проникаючі. Відкриті непроникаючі травми характеризуються неуразеженою твердою мозковою оболонкою, що достатньо захищає підболоноквий простір і мозок від інфікування. При відкритій проникаючій травмі черепа тверда мозкова оболонка пошкоджена, і таким чином виникає можливість потрапляння інфекції та розвитку менінгіту або менінгоенцефаліту. До відкритої проникаючої травми черепа належать також перелом основи черепа, який, як правило, супроводжується розривом твердої мозкової оболонки і нерідко кровотечею і ліквореєю в носоглотку або барабанну порожнину, а звідти — у зовнішній слуховий прохід (кровотечею або ліквореєю з носа і вух).

Вогнепальні поранення поділяють на кульові, осколкові, спричинені стрілоподібними елементами, кульками. Залежно від характеру ранового каналу поранення бувають дотичними, сліпими, наскрізними, рикошетними. За напрямком та довжиною ранового каналу визначають прості, радіальні, сегментарні, діаметральні пошкодження. За локалізацією ураження ГМ виділяють поранення лобної, скроневої, тім'яної, потиличної ділянок. Парабазальні пошкодження поділяють на фронтобазальні, латеробазальні, окципітобазальні та їх поєднання. Розрізняють лінійний, стиснутий, відламковий, дірчастий, роздроблений характер перелому черепа. Враховують локалізацію перелому черепа, а також його відношення до основи черепа та склепіння.

Виділяють такі клінічні форми ураження ГМ: струс ГМ, забій ГМ легкого, середнього та важкого ступеня, дифузне аксональне ураження, стискання ГМ. За ступенем тяжкості: струс і забій мозку легкого ступеня вважають легкою ЧМТ, забій мозку середнього ступеня — травмою середньої тяжкості, забій мозку важкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження та стискання мозку — тяжкою ЧМТ.

У перебігу ЧМТ виділяють 3 основні періоди: гострий, проміжний та віддалений. Виокремлюють також гострий (2–10 тиж), проміжний (2–6 міс) та віддалений перебіг при клінічному одужанні (до 2 років), при прогредієнтному перебігу — безкінечний.

У процесі стабілізації патологічного процесу можливі різні ускладнення, в тому числі травматична епілепсія, порушення в руховій сфері, емоційні розлади, зміни у вищій психічній сфері.

Залежно від кількості вогнищ ураження, локалізації та природи пошкоджень вогнепальні та невогнепальні травми поділяють на ізольовані, множинні, поєднані, комбіновані.

Особливості патогенезу бойової ЧМТ

При пораненні навіть м'яких тканин можуть виникати струс, забій ГМ внаслідок передачі кінетичної енергії пошкоджувальним снарядом. Особливість структури мозкової речовини передбачає обширну та віддалену від ранового каналу зону вторинних пошкоджень та молекулярного струсу. Вогнепальні поранення черепа і ГМ викликають ряд патогенетичних процесів ГМ: охоронне і позамежове гальмування; контузійні прояви; руйнування у формі некрозу, кровотечі; циркуляторні розлади; набряк, набухання мозку; порушення центральної регуляції органів і систем тощо.

При парабазальних пораненнях, окрім тяжких уражень медіобазальних структур ГМ, є загроза інфікування через сполучення з повітровмісними структурами.

При поєднаній ЧМТ виникає характерний синдром взаємного обтяження, для якого при розмаїтті різнопланових патогенетичних механізмів центральними ланками є порушення регуляторної функції центральної нервової системи, гіпоксемія, ендотоксикоз різного генезу.

Клінічна картина бойових травм черепа і ГМ

Клінічні прояви пошкоджень ГМ характеризуються поєднанням таких симптомів: втрата свідомості, амнезія, нудота з блюванням, а також загальнономозковою та вогнищевою неврологічною симптоматикою та менінгеальними симптомами.

Струс ГМ становить близько 80% закритих ЧМТ. Характерна втрата свідомості від декількох секунд до декількох хвилин, можливе блювання. Після відновлення свідомості може розвинути ретро- або антеградна амнезія протягом короткого періоду. Типовими є скарги на головний біль, запаморочення, шум у вухах, загальну слабкість, виявляють вегетативні порушення, астенію, інколи — психічні розлади. У неврологічному статусі — дрібнорозмашистий ністагм, порушення конвергенції, негруба анізорефлексія, легкі оболонкові симптоми. Симптоматика минає протягом 3–7 днів.

Забій (контузія) ГМ характеризується наявністю локалізованого макроскопічного значимого пошкодження речовини ГМ. Відмічається у 10–15% постраждалих з ЧМТ. Для цієї форми, окрім тривалої втрати свідомості, більш виражених та тривалих загальнономозкових симптомів, визначальними є вогнищеві симптоми ураження нервової системи.

Забій легкого ступеня виявляється більш тривалою (декілька хвилин), ніж при струсі, втратою свідомості. Вогнищеві симптоми обмежуються звичайними рефлекторними асиметріями. Можуть відмічатися ретро- й антеградна амнезія. Життєво важливі функції — без видимих порушень. У неврологічному статусі — клонічний ністагм, легка анізокорія, менінгізм, які регресують через 2–3 тиж. Можливі перелом кісток черепа, субарахноїдальні крововиливи. На КТ — картина, схожа на набряк ГМ. Ці зміни виявляють вже в перші години після травми. Можливі вегетативні зміни, брадикардія. Патоморфологічна картина вказує на ділянки локального набряку ГМ, точкові крововиливи, розриви пільних судин.



Забій ГМ середньої тяжкості реєструють у 8–10% постраждалих з ЧМТ. Контузії мозку середньої тяжкості зумовлюють виражені вогнищеві симптоми, пошкодження нервової системи (геміпарез або геміплегія, можливі монопарези, афазія, порушення зору і слуху, гіперестезія). Головний біль виражений, відмічають багаторазове блювання, психічні порушення, менінгеальні симптоми. Можуть виникати перехідні порушення життєво важливих функцій, брадикардія (40–50 уд./хв), підвищений артеріальний тиск (до 180/120 мм рт.ст.), тахіпное (до 30/хв). Нерідко виявляють стовбурові симптоми, опорно-рухові порушення, зіничні (анізокорія) розлади. Нерідко відмічають переломи кісток склепіння або основи черепа, а також значні субарахноїдальні крововиливи. На КТ виявляють вогнищеві зміни, вогнища зниженої щільності, набряк. Ділянки травматичного пошкодження ГМ у гострий період можуть не візуалізуватися.

Забій мозку тяжкого ступеня відмічають у 5–8% постраждалих з ЧМТ (у мирний час). Характеризується продовженою втратою свідомості (від годин до декількох тижнів), порушенням життєво важливих функцій: брадикардія, аритмія, артеріальна гіпертензія, порушення частоти й ритму дихання, гіпертермія. Нерідко домінують первинно-стовбурові неврологічні симптоми, порушення ковтання, анізокорія, двобічний мідріаз або міоз, дивергенція очей по горизонталі або вертикалі, змінний м'язовий тонус, децеребраційна ригідність, пригнічення сухожильних рефлексів або асиметрична ірирація, поява двобічних патологічних стопних рефлексів. Проте можуть виявлятися парези, паралічі кінцівок, підкіркові рефлексивні порушення функції окремих черепно-мозкових нервів. Інколи відмічають судомні напади. На КТ — часто вогнищеві зміни у вигляді зони неоднорідної підвищеної щільності. Картина на КТ у динаміці змінюється. Велике значення має локалізація вогнища забою ГМ. При первинному пошкодженні стовбура мозку, особливо довгастого, пацієнти з моменту травми знаходяться в коматозному стані з порушенням дихання і серцево-судинної діяльності.

До травми тяжкого ступеня слід також віднести переломи основи черепа, пошкодження базальних відділів мозку, глибоких відділів півкуль, діенцефальної ділянки. До забою мозку також належать випадки перелому черепа або виявлення домішків крові в люмбальній пункції.

Патоморфологія: ділянки травматичного руйнування мозкової тканини з утворенням детриту, множинними геморагіями, згладженістю звини, розривом зв'язків кори з м'якими мозковими оболонками.

Дифузне аксональне пошкодження ГМ розглядають як окрему форму ЧМТ. Вона зумовлена функціональним роз'єднанням між собою великих півкуль та стовбура мозку. Характеризується тривалою втратою свідомості, наявністю виражених стовбурових симптомів. Кома супроводжується децеребрацією або декортикацією. Стовбурові симптоми виявляються парезом рефлекторного погляду вгору, розходженням очних яблук по вертикалі або по горизонталі, двобічним випадінням зіничних рефлексів на світло, випадінням окулоцефалічного рефлексу тощо. Виявляють пірамідні та екстрапірамідні рухові розлади. Виражені вегетативні порушення: грубі порушення частоти й ритму дихання, артеріальна гіпертензія, гіпертермія, гіпергідроз, гіперсаливація. Характерною особливістю є періодичний перехід із коми в транзиторний вегетативний стан. У цей період очі відкриваються спонтанно або у відповідь на сильні подразники. Вегетативний стан при дифузному аксональному пошкодженні ГМ може тривати від декількох діб до декількох місяців і років.

Дифузне аксональне пошкодження ГМ відносять до ЧМТ тяжкого ступеня. На КТ — збільшення об'єму мозку, гіперемія, набряк, стискання шлуночкової системи, субарахноїдального простору. На цьому фоні можливі дрібновогнищеві геморагії в білій речовині, мозолистому тілі, підкіркових і стовбурових структурах.

Патоморфологія: при проведенні спеціального гістологічного дослідження відмічають ознаки розриву нервових волокон (аксональні шари), звивистість осьових циліндрів, а також дрібновогнищеві крововиливи в мозолисте тіло, напівовальний центр, ростральні відділи стовбура.

Стискання (компресія) мозку відмічається в 3–5% випадків ЧМТ (у мирний час). Характеризується загрозливим для життя збільшенням вираженості загальномоозкової симптоматики, появою або прогресуванням неврологічної вогнищевої симптоматики. Стискання мозку зумовлено розвитком внутрішньочерепної гематоми, зміщенням у порожнину черепа кісткових відламків, розвитком гострої гідроми, пневмоцефалії, а також бурхливим розвитком набряку — набухання мозку. Характерною є наявність «світлового проміжку», який буває більш тривалим при венозній кровотечі та відсутній при тяжкій контузії мозку або пошкодженні артеріальної судини (наприклад середньої оболонкової артерії). Гематома, що виникла, як об'ємний патологічний процес стискає прилеглі структури мозку та спонукає до підвищення внутрішньочерепного тиску. Усе це призводить до проградієнтного погіршення стану постраждалого, аж до розладів вітальних функцій.

Внутрішньочерепні гематоми можуть бути епідуральними (20%), субдуральними (>40%) і внутрішньомозковими. Діагностика здійснюється за допомогою ехоцефалографії, ангіографії, КТ і МРТ-дослідження.

Епідуральна гематома розміщується між кісткою та твердою мозковою оболонкою, частіше (75%) — в зоні переломи кісток черепа. В основному вона виникає ближче до скроневої ділянки, рідше — в парасагітальній ділянці. Епідуральна гематома, що виникає при пошкодженні артеріальної оболонкової судини, характеризується бурхливою картиною підвищення стискання мозку, епілептиформними нападами, анізокорією, геміпарезом. «Світлий проміжок» при епідуральній гематомі триває 3–12 год. Можливий симптом Жерара — Маршана: набряк, болючість і синюшність покривних тканин у скронево-тім'яній ділянці. Характерним для епідуральної гематоми є те, що вона не поширюється через лінії черепних швів.

Субдуральна гематома формується між твердою й павутинною мозковими оболонками. Виявляється загально-мозковою і вогнищевою симптоматикою. Виділяють 3 клінічні форми: гостру, підгостру та хронічну.

Джерелом кровотечі є вени твердої оболонки ГМ, що впадають у венозні синуси. Гематома може поєднуватися із забоем і набряком мозку. На КТ гематома плоска або має форму лінзи, нерідко поширюється на великі площі, переходячи через проекцію швів склепіння черепа (крім сагітального). Інколи вона викликає зміщення серединних структур. При зміщенні в супратенторіальний простір відбувається зміщення медіобазальних відділів скроневої частки й гомолатерально виникає розширення зіниці — симптом Кеннеді — Уортіса як результат стискання стовбура ококорухового нерва.

Гостра субдуральна гематома відмічається в перші години після травми та поєднується, як правило, з контузією ГМ. «Світлого періоду» майже не буває. Виникає швидко стискання мозку. Виявляється проградієнтною загально-мозковою і вогнищевою симптоматикою.

Підгостра субдуральна гематома характеризується розвитком синдрому компресії протягом 2–4 діб та може тривати до 3 тиж. «Світлий проміжок» відмічають від декількох годин до 1–2 діб. Вона може бути венозною або артеріальною. Клінічні прояви виникають через декілька діб, інколи через 1–2 тиж після ЧМТ і потім поступово прогресують.

Гостра та підгостра субдуральні гематоми можуть піддаватися поступовій резорбції, проте частіше мають тенденцію до збільшення зі збільшенням вираженості загально-мозкової і вогнищевої симптоматики.

Хронічна субдуральна гематома, як правило, розвивається протягом 3 тиж, її вираженість може збільшуватися до 3–6 міс. У гострий період не супроводжується порушенням свідомості. Приблизно через 3 тиж після травми інкапсулюється, і вже інкапсульована гематома може поступово збільшуватися в об'ємі, що зумовлено повторними крововиливами з судин капсули. Це призводить до поступового погіршення стану пацієнта після довгого «світлого періоду» (від 2 тиж до 2 міс і пізніше).

Хронічна субдуральна гематома виявляється поступовим збільшенням вираженості загально-мозкової, меншою мірою — локальної неврологічної симптоматики («пухлиноподібний перебіг»). Спинномозкова рідина при люмбальній пункції може бути нормальною. Характерною симптоматикою є головний біль, вираженість якого збільшується, приглушення, сопор. При двобічній гематомі розвивається псевдобульбарний синдром, аж до вклинювання стовбура у великий потиличний отвір.

Внутрішньомозкові гематоми в основному розташовуються в білій речовині мозку. Причина їх виникнення часто — пошкодження середньої мозкової артерії, тому їх відмічають у ділянці Сільвієвої борозни і прилеглих часток мозку. Об'єм гематоми коливається в межах 30–60 мл.

Клінічна картина внутрішньомозкових гематом розвивається бурхливо і характеризується вираженими загально-мозковими симптомами, паралічем кінцівок на протилежному від вогнища гематоми боці. Інколи їх супроводжують тоніко-клонічні судоми, поворот голови й очей у протилежний від гематоми бік (ураження центру Дежеріна). Локалізуються внутрішньомозкові гематоми частіше в лобно-скроневій ділянці, інколи в таламусі або підкіркових вузлах.

Післятравматичні внутрішньомозкові гематоми вказують на тяжку ЧМТ і в більшості випадків поєднуються із забоем мозку. Вони можуть виникати в ділянці удару або протиудару контузійного вогнища.

Кров із гематоми часто проникає в субарахноїдальний простір, викликаючи паренхіматозно-субарахноїдальний крововилив.

При травматичній внутрішньомозковій гематомі можливий прорив крові в шлуночкову систему мозку (вентрикулярний крововилив), що значно погіршує прогноз. Через 4 год після виникнення гематоми навколо неї з'являються точкові крововиливи й набряк мозку.

Внутрішньошлуночкові крововиливи з'являються, як правило, при забіі ГМ тяжкого ступеня і часто в поєднанні з переломом кісток черепа, розривами твердої мозкової оболонки. Вентрикулярні травматичні крововиливи можуть бути первинними і вторинними. У результаті блокади лікворних шляхів, зокрема отвору Монро, водопроводу мозку й апертури IV шлуночка розвиваються оклюзивна гідроцефалія, підвищення внутрішньочерепного тиску. Із вогнищевих симптомів часто відмічають парез прямого зовнішнього м'яза ока і парез погляду вгору. У результаті зміщення струк-

тури проміжного й середнього мозку можливі сопор, кома, децеребраційна ригідність, порушення вітальних функцій.

При тяжких травмах черепа і ГМ можуть виникати поєднані внутрішньочерепні гематоми — епідуральні, субдуральні, внутрішньомозкові. Це пояснюється тяжкістю і характером пошкодження ГМ і його оболонок різноманітними джерелами кровотеч, множинними вогнищами контузій.

Стискання ГМ можуть викликати стиснутий перелом черепа (внаслідок зміщення в порожнину черепа кісткових відламків), гострий набряк мозку, пневмоцефалія, гідрома (накопичення ліквору в субдуральному просторі).

Діагностика бойових травм черепа і ГМ

У діагностиці поєднаної нейротравми має значення активний пошук пошкодження, особливо «прихованих» травм без чіткої маніфестації. Діагностику проводять на всіх етапах евакуації.

Обстеження здійснюють одночасно з невідкладними заходами медичної допомоги. Проводять соматичний та неврологічний огляд, оцінку місцевих змін м'яких тканин голови та тулуба, визначення тяжкості стану постраждалого за шкалою коми Глазго.

Черговість обстеження: поранені з підозрою на компресію ГМ, вираженість якої збільшується, внутрішньочерепну гематому або набряк — набухання мозку; поранені з ліквореею; постраждалі з проникаючими пораненнями; постраждалі з непроникаючими пораненнями; поранені з пошкодженнями м'яких тканин (гола кістка, поранення осколками мін, підозра на перелом кісток черепа).

Основним індикатором тяжкості ЧМТ і критерієм її прогнозу є ступінь пригнічення свідомості. Розрізняють наступні види розладів свідомості (шкала коми Глазго): ясна свідомість — 15, помірне приглушення — 13–14, глибоке приглушення — 11–12, сопор — 8–10, помірна кома — 6–7, глибока кома — 4–5, термінальна кома — 3 бали.

Нетяжкі пошкодження ГМ оцінюють у 11–15, тяжкі — у 6–10, вкрай тяжкі — у 3–5 балів. За шкалою коми Глазго, тяжкість ЧМТ визначають також за станом вітальних функцій, насамперед серцево-судинної і дихальної системи, а також зіничних і окорухових реакцій.

Прогноз перебігу ЧМТ за шкалою коми Глазго: <5 балів — як правило, несприятливий, >8 — сприятливий. Поранені з 6–8 балами за шкалою коми Глазго потребують проведення найбільш інтенсивних лікувальних заходів. Усіх поранених, незважаючи на відомчу приналежність, транспортують у найближчу від зони бойових дій багатопрофільну медичну лікувальну установу (військову або цивільну) транспортним засобом медичних установ даного регіону, санітарним авіатранспортом центрального підпорядкування.

Транспортування тяжкопоранених з порушеннями вітальних функцій виконують, по можливості, у супроводі анестезіолога-реаніматолога, легкопоранених — у супроводі медичних працівників загального профілю.

Первинна хірургічна обробка при пораненнях черепа і ГМ за термінами виконання:

1. Рання — проводять у 1-шу добу після поранення, що дозволяє досягти оптимальних результатів лікування при виконанні її нейрохірургами в умовах нейрохірургічного стаціонару.

2. Відтермінована — виконують з 2-ї доби після травми, до розвитку інфекційних ускладнень, при неможливості здійснити операцію у спеціалізованому відділенні в більш ранні терміни у зв'язку з тактично-медичними обставинами.

Медична допомога

Базову медичну допомогу надають на полі бою (на місці поранення) у вигляді взаємодопомоги, надання допомоги стрільцями-санітарами, санітарними інструкторами. На рану накладають асептичну пов'язку. При кровотечі з м'яких тканин голови накладають тугу пов'язку. Проводять антибіотикотерапію. Пораненого виносять з поля бою на ношах.

У випадку порушення дихання, носової кровотечі або блювання пораненого укладають на бік з метою попередження потрапляння вмісту порожнини рота й носа в дихальні шляхи та вводять повітровід.

Медична допомога I рівня надається лікарями загальної практики в медичних пунктах, медичних ротах, передових мобільних лікарсько-сестринських бригадах і передбачає тимчасову зупинку зовнішньої кровотечі з рани голови шляхом накладання пов'язки та тугої тампонади рани; місцеве та загальне застосування гемостатиків; усунення асфіксії (попередження западання язика, очищення порожнини рота та глотки, конікотомія спеціальним набором, атипова трахеостомія з виведенням канюлі в рану гортані або трахеї); профілактику ранової інфекції парентеральним введенням антибіотика, підшкірним введенням 1,0 мл правцевого анатоксину.

Перше завдання екстреної медичної допомоги — забезпечення стабільності стану пацієнта під час його транспортування в госпіталь. Евакуація тяжкопоранених у голову з не повністю зупиненою зовнішньою кровотечею та ознаками асфіксії повинна здійснюватися першочергово (бажано гелікоптером) безпосередньо в заклад, де можливе надання спеціалізованої медичної допомоги. Поранених у голову евакуюють у положенні лежачи на боці, що дозволяє запобігти потраплянню крові, сторонніх тіл у дихальні шляхи.

Медична допомога II рівня надається в мобільних, організованих госпіталях, міських лікарнях хірургами загального профілю. У ході медичного сортування виділяють групи поранених: IIa — поранені в череп і ГМ із зовнішньою кровотечею та асфіксією (потребують невідкладних заходів у перев'язочній). Поранені в голову та контужені в тяжкому стані (допомога може бути надана на сортувальному майданчику з подальшою евакуацією в 1-шу чергу). IIб — поранені з нетяжкими пошкодженнями черепа і ГМ (допомога може бути надана на сортувальному майданчику з подальшою евакуацією в 2-гу чергу). За невідкладними показниками (IIa) здійснюється тимчасова зупинка зовнішньої кровотечі, що триває. Проводять перев'язку (лігування) судин, діатермокоагуляцію, тампонаду з розчином перекису водню, тампонаду сухими марлевими серветками. Категорично забороняється будь-яке висічення шкірних країв ран голови. Хірургічна обробка ран м'яких тканин голови, як і радикальне хірургічне втручання на ГМ, переносяться на етап спеціалізованої допомоги. Проводять комплексну терапію травматичного шоку, відновлення об'єму циркулюючої крові і симптоматичну терапію до та під час евакуації на етап спеціалізованої допомоги.

III рівень медичної допомоги — спеціалізована нейрохірургічна допомога пораненим із пошкодженням черепа і ГМ, яку надають виключно в нейрохірургічних відділеннях у максимально ранні терміни після поранення. Вона повинна мати повноцінний, вичерпний і завершальний характер.

Вогнепальні поранення черепа і ГМ розглядають як найтяжчі, які потребують спеціалізованої нейрохірургічної допомоги першочергово. Хірургічна тактика відповідає алгоритмам первинної хірургічної обробки вогнепальних поранень голови в мирний час.

Хірургічна тактика при вогнепальних пораненнях черепа і ГМ. Хірургічна обробка вогнепальних ран м'яких тканин черепа включає заходи, спрямовані на попередження розвитку інфекційних ускладнень у рані та обов'язкове закриття оголених ділянок склепіння черепа. Алгоритм дій наступний: місцеве знеболення із застосуванням антибіотика, можливий потенційований внутрішньовенний наркоз, економне висічення нежиттєздатних тканин, видалення сторонніх предметів, гемостаз, обробка рани антисептиком, герметичне зашивання рани, пасивний дренаж (за показаннями). Обов'язково, незалежно від кількості, глибини та розмірів вогнепальних та вибухових ран, перед первинною хірургічною обробкою проводять гоління всієї голови, кровотечу зупиняють, видаляють сторонні предмети (волосся, частини головного убору тощо), рану промивають антисептичним розчином. Вогнепальний снаряд виймають разом з іншими сторонніми предметами.

За наявності великої кількості дрібних уламків пошкоджений клапоть шкіри відсепаровують на великій живильній ніжці. Поранення м'яких тканин голови доцільно зашивати наглухо з подальшою антибактеріальною терапією. При необхідності вводять пасивний дренаж, який через 1 добу видаляють.

Особливістю непроникаючих вогнепальних ЧМТ сучасною бойовою зброєю є невідповідність між зовнішнім пошкодженням і характером внутрішньочерепних змін.

Послідовність дій при хірургічній обробці непроникаючих черепно-мозкових поранень: потенційований внутрішньовенний наркоз, місцеве знеболення із застосуванням антибіотика, економне висічення нежиттєздатних тканин, видалення сторонніх предметів, гемостаз, обробка рани антисептиком, герметичне зашивання рани, пасивний або активний дренаж (за показаннями).

Хірургічна обробка при проникаючих пораненнях голови здійснюється під загальним знеболенням, при цьому економно висікають нежиттєздатні тканини, видаляють сторонні предмети та епідуральну гематому, за показаннями проводять ревізію субдурального простору з розтинном твердої мозкової оболонки, видаляють внутрішньочерепні гематоми, проводять аспірацію та відмивання мозкового детриту, здійснюють пасивний або активний проточно-промивний дренаж.

Пасивний дренаж видаляють через 1, активний — через 1–3 доби. Рану зашивають наглухо з подальшою комплексною антибіотикотерапією.

При внутрішньочерепних гематомах нейрохірургі (в стаціонарі) проводять операційне втручання протягом 3 год з моменту встановлення діагнозу під загальним знеболенням. Кістково-пластична трепанація потребує використання штучної вентиляції легень. Травмованим з вогнищевими забоями ГМ виконують кістково-пластичну або декомпресійну трепанацію черепа.

Внутрішньомозкові гематоми, які розташовані в глинбині, доцільно видаляти, використовуючи стереотаксичні або нейронавігаційні методи, ультразвуковий контроль за допомогою ендоскопічної техніки. Після пункції виконують енцефалотомію розміром 2–4 см у безсудинній ділянці з використанням мікрохірургічної техніки.

При інтракраніальних гематомах перевагу надають трепанації черепа.

Нейрохірургічна тактика при поєднаних ЧМТ потребує активного усунення компресійно-дислокаційного синдрому, раннього відновлення регуляторної функції ГМ.

Поєднання краніобазальних, краніофасціальних пошкодження потребує операційних втручань за участю офтальмолога, отоларинголога, щелепно-лицьового хірурга.

Ускладнення бойових ЧМТ: витікання з рани мозково-го детриту, вибухання (протрузія) мозку, оклюзивна гідроцефалія, гнійно-запальні ускладнення.

IV рівень медичної допомоги. Спеціалізоване лікування проводять у нейрохірургічних відділеннях у госпітальних закладах широкого профілю Міністерства охорони здоров'я України. У процесі спеціалізованого лікування проводять дообстеження поранених, повторні хірургічні обробки ран, високотехнологічні втручання, лікування ускладнень нейротравми, відновне лікування.

Основою спеціалізованого лікування бойових ЧМТ є попередження вторинного пошкодження мозку: усунення гіпоксії, корекція гемодинамічних показників з підтримкою адекватного церебрального перфузійного тиску, профілактика та лікування післятравматичного вазоспазму, моніторинг та корекція внутрішньочерепного тиску.

Виділяють три рівні наслідків травми: рівень фізичних і неврологічних пошкоджень; рівень порушення функцій, до яких призводять пошкодження; порушення побутової та соціальної активності.

У відновному лікуванні необхідно дотримуватися наступних принципів: ранній початок реабілітаційних заходів; систематичність і тривалість нейрореабілітації; мультидисциплінарний підхід; індивідуалізація програм реабілітації для кожного пацієнта; активна участь пораненого; використання методів контролю за адекватністю та ефективністю реабілітації.

Основні причини незадовільних результатів при лікуванні вогнепальних поранень черепа і ГМ на догоспітальному етапі наступні: незабезпечення прохідності дихальних шляхів та захисту від аспірації; недостатнє очищення рани мозку від сторонніх тіл та уламків кісток при первинній хірургічній обробці; недотримання принципу закритої лікворної порожнини.

Список використаної літератури

1. Коновалов А.Н., Ліхтерман Л.Б., Потапов А.А. (Т.1: 1998, Т.2: 2001) Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Антидор, Москва.
2. Зозуля І.С. (ред.) (2017) Медицина невідкладних станів. ВСВ «Медицина», Київ, 958 с.
3. Заруцький Я.Л., Запорожан В.М. (ред.) (2016) Военно-полевая хирургия. ОНМУ, Одеса, 415 с.
4. Коновалов А.Н., Ліхтерман Л.Б., Потапов А.А. (1999) Нейротравматология: справочник, 2-е изд. Феникс, Ростов-на-Дону.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Зозуля Андрій Іванович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

5. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. (2002) Клиническая неврология. Медицина, Москва, 790 с.
6. Никифоров Б.М. (1999) Клинические лекции по неврологии и нейрохирургии. Питер, Санкт-Петербург.
7. Глумчер Ф.С., Москаленко В.Ф. (ред.) (2006) Невідкладна медична допомога. Медицина, Київ, 631 с.
8. Одинак М.М. (1997) Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы. ДЕАН, Санкт-Петербург.
9. Заруцький Я.Л., Шудрак А.А. (ред.) (2014) Вказівки з воєнно-польової хірургії. СПД Чалнинська Н.В., Київ, 390 с.
10. Заруцький Я.Л., Білий В.Я. (ред.) (2018) Военно-полевая хирургия. Феникс, Київ, 544 с.

Injuries of the skull and brain: diagnosis and emergency medical care at the different stages of evacuation

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, A.I. Zozulya

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The lecture defines combat injuries of the skull and brain. The frequency of injuries of the skull and brain (soft tissue, penetrating, non-penetrating combined, multiple injuries, isolated and combined, mine-explosive, gunshot), the classification of traumatic brain injury is given. The clinical picture and diagnosis of concussion, slaughter, compression of the brain, diffuse axonal injury are presented. Features of the pathogenesis of combat craniocerebral injuries are shown. Central pathogenetic mechanisms are indicated: violation of the regulatory function of the central nervous system, hypoxemia, endotoxemia of various genesis. The clinic and diagnosis of combat injuries of the skull and brain are described. Diagnostic criteria are indicated, great attention is paid to: somatic and neurological examination, determination of the severity of the injured person's condition, active search for all injuries, especially «hidden» injuries without a clear manifestation. The order of examination of the injured was determined. It is indicated that the main indicator of the severity of traumatic brain injury and the criterion of prognosis is the degree of depression of consciousness (according to the Glasgow coma scale), the state of vital functions. The principles of medical care for skull and brain injuries in the conditions of modern warfare are given. Medical care measures at all levels, surgical tactics for gunshot wounds to the skull and brain are presented in detail.

Key words: combat injury, craniocerebral injury, clinic, diagnosis, step-by-step medical care.

Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Zozulya Andriy I. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Ivan Zozulya
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 21.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.09.2022



ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:

1. За характером травмування тканин і ризиком інфікування травми черепа і ГМ поділяють на:
 - a. закриті, відкриті
 - b. проникаючі, непроникаючі
 - c. комбіновані
2. Залежно від характеру ранового каналу поранення бувають:
 - a. дотичними
 - b. сліпими
 - c. наскрізними
 - d. забійними
 - e. рикошетними
3. Виділяють такі клінічні форми ураження ГМ:
 - a. струс ГМ
 - b. забій ГМ легкого, середнього та важкого ступеня
 - c. поранення
 - d. стискання ГМ
 - e. дифузне аксональне ураження
4. Залежно від кількості вогнищ ураження, локалізації та природи пошкоджень вогнепальні та невогнепальні травми поділяють на:
 - a. забійні
 - b. ізольовані
 - c. множинні
 - d. поєднані
 - e. комбіновані
5. Клінічні прояви пошкоджень ГМ характеризуються поєднанням таких симптомів:
 - a. втрата свідомості
 - b. амнезія
 - c. головний біль
 - d. нудота, блювання
 - e. загально мозкова та вогнищева неврологічна симптоматика
 - f. менингеальні симптоми
6. Легка ЧМТ:
 - a. струс ГМ легкого ступеня
 - b. забій ГМ легкого ступеня
 - c. забій ГМ середнього ступеня
7. ЧМТ середньої тяжкості:
 - a. забій ГМ середнього ступеня
 - b. струс ГМ
 - c. поранення
8. Тяжка ЧМТ:
 - a. забій ГМ важкого ступеня
 - b. комбінована травма
 - c. дифузне аксональне пошкодження та стискання ГМ
9. Дифузне аксональне пошкодження ГМ характеризується:
 - a. тривалою втратою свідомості, наявністю виражених стовбурових симптомів
 - b. комою, яка супроводжується децеребрацією або декортикацією
 - c. стовбуровими симптомами (парез рефлексорного погляду вгору, розходження очних яблук по вертикалі або горизонталі, двобічне випадіння зіничних рефлексів на світло, випадіння окулоцефалічного рефлексу)
 - d. пірамідними та екстрапірамідними руховими розладами
 - e. вираженими вегетативними порушеннями
10. Стискання ГМ характеризується:
 - a. загрозливим для життя збільшенням вираженості загально мозкової симптоматики
 - b. появою або прогресуванням неврологічної вогнищевої симптоматики
 - c. розвитком гострої гідроми, пневмоенцефалії
 - d. набряком — набуханням ГМ
 - e. наявністю «світлого періоду»
 - f. порушенням сечовиділення
11. Епідуральна гематома характеризується:
 - a. бурхливою картиною підвищення стискання ГМ
 - b. епілептиформними нападами
 - c. анізокорією
 - d. кашлем
 - e. геміпарезом
12. Клінічна картина внутрішньомозкової гематоми характеризується:
 - a. бурхливим розвитком
 - b. вираженими загально мозковими симптомами
 - c. паралічем кінцівок на протилежному боці
 - d. анізокорією
 - e. тоніко-клонічними судомами, поворотом голови й очей у протилежний від гематоми бік
 - f. глибоким порушенням свідомості
13. Яка категорія поранених потребує обстеження першочергово?
 - a. з ліквореєю
 - b. з підозрою на компресію ГМ, вираженість якої збільшується, внутрішньочерепну гематому або набряк — набухання ГМ
 - c. з проникаючими пораненнями
 - d. з непроникаючими пораненнями
 - e. з пошкодженнями м'яких тканин
 - f. з переломом кісток носа
14. Прогноз перебігу ЧМТ при оцінці за шкалою коми Глазго <5 балів:
 - a. як правило, сприятливий
 - b. як правило, несприятливий
 - c. сумнівний
15. Базова медична допомога на полі бою включає:
 - a. накладання на рану асептичної пов'язки, при кровотечі з м'яких тканин голови — тугої пов'язки
 - b. антибіотикотерапію
 - c. винесення пораненого з поля бою на носші
 - d. при порушенні дихання, носовій кровотечі, блюванні — укладання пораненого на бік, введення повітряної подушки

Правильні відповіді:



Лікарі з Сирії та США передають досвід реагування на хімічну небезпеку колегам з України

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

З 5 та 6 жовтня 2022 р. у Києві на двох різних клінічних базах проходив тренінг «Навчання з хімічної готовності та реагування», організований «MedGlobal» — благодійною громадською організацією, яка підтримує вразливі верстви населення в усьому світі через програми з охорони здоров'я та реагування на надзвичайні ситуації.

Перше, що звернуло на себе увагу під час тренінгу, — те, що лектори з Сирії до тонкощів оволоділи темою патофізіологічного впливу, зокрема, летких фосфорорганічних сполук. Яким він буде при контакті з їх різною кількістю, який тип потрапляння — контактний чи інгаляційний, переважатиме за тих чи інших обставин, — це зовсім не рядові факти з підручників. Причини такої уваги до теми згодом з'ясувалися: це розпач та відчуття провини, які прокотилися медичною спільнотою, коли її організаційних можливостей не вистачило, щоб адекватно допомогти ураженим у результаті хімічних атак. Очевидно, для того, щоб слухачі могли відчувати цей біль, наведено цитати з висловлювань лікарів, які вимушені були надавати допомогу наймолодшим, у той час як інші «повільно задихалися, захлиналися піною та билися в конвульсіях». Причина — проблеми із взаємодією всередині служби, нестача обладнання для допоміжного дихання та засобів індивідуального захисту (ЗІЗ). «У багатьох лікарів і медсестер виникли симптоми зараження після кількох годин контакту з пацієнтами», оскільки ЗІЗ «були зарезервовані для військових...».

Із посланням на дані, отримані у співпраці з США, слухачам навели факти про 161 хімічну атаку в період 2012–2015 рр., внаслідок чого було уражено 14 581 особу, у тому числі 1491 — з летальними наслідками. Переважаючим агентом був хлор — 64,6% випадків, близько третини (32,9%) — неідентифікований газ, зарин — 1,9%, гірчичний газ — 0,6%. При цьому атаки з використанням зарину були найбільш смертоносними: 21 серпня 2013 р. внаслідок дії цього газу у приміському районі Дамаску загинуло 1300 осіб, а кількість постраждалих перевищила 10 тис.

Саме гострий нейротоксикоз як наслідок впливу фосфорорганічних сполук, таких як зарин, вважається одним із найбільш тяжких наслідків впливу хімічних чинників, а також таким, що завжди потребує невідкладної медичної допомоги. Належна організація при цьому відіграє вирішальну роль.

Готовність лікарняних систем

Перш ніж пацієнт, що зазнав впливу отруйних речовин (ОР), потрапить у відділення, він обов'язково проходить дезактивацію. Для розуміння етапності цього процесу розрізняють наступні зони впливу ОР:

- «гаряча» — це місце, де можливий контакт із небезпечними матеріалами, зокрема з хімічними газами чи парами;
- «тепла» — незабруднене середовище, куди потрапляють контаміновані жертви, рятувальники та обладнання;

- зона, де проходить дезактивація;
- «холодна» — дезактивована зона.

Надаючи допомогу пацієнтам у середовищі, де існує хімічна загроза, медики мають носити ЗІЗ. При цьому першочерговим завданням є саме **дезактивація** з дотриманням вимог щодо порятунку життя. Швидко проведена, вона має вирішальне значення для безпеки пацієнта. Дезактивація найефективніша, якщо проводиться протягом 1 хв після впливу ОР. Перш ніж зняти та безпечно утилізувати одяг й очистити шкіру, пацієнта потрібно перевести із зараженого середовища в добре провітрюване приміщення. Для виконання дезактивації треба вдягнути захисний одяг, щільні гумові рукавички та респіратор. Усі заходи слід здійснювати, починаючи з голови й прямуючи до ніг. Одяг треба розрізати, а не стягувати його через голову постраждалого. Воду можна використовувати у великій кількості, але ефективнішим за воду є розведений розчин (10 мл на 1 л води) гіпохлориту натрію (застосовується як відбілювач). При цьому очі слід промивати великою кількістю води або фізіологічного розчину. Волосся постраждалого після того, як зразок було зібрано та вміщено в пластикову пробірку, відрізають або миють. Також слід виконати дезактивацію рятувальників.

Лікарні повинні підготуватися до прийому уражених наступним чином:

- навчити персонал;
- заснувати дезактиваційне відділення;
- затвердити протоколи лікування постраждалих унаслідок впливу ОР;
- затвердити протоколи лабораторного аналізу;
- сформувати запаси детектувальних речовин (реагентів), ЗІЗ, антидотів і відповідних лікарських засобів, а також пробірок для збирання зразків;
- налагодити відповідний документообіг.

Для допомоги ураженим внаслідок дії ОР потрібно знайти в лікарні безпечні приміщення, що щільно закриваються. Тут у герметичних контейнерах зберігають ЗІЗ, розчин гіпохлориту натрію/мило та воду.

Необхідно також переконатися, що лікарня має чіткий і задокументований ланцюжок постачання зразків (сечі, крові та волосся) для аналізу. Окрім перших, збирають також контрольні зразки через 24; 48 год та 7 днів після впливу ОР. Лабораторні аналізи можуть виявити наявність ОР (іприт, нервово-паралітичні речовини та відповідні продукти розпаду) також у більш пізні терміни — протя-



гом 30 днів після впливу. На контейнер для збирання зразків рекомендують прикріпити етикетку для їх ідентифікації, зазначивши дату та час взяття. Бажано також вказати всі симптоми та час їх виникнення після події.

Важливо! Надаючи допомогу постраждалим, що зазнали впливу ОР у вигляді легкої рідини (наприклад нервово-паралітичної або наривної дії), слід використовувати ЗІЗ і після дезактивації, оскільки рятувальники можуть зазнавати впливу низьких концентрацій ОР, які видихаються постраждалими.

Симптоми ураження

Коли потрібно підозрювати вплив ОР? На це може вказувати надходження в лікувальний заклад декількох пацієнтів з аналогічною симптоматикою, що не пояснюється тілесними ушкодженнями. Симптоми можуть відповідати одному із синдромів, пов'язаних з певним класом ОР. Від постраждалих можуть надходити повідомлення про запах або кольоровий туман, ракети або снаряди, що рвуться без сильного вибуху. У гіршому стані можуть перебувати люди, що знаходилися в бункерах, укриттях або підвалах. Слід звернути увагу на стан шкіри, очей та зіниць, характер слиновиділення, респіраторні симптоми (підвищена секреція з дихальних шляхів, свистяче дихання, задишка, ціаноз, низький рівень кисню у крові), серцеві аритмії, судоми або посмикування, зміни психічного статусу.

Фосфорорганічні **гази нервово-паралітичної дії**, такі як зарин, зоман та Ві-Екс (VX), діють здебільшого шляхом пригнічення холінергаси в холінергічних синапсах. Накопичення ацетилхоліну призводить до м'язових посмикувань, гіперсекреції залоз, когнітивних та емоційних ефектів. Високі дози спричиняють судоми та смерть унаслідок дихальної недостатності. Усі нервово-паралітичні речовини викликають наступні симптоми:

- міоз (звужені зіниці) (слід зауважити, що ОР з холінолітичними властивостями Бі-Зет (BZ) спричиняє розширення зіниць);

- сильне пото-, слиновиділення, нежить;
- нечіткий зір, головний біль;
- нудота та блювання;
- мимовільне сечовипускання, дефекація;
- підвищена бронхосекреція, бронхоконстрикція;
- зниження частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, серцеві аритмії;
- локалізовані посмикування, тремор і судоми, параліч, змінений психічний статус та кома.

Сльозогінний газ також спричиняє нежить, респіраторний дистрес, нудоту, блювання та слинотечу. Але симптоми зазвичай мають тимчасовий характер і минають протягом години.

Характерною ознакою впливу **іприту** є безсимптомний період, що триває кілька годин. При цьому ураження очей коливається від кон'юнктивіту до виразки та розриву рогівки. Шкіри — від еритеми, схожої на сонячний опік, до пухирів та коагуляційного некрозу дерми. набряк і некроз гортані можуть призвести до обструкції дихальних шляхів та приєднання бактеріальної інфекції легень. Вживання їжі або води, забруднених рідким іпритом, спричиняє нудоту, блювання, біль і діарею.

Подразнення очей, нежить, підвищене слиновиділення та виділення з дихальних шляхів спричиняють також **газоподібний хлор і фосген**. При цьому характерні брадикардія, артеріальна гіпотензія, кашель, свистяче дихання, задишка.

Ціаніди викликають слабкість, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості, інколи нудоту й блювання. Порушення серцевої діяльності, гіпоксичні судоми, кома та дихальна недостатність можуть призвести до смерті. Діагностиці може допомогти характерний запах ціаніду (гіркої мигдалю) або слабкий блідо-червоний відтінок шкіри.

ОР психотропної дії (психоміметики), такі як **Бі-Зет (BZ)**, призводять до занепокоєння, запаморочення, непокорі наказам, сплутаності свідомості, безладної поведінки, спотикання чи хитання. Характерні недоречний сміх, ірраціональний страх, делірій, складнощі із само-



вираженням та фобії. Об'єктивно виявляють сухість слизових оболонок, тахікардію у стані спокою, підвищену температуру тіла, гіперемію обличчя, помутніння зору, розширення зіниць. Нерідко розвивається тепловий удар, що класично проявляється як «гаряча, суха шкіра та бжевілля».

Остаточо визначити, чи зазнала людина впливу ОР, допомагає аналіз сечі.

Застосовуючи в лікарні сортування постраждалих від ОР, наприклад, за методом START (Simple Triage and Rapid Treatment), слід брати до уваги наступні фактори (табл. 1).

Лікування постраждалих від ОР

Пацієнтів «червоної» категорії ідентифікують як таких, що мають загрозу для життя або збереження верхніх/нижніх кінцівок чи органів. Саме вони потребують негайної першочергової допомоги. Наступним кроком організують догляд за «жовтими» пацієнтами. Тільки за умови, що затримки відповідних процесів не буде, та за наявності ресурсів можна розглянути питання про транспортування та догляд за пацієнтами «чорної» категорії. Короткий огляд специфічних заходів допомоги відповідно до класів ОР представлено в табл. 2.

При ураженні холінолітиком Бі-Зет (BZ) замість атропіну вводять 2–3 мг фізостигміну внутрішньовенно, повторюючи введення кожні 15 хв, доки стан пацієнта не поліпшиться. Пацієнта з небезпечно високою температурою тіла також охолоджують за допомогою циркуляції повітря, пакетів з льодом або розбризкування прохолодного аерозолу.

До речі, профілактичне введення (до впливу нервово-паралітичної речовини) піридоципіну броміду в дозі 30 мг кожні 8 год може забезпечити певний захист від впливу нервово-паралітичної речовини. Арміський набір США Mark 1 (Mark 1 NAAK) містить 2 шприц-тюбики для внутрішньом'язового введення, один з 2 мг атропіну, а інший з 600 мг пралідоксиму, які слід ввести одночасно при загрозі впливу нервово-паралітичного газу.

Попереджений — значить озброєний. Загроза впливу хімічних чинників, яка може виникнути і в разі ушкодження громадських промислових об'єктів, — це не якась екзотична

небезпека. До неї слід готуватися заздалегідь, оскільки потенційно це буде шляхом до збереження життів та функціональної здатності системи надання медичної допомоги.



Під час тренінгів ми поспілкувалися із **Захером Сахлулом (Zaher Sahloul)**, президентом та співзасновником «MedGlobal» сирійського походження, лікарем медицини невідкладних станів двох чиказьких лікарень (США) та професором клінічної медицини Університету Іллінойсу (University of Illinois).

— Докторе Захере, чи відповідає те, що ви побачили в Україні, вашим очікуванням?

— Коли ми в березні збиралися в Україну, то ще не знали, що на нас чекає. Але ми хотіли в першу чергу висловити свою солідарність з українським народом, а подруге — визначитися із потребами на майбутнє.

З собою ми привезли медикаменти, розхідні матеріали — загалом 170 валіз! Зібрати їх вдалося завдяки внескам організацій та мешканців Чикаго. Роздали там, де більше потрібно, — на передовій. Також зустрілися із представниками МОЗ, медичних асоціацій тощо. Від них отримали прохання провести тренінг щодо хімічної зброї та сортування пацієнтів.

— Поділіться, будь ласка, своїми враженнями від перебування в нашій країні.

— Під час першого візиту до Львова ми почули, що стали чи не першою гуманітарною організацією, яка надає допомогу в медичній сфері. Ще тоді ми побачили людей, які готові вистояти, боротися. Під час наступних візитів основне враження не змінилося. Також в українців стало більше впевненості, менше страху.

Після визначення основних освітніх потреб ми організували кілька тренінгів, які відвідали понад 900 лікарів різного фаху та медсестер з 61 медичного закладу. Тематично вони були присвячені деяким аспектам ультразвукової діагностики

Таблиця 1 Принципи сортування уражених внаслідок дії ОР

Категорія пацієнтів	«Зелена» Мінімально уражені (виживання імовірно навіть без втручання)	«Жовта» Допомога згодом (може бути відтермінована на кілька хвилин або годин)	«Червона» Негайна допомога (необхідна протягом кількох хвилин)	«Чорна» Очікування (виживання малоймовірно навіть у разі втручання)
Тяжкість проявів	Ефекти тільки місцеві або такі, що самоелімінуються	Симптоми не є небезпечними для життя	Будь-які тяжкі системні симптоми, небезпека циркуляторного колапсу	Відсутність пульсу, апное >5 хв, відсутність відповіді на терапію
Стан свідомості	Не порушений, пацієнт орієнтується в просторі, дотримується команд	Сплутаність свідомості, дратівливість, агресивність	Несвідомий стан, непритомність, судоми або млявий параліч	
Ринорея/надмірне слиновиділення та слюзотеча	Легкі, послаблюються	Помірні, посилюються	Значні, посилюються	
Респіраторні симптоми	Задишка, що зменшується	Нетяжка дихальна недостатність і хрипи	Свистяче дихання, виражена дихальна недостатність	
Симптоми з боку травної системи	Мінімальна залишкова нудота/блювання	Нудота та блювання, але без діареї	Діарея	
М'язово-скелетні симптоми	Пацієнт ходить і говорить	Легкі фасцикуляції, слабкість	Судоми або млявий параліч	
Ціаноз	Відсутній	Відсутній	Наявний	

Таблиця 2 Основні принципи лікування пацієнтів, що зазнали впливу ОР різних типів

Тип	Нервово-паралітичної дії	Задущливі (хлор, фосген)	Шкірнонаривної дії (іприт, люїзит)	Ціаніди
Заходи	Атропін по 2 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 30 хв; альтернативою є глікопіролат 0,1–0,2 мг внутрішньовенно кожні 30 хв. Пралідоксиму хлорид 15–25 мг/кг маси тіла (600 мг) внутрішньовенно повільно струйно кожні 15 хв до 2–4 г Діазепам 5–10 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно для купірування судом Корекція водно-електролітного балансу Альбутерол за допомогою небулайзера Для підтримки прохідності дихальних шляхів використовують ротоглотковий повітропровід Може знадобитися допоміжна вентиляція легень	Відсмоктування слизу з верхніх дихальних шляхів Бронходилататори Кодеїн проти кашлю Оксигенотерапія Системні кортикостероїди (гідрокортизон, дексаметазон або метилпреднізолон) Бікарбонат натрію внутрішньовенно Інтубація та штучна вентиляція легень Полегшення обструкції дихальних шляхів можна досягнути за допомогою теофіліну та простагландину E ₁ з подальшим додаванням сурфактанта у вигляді інгалацій дипальмітоїлфосфатидилхоліну або холестерину пальмітату Потрібна інтенсивна терапія та спостереження протягом понад 24 год	Специфічного антидота проти іприту не існує, люїзиту — 2,3-димеркаптопропанол (британський антилюїзит) Очі промивають водою, проти злипання повік можна нанести стерильний вазелін Проти блефароспазму — атропін (1%) по 1 краплі 3–4 рази на добу, проти вторинної інфекції — ципрофлоксацилін у формі очних крапель Опіки шкіри лікують повідон-йодною або фраміцетиновою мазями Для полегшення свербіжів й болю можна застосовувати системні анальгетики та антигістамінні препарати Фарингіт можна полегшити за допомогою полоскання рота лужним розчином	Допоміжне дихання та кисень Дисоціації ціанід-іону з комплексу цитохромоксидаза — ціанід досягають за допомогою амлінітрипу (звичай інгалаційно), натрію нітриду (10 мл 3% внутрішньовенно) Натрію тіосульфат (50 мл 25% розчину внутрішньовенно) посилює виведення з організму ціаніду у вигляді тіоціанату, подібно до інших хелатувальних сполук, таких як гідроксокобаламін (вітамін B ₁₂) та ЕДТА. Їх ефективність потенціє гіпербарична оксигенація Можливе застосування діазепаму (3–10 мг внутрішньовенно), натрію бікарбонату і метиленового синього (30 мл 1% внутрішньовенно)

ки, хімічній готовності та безпеці, травми, політравми, військовій травмі, готовності лікарень до масових госпіталізацій.

До України ми приїздили вже тричі та вже привезли медикаментів, обладнання на 4,5 млн дол. США. Оскільки два перших візити були до Львова, то в Києві я вперше. Хочу сказати, що столиця України — дуже красиве місто, хоча воєни тут холодно (посміхається). Усі члени моєї команди — під час цього візиту їх семеро, захоплюються відданістю та професіоналізмом українських лікарів та медсестер.

До речі, хочу подякувати своїм колегам із США, які охоче беруть неоплачувані відпустки, домовляються, щоб їх підмінили на робочому місці, та приїждять в Україну, щоб допомогти. Зокрема, це три медсестри, які зараз з нами і проводять тут навчання.

— Хотілося б почути більш докладно про курс «Навчання з хімічної готовності та реагування», який пропонує «MedGlobal».

— Цей курс розроблений MedGlobal, базуючись на нашому досвіді в Сирії. Цільовою аудиторією є лікарі екстреної допомоги та медицини катастроф, а також приймальних відділів лікарень. Він розрахований на те, щоб навчити, яким чином реагувати на ураження хімічними чинниками, як їх розпізнати, як медикам захистити себе та які антидоти використовувати. Особливу увагу приділяємо правильній деконтамінації одягу та інших речей пацієнта та оформленню випадків, щоб спеціаліст, який пізніше буде опікуватися пацієнтом, міг прослідкувати всю відповідну історію.

— А як щодо акредитації курсів від американських чи міжнародних організацій?

— Ми акредитовані від Групи реагування на стихійні лиха (Disaster Response Team) (США) та можемо видавати відповідні сертифікати.

— Розкажіть, будь ласка, про очолювану вами «MedGlobal».

— Організація заснована в червні 2017 р. групою лікарів, медсестер та організаторів охорони здоров'я, щоб задовольнити потреби найбільш уразливих верств населення в усьому світі. Ми реалізуємо три напрями роботи: реагування в надзвичайних ситуаціях (війни, природні катастрофи); організація надійних постійно діючих програм

догляду та допомога в організації стійкої системи охорони здоров'я. Прикладами наших ініціатив є медичний супровід розміщення біженців та мобільні шпиталі.

Також ми розвиваємо програми на підтримку психічного здоров'я, у тому числі у форматі екстреної допомоги. Для цього навчаємо лікарів, які надаватимуть допомогу найбільш вразливим людям.

В Україні намагаємося зробити так, щоб медична система була більше підготовлена до надзвичайних ситуацій. Зокрема, вже зустрічалися з двома представниками МОЗ та обговорювали можливості пришвидшити реформи у сфері охорони здоров'я. Для того щоб це сталося, необхідно діяти на трьох рівнях: удосконалення законодавчо-нормативної бази, запровадження її на рівні закладів та, наостанок, — окремих лікарів. Тобто коли адміністрація провела роботу над впровадженням, слід навчити лікарів та інший персонал дотримуватися нових правил.

— У чому секрет особисто вашої стійкості перед труднощами?

— Війна виявляє найкраще та найгірше в людині. При цьому уваги та допомоги потребує буквально кожен медик. Щоб запобігти професійному вигоранню, керівники повинні дбати про персонал, буквально змушувати лікарів йти у відпустку, робити перерви, передбачати можливість навчатися та відпочивати.

— Які у «MedGlobal» плани на майбутнє?

— Хочемо викласти українською мовою онлайн-тренінг про користування портативними пристроями, зокрема, для ультразвукової діагностики. Прилад підключається до телефону чи планшета, і таким чином можна провести обстеження на місці події. Ми вже закупили 25 таких апаратів та передали їх на передову — у мобільній бригаді, польові шпиталі та лікарні. Буквально через день після отримання приладу лікарі за його допомогою змогли врятувати життя пацієнта. Основна ідея з організаційної точки зору — компактні пристрої для діагностики в місці знаходження пацієнта. Щоб бути максимально корисними та доречними, ми співпрацюємо з МОЗ України, прагнучи оперативно дізнаватися про потреби. У планах — розвивати програми психічного здоров'я, вдосконалювати практику роботи приймальних відділень тощо.

Біль як міждисциплінарна проблема

Т.І. Негрич, Н.Л. Боженко, О.С. Фітькало, А.В. Паєнок, Л.Є. Лаповець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Біль являє собою міждисциплінарну проблему на межі медицини, психології, соціології та економіки. Больовий синдром знижує якість життя хворих, впливає на продуктивність праці, соціальну адаптацію і в більшості випадків погано піддається лікуванню. Тому важливим є мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування больового синдрому, який повинен враховувати особливості сприйняття болю пацієнтом, психоемоційний стан хворого, індивідуальний життєвий досвід та попередній досвід відчуття болю, що дасть можливість покращити ефективність лікування, зменшити кількість застосовуваних знеболювальних препаратів і, відповідно, підвищити якість життя пацієнта. У статті на основі аналізу даних сучасних літературних джерел представлено розширене поняття болю, патогенетичні та біохімічні механізми його виникнення, підходи до лікування.

Ключові слова: біль, больовий синдром, патогенез больового синдрому, мультидисциплінарний підхід.

Вступ

Біль — складне, багатомірне поняття, що являє собою міждисциплінарну проблему на межі медицини, психології, соціології та економіки. Масштаби цієї проблеми продовжують збільшуватися внаслідок старіння населення, зростання частоти хронічних захворювань, нездорового способу життя. Больовий синдром (БС) знижує якість життя хворих, їхнє психічне здоров'я, впливає на продуктивність праці, соціальну адаптацію і здебільшого погано піддається лікуванню. Це свідчить про високу соціальну та медико-економічну значущість проблеми діагностики та лікування болю. У діагностиці і лікуванні БС важливим є мультидисциплінарний підхід, який повинен враховувати особливості сприйняття болю пацієнтом, його психоемоційний стан, індивідуальний життєвий досвід та попередній досвід відчуття болю, що покращить ефективність лікування, зменшить кількість застосовуваних знеболювальних препаратів і, відповідно, підвищить якість життя.

Мета роботи: надати розширене поняття болю, його класифікацію, патогенетичні та біохімічні механізми виникнення, підходи до лікування з урахуванням сучасних наукових даних і літературних джерел.

Епідеміологія

Європейською федерацією болю (European Pain Federation — EFIC) проведено опитування 46 тис. респондентів у 16 країнах Європи і визначено, що у 20% дорослого населення відмічають хронічний біль (ХБ), 35% з них відчувають біль щодня, 16% вказують, що постійний біль іноді викликає бажання померти. 28% опитаних вважають, що їх лікар не знає, як впоратися з болем, 40% не можуть самостійно контролювати біль. Тільки 2% респондентів отримували лікування з приводу болю, 23% спостерігалися різними спеціалістами (невролог, ревматолог, ортопед, хіропрактик та ін.) [1].

Поняття болю

Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP) біль — неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане або таке, що здається пов'язаним, із дійсним або потенційним пошкодженням тканин. У попередній

версії цього визначення були такі важливі недоліки, як невраховування когнітивних і соціальних компонентів досвіду та їх важливість у лікуванні болю, зосередження уваги здебільшого на сенсорних та емоційних особливостях болю [2, 3].

K.D. Craig, N.E. MacKenzie (2021) у моделі переживання болю розглядають докази та значну роль соціальних і когнітивних факторів. Вони стверджують, що без чіткого визнання цих основних компонентів у формуванні відчуття болю втрачаються важливі аспекти розуміння виникнення його характеристик, а тому обмежуються можливості лікування. Визнання когнітивних і соціальних особливостей підтримує багатомірну модель болю, розширює можливості міждисциплінарної допомоги, надає переваги когнітивній поведінковій терапії та самоконтролю з боку пацієнта [3].

Сьогодні розширено поняття болю з додаванням 6 ключових роз'яснень:

1. Біль — завжди особистий досвід, на який тією чи іншою мірою впливають біологічні, психологічні та соціальні чинники.
2. Біль і ноцицепція — різні явища. Біль не є лише активністю сенсорних нейронів.
3. Протягом життя люди пізнають досвід болю.
4. Слід враховувати характеристики людини, яка переживає біль.
5. Хоча біль зазвичай відіграє адаптивну роль, він може чинити несприятливий вплив на функціонування, соціальне та психологічне благополуччя людини.
6. Вербальний опис є лише одним із декількох способів вираження болю [3].

Патогенез

Формування болю зумовлено складною взаємодією периферичних і центральних нейрофізіологічних механізмів конвергенції, сумації, співвідношення ноцицептивних та антиноцицептивних аферентних сигналів, що відбуваються на різних рівнях нервової системи.

Біль завжди є суб'єктивним відчуттям, і його кінцева оцінка визначається місцем і характером пошкодження, природою шкідливого чинника, психологічним станом людини, індивідуальним життєвим досвідом та попереднім досвідом болю.

Сьогодні набула і вважається найперспективнішою біопсихосоціальна концепція патогенезу БС на противагу біологічній моделі, що робить акцент на захворюванні, фокусується на комплексній взаємодії біологічних, психологічних і соціальних змінних. На підставі цієї концепції відмінності пояснюються взаємозв'язками між біологічними змінами, психологічним станом і соціальним впливом. За такої умови біологічні чинники ініціюють, підтримують і модулюють фізичні порушення, психологічні чинники визначають оцінку і сприйняття внутрішніх фізіологічних ознак, а соціальні — формують поведінкові реакції пацієнтів на переживання з приводу фізичних порушень [4–6].

Наприклад, як показали останні дослідження, біль у спині — не просто локальна реакція організму, а системний процес, який асоційований із патологічними змінами в головному мозку. Хронічний біль у спині пов'язаний із функціональними та структурними змінами в різних ділянках мозку, включаючи первинну та вторинну соматосенсорну/моторну кору, парацентральною часточку, додаткову моторну зону, передню поясну кору, мигдалину, таламус і острівцеву [7]. За даними магнітно-резонансної спектроскопії, у пацієнтів із хронічним боєм у спині виявляють зниження N-ацетил-аспартату в дорсолатеральній префронтальній корі і передній частині острівця, а також N-ацетил-аспартату, глутамату і міо-інозитулу в передній частині поясної звивини [8].

Класифікація БС

Виділяють 5 основних механізмів утворення БС у структурі болю: ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний, змішаний, психогенний.

При **ноцицептивному болю** пошкоджувальний подразник (екзогенний — механічний або термічний фактор та ендогенний — запалення або м'язовий спазм) діє на периферичні больові рецептори (ноцицептори) у шкірі, м'язах, зв'язках, суглобах, капсулах внутрішніх органів (біль при опіку, травмі, запаленні, інфаркті міокарда).

Нейропатичний біль (НБ) виникає при органічному ураженні різних відділів нервової системи, які відповідають за контроль і проведення болю. Причина цього варіанту болю — пошкодження аферентної соматосенсорної системи від периферичних чутливих нервів до кори, а також порушення в антиноцицептивній системі (опіатній, серотонінергічній, норадренергічній). Приклади: діабетична полінейропатія, постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, постінсультний біль, біль при розсіяному склерозі.

Характеристики НБ:

- персистуючий біль та аномальні сенсорні симптоми, такі як відчуття обпикання вогнем, поколювання чи відчуття холоду, навіть після фізичного відновлення;
- неврологічні порушення, пов'язані з дисфункцією опорно-рухового апарату та вегетативної нервової системи, різного ступеня вираженості.

НБ не виключає ноцицептивний, а отже, його механізми можуть відмічатися, наприклад, при радикулопатії, розсіяному склерозі [5].

Ноципластичний біль виникає внаслідок зміни ноцицепції, незважаючи на відсутність чітких доказів фактичного або потенційного пошкодження тканин, які могли би спричинити активацію периферичних ноцицепторів, а також доказів наявності захворювання або ураження соматосенсорної системи, що викликає біль. Цей механізм

лежить в основі багатьох типів хронічного болю, включаючи фіброміалгію, комплексний регіональний БС, інші типи скелетно-м'язового болю, такі як хронічний біль у попереку, а також такі види вісцерального болю, як синдром подразненого кишечника та біль у ділянці сечового міхура.

Оскільки ноцицептивний, нейропатичний і ноципластичний компоненти ХБ часто поєднуються, їх розглядають як **змішаний БС** (радикулопатія, тунельний синдром, онкологічний біль, біль при розсіяному склерозі та ін.) [6, 8].

Провідну роль у механізмі розвитку **психогенного болю** відводять психологічним факторам, які ініціюють біль за відсутності серйозних соматичних розладів. Часто такий біль виникає внаслідок м'язового перенапруження, провокується емоціями, конфліктами, психосоціальними проблемами.

Розрізняють гострий та хронічний біль. Гострий біль зазвичай має ноцицептивний характер, виникаючи внаслідок пошкодження тканин або сигналізуючи про потенційне пошкодження. Хронічний біль триває ≥ 12 тиж і відчувається навіть після того, як усунені механізми його виникнення. При хронічному болю, наприклад у спині, зазвичай має місце поєднання ноцицептивного та НБ, проте і психогенний компонент також відіграє велику роль.

Серед психологічних чинників виникнення хронічного болю виділяють психосоціальне перенавантаження, психологічні травми, дефіцит навичок асертивної поведінки, емоційні порушення (депресія, страх), неадекватна внутрішня картина хвороби, вторинна вигода від захворювання та ін. [9].

У загальній структурі болю виділяють 5 компонентів:

1. Перцептуальний (дозволяє визначити місце пошкодження).
2. Емоційно-афективний (відображає психоемоційну реакцію на пошкодження).
3. Вегетативний (пов'язаний із рефлекторною зміною тону симпатoadреналової системи).
4. Руховий (спрямований на усунення дії пошкоджувального стимулу).
5. Когнітивний (бере участь у формуванні ставлення до болю, що відчувається в даний момент, на основі накопиченого досвіду).

При оцінці болю здебільшого покладаються саме на суб'єктивні відчуття пацієнта. Так, у хворих на розсіяний склероз наявність і вираженість нейропатичного компонента болю пов'язані зі зниженням психологічного компонента структури якості життя [10].

Переживання болю характеризується надзвичайною міжіндивідуальною мінливістю. Цим індивідуальним відмінностям сприяють численні біологічні та психосоціальні змінні, включаючи демографічні, генетичні та психосоціальні фактори. Наприклад, повідомлялося про статеві, вікові та етнічні відмінності в поширеності хронічних больових станів. Подібним чином генетичні, психосоціальні фактори зумовлюють реакцію на клінічний та експериментальний біль. Індивідуальний і комбінований вплив біологічних і психосоціальних змінних призводить до унікального поєднання факторів, які спричиняють відчуття болю у конкретної людини. Розуміння цих біопсихосоціальних взаємодій є важливим для подальшого з'ясування їх природи і надання пацієнту персоналізованої допомоги [11].

Сьогодні наявні прості та ефективні інструменти скринінгу у формі опитувальників для виявлення НБ або оцінки нейропатичного компонента хронічного БС. Вони до-

звояють оцінити характерні симптоми НБ (поколювання; біль, схожий на удар електричним струмом; печіння; біль, викликаний легким дотиком; відчуття уколу голкою; оніміння та ін.) і допомагають з високою специфічністю та чутливістю розрізнити нейропатичний та ненейропатичний характер болю. У клінічній практиці для скринінгу нейропатичного БС найчастіше використовують діагностичний опитувальник болю DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions). Опитувальник painDETECT дозволяє додатково задокументувати інтенсивність, локалізацію, патерн, наявність іррадіації, а також ступінь проявів НБ.

Стратегії лікування

Всеосяжний підхід до лікування болю має відображати біопсихосоціальну природу хронічного болю, що зазвичай потребує багатовимірної стратегії. Визначення болю IASP пояснює комплексну природу болю та інформує про підхід до пацієнта із БС. Початкова терапевтична стратегія залежить від точної оцінки причини болю та типу БС. Зокрема, НБ слід відрізнити від ноцицептивного, а також розпізнавати больові стани, пов'язані з центральною сенсibiлізацією та/або ноципластичним болем. Ноцицептивне джерело болю має бути, за можливості, визначене та проліковане. Пацієнтам із ноцицептивним болем, спричиненим структурними причинами (наприклад патологія міжхребцевих дисків, дегенеративне захворювання суглобів), запальними захворюваннями (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак) або іншими ноцицептивними станами, за можливості, слід призначати лікування, спрямоване на основну причину болю.

НБ також потребує встановлення діагнозу, а після цього — призначення цілеспрямованого лікування. Наприклад, якщо функція нерва порушується компресією (синдром зап'ясткового каналу, невралгія трійчастого нерва), слід усунути причину компресії та призначити протисудомні препарати, які застосовують при НБ (прегабалін, карбамазепін та ін.). НБ та інші больові стани з вираженою сенсibiлізацією можна водночас контролювати за допомогою комбінованих методів, включаючи немедикаментозне (когнітивно-поведінкова терапія, фізична активність тощо) та медикаментозне лікування (трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, габапентиніди) [11, 12].

Отже, ефективне лікування болю потребує мульти-модальної стратегії із застосуванням не лише медикаментозних, а й немедикаментозних методів (освіта, навчання самоконтролю, підтримка поведінкового здоров'я, фізична реабілітація). Зазвичай спочатку рекомендують немедикаментозну терапію, надаючи перевагу активним відволіканням, які базуються на рухах, та/або втручаннях, спрямованих на психосоціальні причини болю. Активна терапія безпосередньо спрямована на покращення функції, а не лише на зменшення вираженості болю. Часто використовують пасивні втручання, такі як акупунктура або маніпуляції на хребті, що зменшують відчуття болю та є допоміжними методами лікування при загостренні симптомів [11].

Зазначимо, що емпатична, позитивна комунікація між клініцистом та пацієнтом покращує результати лікування. Тому перед початком терапії необхідно виділити час для спілкування з пацієнтом для кращого розуміння його стану, ознайомити його з метою та очікуваннями від лікування. Навчання пацієнта розумінню болю, його сприйняття через призму зменшення страху за своє

здоров'я є вирішальним компонентом ефективного лікування та контролю болю самим пацієнтом. Пацієнту із хронічним болем слід пояснити, чому біль триває навіть після загоєння тканин, особливо якщо причина постійного болю не зрозуміла для пацієнта. Зменшення вираженості звичайних страхів (наприклад «повинно бути щось не так») є важливим кроком до реактивації та участі в ефективних техніках самоконтролю болю [11].

Ефективне пояснення біопсихосоціальних механізмів, які призводять до виникнення хронічного болю, може зменшити тривожні занепокоєння щодо незрозумілих симптомів. Тривога та катастрофічне мислення можуть погіршити індивідуальне відчуття болю та спонукати до непотрібних діагностичних процедур та неефективного лікування. Тому пацієнтам слід розповідати про складні причини хронічного болю, проводити групові навчальні заняття, на яких вони розуміють, чому «біль болить без шкоди», разом із навчанням методам релаксації та реактивації, що дозволяють самостійно контролювати біль. Такий підхід у комплексі з сучасною фізіо- та медикаментозною терапією дозволяє досягти кращих терапевтичних результатів у пацієнтів із хронічним болем, з доведеним зменшенням вираженості болю, симптомів центральної сенсibiлізації, інвалідності, покращання розумового та фізичного функціонування.

Висновок

Біль являє собою складну багатовимірну проблему, тому односторонній підхід до лікування пацієнтів із БС часто не дає бажаних результатів. Важливим є мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування БС з урахуванням індивідуальних характеристик сприйняття болю пацієнтом, його психоемоційного профілю, індивідуального життєвого досвіду та попереднього досвіду переживання болю. Врахування індивідуальних характеристик, просвітні заходи та психотерапевтичні методики дозволяють покращити ефективність лікування, зменшити кількість застосовуваних знеболювальних препаратів і, відповідно, підвищити якість життя пацієнта.

Список використаної літератури

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*, 10(4): 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain.
3. Craig K.D., MacKenzie N.E. (2021) What is pain: Are cognitive and social features core components? *Paediatr. Neonatal. Pain*, 3(3): 106–118.
4. Finnerup N.B., Kuner R., Jensen T.S. (2021) Neuropathic Pain: From Mechanism to Treatment. *Physiol. Rev.*, 101(1): 259–301.
5. Baron R., Binder A., Attal N. et al. (2016) Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur. J. Pain*, 20(6): 861–873. doi: 10.1002/ejp.838.
6. Arnold B., Brinkschmidt T., Casser H.R. et al. (2009) Multimodal pain therapy: principles and indications. *Schmerz*, 23(2): 112–120. doi: 10.1007/s00482-008-0741-x.
7. Zhang B., Jung M., Tu Y. et al. (2019) Identifying brain regions associated with the neuropathology of chronic low back pain: a resting-state amplitude of low-frequency fluctuation study. *Br. J. Anaesth.*, 123(2): e303–e311.
8. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Crucci G. (2013) A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 260(2): 351–367.
9. Шаттенбург Л., Кульчинський Я. (2019) Психодинаміка болю. *НЕЙРОNEWS*, 4(105): 34–37.
10. Негрич Т., Боженко Н., Боженко М. (2021) Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз. *Запорозж. мед. журн.*, 23(5): 628–635.

11. Tauben D. (2022) Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. Multimodal pain therapy: principles and indications.
12. Malfliet A., Kregel J., Coppieters I. et al. (2018) Effect of Pain Neuroscience Education Combined With Cognition-Targeted Motor Control Training on Chronic Spinal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.*, 75(7): 808–817.

Pain as an interdisciplinary problem

T.I. Negrych, N.L. Bozhenko, O.S. Fitkalo, A.V. Payenok, L.Ye. Lapovets

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. Pain is an interdisciplinary problem at the border of medicine, psychology, sociology and economics. Pain syn-

drome reduces the quality of life of patients, affects work productivity, social adaptation, and in most cases is poorly amenable to treatment. Therefore, a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of pain syndrome is important, which should take into account the peculiarities of the patient's perception of pain, the patient's psycho-emotional state, individual life experience and previous experience of feeling pain, which will make it possible to improve the effectiveness of treatment, reduce the number of used painkillers and, accordingly, improve patient's quality of life. Based on the analysis of modern literary sources, the article presents an expanded concept of pain, pathogenetic and biochemical mechanisms of its occurrence, approaches to treatment.

Key words: pain, pain syndrome, pathogenesis of pain syndrome, multidisciplinary approach.

Відомості про авторів:

Негріч Тетяна Іванівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0003-0170-511X.

Боженко Наталія Леонідівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0003-1411-0780.

Фітькало Олег Степанович — кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії і психотерапії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0001-6321-9518.

Паєнок Анжеліка Володимирівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри невропатології і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0003-0531-751X.

Лаповець Любов Євгенівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0001-7933-3948.

Адреса для кореспонденції:

Боженко Наталія Леонідівна
79044, Львів, вул. Пекарська, 69
E-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com

Information about the authors:

Negrych Tetyana I. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-0170-511X.

Bozhenko Nataliya L. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-1411-0780.

Fitkalo Oleg S. — Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the Faculty of postgraduate education of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-6321-9518.

Payenok Anzhelika V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neuropathology and Neurosurgery of the Faculty of postgraduate education of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-0531-751X.

Lapovets Lyubov Ye. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of postgraduate education of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-7933-3948.

Address for correspondence:

Natalia Bozhenko
79044, Lviv, Pekarska str., 69
E-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 14.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 27.09.2022

Лікування бактеріальним лізатом при алергічних захворюваннях

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Li Ch., Zhou H., Zhang W., Che D. (2021) *Bacterial lysate treatment in allergic disease: a systematic review and meta-analysis. Pediatr. Allergy Immunol.*, 32(8): 1813–1823. doi: 10.1111/pai.13572.

Вступ

На сьогодні алергічні захворювання (АЗ) чинять значний вплив на здоров'я дітей. Рівень дитячої захворюваності на бронхіальну астму (БА), екзему, atopічний дерматит (АД) та алергічний риніт (АР) поступово зростає, і це помітно також у дорослих.

АД — хронічне рецидивуюче запальне захворювання шкіри, що характеризується сильним свербіжем і екземоподібним ураженням. Зазвичай його виявляють у ранньому віці та дитинстві. Китайське епідеміологічне дослідження, проведене у 2014 р., показало, що поширеність АД серед дітей віком 1–7 років становила 12,94%, і ця тенденція знижується в міру дорослішання. Етіологія АД пов'язана зі спадковістю, станом імунітету й бар'єрною функцією шкіри.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на БА в усьому світі досягла 235 млн, і це одне з найпоширеніших захворювань у дітей. У 2015 р. кількість випадків смерті, спричинених БА, становила 383 тис. У 2010 р. масштабне епідеміологічне дослідження за участю китайських дітей віком 0–14 років продемонструвало, що загальна поширеність БА становила 3,02% і у близько 1/3 дітей, хворих на БА, діагноз не встановлено своєчасно [1].

АР зазвичай викликається алергенами. Рівень його поширеності серед дітей може досягати 40% [2]. АР і синусит пов'язані один із одним, оскільки АР спричиняє закладеність носа та закупорку пазух [3].

Симптоми алергії відрізняються у різних людей і вікових групах. Для запобігання АЗ використовують загальнопрофілактичні методи, такі як зменшення впливу сенсibiliзуючого фактора, таргетна фармакотерапія, деякі види імунотерапії, що дуже важливо для профілактики АЗ [4].

Патогенез АЗ включає імунний дисбаланс, тому вважають, що деякі бактеріальні лізати сприяють імунній відповіді шляхом підвищення рівня імуноглобуліну та клітинного імунітету [5]. Бактеріальні лізати містять інактивовані бактеріальні екстракти патогенних респіраторних бактерій. Більшість із них поділяють на два типи: полівалентний хімічний бактеріальний лізат (polyvalent chemical bacterial lysate — PCBL) та полівалентний механічний бактеріальний лізат (polyvalent mechanical bacterial lysate — PMBL). OM-85 — найпоширеніший PCBL, який використовують у дослідженнях. Це лізат 21 штаму з 8 бактерій, які можуть посилювати імунологічну відповідь [6]. PMBL — імуномодулятор, здатний активувати імунологічні захисні реакції шляхом підвищення рівня імуноглобулінів (Ig)A та IgG, а також Th₁-специфічного цитокіну інтерферону (IFN)- γ , і зниження Th₂-специфічного цитокіну інтерлейкіну (IL)-4 [7, 8].

Деякі дослідження показали, що введення бактеріального лізату може зменшити кількість епізодів у пацієнтів із рецидивуючими респіраторними інфекціями. Згідно з даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового клінічного дослідження лікування бактеріальним лізатом може зменшити кількість інфекційних епізодів у пацієнтів із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів [9]. У групі плацебо відзначали в середньому 1,43 (95% ДІ 1,01–1,86) епізоду протягом 8-місячного періоду дослідження, тоді як у групі лікування бактеріальним антигеном — 0,86 (95% ДІ 0,54–1,19). Середня кількість днів прийому антибіотиків у групі лікування становила 1,24 порівняно з 2,83 у групі плацебо. Інший метааналіз включав 53 дослідження з оцінки ефективності OM-85 у дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів. Виявлено, що застосування бактеріального лізату може знизити частоту респіраторних інфекцій [10].

Проте вплив лікування бактеріальними антигенами на АЗ залишається суперечливим. Деякі дослідження показали, що лікування бактеріальним лізатом може зменшити напад БА з точки зору тривалості кашлю та хрипів порівняно з контрольною групою [4, 11], але в інших повідомляли, що не виявили суттєвої різниці в кількості епізодів алергії між групами лікування та плацебо [9]. Щодо АД дослідження, проведене С. Vodemer та співавторами (2017) [12], продемонструвало, що в групі, яка отримувала OM-85, відмічено зниження частоти повторних подій на 20% порівняно з плацебо. І навпаки, результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, яке включало 606 новонароджених, показали, що поширеність АД не відрізнялася між групами, які отримували бактеріальний лізат та плацебо, після 3 років спостереження. Проте відмічена достовірна різниця в групі немовлят зі спадковою схильністю до atopії [13]. Вживання бактеріального лізату в ранньому віці, ймовірно, може знизити ризик виникнення АД у немовлят із сімейним анамнезом atopії.

Мета: дослідити клінічну ефективність лікування бактеріальним лізатом при АЗ та оцінити ступінь його впливу.

Об'єкт і методи дослідження

Джерела даних

Проведено систематичний пошук літератури для визначення потенційних публікацій із баз даних PubMed, EMBASE, Cochrane, китайських баз CNKI, CBM і Wanfang. Пошук проводили за ключовими словами «*bronchovaxom*», «*asthma*», «*dermatitis, atopic*», «*eczema, atopic*», «*rhinitis*», «*bacterial extract*», «*бактеріальний екстракт*» та «*OM-85*». Усі виявлені статті імпортовано в Endnote. Відбір здійснювали у 3 етапи: спочатку перевірка за назвою, потім — за анотацією і потім — оцінка повних текстів.



Скринінг статей проводили два незалежні рецензенти, будь-які розбіжності вирішували шляхом обговорення.

Критерії включення та виключення

Для включення в огляд дослідження повинні були відповідати всім нижченаведеним критеріям:

1. Дизайн: рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) без мовних обмежень.

2. Учасники: діти та дорослі з діагнозом будь-якого типу АЗ (БА, АД, АР).

3. Група втручання: пацієнти, які отримували принаймні 1 курс лікування лише бактеріальним лізатом або які отримували бактеріальний лізат у поєднанні зі звичайним лікуванням АЗ.

4. Група порівняння: пацієнти, які отримували звичайну терапію АЗ або тільки плацебо.

5. Оцінка результатів: кожне дослідження мало надати ефективний чи недейсний показник. Основний результат відносили до ефективного/недейсного показника у групі бактеріального лізату і контрольній групі окремо. Відповідно до посібника з лікування та профілактики БА [14, 15], симптоми БА можна оцінити як добре контрольовані, частково контрольовані або неконтрольовані за частотою нападів БА протягом дня, ефективністю лікування, обмеженням активності або нічним пробудженням через симптоми БА. Частково контрольований і добре контрольований — як недейсний. Ефективність лікування АД та АР оцінювали як покращання або його відсутність за допомогою опитувальника або клінічного спостереження. Вторинні результати включали рівні IgG, IgA або IgM у сироватці крові або підтипи Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+ або CD8+). Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) та побічні ефекти лікування проаналізовані, якщо про них згадували принаймні у двох статтях.

Дослідження виключали, якщо:

1. Дизайн не РКД.

2. Показник основного результату не доступний.

3. Бактеріальний лізат та інші методи лікування застосовували в експериментальній групі, в той час як звичайне лікування — у контрольній групі.

4. Бактеріальний лізат застосовували зовнішньо, а не перорально чи ін'єкційно.

Статистичний аналіз

У метааналізі РКД дихотомічні дані виражені у вигляді відносного співвідношення (relative ratio — RR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Безперервні дані виражали у вигляді різниці середніх (mean difference — MD) з 95% ДІ. Аналіз підгруп проводили за наявності принаймні двох досліджень. Для оцінки гетерогенності використовували статистику I². I² в межах 25 і 50% вважали низькою гетерогенністю. Помірна і висока неоднорідність відображені у I² в межах 50 і 75% та 75 і 100% відповідно. I² <25% розцінювали як відсутність гетерогенності. Усі аналізи проводили за допомогою програми «StataMP-64». Ризик систематичної помилки також оцінювали за допомогою Кокранівського інструменту оцінки систематичної помилки.

Результати

Характеристики дослідження

Загалом виявлено 231 посилання. Після триетапного відбору в аналіз включено 19 статей [16–34], з яких 15 [16–30] опубліковані китайською мовою, 4 — англійською [31–34]. Проаналізовано дані 1728 пацієнтів, з яких 881 і

841 належали до групи лікування бактеріальним лізатом і контрольної групи відповідно. З цих 19 досліджень у 17 застосовували OM-85 в якості інтервенційної терапії. У решті (2 дослідження) застосовували полівалентний бактеріальний лізат (PBL) та інактивовану *Mycobacterium vaccae* як інтервенційне лікування. Результати щодо БА, АД та АР описували у 12; 4 та 3 дослідженнях відповідно. У 5 та 6 дослідженнях аналізували зміну рівня підгруп Т-клітин та ІЛ відповідно. У 2 дослідженнях показано рівень сироваткового Іg, у 4 — зміну ОФВ₁. Про побічні ефекти повідомляли лише у 2 дослідженнях. У 4 РКД брали участь дорослі, у 15 — діти.

Оцінка ризику системної помилки у включених дослідженнях

Методи рандомізації описані у 19 дослідженнях. Результати деяких РКД оцінювали за допомогою опитувальника, при цьому відсутність засліплення при оцінці результатів може призвести до їх переоцінки. Крім того, оскільки дія бактеріального лізату зазвичай виявлялася щонайменше через 3 міс, деякі дослідження з меншим періодом спостереження могли замаскувати реальний ефект, що призводило до недооцінки результатів. У деяких дослідженнях методологія описана недостатньо детально, щоб оцінити ризик системної помилки.

Зменшення вираженості симптомів алергії

Загалом у 19 РКД повідомляли про зменшення вираженості симптомів алергії за допомогою оцінки їх контролю. Зменшення вираженості симптомів алергії було на 24% вищим у групі бактеріального лізату, ніж у контрольній. Контроль симптомів БА (RR 1,22; 95% ДІ 1,14–1,26) був на 22% вищим у групі лікування бактеріальним лізатом порівняно з контрольною. Розмір ефекту щодо АД становив 1,08 (95% ДІ 1,0–1,17), що здається невеликим покращанням. Однак досліджували лише 4 РКД щодо АД, і жоден з аналізів не досяг статистичної значущості. Таким чином, недостатньо доказів, щоб зробити висновок про користь лікування бактеріальним лізатом у пацієнтів із АД.

Загальний I² становив 68,7%, що розцінено як помірна гетерогенність. Після аналізу підгруп за типом захворювання виявлено помірну гетерогенність у дослідженнях АР. Навпаки, меншу гетерогенність відзначали в дослідженнях БА та АД.

Рівень підгрупи Т-клітин

Після лікування бактеріальним лізатом в експериментальній групі виявили значне підвищення рівнів CD3+ (стандартизована MD (SMD) 1,47; 95% ДІ 1,2–1,74), CD4+ (SMD 1,57; 95% ДІ 1,33–1,81), CD4/CD8 (SMD 0,91; 95% ДІ 0,67–1,15) і Th₁-клітин (SMD 0,48; 95% ДІ 0,22–0,74), а також значне зниження CD8+ (SMD –0,71; 95% ДІ –0,95...–0,47) і Th₂-клітин (SMD –0,61; 95% ДІ –0,88...–0,35).

Рівні ІЛ

Аналіз цієї підгрупи показав, що після лікування бактеріальним лізатом рівні IFN-γ (SMD 1,0; 95% ДІ 0,81–1,19), ІЛ-2 (SMD 1,07; 95% ДІ 0,73–1,4) та ІЛ-12 (SMD 2,4; 95% ДІ 2,04–2,76) були значно підвищені, тоді як ІЛ-4 (SMD –0,87; 95% ДІ –1,07...–0,68) та ІЛ-5 (SMD –2,63; 95% ДІ –3,14...–2,13) — знижені.

Рівень сироваткового Іg

Дослідження щодо ІgA та ІgM показали високу гетерогенність, в усіх використовували модель випадкових ефектів для аналізу даних. Після лікування бактеріальним

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ¹**

Флікс *Flix*

спрей назальний, суспензія
мометазону фуurato 50 мкг



Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³

1. Вікові рекомендації для застосування, згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 3. Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.

ФЛІКС - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • Склад: діюча речовина: мометазону фуurato; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуurato моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуurato. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуurato – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуurato виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота та ін. **Докладний перелік побічних реакцій та застережень** дивіться в інструкції для застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ», РП МОЗ України; № UA/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел.: (044) 585-00-41 • ДМУА.Флікс.20.09.01.

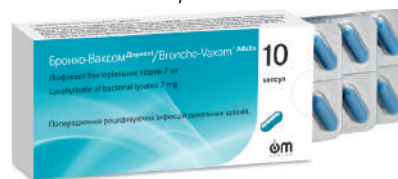
САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення МОЗ України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R07A X. Склад: 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaeanae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae and ozaeanae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та підлітки віком від 12 років.** Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Діти віком від 6 місяців до 12 років.** Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/суміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. **Діти віком до 6 місяців.** Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 rue du Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Дельта Медікал Промоушнз АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.

лізатом рівні IgA (SMD 1,67; 95% ДІ 1,33–2,01) та IgG (SMD 1,00; 95% ДІ 0,69–1,31) значно підвищилися, але відмінностей у рівнях IgM (SMD 0,05; 95% ДІ –0,25–0,36) між двома групами не виявлено.

ОФВ₁

Дослідження щодо ОФВ₁ не продемонстрували гетерогенності. Лікування бактеріальним лізатом значно покращило показник ОФВ₁ (SMD 0,53; 95% ДІ 0,32–0,74).

Побічні ефекти

Про побічні ефекти повідомляли лише у 2 РКД. Під час лікування в обох групах відмічали запаморочення, млявість, нудоту та діарею, причому частота побічних ефектів суттєво не відрізнялася в групі, яка отримувала бактеріальний лізат, порівняно з контрольною групою (RR 1,27; 95% ДІ 0,51–3,09).

Обговорення

Представлений метааналіз результатів 19 досліджень показав покращання контролю симптомів алергії на 24% при лікуванні бактеріальним лізатом. Зменшення вираженості симптомів БА було на 22%, а АР — у 3 рази вищим після лікування бактеріальним лізатом порівняно з контрольною групою. Однак різниці між пацієнтами з АД із застосуванням бактеріального лізату і контрольною групою не виявлено. Крім того, рівні IgA та IgG були вищими в групі лікування порівняно з контрольною. Лікування бактеріальним лізатом покращило рівні підгруп Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, Th₁) і зменшило кількість CD8+ і Th₂. Подібним чином бактеріальний лізат підвищував рівні IFN-γ, IL-2 та IL-12, водночас знижуючи рівні IL-4 та IL-5. ОФВ₁ також збільшився після лікування бактеріальним лізатом, що вказує на поліпшення функції легень.

Деякі дослідження показали здатність бактеріального лізату запобігати інфекціям дихальних шляхів і загостренням БА. Один метааналіз за участю дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів показав, що OM-85 може не тільки знизити частоту респіраторних інфекцій (MD –2,22; 95% ДІ –2,75...–1,90), але й зменшити тривалість хрипів (MD –3,37 днів; 96% ДІ –4,52...–2,22) [13]. Тенденції, виявлені у представленому дослідженні щодо IgA, IgG, CD3 і CD4, були подібними до цього метааналізу. Інший метааналіз включав 5 досліджень, які показали, що застосування бактеріального лізату зменшило як епізоди свистячого дихання (MD –2,35 (–3,03...–1,67)), так і загострення БА (MD –0,9 (–1,23...–0,57)) [35]. Результат був подібний до представленої дослідження.

Два інших метааналізи досліджували вплив OM-85 на перебіг респіраторної інфекції [36, 37] і показали, що бактеріальний лізат є корисним для профілактики інфекції у дітей, але не надали даних щодо хрипів та АЗ. Проте деякі дослідження припускають, що зниження частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів може сприяти зменшенню загострень БА.

Розвиток АЗ зазвичай супроводжується дисбалансом імунної системи зі зсувом від Th₁ до Th₂. У представленому дослідженні виявлено підвищення рівня цитокінів Th₁-типу (IFN-γ та IL-2) і зниження — Th₂ (IL-4, IL-5, IL-10). Можна зробити висновок, що бактеріальний лізат регулює імунну відповідь, змінюючи підгрупи Т-клітин та імунні клітини. Цей висновок узгоджувався з даними інших досліджень [8, 38, 39], в яких зазначено, що OM-85 може індукувати зсув імунної відповіді з Th₁/Th₂ на Th₁. Зміни мікробіому кишечника після перорального введення бактеріального лізату

можуть сприяти імунним взаємодіям і впливати на імунну відповідь [40–42].

Основною перевагою представленої дослідження є визначення ефективного ступеня терапії бактеріальним лізатом при АЗ. Оскільки в нього включено три АЗ (БА, АР та АД), можна було оцінити ступінь впливу бактеріального лізату на кожне з цих захворювань. Крім того, дослідження включало не лише оцінку клінічних симптомів, але й деякі сироваткові маркери імунітету, а також показники функції легень, які можуть допомогти комплексно оцінити вплив на такі захворювання, як БА.

Проте зазначене дослідження мало деякі обмеження. Так, аналізували 12 РКД щодо БА, але лише 3 стосувалися АР і 4 — АД. Кількість досліджень, які вивчали показники сироватки крові, була невеликою, тому доказів недостатньо, щоб зробити висновки. Також через нечіткість методології та дизайну досліджень і ризик системної помилки сила загального результату може бути низькою.

Висновок

Таким чином, у представленому аналізі продемонстровано зменшення вираженості симптомів АЗ при застосуванні бактеріального лізату, але з огляду на певний ризик системної помилки і нечітку методологію ці результати потребують підтвердження в дослідженнях високої якості з великим розміром вибірки.

Список використаної літератури

1. The National Cooperative Group on Childhood Asthma (2013) Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China. *Chin. J. Pediatr.*, 51(10): 729–735.
2. Skoner D.P. (2001) Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108(1): 52–58.
3. www.who.int/news-room/q-a-detail/allergic-rhinitis-and-sinusitis.
4. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. (2016) Allergic rhinitis: mechanisms and treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 36(2): 261–278.
5. Han R.F., Li H.Y., Wang J.W., Cong X.J. (2016) Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20(10): 2151–2155.
6. De Benedetto F., Sevieri G. (2013) Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidiscip. Respir. Med.*, 8(5): 33.
7. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. (2016) Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*, 194(4): 687–697.
8. Huber M., Mossman H., Bessler W.G. (2005) Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur. J. Med. Res.*, 10(5): 209–217.
9. Braidò F., Melioli G., Candoli P. et al. (2014) The bacterial lysate Lantigen B reduces the number of acute episodes in patients with recurrent infections of the respiratory tract: the results of a double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial. *Immunol. Lett.*, 162(2): 185–193.
10. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. (2018) Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 54: 198–209.
11. Lu Y., Li Y., Xu L. et al. (2015) Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*, 95(3–4): 139–144.
12. Bodemer C., Guillet G., Cambazard F. et al. (2017) Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: a randomized study. *PLoS One*, 12(3): e0161555.
13. Lau S., Gerhold K., Zimmermann K. et al. (2012) Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 129(4): 1040–1047.



14. Chinese Medical Association of Pediatrics Respiratory Group (2016) Guidelines for the diagnosis and prevention of bronchial asthma in children. *Chin. J. Pediatr.*, 54(3): 163–181.
15. ginasthma.org/archived-reports.
16. Yang X., Lu L.Q., Huang L. et al. (2017) A clinical study on broncho-vaxom capsules in adjuvant therapy of children with bronchial asthma. *Prog. Mod. Biomed.*, 17(10): 1949–1952.
17. Cao J., Yang Y.Z., Luo T.Y. (2016) Effect of broncho-Vaxom on Th1/Th2 cell balance and clinical symptoms of patients with acute bronchial asthma. *J. Clin. Pulmonol.*, 21(12): 2255–2257.
18. Zhang T. (2018) Broncho Fanfushu capsule on cough variant asthma children serum IL-4, the influence of IL-10 levels. *Shanxi Chin. Med.*, 39(4): 449–451.
19. Chen Y., Zhu F., Li Q. (2015) Clinical study on effect of broncho-vaxom combined with budesonide atomization inhalation on immune function of children with bronchial asthma. *Chin. J. Clin. Pharmacol.*, 31(6): 409–411.
20. Yang F. (2017) Effect of broncho-Vaxom combined with atomization inhaled budesonide on T lymphocytes in acute attack of child bronchial asthma. *Lab. Med. Clin.*, 14(11): 1570–1572.
21. Jiang Y., Huang S.J., Han Y.Z. (2012) Clinical effect observation of loratadine combined with broncho-vaxom in the treatment of chronic urticaria in children. *J. Pract. Med.*, 28(14): 2435–2436.
22. Jiang Y., Huang S.J. (2013) Efficacy of mizolastine combined with broncho-Vaxom in the treatment of mite-induced chronic allergic diseases. *Guangdong. Med.*, 34(13): 1967–1968.
23. Su H.X. (2017) Clinical effect observation of bacterial dissolved products assistant treatment for bronchiolitis infants. *J. Clin. Pulmonol.*, 22(4): 708–710.
24. Zhang H., Ding D. (2019) Clinical effect of oxygen-driven atomized inhaled glucocorticoids combined with bacterial lysate capsules in children with acute attack of bronchial asthma. *Med. Equip.*, 32(14): 14–15.
25. Tang Y., Zhao D., Sun W., Yang C. (2017) Clinical observation of bacterial lysates capsules in the treatment of acute attack of asthma in children. *China Pharm.*, 28(32): 4537–4540.
26. Wu H.T. (2019) Clinic observation of bacterial lysate capsules combined with inhaled budesonide suspension in the treatment of children with bronchial asthma at acute stage. *Mod. Diagnosis Treat.*, 30(9): 1525–1527.
27. Cai J.R., Lin Z.L., Wang D.F., Chen W.Y. (2020) Effect of broncho-Vaxom on immune function and asthma control level in children with positive asthma prediction index. *J. Clin. Pulmonol.*, 25(1): 74–77.
28. Cai W.W., Wang D.L. (2019) Effects of bacteriolysis product capsule combined with salmeterol and roticasono on serum inflammatory mediators in asthma patients. *Med. Pract.*, 14(11): 56–58.
29. Hou J. (2019) Clinical effect of bacterial lysate capsule combined with conventional drugs in the treatment of acute attack of bronchial asthma in children. *Clin. Med. Res. Pract.*, 4(27): 91–92.
30. Xu H.Y., Jin Y.N., Lv B.G., Lin Y.C. (2016) Efficacy of bacterial lysate combined with ebastine in the treatment of chronic urticaria. *Zhejiang. Clin. Med.*, 1: 92–93.
31. Chen J., Zhou Y., Nie J. et al. (2017) Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J. Laryngol. Otol.*, 131(6): 523–528.
32. Banche G., Allizond V., Mandras N. et al. (2007) Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 20(1): 129–138.
33. Berth-Jones J., Arkwright P.D., Marasovic D. et al. (2006) Killed *Mycobacterium vaccae* suspension in children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy*, 36(9): 1115–1121.
34. Zagar S., Löfler-Badzek D. (1988) Broncho-vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *ORL*, 50(6): 397–404.
35. De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. (2020) Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.*, 29(158): 190175.
36. Schaad U.B. (2010) OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J. Pediatr.*, 6(1): 5–12.
37. Steurer-Stey C., Lagler L., Straub D.A. et al. (2007) Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur. J. Pediatr.*, 166(4): 365–376.
38. Navarro S., Cossalter G., Chiavaroli C. et al. (2011) The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol.*, 4(1): 53–65.
39. Roży A., Chorostowska-Wynimko J. (2008) Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Adv. Respir. Med.*, 76(5): 353–359.
40. Versalovic J. (2013) The human microbiome and probiotics: implications for pediatrics. *Ann. Nutr. Metab.*, 63(s2): 42–52.
41. Isolauri E., Rautava S., Salminen S. (2012) Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 41(4): 747–762.
42. Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E. et al. (2013) Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 132(3): 601–607.

Досвід застосування препаратів компанії «WALA» в акушерсько-гінекологічному стаціонарі

Н.Є. Гейнц

КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», Київ, Україна

Анотація. Мета: порівняти ефективність вдосконаленого алгоритму лікування з класичною схемою терапії запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ). **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження залучено 48 пацієнток, які перебували на стаціонарному лікуванні із ЗЗОМТ. Жінки 1-ї групи (n=24) отримували класичне лікування (комбінована антибактеріальна терапія та нестероїдні протизапальні препарати), 2-ї (n=24) — лікування за вдосконалим алгоритмом із застосуванням препаратів Кальцій Кверкус Глобулі велаті, Метеорік Айрон Глобулі велаті та Апіс/Беладона кум Меркурі. **Результати.** У 1-й групі термін перебування пацієнток у стаціонарі становив $10,50 \pm 0,77$ доби, у 2-й — $9,17 \pm 0,69$ ($p < 0,05$). Динаміка показника загальної кількості лейкоцитів була достовірно кращою у пацієнток, які отримували лікування за вдосконалим алгоритмом. **Висновок.** Комбінована терапія ЗЗОМТ, що додатково включає препарати Кальцій Кверкус Глобулі велаті, Метеорік Айрон Глобулі велаті та Апіс/Беладона кум Меркурі, дозволяє досягнути кращих показників клінічної ефективності порівняно з класичною схемою терапії.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, Кальцій Кверкус Глобулі велаті, Метеорік Айрон Глобулі велаті, Апіс/Беладона кум Меркурі.

Вступ

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) — одна з провідних причин звернення жінок репродуктивного віку до гінеколога [1]. Ця проблема актуальна не лише через значну поширеність зазначених захворювань, а й у зв'язку зі значним потенційним негативним впливом на репродуктивне здоров'я жінки та нації в цілому [2, 3].

Формування спайок у порожнині малого таза часто є безпосередньою причиною безпліддя трубно-перитонеального генезу, а також в цілому погіршує якість життя жінок у зв'язку з розвитком синдрому хронічного тазового болю [4]. Ключову роль у розвитку ускладнень відіграють не власне мікробні агенти, що первинно зумовили розвиток захворювання, а персистуючий запальний процес, що на молекулярному рівні здатен викликати порушення функціональної активності різних складових репродуктивної сфери жінки [5–8].

На жаль, існуючі схеми лікування часто не враховують цей аспект, а власне протизапальна терапія нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) пов'язана з великою кількістю побічних ефектів, які можуть викликати розвиток потенційно загрозливих станів (виразка шлунка та дванадцятипалої кишки з перфорацією та/або шлунково-кишковою кровотечею) [9, 10]. Таким чином, пошук вдосконаленого алгоритму ведення таких пацієнток, який дозволив би не лише швидко та ефективно вилікувати гострий стан, а й попередити рецидиви, хронізацію процесу та розвиток безпліддя, на сьогодні є актуальним завданням.

Мета: порівняти ефективність вдосконаленого алгоритму лікування з класичною схемою терапії ЗЗОМТ.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження залучено 48 пацієнток, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КНП



КНП «Київський обласний перинатальний центр» із ЗЗОМТ. У дослідження не включали пацієнток з тубооваріальним абсцесом, оскільки його лікування зазвичай передбачає оперативне втручання, а також пацієнток з тяжкою соматичною патологією та таких, що мали структурні аномалії органів репродуктивної системи, що могло вплинути на результати дослідження.

Пацієнтки випадковим чином розподілені на дві групи. Жінки 1-ї групи (n=24) отримували класичне лікування, що включало комбіновану антибактеріальну терапію та НПЗП в звичайному добовому дозуванні. Жінки 2-ї, основної, групи (n=24) отримували лікування за вдосконалим алгоритмом з додаванням препаратів компанії «WALA» **Кальцій Кверкус Глобулі велаті, Метеорік Айрон Глобулі велаті та Апіс/Беладона кум Меркурі** у стандартних добових дозуваннях. Вибір цих препаратів зумовлений індивідуальними біохімічними властивостями їх складових.

Кальцій — основний двовалентний катіон в організмі людини. Він бере участь у великій кількості метаболічних процесів, оскільки задіяний не лише в системі гомеостазу як самостійний фактор згортання, але й у функціонуванні імунної та ендокринної систем організму. Комбінація у складі препарату **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** з корою дуба, що є дубильною речовиною, сприяє вираженому протизапальному ефекту. Існують підтвердження ефективності застосування препарату при маткових кровотечах у складі комплексної терапії.

Ключовим елементом імунних реакцій є залізо, оскільки цей елемент виступає кофактором у багатьох речовинах, що забезпечують захисні властивості організму. Залізо є ключовим елементом енергетичного обміну у клітині за рахунок здатності змінювати ступінь окиснення, що також зумовлює його надважливу роль у захисних реакціях. Фосфор і кварц, що поряд із сульфатом заліза входять до складу препарату **Мете-**



орік Айрон Глобулі велаті, чинять загальнозміцнювальний вплив на організм. Варто зазначити, що наразі відсутні доказові дані, які вказували б на потенційні ризики застосування препарату в період вагітності. Натомість загальнозміцнювальний вплив та адекватне забезпечення процесів обміну заліза в організмі жінки сприяють належному функціонуванню імунітету, що є фізіологічно пригніченим у вагітних. Це зумовлює необхідність проведення дослідження щодо ефективності препарату при респіраторних вірусних захворюваннях в період вагітності, гестаційному пієлонефриті тощо.

Ефективність апітерапії зумовила впровадження препарату **Апіс/Беладона кум Меркурі** у лікувальні схеми завдяки вираженому імуномодуючому та протизапальному ефекту. Активного вивчення потребує застосування препарату в період вагітності і годування грудьми, оскільки історично саме екстракти натурального бджільництва використовували для покращання лактації та попередження розвитку маститу.

Екстракт беладони (*Atropa belladonna*) чинить виражений релаксивний вплив на гладкі м'язи багатьох органів та систем, створюючи в урогенітальному тракті сприятливі умови для адекватного кровопостачання органів та процесів відновлення. Це особливо важливо в ході лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи, зокрема гестаційного пієлонефриту, що є частим ускладненням в період вагітності.

Результати та їх обговорення

Одним із найважливіших інтегральних маркерів ефективності лікування є тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі. Скорочення часу перебування у лікарні не тільки покращує якість життя пацієнток, допомагаючи якомога швидше повернутися у звичний режим, але й зменшує видатки системи охорони здоров'я. Світова тенденція до зниження навантаження на стаціонари, на жаль, не завжди вдало реалізується серед пацієнток із ЗЗОМТ, адже від вчасного діагностування ускладнень (тубооваріальний абсцес, сепсис) залежать їхнє життя та здоров'я. У 1-й групі термін перебування пацієнток у стаціонарі становив $10,50 \pm 0,77$ доби, у 2-й — $9,17 \pm 0,69$ ($p < 0,05$).

Проаналізовано показник загальної кількості лейкоцитів. Саме цей маркер відображає гостроту запального процесу, а його динаміка — ефективність терапевтичних засобів щодо купірування запального процесу, який чинить потенційний негативний вплив на можливість реалізації пацієнкою репродуктивних планів у майбутньому. На момент госпіталізації середній показник кількості лейкоцитів у жінок 1-ї групи становив $13,70 \pm 0,54$, 2-ї — $13,53 \pm 0,49$ г/л, різниця статистично недостовірна ($p > 0,05$). Оцінка цього показника на 3-тю добу лікування демонструє наступну динаміку: у пацієнток, що проходили лікування за вдосконаленим алгоритмом, показник становив $11,35 \pm 0,45$ г/л, що достовірно нижче порівняно з таким до лікування. У контрольній групі рівень лейкоцитів на 3-тю добу лікування також статистично відрізнявся від такого на момент госпіталізації — $12,10 \pm 0,56$ г/л, однак був достовірно вищим порівняно з таким у пацієнток, що проходили лікування за вдосконаленим алгоритмом.

Від призначення НПЗП після 5-ї доби перебування в стаціонарі з метою зменшення вираженості болювого син-

дрому відмовилися 16 (66,7%) пацієнток 2-ї групи, в той час як 15 пацієнток 1-ї групи наполягали на необхідності продовження терапії у зв'язку з вираженим больовим синдромом (тобто не потребували призначення НПЗП лише 37,5%). Таким чином, різниця в кількості жінок, що продовжували терапію НПЗП в основній групі, була достовірно меншою ($p < 0,05$).

Висновок

Комбінована терапія ЗЗОМТ, що включає препарати **Кальцій Кверкус Глобулі велаті**, **Метеорік Айрон Глобулі велаті** та **Апіс/Беладона кум Меркурі**, дозволяє досягнути вищих показників клінічної ефективності порівняно з класичною схемою терапії. Комплексний протизапальний, мембраностабілізуювальний, імуномодуючий та загальнозміцнювальний вплив зумовлює статистично достовірно меншу тривалість перебування пацієнток у стаціонарі, швидшу нормалізацію показників гемограми, які вказують на активність запального процесу, та меншу потребу в призначенні НПЗП.

Доцільним є вивчення інших параметрів ефективності зазначених препаратів для доказової аргументації їх більш широкого впровадження у клінічну практику.



Experience in the use of drugs of the «WALA» company in an obstetrics and gynecology hospital

N.Y. Heinz

MNPE KRC «Kyiv Regional Perinatal Center», Kyiv, Ukraine

Abstract. Objective: to compare the effectiveness of the improved treatment algorithm with the classical scheme of therapy for pelvic inflammatory disease (PID). **Object and research methods.** The study involved 48 patients undergoing inpatient treatment with PID. Women of the 1st group (n=24) received classical treatment (combined antibacterial therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs), the 2nd (n=24) — received treatment according to an improved algorithm with the use of the drugs Calcium Quercus Globuli velati, Meteoric Iron Globuli velati and Apis/Belladonna cum Mercury. **Results.** In the 1st group, the duration of stay of patients in the hospital was 10.50 ± 0.77 days, in the 2nd — 9.17 ± 0.69 ($p < 0,05$). The dynamics of the indicator of the total number of leukocytes was significantly better in patients who underwent treatment according to the improved algorithm. **Conclusion.** The combined therapy of PID, which additionally includes the drugs Calcium Quercus Globuli velati, Meteoric Iron Globuli velati and Apis/Belladonna cum Mercury, allows to achieve better indicators of clinical effectiveness in comparison with the classical scheme of therapy.

Key words: pelvic inflammatory disease, Calcium Quercus Globuli velati, Meteoric Iron Globuli velati, Apis/Belladonna cum Mercury.

Список використаної літератури — www.umj.com.ua

Інформація про автора:

Гейнц Наталія Євгенівна — кандидат медичних наук, медичний директор КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», Київ, Україна.
E-mail: oblrddom.adm@gmail.com

Information about the author:

Heinz Natalia Y. — Candidate of Medical Sciences, Medical Director of the MNPE of the Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Perinatal Center», Kyiv, Ukraine.
E-mail: oblrddom.adm@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 26.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 31.10.2022

ЛІВОДІНОЛ®

ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- ЧИНИТЬ НОРМАЛІЗУЮЧИЙ ВПЛИВ НА ДИСБАЛАНС ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ
- ЗМЕНШУЄ ВМІСТ ВЖК у СИРОВАТЦІ КРОВІ
- СПРИЯЄ ЗНИЖЕННЮ СТЕАТОЗУ ТА ЖОРСТКОСТІ ПЕЧІНКИ
- ПОКРАЩУЄ ЗАГАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПІДОГРАМИ



СКЛАД: 1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активний інгредієнт: адеметіонін – 400 мг (mg)

1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активні інгредієнти: L-глутатіон редукований – 250 мг (mg), N-ацетилцистеїн – 250 мг (mg)

ЛІВОДІНОЛ® рекомендований як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану гепатобіліарної системи при порушеннях функції печінки різного ґенезу, для зменшення токсичного впливу антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів, алкоголю та інших токсичних агентів.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок держ. сан.-епід. експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



**ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)
ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ УКРАЇНА
Тел.: 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



Особливості впливу комплексу Ліводінол® у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (власне дослідження)

Ю.М. Степанов¹, С.В. Косинська², В.І. Горбунцова¹, І.А. Кленіна¹, О.П. Петішко¹

¹Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Анотація. Мета: оцінка впливу гепатотропного комплексу Ліводінол® у пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом шляхом вивчення особливостей змін жирового обміну та показників еластографії печінки. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 40 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), серед яких 20 хворих на стеатогепатоз та 20 — на стеатогепатит: 15 (37,5%) жінок та 25 (62,5%) чоловіків, середній вік $49,7 \pm 14,2$ року. Усім хворим до та після вживання комплексу проводили оцінку ліпідного спектра сироватки крові, хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК), вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, ступеня фіброзу та стеатозу печінки методом фібросканування. **Результати.** На фоні вживання комплексу Ліводінол® показники ліпідограми мали тенденцію до покращання з більшим ефектом у хворих з індексом маси тіла $< 30 \text{ кг/м}^2$. При стеатогепатиті після вживання комплексу кількість хворих з підвищеним рівнем тригліцеридів зменшилася з 35 до 15%, з одночасним підвищенням у 30% хворих вмісту ліпопротеїдів високої щільності. У обстежених встановлено посилення процесів перекисного окиснення ліпідів за оцінкою рівня малонового діальдегіду (МДА), особливо при стеатогепатиті. Після вживання комплексу Ліводінол® рівень МДА суттєво знизився ($p < 0,001$). У 100% обстежених встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту мононенасичених ВЖК у сироватці крові в 7,3 раза за рахунок *cis*-10-пентадецеєнової, *cis*-10-гептадецеєнової, *cis*-9-октадецеєнової та *cis*-11-ейкозенової кислот ($p < 0,001$). Після вживання комплексу Ліводінол® відзначали вірогідне зниження рівня мононенасичених ВЖК у 3,9 раза від вихідного ($p < 0,05$) та загального вмісту ВЖК в 1,3 раза ($p > 0,05$). За даними зсувнхвильової еластографії у пацієнтів визначали фіброз печінки 0–1-го ступеня, що залишилося і після вживання комплексу, з тенденцією до зниження за середніми показниками. Стеатоз був значно більш виражений; до вживання комплексу, за даними фібросканування, ступінь S1 встановлено у 15%, S2 — у 67,5%, S3 — у 17,5%, після вживання комплексу: S0 — у 10%, S1 — у 22,5%, S2 — у 62,5%, S3 — у 5,0% пацієнтів, зі зменшенням середнього значення коефіцієнта затухання ультразвуку ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок рівня МДА з ліпопротеїдами високої щільності ($r = -0,428$; $p < 0,01$), а також прямий зв'язок з коефіцієнтом атерогенності ($r = 0,362$; $p < 0,05$). Виявлено пряму кореляцію між рівнем ліпопротеїдів низької щільності та показником жорсткості паренхіми печінки, за даними еластографії ($r = 0,426$; $p < 0,05$), що відповідає патогенезу НАЖХП. Переносимість та безпека вживання комплексу Ліводінол® становили 97,5%. **Висновок.** Комплекс Ліводінол® є ефективною дієтичною добавкою для пацієнтів з НАЖХП, що підтверджується покращанням показників ліпідного обміну та структурних змін печінки. Його вживання протягом 2 міс є безпечним і добре переноситься хворими на стеатоз та стеатогепатит.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, жировий обмін, структурні порушення печінки, гепатотропний комплекс, Ліводінол®.

Вступ

Серед захворювань печінки останнім часом усе більшу увагу привертає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [1–3]. Її поширеність зростає зі збільшенням вираженості ожиріння та впливу негативних факторів, сягаючи 30%, а в старших вікових групах на фоні супутньої патології — і більше [2–4]. Якщо стеатоз вважають досить безпечною стадією НАЖХП, то прогресування стеатогепатиту може призвести до розвитку цирозу печінки та навіть гепатоцелюлярної карциноми [2, 5, 6].

Патогенез НАЖХП має спільні механізми з ожирінням, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу. Прогресування НАЖХП пов'язано з дією «трьох ударів»: стеатозу, ліпотоксичності та запалення, при цьому значну роль відіграють оксидативний стрес та медіатори запалення [7, 8].

Незважаючи на значні успіхи в розумінні НАЖХП, залишаються невизначеними підходи до її ефективного лікування. Вплив на багатогранні механізми розвитку захворювань печінки в багатьох випадках стає основним у лікуванні цих

хворих. З цією метою призначають амінокислоти, що чинять позитивний вплив на метаболізм та функціональний стан печінки. Поєднання декількох амінокислот дозволить досягти багатокomпонентного впливу на стан печінки.

Комплекс Ліводінол® містить 3 амінокислоти (адеметіонін, L-глутатіон та N-ацетилцистеїн), що чинять позитивні метаболічні та антиоксидантні ефекти [9–13].

Мета дослідження: оцінка впливу гепатотропного комплексу Ліводінол® у пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом шляхом вивчення особливостей змін жирового обміну та показників еластографії печінки. Робота є частиною дослідження [14].

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включили 40 пацієнтів із НАЖХП, з них 20 хворих на стеатогепатоз (1-ша група) та 20 — на стеатогепатит (2-га група). Інші причини патології печінки виключали. Серед учасників дослідження — 15 (37,5%) жінок та 25 (62,5%) чоловіків, середній вік $49,7 \pm 14,2$ року. Контрольну групу становили практично здорові особи ($n = 20$).

Пацієнти вживали гепатотропний комплекс Ліводінол® за схемою по 2 капсули 2 рази на добу зранку та ввечері протягом 2 міс. Усім хворим проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з протоколом дослідження до та після вживання комплексу.

Ліводінол® (ТОВ «Нутрімед», Україна) — дієтична добавка, вироблена з природних компонентів EUSA (Франція) відповідно до міжнародних стандартів ISO/НАССР. 1 червона капсула містить адеметіонін 400 мг, 1 біла капсула — L-глутатіон редукований 250 мг та N-ацетилцистеїн 250 мг. Ліводінол® рекомендується вживати дорослим особам по 1–2 червоні капсули зранку за 30 хв до або через 1 год після прийому їжі та по 1–2 білі капсули ввечері, незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю питної води. Рекомендований курс вживання становить 1–3 міс.

Оцінку ліпідного спектра крові проводили шляхом визначення вмісту тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), використовуючи набори «Сортмеу» (Польща). Розраховували вміст ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою Фрідвальда. Стан системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією вторинного продукту — малонового діальдегіду (МДА). Хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК) у сироватці крові проводили з використанням апаратно-програмного комплексу на базі газового хроматографа «Chromatek-Crystal 5000» за стандартною методикою.

Для аналізу структурних змін паренхіми печінки застосовували методи фібросканування: транзєнтну еластографію за допомогою апарата «FibroScan 502 Touch» («ECHOSENS», Франція) з М-датчиком з частотою 3,5 МГц та зсувнохвильову еластографію (ЗХЕГ) на апараті «SONEUS P7» (Україна — Швейцарія) з конвексним датчиком 3,5–7,0 МГц. Оцінку стадій фіброзу печінки проводили за шкалою METAVIR: F0 — <5,8, F1 — 5,9–7,0, F2 — 7,1–9,5, F3 — 9,5–12,5, F4 — >12,5 кПа. Оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за M. Sasso та співавторами (2010) [15]: S0 — <220, S1 — 220–230, S2 — 230–290, S3 — >290 дБ/м. Також проводили оцінку коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ) за даними стеатометрії на апараті «SONEUS P7».

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA 6.1» з використанням критеріїв Шапіро — Уїлка, Стюдента (t), Манна — Уїтні (U), Вілкоксона. Для аналізу взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати

Динаміка клінічних та лабораторних даних не виявила суттєвих відмінностей, проте свідчила про купірування патологічних змін у більшості хворих, що описано в попередній публікації [14].

Оцінка жирового обміну показала, що індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів в середньому становив $29,4 \pm 3,7$ кг/м², при цьому маса тіла в нормі була у 3 (7,5%), надмірна маса тіла (ІМТ 25–29 кг/м²) — у 16 (40,0%), ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) — у 21 (52,5%) хворих, тобто більшість мала підвищену масу тіла.

За результатами ліпідограми, у пацієнтів із стеатозом (1-ша група) до вживання комплексу Ліводінол® підвищення вмісту ХС у сироватці крові реєстрували в 35,0% випадків — $6,92 \pm 0,35$ ммоль/л, що в 1,33 раза вище за контрольні значення ($5,20 \pm 0,60$ ммоль/л). Медіана рівня ХС в цій групі становила 5,23 (4,45–6,38) ммоль/л. У 65,0% пацієнтів вміст ХС до вживання комплексу знаходився в межах фізіологічної норми. Після вживання гепатотропного комплексу підви-

щення рівня ХС виявлено лише у 10,0% пацієнтів із стеатозом проти 30,0% до початку курсу. Цей показник нормалізувався до фізіологічної норми у 90,0% пацієнтів ($p=0,033$) (табл. 1).

Рівень ТГ до курсу вживання комплексу Ліводінол® (внутрішньогруповий аналіз) у 30,0% пацієнтів 1-ї групи був підвищеним до $2,49 \pm 0,23$ ммоль/л, що у 2,2 раза перевищувало контрольні показники ($1,15 \pm 0,12$ ммоль/л). У 70,0% пацієнтів цей показник знаходився в межах фізіологічної норми. Після вживання комплексу підвищення вмісту ТГ залишалося у 10,0% пацієнтів, у 90,0% цей показник досяг норми.

Вміст ЛПВЩ у 45,0% пацієнтів 1-ї групи був зниженим у 1,8 раза (до $0,85 \pm 0,06$ ммоль/л проти контрольного показника $1,49 \pm 0,12$ ммоль/л). Медіана середніх значень становила 1,09 (0,88–1,21) ммоль/л. У 55,0% пацієнтів цей показник був у нормі. Після вживання комплексу відзначали підвищення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові у 35,0% пацієнтів 1-ї групи, у 35,0% цей показник залишався без змін, у 30,0% виявлено зниження його рівня. Медіана середніх значень після вживання комплексу становила 0,88 (0,78–0,94) ммоль/л.

Виявлено підвищення рівня КА у пацієнтів 1-ї групи у 1,7 раза ($p<0,05$) відносно контрольної групи та у 1,3 раза ($p<0,05$) відносно показників 2-ї групи.

У 25,0% пацієнтів 2-ї групи вміст ХС у сироватці крові був підвищеним у 1,3 раза — до $6,54 \pm 0,35$ ммоль/л відносно контрольної групи (табл. 2). Медіана значень вмісту ХС була підвищеною в 1,2 раза порівняно з контрольною групою — 5,28 (4,47–5,69) ммоль/л. У 75,0% пацієнтів цей показник знаходився в діапазоні контрольних значень. Після вживання гепатотропного комплексу підвищення вмісту ХС виявлено у 10,0% пацієнтів 2-ї групи, медіана 4,75 (4,53–5,79) ммоль/л проти 25,0% до вживання комплексу, медіана 5,28 (4,47–5,69) ммоль/л.

У 35,0% пацієнтів 2-ї групи рівень ТГ був підвищений у 2,3 раза — медіана 1,26 (0,97–1,98) ммоль/л порівняно з контролем, тоді як після вживання гепатотропного комплексу у 15,0% пацієнтів реєстрували підвищений у 1,3 раза вміст відносно показників 1-ї групи — 0,94 (0,67–1,64) ммоль/л.

Рівень медіани антиатерогенної фракції ЛПВЩ сироватки крові був знижений як до (1,27 (1,08–1,40) ммоль/л), так і після вживання комплексу: у пацієнтів 2-ї групи — у 1,3 раза (до 1,22 (1,13–1,35) ммоль/л) порівняно з контрольним показником.

Вміст ЛПВЩ у сироватці крові у 25,0% пацієнтів 2-ї групи до вживання комплексу був зниженим у 1,7 раза (до $0,89 \pm 0,06$ ммоль/л) проти контрольного показника $1,49 \pm 0,12$ ммоль/л; медіана середніх значень становила 1,09 (0,88–1,21) ммоль/л. У 75,0% пацієнтів цей показник був у нормі. Після вживання комплексу зафіксовано підвищення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові у 30,0% пацієнтів 2-ї групи, у 40,0% цей показник залишався без змін, у 30,0% відзначали зниження його рівня. Медіана середніх значень прийому комплексу становила 0,88 (0,78–0,94) ммоль/л.

Рівень ЛПНЩ у пацієнтів 2-ї групи був у 1,2 раза вищим за контрольні значення як до, так і після вживання комплексу. У хворих 2-ї групи як до, так і після вживання встановлено підвищення рівня ЛПДНЩ у сироватці крові у 1,6 та 1,3 раза порівняно з контрольною групою.

Виявлено підвищення рівня КА у пацієнтів 2-ї групи у 1,3 раза як до, так і після вживання гепатотропного комплексу відносно контрольної групи.

Таким чином, у пацієнтів із НАЖХП виявлено порушення ліпідного обміну у вигляді дисбалансу фракцій ліпопротеїдів та підвищеного вмісту ХС та ТГ у сироватці крові.

Таблиця 1 Показники ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз (1-ша група), Me (Q₁-Q₃)

Показник	Контрольна група (n=20)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=20)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=20)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01–4,55)	5,23 (4,45–6,38)*	4,94 (4,78–5,86)
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50–0,62)	1,58 (0,94–1,97)	1,43 (1,32–1,93)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42–1,68)	1,09 (0,88–1,21)	0,88 (0,78–0,94)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56–2,97)	3,54 (2,59–4,53)	3,35 (3,03–3,98)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17–0,36)	0,73 (0,43–0,90)	0,66 (0,61–0,89)
КА	1,89 (1,74–2,61)	4,06 (3,11–5,34)	4,91 (4,31–5,98)

*p<0,05 — вірогідність змін між показниками хворих та здорових осіб.

Таблиця 2 Показники ліпідного обміну у хворих на стеатогепатит, Me (Q₁-Q₃)

Показник	Контрольний показник (n=20)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=20)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=20)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01–4,55)	5,28 (4,47–5,69)	4,75 (4,53–5,79)
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50–0,62)	1,26 (0,97–1,98)	0,94 (0,67–1,64)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42–1,68)	1,27 (1,08–1,40)	1,22 (1,13–1,35)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56–2,97)	3,15 (2,61–3,57)	3,12 (2,29–3,82)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17–0,36)	0,55 (0,35–0,91)	0,43 (0,31–0,75)
КА	1,89 (1,74–2,61)	3,29 (2,69–3,84)	3,01 (2,70–3,76)

Таблиця 3 Сумарний вміст ВЖК у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП (M±m)

Показник	Контрольна група (n=16)	До вживання комплексу Ліводінол® (n=11)	Після вживання комплексу Ліводінол® (n=11)
ВЖК, мкг/мкл	3,53±0,46	3,07±0,44	2,38±0,54
ΣМНВЖК, мкг/мкл	0,079±0,005	0,58±0,13*	0,15±0,04 [#]
ΣНВЖК, мкг/мкл	3,1±0,45	2,50±0,19	2,03±0,58
ΣННВЖК, мкг/мкл	0,47±0,17	0,93±0,28	0,31±0,07 [#]
ΣПНВЖК, мкг/мкл	0,39±0,16	0,10±0,04	0,15±0,02

*p<0,05 — вірогідність змін між показниками хворих порівняно з групою контролю, [#]p<0,05 — вірогідна різниця між показниками до та після вживання комплексу Ліводінол®.

У 35,0% пацієнтів зі стеатогепатитом виявлено підвищення вмісту ХС у сироватці крові, після вживання комплексу — лише у 10,0%. Аналогічні зміни спостерігали щодо ТГ, які були підвищені у 30,0% пацієнтів зі стеатогепатитом до вживання комплексу, після — лише у 10,0%.

При оцінці показників ліпідограми залежно від ІМТ виявлено наступні тенденції. У хворих із ІМТ <30 кг/м² рівень ХС до вживання комплексу становив 5,32±0,27, після — 4,99±0,25 ммоль/л (p<0,05), тобто відбувалося більше покращення показника, а в групі з ІМТ >30 кг/м² — 5,30±0,28 та 5,37±0,32 ммоль/л відповідно, тобто залишилося без змін. Це узгоджується з тим, що при ожирінні відзначають більш виражені порушення жирового обміну.

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих із НАЖХП посилювалися процеси ПОЛ, що є фактором патогенезу цього захворювання. Це виявляли за підвищеним вмістом МДА в еритроцитах. Так, медіана значень МДА у пацієнтів зі стеатогепатитом становила 31,67 (30,71–33,14) проти 28,85 (27,88–30,90) мкмоль/л у пацієнтів зі стеатозом (p=0,005).

Внутрішньогруповий аналіз вмісту МДА в еритроцитах пацієнтів зі стеатогепатитом показав, що у 55,0% рівень цього показника був у межах фізіологічної норми і становив 30,33±0,37 мкмоль/л, тоді як для 45% пацієнтів характерне його підвищення до 33,79±0,43 мкмоль/л порівняно з контролем (p=0,008); медіана значень становила 33,3 (32,56–35,13) мкмоль/л (p=0,005). Після вживання комплексу вміст МДА в еритроцитах знизився у 13 із 20 пацієнтів зі стеатогепатитом, що становило 65,0% (4 із 13 пацієнтів, у яких цей показник знизився після вживання комплексу). У цілому з початково підвищеним рівнем МДА в еритроцитах було 15 (37,5%) обстежених — середній рівень становив 34,6±1,5 мкмоль/л. Після вживання комплексу в цих хворих показник знизився до 31,9±2,6 мкмоль/л (p<0,001); підвищеним рівнем МДА залишився у 5 (12,5%) пацієнтів.

Найбільш пов'язаними з МДА з показників ліпідограми виявилися ЛПВЩ (r=-0,428; p<0,01) та КА (r=0,362; p<0,05), тоді як з іншими взаємовпливу не встановлено.

Особливості спектра ВЖК у сироватці крові в обстежених хворих

У спектрі ВЖК у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП (n=11) виявлено >20 фракцій. Відповідно розраховано сумарний вміст ВЖК, вміст насичених (НВЖК), ненасичених (ННВЖК), мононенасичених (МНВЖК), поліненасичених ВЖК (ПНВЖК).

У пацієнтів із НАЖХП відзначено різноспрямовані зміни у ВЖК сироватки крові. У 72,7% пацієнтів до вживання комплексу Ліводінол® рівень ВЖК у сироватці крові знаходився в діапазоні фізіологічної норми, у 1 (9,1%) пацієнта реєстрували підвищення їх вмісту, у 2 (18,2%) вміст був зниженим порівняно з групою здорових осіб. Після вживання комплексу спостерігали тенденцію до зниження вмісту ВЖК у сироватці крові у 1,3 раза (p>0,05) (табл. 3).

У 100% пацієнтів до вживання гепатотропного комплексу встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНВЖК у сироватці крові в 7,3 раза (0,58±0,13 мкг/мкл) порівняно з контролем (0,079±0,005) мкг/мкл (p<0,05). Після вживання комплексу сумарний вміст МНВЖК знизився в 3,9 раза (0,15±0,04 мкг/мкл) (p<0,05) проти значень до вживання (0,58±0,1 мкг/мкл) (p<0,05), медіана середніх значень до та після вживання — 0,32 (0,26–0,80) та 0,14 (0,065–0,158) мкг/мкл відповідно.

У сироватці крові пацієнтів сумарний вміст МНВЖК до вживання комплексу зростав за рахунок наступних фракцій: cis-10-пентадеценної, cis-10-гептадеценної, cis-9-октадеценної та cis-11-ейкозенової кислот у 5 (p<0,001), 6,5 (p<0,001), 6 (p<0,001) та 4 (p<0,001) рази відповідно порівняно зі слідовою кількістю у групі контролю. Також виявлено у високій концентрації cis-9-тетрадеценну та trans-9-октадеценну кислоти, які не визначали в контрольній групі.

Позитивну динаміку відмічали й для сумарного вмісту ННВЖК у сироватці крові: у 45,5% пацієнтів до початку вживання комплексу Ліводінол® відзначали підвищення їх вмісту майже у 2 рази (0,93±0,28 мкг/мкл) проти 0,47±0,17 мкг/мкл у контрольній групі. Ці зміни не мали вірогідного характеру, проте після вживання комплексу сумарний рівень ННВЖК у цих хворих вірогідно знизився в 3 рази (0,31±0,07 мкг/мкл) проти 0,93±0,28 мкг/мкл (p<0,05) до вживання комплексу, що практично в діапазоні фізіологічної норми.

Сумарний вміст ПНВЖК до вживання комплексу Ліводінол® був зниженим майже в 4 рази (0,10±0,04 мкг/мкл) проти групи контролю (0,39±0,16 мкг/мкл). Після вживання

комплексу їх вміст мав тенденцію до підвищення у 1,5 раза ($0,15 \pm 0,02$ мкг/мкл) проти значень до вживання комплексу ($0,10 \pm 0,04$ мкг/мкл), але ці зміни не були достовірними.

Таким чином, зміни у спектрі ВЖК ліпідів у сироватці крові у пацієнтів із НАЖХП залежали від глибини метаболічних порушень, що свідчить про участь ВЖК у розвитку НАЖХП.

Стан структури печінки за даними еластографії в динаміці

Оцінка стану структури печінки за даними транз'єнтної еластометрії показала, що жорсткість печінки в усіх хворих коливалася в межах 2,8–8,1 кПа, а показник CAP (controlled attenuation parameter) — 183–329 дБ/м.

У табл. 4 наведені середні показники LSM та параметра контрольованого ультразвукового затухання до початку вживання комплексу. Медіана CAP майже співпала з середнім арифметичним значенням, що свідчить про нормальний розподіл даних цього показника.

Після вживання комплексу визначено зниження показника CAP на 6,5% та підвищення еластичності тканини печінки на 6,3% за рахунок зменшення вираженості жирової інфільтрації гепатоцитів (табл. 5).

При оцінці індивідуальних даних за частотою різних ступенів стеатозу в обстежених хворих встановлено, що стеатоз ступенів S1, S2 та S3 виявлено відповідно у 6 (15,0%), 27 (67,5%) та 7 (17,5%) хворих. Ступінь стеатозу S0 (<10% гепатоцитів з жировими включеннями), тобто відсутність стеатозу, не виявлено в жодного хворого (рис. 1).

Виразеність стеатозу після вживання комплексу Ліводінол® зменшилася. Так, ступінь S1 визначено у 9 (22,5%) пацієнтів,

Рисунок 1 Частота стеатозу різного ступеня у хворих до та після вживання комплексу Ліводінол®

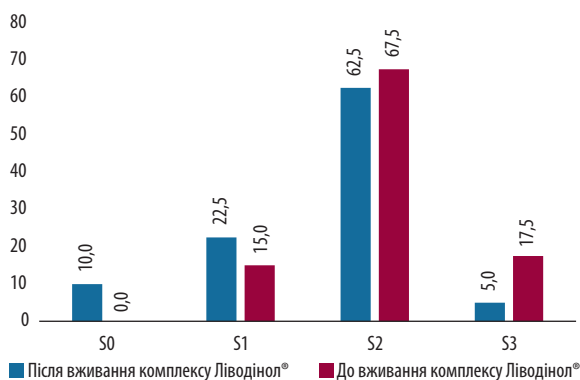
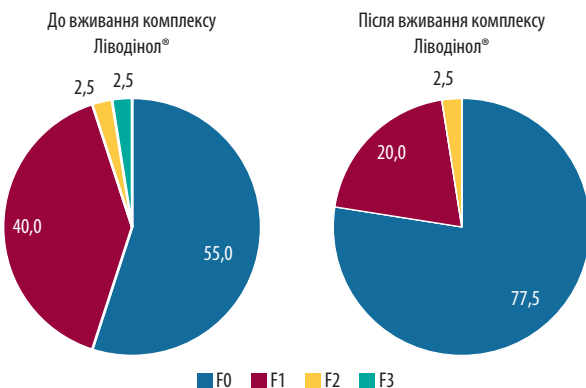


Рисунок 2 Частота виявлення фіброзу у пацієнтів до та після вживання комплексу Ліводінол®



Таблиця 4 Показники еластичності тканини печінки та контрольованого параметра ультразвукового затухання до вживання комплексу Ліводінол®

Показник	Кількість, n	Середнє значення, $M \pm m$	Медіана, Me	Нижній квартиль, Q_1	Верхній квартиль, Q_3
LSM, кПа	40	$5,40 \pm 1,86$	5,10	4,15	6,00
CAP, дБ/м	40	$271,00 \pm 40,62$	261	244	311

Таблиця 5 Показники еластичності тканини печінки та контрольованого параметра ультразвукового затухання у досліджених пацієнтів після вживання комплексу Ліводінол®

Показник	Кількість, n	Середнє значення, $M \pm m$	Медіана, Me	Нижній квартиль, Q_1	Верхній квартиль, Q_3
LSM, кПа	40	$4,84 \pm 1,14$	4,80	4,00	5,85
CAP, дБ/м	40	$253,12 \pm 42,26$	244,00	233,50	291,25

Таблиця 6 Медіана та міжквартильний розмах КЗУ в динаміці, за даними стеатометрії

Показник	Здорові (n=20)		До вживання комплексу Ліводінол® (n=40)		Після вживання комплексу Ліводінол® (n=40)	
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3
КЗУ, дБ/см	1,82	1,52–2,03	2,56*	1,98–3,34	2,50*	2,00–3,25

* $p < 0,05$ — достовірність розходжень з показниками контрольної групи.

ентів, що на 7,5% вище, ніж до початку курсу; максимальний ступінь стеатозу S3 після курсу зафіксовано лише у 2 (5,0%) пацієнтів, на 12,5% нижче, ніж до початку курсу. S0 після вживання комплексу виявлено у 4 (10,0%) пацієнтів.

За даними фібросканування печінки, до вживання комплексу Ліводінол® у 22 з 40 (55,0%) пацієнтів фіброз був відсутнім; ступінь F1 реєстрували у 16 (40,0%), F2 — у 1 (2,5%), F3 — у 1 (2,5%) пацієнта. Ступінь F4 у жодному випадку не виявлено. Після вживання комплексу збільшилася кількість хворих з відсутністю фіброзу до 77,5%, зі зниженням інших ступенів фіброзу — F1 реєстрували у 20,0%, F2 — у 2,5% пацієнтів, F3 та F4 — не виявлено (рис. 2).

Таким чином, за результатами фібросканування печінки, вживання комплексу Ліводінол® зумовлює зниження CAP та покращує еластичність печінки, а саме максимальний ступінь стеатозу S3 після вживання зафіксовано лише у 2 (5,0%) пацієнтів, що на 12,5% нижче, ніж у групі до вживання; у 45,0% хворих на НАЖХП до вживання комплексу діагностований фіброз печінки, тоді як після вживання комплексу його виявили лише у 22,5%.

Аналогічно проведена оцінка показників ЗХЕГ. Дослідження КЗУ виявило, що показник до вживання комплексу збільшений в 1,4 раза порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$), і мав недостовірну тенденцію до зниження після вживання комплексу, залишаючись підвищеним (табл. 6).

За середнім значенням КЗУ також відмічали недостовірне зменшення після вживання комплексу (табл. 7).

Показники жорсткості паренхіми печінки представлені в табл. 8, згідно з якою після вживання гепатотропного комплексу виявлено тенденцію до зниження жорсткості печінки ($p > 0,05$).

Таблиця 7 Середні показники КЗУ в динаміці, за даними стеатометрії, дБ/м

Показник	До вживання комплексу Ліводінол® (n=40)			Після вживання комплексу Ліводінол® (n=40)		
	КЗУ	КЗУ _{min}	КЗУ _{max}	КЗУ	КЗУ _{min}	КЗУ _{max}
	Середнє значення (М)	2,60	2,01	3,31	2,53	1,96
Стандартне відхилення (SD)	0,30	0,27	0,30	0,34	0,43	0,58
Помилка середнього (m)	0,07	0,06	0,07	0,06	0,09	0,12

Таблиця 8 Медіана та міжквартильний розмах показників жорсткості паренхіми печінки, за даними 2D SWE в динаміці

Показник	Контрольна група (n=20)		До вживання комплексу Ліводінол® (n=40)		Після вживання комплексу Ліводінол® (n=40)	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
	Е, кПа	5,06	4,82-5,89	5,48	4,91-6,45	5,34
V, м/с	1,23	1,13-1,37	1,35	1,29-1,44	1,34	1,32-21,37

Таким чином, за результатами ЗХЕГ у хворих на НАЖХП на фоні вживання комплексу відмічали тенденцію до зниження стеатозу та жорсткості печінки.

При виявленні взаємовпливу показників ліпідограми та еластограми виявлено такі залежності, що мали тенденцію: між LSM та ХС ($r=0,314$; $p>0,05$), LSM та ЛПНЩ ($r=0,348$; $p>0,05$), між Е, кПа та ХС ($r=0,346$; $p>0,05$), швидкістю розповсюдження хвиль у печінці та ЛПНЩ ($r=0,371$; $p>0,05$). Значимі залежності помірного ступеня встановлено між Е, кПа та ЛПНЩ ($r=0,426$; $p<0,05$). Найбільший зв'язок ліпідограми та показників еластографії, таким чином, визначали між еластичністю печінки за зсувнохвильовою еластограмою Е, кПа та показником ліпідограми ЛПНЩ, ($r=0,426$; $p<0,05$). Це відповідає патогенезу НАЖХП та спрямовує зусилля на ефективні засоби.

Оцінка безпеки та побічних ефектів

Протипоказаннями до вживання комплексу Ліводінол® є період вагітності та годування грудьми, дитячий вік, індивідуальна непереносимість компонентів, біполярний розлад, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Цих хворих у дослідження не включали.

Реєстрація побічних ефектів показала, що лише в 1 (2,5%) пацієнта відмічено свербіж шкіри, що, ймовірно, пов'язаний з вживанням комплексу. Інших побічних ефектів не виявлено. Таким чином, переносимість та безпека становили 97,5%.

Висновки

За даними ліпідограми, у значної частини хворих із НАЖХП виявлено порушення ліпідного обміну у вигляді дисбалансу фракцій ліпопротеїдів та підвищеного вмісту ХС та ТГ у сироватці крові. На фоні вживання комплексу при стеатогепатиті кількість хворих з підвищеним рівнем ТГ зменшилася з 35 до 15% з одночасним підвищенням у 30% хворих вмісту ЛПВЩ. Загалом показники ліпідограми мали тенденцію до покращання після вживання гепатотропного комплексу з більшим ефектом у хворих із ІМТ <30 кг/м² (порівняно з ІМТ >30 кг/м²).

При НАЖХП відзначали посилення ПОЛ, особливо при стеатогепатиті, згідно з показником МДА в еритроцитах.

Підвищення рівня МДА в цих хворих знизилася після вживання комплексу ($p<0,001$). Найбільше МДА корелював з такими показниками ліпідограми, як ЛПВЩ ($r=-0,428$; $p<0,01$) та КА ($r=0,362$; $p<0,05$).

У пацієнтів із НАЖХП виявлено різноспрямовані зміни спектра ВЖК сироватки крові, хоча в більшості загальний вміст ВЖК у сироватці крові до вживання комплексу знаходився в діапазоні норми. У 100% хворих встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНВЖК у сироватці крові в 7,3 раза за рахунок *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот ($p<0,001$). Після вживання комплексу відзначали тенденцію до зниження вмісту ВЖК у сироватці крові в 1,3 раза ($p>0,05$). При цьому виявлено зниження МНВЖК у 3,9 раза від вихідного ($p<0,05$).

Оцінка структурних змін печінки показала, що, за даними ЗХЕГ, фіброз печінки у хворих на НАЖХП визначали на рівні 0–1-го ступеня, що залишилися і після вживання гепатотропного комплексу, з тенденцією до зменшення за середніми показниками. Стеатоз був значно більш виражений, за даними фібросканування: S1 — 15%, S2 — 67,5%, S3 — 17,5%, після вживання: S0 — 10%, S1 — 22,5%, S2 — 62,5%, S3 — 5,0%, зі зменшенням середнього значення КЗУ ($p<0,05$). Найбільший зв'язок ліпідограми та показників еластографії встановлено між еластичністю Е, кПа, та показником ЛПНЩ ($r=0,426$; $p<0,05$), що відповідає патогенезу НАЖХП.

Комплекс Ліводінол® показав безпеку та хорошу переносимість у хворих на стеатоз та стеатогепатит протягом 2 міс. Лише в 1 (2,5%) пацієнта виявлено свербіж шкіри, що, ймовірно, пов'язаний з вживанням комплексу. Інших побічних ефектів не виявлено. Таким чином, переносимість та безпека становили 97,5%.

Комплекс Ліводінол® є ефективною дієтичною добавкою для хворих із НАЖХП, що підтверджується покращанням показників ліпідного обміну та структурних змін печінки.

Список використаної літератури

- Kardashian A., Serper M., Terrault N., Nephew L.D. (2022) Health Disparities in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. doi.org/10.1002/hep.32743.
- Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R. et al. (2017) Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 23(47): 8263–8276. doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Huang T.D., Behary J., Zekry A. (2020) Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Int. Med. J.*, 50(9): 1038–1047. doi.org/10.1111/imj.14709.
- Rinella M.E. (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 313(22): 2263–2273. doi.org/10.1001/jama.2015.5370.
- Abdelmalek M.F. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nature reviews. Gastroenterol. Hepato.*, 18(2): 85–86. doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0.
- Craiun A., Cortez-Pinto H. (2022) Alarming increase of NASH as cause of liver cancer. *Cell Rep. Med.*, 3(8): 100723. doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100723.
- Cobbina E., Akhlaghi F. (2017) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabol. Rev.*, 49(2): 197–211. doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683.
- Tang M., Wei X.H., Cao H. et al. (2022) Association between Chinese visceral adiposity index and metabolic-associated fatty liver disease in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol.*, 13: 935980. doi.org/10.3389/fendo.2022.935980.
- Ferro Y., Pujia R., Mazza E. et al. (2022) A new nutraceutical (Livogen Plus®) improves liver steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Translat. Med.*, 20(1): 377. doi.org/10.1186/s12967-022-03579-1.
- Vrukulpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. (2013) Heptral (ademetonine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J. Indian Med. Assoc.*, 111(12): 856–859.

- Li L, Wang J, Geng S. et al. (2022) Efficacy of adenosylmethionine combined with Si Mo Tang in treatment of neonatal jaundice. *Am. J. Translat. Res.*, 14(6): 3926–3935.
- Фадєєнко Г.Д., Скрипник І.М., Осьодло Г.В. та ін. (2019) Ефективність та безпечність препарату адеметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження. *Сучасна гастроентерол.*, 1: 13–20. doi.org/10.30978/MG-2019-1-13.
- Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu J.W. et al. (2022) Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. *J. Gerontol.* doi.org/10.1093/gerona/glac135.
- Степанов Ю.М., Косинська С.В., Горбунцова В.І. та ін. (2022) Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності та безпечності гепатотропного комплексу Ліводінол. *Гастроентерологія*, 56(3): 34–42.
- Sasso M, Beaugrand M, De Ledinghen et al. (2010) Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med. Biol.*, 36(11): 1825–1835.

Features of the influence of the Livodinol® complex in patients with non-alcoholic fatty liver disease (own research)

Yu.M. Stepanov¹, S.V. Kosynska², V.I. Gorbuntsova¹, I.A. Klenina¹, O.P. Petishko¹

¹SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. Purpose: to evaluate the effectiveness of use the Livodinol® hepatotropic complex in patients with steatosis and steatohepatitis by studying the characteristics of changes in fat metabolism and elastographic parameters of the liver. **Materials and methods.** 40 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were examined: 20 patients with steatohepatosis and 20 patients with steatohepatitis, 15 (37.5%) women and 25 (62.5%) men, the average age was 49.7±14.2 years old. All patients before and after receiving the complex were evaluated for the lipid spectrum of blood serum, chromatographic study of free fatty

acids, the content of the product of lipid peroxidation, the degree of fibrosis and steatosis of the liver by fibroscanning. **Results.** On the background of use of Livodinol®, the lipid profile had a tendency to improve with a greater effect in patients with a body mass index of up to 30 kg/m². After use of Livodinol®, the number of patients with steatohepatitis with an elevated level of triglycerides decreased from 35 to 15%, with a simultaneous increase in the content of high-density lipoproteins in 30% of patients. An increase of the processes of lipid peroxidation was established by assessing the level of malondialdehyde (MDA), especially in steatohepatitis. After use of Livodinol®, the level of MDA significantly decreased ($p < 0.001$). In 100% of patients, a probable increase in the total content of monounsaturated free fatty acids in the blood serum was established by 7.3 times due to cis-10-pentadecenoic, cis-10-heptadecenoic, cis-9-octadecenoic and cis-11-eicosenoic acids ($p < 0.001$). After use of Livodinol® complex, there was a probable decrease in the level of monounsaturated free fatty acids by 3.9 times from the initial level ($p < 0.05$) and a decrease in the total content of free fatty acids by 1.3 times ($p > 0.05$). According to shear wave elastography, liver fibrosis in patients was determined at the level of 0–1 degree, which remained even after treatment, with a tendency to decrease according to average indicators. Steatosis was much more pronounced, according to fibroscan, before treatment: S1 — 15%, S2 — 67.5%, S3 — 17.5%, after treatment: S0 — 10%, S1 — 22.5%, S2 — 62.5%, S3 — 5.0%, with a decrease in the average value of the ultrasound attenuation coefficient ($p < 0.05$). An inverse correlation between the level of MDA and high-density lipoproteins was established ($r = -0.428$; $p < 0.01$), as well as a direct relationship with the atherogenicity coefficient ($r = 0.362$, $p < 0.05$). A direct correlation was found between the level of low-density lipoproteins and the stiffness index of the liver parenchyma according to elastography data ($r = 0.426$; $p < 0.05$), which corresponds to the pathogenesis of NAFLD. Tolerability and safety of Livodinol® was 97.5%. **Conclusion.** Livodinol® is effective dietary supplement for patients with NAFLD, which is confirmed by the improvement of lipid metabolism indicators and structural changes of the liver. Livodinol® showed safety and good tolerability in patients with steatosis and steatohepatitis for 2 months.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, fat metabolism, structural disorders of the liver, hepatotropic complex, Livodinol®.

Відомості про авторів:

Степанов Юрій Миронович — член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-6721-2468

Косинська Світлана Валеріївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0001-8408-6822

Горбунцова Вікторія Іванівна — завідувач консультативної поліклініки, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна.

Кленіна Інна Анатоліївна — кандидат біологічних наук, завідувач науково-дослідного сектору, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-5878-179X

Петішко Оксана Павлівна — науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна. orcid.org/0000-0002-4559-4055

Адреса для кореспонденції:

Косинська Світлана Валеріївна
49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9
E-mail: gastroorg@ukr.net

Information about the authors:

Stepanov Yury M. — corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, professor, director of the SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6721-2468

Kosynska Svitlana V. — PhD, associate professor of the department of therapy, cardiology and family medicine of the FPE of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8408-6822

Gorbuntsova Victoria I. — Head of the consulting polyclinic, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine.

Klenina Inna A. — PhD, head of the research sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-5878-179X

Petishko Oksana P. — researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4559-4055

Address for correspondence:

Svitlana Kosynska
49044, Dnipro, Vernadsky str., 9
E-mail: gastroorg@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 31.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 02.11.2022



Аналіз деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення в Україні

Н.Г. Гойда, Ж.С. Оксисюк

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

Анотація. Мета: вивчити та проаналізувати динаміку деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення в Україні в період 2015–2021 рр. **Об'єкт і методи дослідження.** Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я жіночого населення України. Під час виконання роботи використані статистичний та бібліосемантичний методи. **Результати.** Частота абортів у цілому щороку поступово знижувалася з 9,80 до 5,71 на 1000 жінок фертильного віку (у 1,7 раза). Найбільшу тенденцію до зниження частоти відмічено щодо медичних легальних абортів до 12 тиж вагітності. Частота захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки поступово знижувалася з 18,0 до 14,8 на 100 тис. населення (у 1,2 раза). Тенденції до зниження захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, тіла матки та яєчників не виявлено. Виявлена позитивна динаміка щодо зниження частоти захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонококова інфекція, хламідійна інфекція, трихомоніаз, уrogenітальний мікоплазмоз). **Висновок.** Позитивні зміни динаміки можуть свідчити про ефективність заходів з планування сім'ї, з профілактики захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки, а також з профілактики захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом. Відсутність динаміки щодо зниження частоти захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, тіла матки та яєчників може свідчити про стабілізацію ситуації щодо цього показника.

Ключові слова: жіноче населення, репродуктивне здоров'я, показники, динаміка.

Вступ

Охорона репродуктивного здоров'я жінок має надзвичайно велике медико-соціальне значення в Україні у зв'язку з низькою народжуваністю та негативною динамікою зміни чисельності населення.

25.09.2015 р. у Нью-Йорку на Саміті Організації Об'єднаних Націй зі сталого розвитку Генеральною асамблеєю прийнята Резолюція «Перетворення нашого світу: порядок денний у сфері сталого розвитку до 2030 року». Ціль № 3 даної Резолюції — забезпечення здорового способу життя та добробуту людей будь-якого віку. Пункт 3.7: «До 2030 р. забезпечити загальний доступ до послуг з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я, включаючи послуги з планування сім'ї, інформування та просвіту, й урахування питань охорони репродуктивного здоров'я в національних стратегіях і програмах» [1].

Тому важливим завданням є вивчення та аналіз показників репродуктивного здоров'я жіночого населення, зокрема для оцінки ефективності проведених послуг з планування сім'ї та інформованості жіночого населення з питань репродуктивного здоров'я.

Мета: вивчити та проаналізувати динаміку деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення в Україні в період 2015–2021 рр.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я жіночого населення України.

Під час виконання роботи використані статистичний та бібліосемантичний методи.

Матеріали дослідження: дані Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України за період 2015–2021 рр.

Результати та їх обговорення

Як зазначено в Постанові Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 р. № 1849, проблеми, що виникають у сфері репродуктивного здоров'я, зокрема, зумовлені:

- високим рівнем безпліддя українських сімей, що можна віднести до прямих репродуктивних втрат;
- високим рівнем штучного переривання вагітності (19,1 на 1000 жінок репродуктивного віку), що впливає на фертильність і перебіг наступної вагітності та пологів;
- поширенням онкогінекологічної патології, що є однією з основних причин смертності і призводить до втрати значної кількості жінок молодого віку, які не реалізували свою репродуктивну функцію;
- поширенням інфекційних хвороб, що передаються статевим шляхом, які в підлітковому та дорослому віці нерідко стають причиною безпліддя, невиношування вагітності, онкогінекологічної патології, а також внутрішньоутробного інфікування плода і є одним із основних факторів розладу репродуктивного здоров'я населення. Прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36–40 тис. ненароджених дітей [2].

Вагомим чинником, що впливає на репродуктивне здоров'я жіночого населення, є аборти. Аборти мають як безпосередні наслідки для народжуваності, так і наслідки для наступних вагітностей: невиношування або навіть безпліддя [3]. Нами проведено аналіз частоти абортів у цілому та по групах: самовільні аборти, медичні легальні аборти до 12 тиж вагітності, медикаментозні аборти, мініаборти методом вакуум-аспірації та неуточнені аборти (табл. 1) [4].

Таблиця 1 Динаміка частоти переривання вагітності в Україні за видами абортів у період 2015–2021 рр. (на 1000 жінок фертильного віку)

Рік	Аборти	Самовільні	Медичні легальні до 12 тиж вагітності	Медикаментозні	Мініаборти методом вакуум-аспірації	Неуточнені
2015	9,80	1,22	2,72	0,67	2,29	2,73
2016	9,38	1,21	2,41	0,79	2,08	2,73
2017	8,78	1,17	2,21	0,79	1,84	2,62
2018	8,15	1,11	1,99	0,86	1,67	2,38
2019	7,55	1,10	1,83	0,79	1,42	2,27
2020	6,24	1,10	1,33	0,60	0,94	2,14
2021	5,71	1,08	1,08	0,49	0,76	2,17

Частота абортів у цілому щороку поступово знижувалася з 9,80 до 5,71 на 1000 жінок фертильного віку (в 1,7 раза). Це означає, що в Україні є дійсно позитивна динаміка щодо зменшення кількості абортів. Тенденцію до зниження частоти найвищого рівня виявлено щодо медичних легальних абортів до 12 тиж вагітності: з 2,72 до 1,08 на 1000 жінок фертильного віку (у 2,5 раза). Частота самовільних абортів змінилася незначно, але також поступово знижувалася: з 1,22 до 1,08 на 1000 жінок фертильного віку. Частота неуточнених абортів знизилася в 1,3 раза (з 2,73 до 2,17 на 1000 жінок репродуктивного віку). Чіткої тенденції до зменшення кількості медикаментозних абортів не виявлено (0,67 на 1000 жінок фертильного віку у 2015 р.; 0,86 у 2018 р. та 0,49 у 2021 р.).

Позитивна динаміка щодо зниження частоти абортів у цілому та медичних легальних абортів до 12 тиж вагітності — зокрема може свідчити про ефективність заходів з планування сім'ї, а також про позитивну тенденцію в репродуктивній поведінці жінок.

Онкогінекологічна патологія також є дуже значним чинником, що впливає на репродуктивне здоров'я жіночого населення [5]. Проведено аналіз динаміки захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, шийки матки, тіла матки та яєчників (табл. 2) [4].

Таблиця 2 Динаміка захворюваності на злоякісні новоутворення в період 2015–2021 рр. (на 100 тис. населення)

Рік	Молочна залоза	Шийка матки	Тіло матки	Яєчники
2015	61,30	18,00	27,90	14,80
2016	62,61	18,17	28,71	14,86
2017	62,14	18,37	29,96	14,84
2018	64,47	17,80	30,36	15,56
2019	63,30	17,21	30,55	15,71
2020	54,55	14,82	26,27	13,67
2021	60,32	14,80	28,27	14,09

Тенденції щодо зниження частоти захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози не виявлено (61,30 на 100 тис. населення у 2015 р.; 64,47 у 2018 р.; 60,32 у 2021 р.). Позитивну тенденцію відмічено щодо динаміки захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки. Частота захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки поступово знижувалася

з 18,0 до 14,8 на 100 тис. населення (у 1,2 раза). Тенденції до зниження не виявлено й щодо захворюваності на злоякісні новоутворення тіла матки та яєчників. Частота захворюваності на злоякісні новоутворення тіла матки становила 27,5 на 100 тис. населення у 2015 р.; 30,55 у 2019 р.; 28,27 у 2021 р., частота захворюваності на злоякісні новоутворення яєчників — 14,8 на 100 тис. населення у 2015 р.; 15,71 у 2019 р.; 14,09 у 2021 р.

Відсутність динаміки щодо зниження частоти та незначні коливання показників захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, тіла матки та яєчників можуть свідчити про стабілізацію ситуації щодо цього показника, а також і про недостатнє проведення заходів з профілактики цих захворювань для змін динаміки в позитивний бік. Позитивна тенденція щодо зниження частоти захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки може свідчити про ефективність заходів з профілактики та раннього виявлення змін на шийці матки, а також про підвищення інформованості жіночого населення щодо цієї проблеми.

Інфекції, що передаються статевим шляхом, також є одним із факторів порушення репродуктивного здоров'я [3, 6]. Нами проаналізовано динаміку захворюваності на деякі інфекції, що передаються статевим шляхом: сифіліс, гонококова інфекція, хламідійна інфекція, трихомоніаз, урогенітальний мікоплазмоз (табл. 3) [4].

Таблиця 3 Динаміка захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, у період 2015–2021 рр. (на 100 тис. жінок)

Рік	Сифіліс	Гонококова інфекція	Хламідійна інфекція	Трихомоніаз	Урогенітальний мікоплазмоз
2015	5,9	8,2	54,5	182,5	88,8
2016	6,1	7,8	52,1	173,8	82,3
2017	5,6	7,3	48,8	160,0	77,1
2018	5,0	6,3	48,0	145,0	81,4
2019	4,7	5,3	40,5	123,7	72,0
2020	2,9	2,5	20,9	71,4	39,3
2021	2,7	1,9	16,8	57,4	29,4

Аналізуючи дані, слід відмітити позитивну динаміку щодо зниження частоти захворюваності на всі вищезазначені інфекції. Так, показник щодо сифілісу знизився з 5,9 до 2,7 на 100 тис. жінок (у 2,2 раза), гонококової інфекції — з 8,2 до 1,9 на 100 тис. жінок (у 4,3 раза), хламідійної інфекції — з 54,5 до 16,8 на 100 тис. жінок (у 3,2 раза), трихомоніазу — з 182,5 до 57,4 на 100 тис. жінок (у 3,2 раза), урогенітального мікоплазмозу — з 88,8 до 29,4 (у 3 рази). При цьому зниження зазначених показників у період 2015–2019 рр. відбувалося поступово, а у 2020 р. зафіксовано різке зниження частоти захворюваності на всі зазначені інфекції. У період 2019–2020 рр. частота захворюваності на 100 тис. жінок знизилася наступним чином: на сифіліс в 1,6 раза, на гонококову інфекцію — у 2,1 раза, на хламідійну інфекцію — в 1,9 раза, на трихомоніаз — в 1,7 раза, на урогенітальний мікоплазмоз — в 1,8 раза.

Позитивна динаміка щодо зниження частоти захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, може свідчити про високу ефективність заходів з профілактики цих інфекцій та з планування сім'ї, які були складовими державної програми «Репродуктивне здоров'я нації», а також про значне підвищення інформованості жінок щодо цієї проблеми та ефективне проведення просвітницьких заходів, особливо з 2020 р.

Висновок

Проаналізувавши показники репродуктивного здоров'я жіночого населення в Україні в період 2015–2021 рр., виявили:

- позитивну динаміку щодо зниження частоти абортів у цілому та медичних легальних абортів до 12 тиж вагітності зокрема;
- позитивну динаміку щодо зниження частоти захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки;
- позитивну динаміку щодо зниження частоти захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом;
- високий рівень захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, тіла матки та яєчників.

Позитивні зміни можуть свідчити про ефективність заходів з планування сім'ї, з профілактики захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки, а також профілактики захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом. Проведення просвітницьких заходів щодо проблем, що можуть призвести до негативних змін репродуктивного здоров'я, також може бути свідченням підвищення інформованості жінок з цих питань і, як наслідок, — позитивних змін репродуктивної поведінки. Відсутність динаміки щодо зниження частоти та незначні коливання показників захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози, тіла матки та яєчників можуть свідчити про стабілізацію ситуації щодо частоти даної захворюваності, але про недостатність профілактичних заходів і необхідність їх поліпшення.

Список використаної літератури

1. Резолюція, прийнята Генеральною Асамблеєю ООН 25.09.2015 р.: «Перетворення нашого світу: Порядок денний у сфері сталого розвитку до 2030 року» (ukraine.un.org/uk/sdgs).
2. Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року: Постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 р. № 1849.
3. Жилка Н.Я., Миронюк І.С., Слабкий Г.О. (2018) Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiadomości Lekarskie*, 71(9): 1803–1808.
4. Дані Центру медичної статистики МОЗ України за період 2015–2021 рр. <http://medstat.gov.ua>.

Відомості про авторів:

Гойда Ніна Григорівна — доктор медичних наук, професор кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Октисюк Жанна Сергіївна — аспірант кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Октисюк Жанна Сергіївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: zhannaoktysiuk@gmail.com

5. Гойда Н.Г., Щербінська О.С. (2020) Аналіз онкогінекологічної захворюваності та роль сімейної медицини в поліпшенні основних показників раннього виявлення візуальних форм. *Сімейна медицина*, 1–2: 68–70.

6. Слабкий Г.О., Миронюк І.С., Щербінська О.С. (2019) Захворювання жінок України на інфекції, що передаються статевим шляхом, як проблема первинної медичної допомоги. *Україна. Здоров'я нації*, 56(3): 65–73.

Analysis of some indicators of the reproductive health of the female population in Ukraine

N.G. Goyda, Zh.S. Oktysiuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Purpose: to study and analyze the dynamics of some indicators of reproductive health of the female population in Ukraine in the period from 2015 to 2021. **Object and research methods.** The object of the study is the reproductive health of the female population of Ukraine. During the work, statistical and bibliosemantic methods were used. **Results.** The frequency of abortions in general every year gradually decreased from 9.80 to 5.71 per 1000 women of childbearing age (by 1.7 times). The greatest tendency to decrease in frequency is observed in medical legal abortions up to 12 weeks pregnancy. The incidence of malignant neoplasms of the cervix gradually decreased from 18.0 to 14.8 per 100,000 population (by 1.2 times). The incidence of malignant neoplasms of the mammary gland, uterine body, and ovaries does not have a tendency to decrease. We observe a positive trend in reducing the incidence of sexually transmitted infections: syphilis, gonococcal infection, chlamydial infection, trichomoniasis, urogenital mycoplasmosis. **Conclusion.** Positive changes in dynamics may indicate the effectiveness of family planning measures, measures to prevent the incidence of malignant neoplasms of the cervix, as well as to prevent the incidence of sexually transmitted infections. The lack of dynamics in reducing the incidence of malignant neoplasms of the mammary gland, uterus and ovaries may indicate a stabilization of the situation regarding the incidence of this disease.

Key words: female population, reproductive health, indicators, dynamics.

Information about the authors:

Hoyda Nina H. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Oktysiuk Zhanna S. — Graduate student of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Zhanna Oktysiuk
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: zhannaoktysiuk@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 23.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 20.09.2022

Комплексна оцінка перебігу загрози передчасних пологів у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Т.В. Ібадова, В.В. Маляр, В.А. Маляр, Вол.В. Маляр

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Анотація. Передчасні пологи та пов'язані з ними ускладнення є найбільш значною причиною перинатальної смертності та інвалідності. **Мета:** оцінити вплив недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на перебіг загрози передчасних пологів. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено клініко-інструментальне дослідження скоротливої активності матки та істміко-цервікальної ділянки за допомогою гістерографії, тонусометрії, сонографії та цервікорезистометрії. **Результати.** Встановлено, що найбільш об'єктивне уявлення про клініку загрози передчасних пологів у жінок із синдромом НДСТ можна одержати шляхом оцінки скоротливої активності матки і стану істміко-цервікальної ділянки. Доведено, що концепція надання допомоги при зазрозі передчасних пологів у жінок із НДСТ повинна бути диференційованою з урахуванням активності матки і функціонального стану істміко-цервікальної ділянки. **Висновок.** В основі патогенезу загрози передчасних пологів у жінок із синдромом НДСТ лежить істміко-цервікальна недостатність. З метою ранньої діагностики істміко-цервікальної недостатності на тлі дисплазії слід проводити сонографічне дослідження істміко-цервікальної ділянки в динаміці гестаційного процесу, починаючи з ранніх термінів вагітності. **Ключові слова:** скоротлива активність матки, передчасні пологи, істміко-цервікальна недостатність, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень, в Україні та всьому світі зростає частота передчасних пологів, яка сягає 10%, і існує тенденція до її зростання. Низький індекс здоров'я вагітних створює передумови для підвищення частоти недоношування вагітності. Ця проблема має важливе медико-соціальне значення, оскільки на частоту недоношених припадає 50% випадків мертвородження, 60–70% ранньої неонатальної і 65–70% малюкової смертності [1–8].

Клінічний досвід свідчить, що одним із факторів у генезі дострокового переривання вагітності є підвищення активності матки в антенатальний період на тлі зміни структурної організації сполучної тканини істміко-цервікальної частини матки [9–11]. Дослідження останніх років доводять, що при функціональній істміко-цервікальній недостатності (ІЦН) відбувається дозрівання і розкриття шийки матки в період вагітності завдяки реорганізації сполучної тканини, особливо при дисплазії [12]. Заслугує на увагу той факт, що ураження сполучної тканини із залученням у патологічний процес репродуктивної системи у 35% вагітних призводить до недоношування [10].

Однак дослідження, присвячені вивченню недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), вкрай обмежені і висвітлюють лише деякі аспекти цієї проблеми. Залишається відкритим питання профілактично-терапевтичних заходів.

Мета дослідження: оцінити вплив НДСТ на перебіг загрози передчасних пологів у вагітних.

Об'єкт і методи дослідження

Клініко-інструментальне та ультрасонографічне дослідження проведено у 50 вагітних із діагностованою загрозою передчасних пологів, у яких виявлені маркери НДСТ (основна група), та у 50 — з фізіологічним перебігом вагітності і відсутністю ознак НДСТ (контрольна група).

Оцінка основних клінічних даних ґрунтувалася на ретельному вивченні анамнезу, скарг, результатів акушерського обстеження, системного соматичного дослідження зі скринінгом малих фенотипічних ознак НДСТ. Оцінювали репродуктивний анамнез та особливості перебігу вагітності. Висновок робили на основі клінічних даних, даних соматичного й акушерського обстеження, якісних і кількісних показників гістерографії і тонусометрії та ультрасонографічного дослідження.

Скоротливу активність матки вивчали на основі аналізу маткових циклів. Запис здійснювали на апараті Sonicaid Team Care протягом 20 хв із рухом стрічки 1 см/хв. Гістерографічний датчик розміщували по середній лінії живота в проекції тіла матки, кардіотокографічний — в точці найкращого вислуховування серцебиття плода.

Базальний тонус матки вимірювали тонусометром конструкції ВНИИ АГ між матковими циклами в проекції пупка. На основі якісного і кількісного аналізу показників гістерограми і тонусометрії оцінювали активність матки.

Ехоструктуру шийки і тіла матки вивчали за допомогою ультрасонографічного апарату «Toshiba» моделі SAL-38AS. Контрольні зміни нижнього сегмента визначали доплеметрично, починаючи з паузи маткового циклу і закінчуючи на висоті маткового скорочення. Достовірною ознакою контрактильної зміни нижнього сегмента матки вважали збільшення середнього значення вимірювань у двох маткових циклах ≥ 2 мм.

Оцінювали «зрілість» шийки матки. При омичному опорі 100–240 Ом шийку матки вважали «зрілою», при 240–270 Ом — «дозріваючою», ≥ 270 Ом — «незрілою» [10].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали з використанням стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 7.0. Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента при $p < 0,05$. Нульову гіпотезу відкидали при $p > 0,05$.

Результати

У 72,0% жінок основної групи у I триместр відмічали загрозу переривання вагітності. Аналіз впливу паритету показав, що серед вагітних з недоношуванням переважали по-вторно вагітні — 76,0%.

Оцінка скоротливої активності матки показала, що в усіх вагітних як основної, так і контрольної групи виявлено два типи маткових скорочень: великої (тип Braxton — Hicks) і малої (тип Caldeyro — Barcia та Alvarez) амплітуди і тривалості. За 20-хвилинний період спостереження при неускладненому перебігу вагітності реєстрували $1,1 \pm 0,2$ маткових скорочень за типом Braxton — Hicks (амплітудою $6,3 \pm 0,4$ мм, тривалістю $43,5 \pm 4,6$ с) і $1,5 \pm 0,4$ маткових скорочень за типом Caldeyro — Barcia та Alvarez (амплітудою $3,3 \pm 0,2$ мм, тривалістю $23,9 \pm 2,6$ с). Інтервал між матковими скороченнями становив $95,3 \pm 2,3$ с. Відношення часу скорочення до часу розслаблення — $0,93 \pm 0,07$.

На гістерограмі реєстрували рівні контури маткового скорочення зі швидким наростанням лінії «систоли», наявністю «піка» на вершині маткового скорочення із більш плавним зниженням лінії «діастоли». Відношення «систоли» до «діастоли» було < 1 з домінуванням дна відносно тіла і нижнього сегмента матки. Тонус матки в період паузи між матковими циклами становив $6,3 \pm 0,2$ у.о., інтенсивність маткових скорочень — $3,7 \pm 0,8$ у.о.

Ехоструктура тканини шийки матки виглядала більш гіперехогенною, ніж тіло. Товщина нижнього сегмента матки на висоті маткового скорочення становила $6,5 \pm 0,4$ мм. Омічний опір тканини шийки матки у 98,0% випадків відповідає «зрілій» шийці (240 Ом). Довжина і діаметр внутрішнього вічка шийки становили $41,3 \pm 5,6$ і $3,8 \pm 0,6$ мм відповідно.

Серед інших особливостей: висока частка анемії (63,0%), порушень менструальної функції (51,0%), часті інфекційні захворювання та запальні процеси жіночих статевих органів (64,0 і 82,0% відповідно). Звертає на себе увагу висока частота загрози передчасних пологів у термін вагітності 22–34 тиж у жінок з патологією сполучної тканини.

Клінічні симптоми передчасних пологів зазвичай були мало виражені. Іноді пацієнтку турбували відчуття тиску, розпирання, біль внизу живота і попереку. В окремих випадках відмічали слизисто-кров'янисті виділення з піхви. Передчасні пологи в більшості випадків при НДСТ починалися з розриву плодових оболонок та відходження навколоплідних вод.

Заслужують на увагу дослідження ехоструктури істміко-цервікальної частини матки. Ехосигнал у 57,0% пацієнток основної групи від тіла та істміко-цервікальної частини матки мав однакову інтенсивність, у 26,0% істміко-цервікальна частина була гіпоехогенною за тіло. У цих випадках товщина нижнього сегмента на висоті маткового скорочення становила $6,4 \pm 0,3$ мм, а омічний опір був у межах 100–240 Ом. Моніторинг стану шийки матки в динаміці показав її скорочення ($16,7 \pm 1,5$ мм) та збільшення діаметра внутрішнього вічка ($9,4 \pm 1,5$ мм). Внутрішнє вічко шийки матки мало V- (26,0%) або U-подібну (31,0%) форму.

Гістерографічно реєстрували нормальні маткові цикли. Тонус матки відповідав стандартним показникам фізіологічної вагітності. На тлі підвищеного базального тону матки на гістерограмі відмічали «тахісистолію» (≥ 5 скорочень за 10-хвилинний проміжок) або дискоординовані маткові цикли, що характеризувалися зростанням частоти та зниженням амплітуди маткового скорочення. Відмічали порушення лінії «систоли» та «діастоли» з відсутністю «піка» на вершині маткового скорочення. У 7,0% випадках

виявлено комплекси дискоординованих маткових циклів, які характеризувалися деформацією одного або декількох маткових скорочень.

Характерною клінічною ознакою у 57,0% випадків при загрозі передчасних пологів був періодичний або постійний біль у попереку, що призводив до депривації сну і розпирання в ділянці промежини. Вагітні відмічали підвищену рухову активність плода. Кардіотокографічно на тлі підвищеної рухової активності плода реєстрували акцелерації тривалістю не більше 20 с, амплітудою ≥ 15 уд./хв. Ступінь компенсаторних можливостей плода суттєво не порушувався.

Обговорення

Дані ехосонаграфічного дослідження довели, що у вагітних із синдромом НДСТ одним із факторів загрози передчасних пологів слід вважати дезорганізацію сполучної тканини. Підвищується ехогенна провідність тканин істміко-цервікальної ділянки, на що вказує знижена ехогенність шийки матки відносно тіла. Візуалізується розширене вічко внутрішнього каналу шийки матки. Омічний опір тканин шийки матки становив 240 Ом, що відповідає «зрілій» шийці матки [10].

Складна багатокомпонентна структура сполучної тканини вказує на багаточисельні можливі механізми розвитку ІЦН у вагітних при дисплазії. Одним із механізмів дезорганізації сполучної тканини в період гестаційної перебудови матки може бути залізодофіцитний стан (частота анемії в основній групі вагітних становила 63,0%), адже залізо є кофактором ряду ферментів, що відповідають за синтез колагену [4, 5, 10, 13, 14].

Загроза передчасних пологів у пацієнток, як правило, мала малосимптомний перебіг. В окремих випадках відмічали мізерні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, рідше — несвоєчасне відходження навколоплідних вод, що зумовлено зниженням фізіологічного опору нижнього сегмента матки передлежачій частині плода. Гістерографічно реєстрували нормальні маткові цикли на тлі нормотонусу матки. Кардіотокографічно відмічали відсутність дистресу плода. У 57,0% пацієнток загроза передчасних пологів мала виражену клінічну симптоматику (періодичний або постійний біль внизу живота й попереку, що призводив до депривації сну та розвитку втоми).

Якісний аналіз маткових циклів і параметрів тонусометрії дозволив виділити два основні варіанти порушень скоротливої активності матки: підвищення ритмічної активності на тлі дискоординованих маткових циклів або комплексів дискоординованих скорочень і підвищеного тону матки. Комплекси дискоординованих скорочень відрізнялися як за частотою, так і за ритмом. Кардіотокографічно на тлі підвищеної рухової активності плода реєстрували акцелерації тривалістю не більше 20 с, амплітудою > 15 уд./хв, що вказує на компенсований дистрес плода [15].

Висезазначене свідчить про доцільність більш глибокого вивчення гестаційного процесу у жінок із синдромом НДСТ.

Висновок

В основі патогенезу загрози передчасних пологів у жінок із синдромом НДСТ лежить ІЦН. З метою ранньої діагностики ІЦН на тлі дисплазії слід проводити сонографічне дослідження істміко-цервікальної ділянки в динаміці гестаційного процесу, починаючи з ранніх термінів вагітності.

Перспективи подальших досліджень

Напрямок подальших досліджень є удосконалення системи профілактичних заходів та корекція порушень при недоношуванні вагітності у жінок із синдромом НДСТ.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Внесок кожного з авторів у підготовку статті

T.B. Ibadova: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті.

V.V. Maliar: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

V.A. Maliar: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Vol.V. Maliar: збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Список використаної літератури

- Goida N.G. (2012) Стан репродуктивного здоров'я населення на межі тисячоліть. Журн. практ. лікаря, 5: 2–6.
- Дворянский С.А. (2002) Преждевременные роды: пролонгирование доношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод. Нижний Новгород, вид-во НГМА, 93 с.
- Granes R., Gitto E., D'Angelo G. et al. (2019) Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population. Ital. J. Pediatr., 45: 45. doi: 10.1186/s13052-019-0643-9.
- Назаренко Л.Г., Румієх І.Х. (2010) Прогнозування цервікальної недостатності й втрати вагітності другого триместру. Здоб. клін. експеримент. мед., 1: 96–99.
- McElroy S., Ilango S., Dimitrova A. et al. (2022) Extreme heat, preterm birth, and stillbirth: a global analysis across 14 lower-middle income countries. Env. Int., 158: 106902. doi: 10.1016/j.envint.2021.106902.
- Жабченко І.А. (2018) Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід. Здоров'я жінки, 1(127): 9–13. doi: 10.15574/HW.2018.127.9.
- Lawn J.E., Gravett M.G., Nunes T.M. et al.; the GAPPS Review Group (2010) Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. BMC Pregnancy and Childbirth. doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S1.
- zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text.
- Васеленко В.А., Гордієнко І.Ю. (2005) Истмико-цервикальная недостаточность: все ещё клинико-диагностическая проблема? Ультразвукова перинатальна діагностика, 18: 21–30.
- Малиар В.В. (2006) Комплексна оцінка та корекція активності матки при загрози передчасних пологів. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Львів, 20 с.
- Brown R., Gagnon R., Delisle M.F. (2019) No. 373 — Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can., 41(2): 233–247. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009.

Відомості про авторів:

Ibadova Tunzala Valaddivna — асистент кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0113-8995

Maliar Vasyl Andriyovych — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9950-5014

Maliar Vitaliy Vasylivich — доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID ID: 0000-0002-1310-535X

Maliar Volodymyr Vasylivich — кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0350-3255

Адреса для кореспонденції:

Ibadova Tunzala Valaddivna
E-mail: tunzala.ibadova@uzhnu.edu.ua

- Fotina E.V., Zakirova R.R., Alekseenkova M.V., Panina O.B. (2021) Connective tissue dysplasia in the genesis of cervical incompetence. Obst. Gynecol. Reproduct., 15(1): 41–50.
- Гулієва З.С., Герасимов А.М. (2013) Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития невынашивания беременности в ранние сроки. Вест. Ивановской мед. акад., 18(2): 39–40.
- Baker J.F., Ghio A.J. (2009) Iron homeostasis in rheumatic disease. Rheumatology, 48(11): 1339–1344. doi.org/10.1093/rheumatology/kep221.
- Воскресенский С.Л. (2004) Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль. Учеб. пос. Книжный Дом, Минск, 304 с.

Comprehensive evaluation of the premature birth in women with undifferentiated connective tissue dysplasia

T.V. Ibadova, V.V. Maliar, V.A. Maliar, Vol.V. Maliar

SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Preterm birth and related complications are the most significant cause of perinatal mortality and disability. **Aim:** to assess the impact of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) on the course of the threat of premature birth. **Materials and methods.** A clinical and instrumental study of the contractile activity of the uterus, isthmus area was carried out using hystero-graphy, uterine tonus measurement, sonography and cervical resistometry. **Results.** It has been established that the most objective idea of the clinical threat of premature birth in women with UCTD syndrome can be obtained by evaluating the contractile activity of the uterus and the condition of the isthmic-cervical area. It has been proven that the concept of providing assistance at the risk of premature birth in women with UCTD should be differentiated taking into account the activity of the uterus and the functional state of the isthmic-cervical area. **Conclusion.** The basis of the pathogenesis of the threat of premature birth in women with UCTD syndrome is an isthmic-cervical insufficiency. For the purpose of early diagnosis of isthmic-cervical insufficiency on the background of dysplasia, a sonographic examination of the isthmic-cervical area in the dynamics of the gestational process should be carried out, starting from the early stages of pregnancy.

Key words: contractile activity of the uterus, premature birth, isthmic-cervical insufficiency, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Information about authors:

Ibadova Tunzala V. — MD, assistant professor of the department of obstetrics and gynecology of medical faculty, SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0113-8995

Maliar Vasyl A. — MD, PhD, DSc, Professor, head of the department of obstetrics and gynecology of medical faculty, SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9950-5014

Maliar Vitaly V. — MD, PhD, DSc, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of medical faculty, SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1310-535X

Maliar Volodymyr V. — MD, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of medical faculty, SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0350-3255

Address for correspondence:

Tunzala Ibadova
E-mail: tunzala.ibadova@uzhnu.edu.ua

Надійшла до редакції/Received: 02.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 22.09.2022



Гематологічні порушення як прояв постковідного синдрому: тромбоцитопенія

Б.М. Куявович^{1,2}, Н.В. Горяїнова¹, В.О. Кубарова^{1,2}

¹Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна

Анотація. Мета: дослідити випадки тромбоцитопенії, що виникла внаслідок COVID-19, проаналізувати клінічні характеристики, особливості перебігу та лікування. **Об'єкт і методи дослідження.** Аналіз клінічних проявів, анамнестичних, клініко-лабораторних та інструментальних даних 25 хворих, у яких після COVID-19 виникла тромбоцитопенія. **Результати.** У 15 пацієнтів виявлено тромбоцитопенію, що з'явилася після інфікування вірусом SARS-CoV-2 та не мала альтернативних діагнозів (11 жінок та 4 чоловіки віком 21–80 років). Термін появи тромбоцитопенії коливався від 1 дня до 9 міс від початку симптомів COVID-19. Кількість тромбоцитів при першому виявленні їх зниженого рівня становила $2-95 \cdot 10^9/\text{л}$. **Висновок.** COVID-19-асоційовану тромбоцитопенію можна розглядати як ускладнення COVID-19 і як один із проявів постковідного синдрому. Найбільш вірогідним механізмом її розвитку є посилене руйнування тромбоцитів, спричинене утворенням антитромбоцитарних антитіл внаслідок дисрегуляції імунної відповіді та молекулярної мімікрії. У частини пацієнтів тромбоцитопенія була безсимптомною, але в деяких маніфестувала появою типових клінічних проявів. Лікування глюкокортикостероїдами було ефективним у більшості хворих, але іноді потребувалося додаткове застосування агоністів рецепторів тромбопоєтину та/або трансфузії концентрату тромбоцитів. Тромбоцитопенія може набувати рецидивуючого чи хронічного характеру, а також супроводжуватися аутоімунною гемолітичною анемією.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, тромбоцити, COVID-19, постковідний синдром, long-COVID-19.

Вступ

COVID-19 — інфекційне захворювання, спричинене одноланцюговим РНК-вмісним вірусом SARS-CoV-2, який проникає у клітини, з'єднуючись з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу, що найбільше експресується клітинами тканин слизової оболонки носової та ротової порожнини, легень, кишечнику, судин. Найпоширеніші симптоми COVID-19 — нежить, кашель, аносмія, агевзія, слабкість, втомлюваність, сонливість або безсоння, головний біль, гіпертермія, міалгія, нудота, діарея. Більшість інфікованих мають безсимптомний чи легкий перебіг, проте у частини пацієнтів COVID-19 може призводити до ураження кількох органів чи систем та летального результату. Особи похилого віку, пацієнти з наявними супутніми захворюваннями дихальної, серцево-судинної систем, печінки, нирок, онкологічною патологією, ожирінням, цукровим діабетом, а також ті, що отримують імуносупресивну терапію, мають вищий ризик тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень [1].

За даними останніх досліджень, деякі симптоми COVID-19 можуть зберігатися протягом тижнів чи місяців після гострого періоду захворювання й отримання негативного тесту методом полімеразної ланцюгової реакції або виникати через деякий час після одужання. Для опису таких станів, що тривають >4 тиж, застосовують визначення «постковідний синдром», або long-COVID-19. Механізми його розвитку наразі вивчаються [2].

Дослідження периферичної крові та системи гемостазу є важливою частиною оцінки перебігу COVID-19, однак останнім часом усе частіше повідомляють про виникнення ускладнень з боку системи крові і в постковідний пе-

ріод, що стають приводом для звернення пацієнтів до гематолога.

У гострий період COVID-19 можуть відмічатися такі зміни гематологічних показників, як лейкопенія, лімфопенія та нейтрофілоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, анемія, гіперферитинемія, а також підвищені рівні D-димеру, фібриногену, подовжений протромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час. Зауважимо, що рівень відхилень лабораторних показників від нормальних значень часто корелює з тяжкістю перебігу гострого періоду захворювання та частотою летального результату [3]. За даними наукових досліджень та наших спостережень, такі зміни з боку системи крові, як тромбоцитопенія, можуть виникати в перші дні коронавірусного захворювання і зберігатися протягом тривалого часу або з'являтися вже після одужання [4].

Мета: дослідити випадки тромбоцитопенії, що виникла внаслідок COVID-19, проаналізувати клінічні характеристики, особливості перебігу та лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено аналіз клінічних проявів, анамнестичних, клініко-лабораторних та інструментальних даних 25 хворих, у яких після COVID-19 виникла тромбоцитопенія. Дослідження проводили з дотриманням положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Усі пацієнти надали письмову згоду на обробку даних. Демографічні характеристики пацієнтів (вік, стать) залежно від тяжкості COVID-19 представлено в **табл. 1**. Тяжкість перебігу COVID-19 визначали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Таблиця 1 Демографічні характеристики пацієнтів (вік, стать) залежно від тяжкості COVID-19

Показник	Тяжкість перебігу COVID-19		
	Безсимптомний або легкий	Середнього ступеня	Тяжкий
Кількість пацієнтів	8	5	2
Середній вік, роки:	51,8±19,00	65,8±8,13	55±5,60
<40	2	–	–
>40	6	5	2
Стать:			
жінки	7	3	1
чоловіки	1	2	1

Результати

З 68 пацієнтів, які звернулися за медичною допомогою до гематолога в консультативно-поліклінічне відділення ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» з приводу патологічних змін у загальному аналізі крові, виявлено 25 випадків тромбоцитопенії.

Оскільки COVID-19-асоційована тромбоцитопенія з найбільшою вірогідністю має імунний характер, застосовували критерії для встановлення діагнозу імунної тромбоцитопенії (ІТП), а саме: типова клінічна картина (поява синців, екхімозів чи петехій, кровоточивість ясен чи кровотеча будь-якої локалізації), зменшення кількості тромбоцитів $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ та відсутність інших захворювань, що можуть спричинити тромбоцитопенію. У всіх пацієнтів маркери вірусного гепатиту В і С, ВІЛ, цитомегаловірусу були негативними, ^{13}C -уреазний дихальний тест на виявлення *Helicobacter pylori* негативний, антинуклеарні та антифосфоліпідні антитіла відсутні, рівні ціанкобаламіну та тиреотропного гормону — в межах норми. Сепсис, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання та інші коагулопатії виключені. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини печінка та селезінка — в межах вікових норм. Особам віком >60 років і тим, у кого тромбоцитопенія рецидивувала чи набула хронічного перебігу, виконані аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку з цитологічним, гістологічним та імуногістохімічним дослідженням кісткового мозку з метою виключення мієлодиспластичного синдрому та інших захворювань системи крові. Деяким пацієнтам також проводили комп'ютерно-томографічний онкоскринінг.

Серед усіх обстежених троє мали раніше встановлений діагноз ІТП. У 7 хворих тромбоцитопенія була медикаментозно індукованою.

Отже, вперше виявлену тромбоцитопенію, яка виникла після перенесеного COVID-19 і не мала будь-яких інших причин, діагностовано у 15 пацієнтів: 11 жінок та 4 чоловіків. Середній вік обстежених пацієнтів становив 56,9 року (21–80 років). Діагноз вперше виявленої тромбоцитопенії у цих хворих встановлено в середньому на 69-й день (термін появи тромбоцитопенії коливався від декількох днів до 9 міс) від початку симптомів COVID-19. Рівень тромбоцитів становив $2\text{--}95 \cdot 10^9/\text{л}$. У всіх випадках у пацієнтів наявні загальні аналізи крові, в яких відмічено нормальну кількість тромбоцитів до того, як вони інфікувалися SARS-CoV-2.

Кількість пацієнтів залежно від ступеня тяжкості тромбоцитопенії та COVID-19 представлена в табл. 2.

Таблиця 2 Кількість пацієнтів залежно від ступеня тяжкості тромбоцитопенії та COVID-19

Показник	Ступінь тяжкості тромбоцитопенії		
	Середньої тяжкості	Тяжкий	Дуже тяжкий
Кількість тромбоцитів	$50\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$	$30\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$	$0\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$
Загальна кількість пацієнтів	7	2	6
Кількість пацієнтів залежно від ступеня тяжкості COVID-19:			
легкий	3	2	3
середньої тяжкості	3	–	2
тяжкий	1	–	1

Серед обстежених у 5 хворих не виявлено жодних клінічних проявів тромбоцитопенії. Синці, петехії чи екхімози (переважно на верхніх та нижніх кінцівках) відмічені у 6 хворих. У 4 пацієнтів тромбоцитопенія супроводжувалася появою синців чи петехій, а також носовою (2 чоловіки) чи матковою (2 жінки) кровотечею.

Безсимптомним хворим з кількістю тромбоцитів $>50 \cdot 10^9/\text{л}$ терапію не проводили, а при подальшому спостереженні виявлено поступове збільшення кількості тромбоцитів до нормальних значень протягом 1–5 міс, однак у двох пацієнтів зафіксоване поступове зниження рівня тромбоцитів з появою клінічних ознак захворювання та необхідністю проведення лікування.

Для лікування 6 хворих, у яких тромбоцитопенія супроводжувалася появою синців, екхімозів чи петехій, застосовували глюкокортикостероїди (ГКС) за стандартною схемою з поступовим зниженням дози в подальшому. Усі пацієнти мали початкову відповідь на лікування та покращення стану, але в однієї хворої через 3 міс після нормалізації кількості тромбоцитів при повній відміні ГКС виник рецидив (з'явилися синці на тілі, кількість тромбоцитів становила $6 \cdot 10^9/\text{л}$), що потребувало повторного лікування. В однієї пацієнтки разом із тромбоцитопенією виявили нормоцитарну нормохромну анемію. Провівши додаткові дослідження для з'ясування її причини, зафіксували антиеритроцитарні антитіла (позитивна пряма проба Кумбса), гіпербілірубінемію переважно за рахунок непрямого білірубіну, підвищений рівень ретикулоцитів і знижений — гаптоглобіну, що свідчило про наявність аутоімунної гемолітичної анемії. На основі сукупності даних клінічних і лабораторних досліджень у цієї пацієнтки встановлено синдром Фішера — Еванса, який характеризується поєднанням ІТП та аутоімунної гемолітичної анемії. Після початку застосування ГКС відмічено підвищення, але не нормалізацію, кількості тромбоцитів, еритроцитів та гемоглобіну.

Окрім призначення ГКС, 4 пацієнти потребували стаціонарного лікування і трансфузії концентрату тромбоцитів для припинення загрозової для життя кровотечі. Одному з цих хворих додатково призначено препарат з групи агоністів рецепторів тромбопоєтину (ельтромбопаг) в дозі 50 мг на добу протягом 2 тиж, у результаті чого отримана тривала відповідь на лікування, рівень тромбоцитів протягом 6 міс спостереження — в межах референтних значень. Після проведення курсу лікування у двох пацієнтів через 4 і 9 міс почався рецидивуючий перебіг ІТП; продовжено лікування ГКС, розглянуто питання щодо призначення внутрішньовенного введення імуноглобуліну. Зазначимо, що в одного з них першому рецидиву

передувала гостра респіраторна вірусна інфекція. В однієї хворої під час і після лікування кількість тромбоцитів не нормалізувалася та не перевищувала рівень $60 \cdot 10^9/\text{л}$ протягом >12 міс спостереження (хронічна ІТП).

Окрім патогенетичного лікування, за показаннями призначали судинноукріплювальну та симптоматичну терапію. Клінічні характеристики пацієнтів та особливості перебігу і лікування тромбоцитопенії залежно від тяжкості COVID-19 представлені в **табл. 3**.

Таблиця 3 Клінічні характеристики пацієнтів та особливості перебігу і лікування тромбоцитопенії залежно від тяжкості COVID-19

Показник	Тяжкість перебігу COVID-19		
	Безсимптомний чи легкий	Середнього ступеня	Тяжкий
Середня кількість днів від початку COVID-19 до появи тромбоцитопенії:	80±81,88	56,4±62,29	44,5±6,36
в перші 4 тиж (кількість пацієнтів)	3	2	–
через 4 тиж (кількість пацієнтів)	5	3	2
Найнижчий рівень тромбоцитів при першому виявленні	4	2	4
Клінічні особливості маніфестації тромбоцитопенії:			
безсимптомна	4	1	
синці та/або петехії	3	3	
синці та/або петехії+носова та/або маткова кровотеча	1	1	2
Лікування:			
не потребували лікування	4	1	
ГКС	3 (1 рецидив)	3 (1 симптом Фішера — Еванса)	
ГКС+елътромбопаг		1 (хронічний перебіг)	
ГКС+трансфузії тромбоцитарної маси	1 (1 рецидив)		1
ГКС+трансфузії тромбоцитарної маси+елътромбопаг			1

Обговорення

Найбільш вірогідною є гіпотеза про імунний генез тромбоцитопенії. При COVID-19 може виникати неадекватна імунна відповідь внаслідок надмірної продукції прозапальних цитокінів і хемокінів [5]. Дисрегуляція імунної системи може призводити до утворення аутоантігенів, тому вважається, що одним із механізмів розвитку тромбоцитопенії є утворення антитромбоцитарних антітіл, які також можуть утворюватися внаслідок молекулярної мімікрії між антигенами SARS-CoV-2 та поверхневими глікопротеїнами тромбоцитів (GPIb/IX, V, GPIIb або GPIIb) і призводити до посиленого руйнування тромбоцитів [6]. Деякі дослідники припускають, що COVID-19-асоційована тромбоцитопенія також може виникати внаслідок прямої цитопатичної дії вірусу на тромбоцити та мегакаріоцити і пов'язана з неефективним тромбоцитопоезом [7].

ІТП, раніше відома як ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, або хвороба Верльгофа, — набуте імунне захворювання, що виникає внаслідок дисфункції імунної системи і характеризується відсутністю факторів, що викликають тромбоцитопенію, та інших патологічних станів, що супроводжуються зниженням кількості тромбоцитів.

Відомо, що ІТП може виникати при інфікуванні вірусом гепатиту В та С, ВІЛ, цитомегаловірусом, тож ці причини, а також інші стани, при яких може розвиватися тромбоцитопенія, були виключені. Нормальна кількість тромбоцитів в аналізах, зроблених до COVID-19 або в перші дні після початку симптомів, свідчить про появу ІТП саме внаслідок коронавірусної хвороби. Діагноз COVID-19 у всіх пацієнтів підтверджено методом rRT-PCR.

Частота появи ІТП у пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, варіює в різних дослідженнях. Серед включених в аналіз пацієнтів ІТП частіше виявляли у жінок віком >40 років. Частина хворих мали безсимптомний перебіг і не потребували лікування, але поступове зниження кількості тромбоцитів у деяких пацієнтів з подальшою появою синців та/або кровотечі підкреслює необхідність контролю загального аналізу крові. У якості першої лінії лікування застосовували ГКС; переливання тромбоцитарної маси та/або застосування елътромбопагу проводили при станах, що загрожували життю.

Висновок

За даними останніх наукових публікацій та проведеного нами дослідження, можна зробити висновки, що SARS-CoV-2 може призводити до виникнення тромбоцитопенії, яка має імунний характер. ІТП можна розглядати як ускладнення COVID-19 і як один із проявів постковідного синдрому.

Зауважимо, що ІТП виникає та має рецидивуючий перебіг не тільки у пацієнтів, що хворіли на COVID-19 тяжкого ступеня, а й у тих, які мали легкий чи безсимптомний перебіг захворювання. ІТП може розвиватися як у перші дні після інфікування SARS-CoV-2, так і через кілька тижнів чи місяців після одужання та мати хронічний, рецидивуючий перебіг. Існує припущення, що тромбоцитопенія може спонтанно зникати, але для підтвердження цього необхідне проведення подальших досліджень.

Клінічні прояви COVID-19-асоційованої ІТП варіюють від безсимптомного перебігу до тяжких, таких, що загрожують життю, кровотеч. У лікуванні виявилось ефективним застосування ГКС, елътромбопагу та трансфузії тромбоцитарної маси залежно від тяжкості перебігу тромбоцитопенії.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Список використаної літератури

1. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel E.B. (2021) COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 40: 905–919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.
2. Silva A.B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. et al. (2021) Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. Viruses, 13(4): 700. DOI: 10.3390/v13040700.
3. Agbuduwe C., Basu S. (2020) Haematological manifestations of COVID-19: from cytopenia to coagulopathy. Eur. J. Haematol., 105(5): 540–546. DOI: 10.1111/ejh.13491.

4. Bhattacharjee S., Banerjee M. (2020) Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN Compr. Clin. Med.*, 2(18): 2048–2058. DOI: 10.1007/s42399-020-00521-8.
5. Hu B., Huang S., Yin L. (2021) The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.*, 93(1): 250–256. DOI: 10.1002/jmv.26232.
6. Li C., Li J., Ni H. (2020) Crosstalk between platelets and microbial pathogens. *Front. Immunol.*, 11: 1962. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01962.
7. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. (2020) Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.*, 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

Hematological disorders as a manifestation of post-COVID syndrome: thrombocytopenia

B.M. Kuiavovych^{1,2}, N.V. Goriainova¹, V.O. Kubarova^{1,2}

¹State Institution «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Aim: to investigate cases of thrombocytopenia caused by COVID-19, to analyze clinical characteristics, features

of course of the disease and treatment. **Materials and methods.** Analysis of clinical manifestation, anamnesis, laboratory and instrumental data of 25 patients with thrombocytopenia that occurred after the COVID-19. **Results.** 15 patients were found to have thrombocytopenia after SARS-CoV-2 infection (11 women and 4 men aged 21 to 80 years). The onset of thrombocytopenia ranged from 1 day to 9 months after the onset of symptoms of COVID-19. The number of platelets at the first detection of their reduced level was $2-95 \cdot 10^9/l$. **Conclusion.** COVID-associated thrombocytopenia can be considered as a complication of COVID-19 and as one of the manifestations of the post-COVID syndrome. The most likely mechanism of its development is increased destruction of platelets caused by the formation of antiplatelet antibodies as a result of dysregulation of the immune response and molecular mimicry. In several patients thrombocytopenia was asymptomatic, but some of them had typical clinical manifestations. Treatment with glucocorticoids was effective in most patients, but sometimes required additional use of thrombopoietin receptor agonists and/or transfusions of platelet concentrate. Thrombocytopenia may become recurrent or chronic, and may also be accompanied by autoimmune hemolytic anemia.

Key words: immune thrombocytopenia, platelets, COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID.

Відомості про авторів:

Куявович Богдана Михайлівна — аспірант ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лікар-гематолог консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна.

Горіайнова Надія Валеріївна — доктор медичних наук, завідувач відділення захворювань системи крові, виконує обов'язки директора ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна.

Кубарова Валентина Олександрівна — аспірант ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Куявович Богдана Михайлівна
04060, Київ, вул. Максима Берлінського, 12
E-mail: bogdana170696@gmail.com

Information about the authors:

Kuiavovych Bohdana M. — PhD student of the SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», Hematologist of the Consultative-Polyclinic Department of the SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Goriainova Nadia V. — Doctor of Medical Science, Head of the Department of Diseases of the blood system, Acting director of the SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Kubarova Valentyna O. — PhD student of the SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine», Researcher of the Department of diseases of the blood system of the SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Bohdana Kuiavovych
04060, Kyiv, Maksym Berlinsky str., 12
E-mail: bogdana170696@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 09.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 26.09.2022

Застосування індивідуальних 3D-надрукованих навігаційних систем при коригуючій остеотомії стегнової кістки у хворих на остеоартрит колінного суглоба

Т.І. Осадчук¹, Г.В. Гайко¹, О.А. Галузинський¹, О.В. Хиць²

¹Державна установа «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна

Анотація. У статті наведено принципи проектування індивідуальних навігаційних систем, виготовлених у лабораторії медичного 3D-друку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Описаний досвід підтверджує доцільність та ефективність використання адитивних технологій в ортопедії та травматології. Застосування індивідуальних навігаційних систем при виконанні остеотомії забезпечує точність операції, зменшує кількість інтраопераційних рентгенівських знімків та загальний час операції.

Ключові слова: остеоартрит, гонартроз, остеоартрит колінного суглоба, артропластика, індивідуальні навігаційні системи, 3D-принтери, 3D-моделювання.

3D-моделювання в ортопедії та травматології: минуле, сьогодення, майбутнє

Перші 3D-принтери розроблені в середині 1980-х років. Технологія тривимірного друку (three-dimensional printing) прийнята як революційне рішення при моделюванні і виготовленні різноманітних об'єктів [1, 2]. Сьогодні 3D-принтери використовують у промислових цілях для створення прототипів, а також виготовлення складних деталей. Розроблення таких пристроїв відкриває величезні можливості в різних галузях науки і техніки та сприяє значній економії коштів і часу [3, 4].

3D-моделювання використовують у медицині при плануванні складних оперативних втручань у щелепно-лицьовій хірургії, нейрохірургії, онкоортопедії, ортопедії та травматології [5]. 3D-друк дозволяє створити прототип анатомічної ділянки, на якій проводитиметься операція, використовуючи результати комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії. Застосовуючи макет-прототип, хірург може випробувати різні сценарії операції, враховувати труднощі, які можуть виникнути в ході її виконання, точно підібрати серійний чи спроектувати індивідуальний імплантат [6, 7]. Крім того, 3D-друк відкриває широкі можливості для виготовлення індивідуальних навігаційних систем (ІНС) [8, 9].

ІНС — одноразовий персоналізований направник, виготовлений для точного позиціонування хірургічних інструментів (свердло, долото, пилка та ін.) або імплантату відносно органа-мішені (кістки). Унікальність ІНС полягає насамперед у виготовленні індивідуального імплантату, так званого custom-made implant, який ідеально підходить під геометрію кістки конкретного пацієнта з урахуванням усіх її вад. Тобто ІНС відкриває можливості персоналізованої хірургії.

Концепція ІНС розроблена в 1990-х роках К. Radermacher та співавторами на базі Рейнсько-Вестфальського технічного університету Ахена (Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen), Німеччина [10]. Перші

ІНС проектували на основі даних КТ, обробку зображень і проектування 3D-друкованих ІНС проводили в програмі «DISOS» на базі персонального комп'ютера. Сам процес виготовлення ІНС створювався на стереолітографічному принтері, на якому спочатку друкували сегмент кістки, а далі — ІНС. Таким чином, навігаційна система примірялася на попередньо надрукованому сегменті кістки, відтворюючи положення навігатора до тих пір, поки він точно не розміститься на прототипі.

Під час операції ІНС виконували задачі, які їй задані, а саме — точно направляти спиці, свердла, осциляторні пилки, долото. Хірург розміщував навігаційну систему у правильному положенні, фіксував її на кістці і виконував необхідні маніпуляції. К. Radermacher разом із колегами виконали різні види оперативних втручань, при яких використовували ІНС. Результати звіту про точність ІНС були обнадійливими. Вимірювання позиціонування показали похибку <math><0,6^\circ</math> при операціях на хребті, та <math><1^\circ</math> при остеотомії стегнової та великогомілкової кістки. Кадаверні експерименти показали прийнятні результати ІНС на хребті з невеликими помилками <math><2\text{ мм}</math> порівняно зі звичайним методом. Що стосується загального часу операції, використання ІНС значно його зменшує [11]. Так, продемонстровано, що використання ІНС асоціювалося зі зменшенням часу пошуку місця входу для свердління в хребцях [12]. При виконанні потрійних тазових остеотомій загалом оцінено 24 пацієнти, з яких у 13 виконано остеотомію за допомогою ІНС. У 4 випадках неможливо було встановити ІНС у зв'язку з високою щільністю м'яких тканин. Цю проблему вирішили за допомогою модифікації ІНС та зміни оперативного доступу. Дослідження проводили протягом 2 років. При аналізі отриманих даних час операції зменшився на 23% [13]. Важливо зазначити, що ця технологія сприяла зменшенню опромінення у зв'язку з меншою кількістю інтраопераційних рентгенівських знімків.

Наразі наявна значна кількість міжнародних робіт, присвячених ефективності застосування ІНС у медичній практиці. У дослідженні М. George та співавторів (2017) проведено

порівняння використання 3D-друкованих навігаційних систем із методом «вільної руки» для проведення транспедикулярних гвинтів. У групі використання ІНС 96,1% гвинтів знаходилися в «безпечній зоні», в групі, в якій використовували метод «вільної руки», — 82,9% ($p < 0,05$). Також відмічено зниження дози рентгенологічного навантаження під час операції: в середньому при використанні ІНС зафіксовано 0,23 мЗв, методу «вільної руки» — 0,82 мЗв [14]. Використання цієї технології в щелепно-лицьовій хірургії на базі Університетської лікарні Безансона (University Hospital of Besançon), Франція, супроводжувалося вищою ефективністю порівняно зі стандартними методами. У дослідженні А. Louvriєr та співавторів (2017) доведено підвищення точності та зменшення часу оперативного втручання при використанні ІНС [15]. У дитячій ортопедії на базі Університетської клініки Сен-Люк (Cliniques Universitaires Saint-Luc), Бельгія, при виконанні коригуючих остеотомій за допомогою ІНС також отримані хороші результати, зокрема відзначали зменшення часу оперативного втручання та інтраопераційного рентгенологічного навантаження [16].

Гонартроз як ключова причина інвалідизації

Незважаючи на розвиток сучасної медицини, проблема остеоартриту (ОА) залишається вкрай актуальною, що наперед зумовлено високою поширеністю захворювання в популяції, яка з кожним роком невпинно зростає, а також асоціюється з низкою факторів, включно з підвищеним ризиком передчасної смерті у хворих цієї групи і втратою працездатності. Сьогодні проблема ОА, разом з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, становлять триаду найпоширеніших захворювань серед населення середнього та старшого віку. Відповідно до епідеміологічних даних серед найпоширеніших хронічних захворювань людини м'язово-скелетна патологія — ключова причина інвалідизації населення. При цьому в контексті патології м'язово-скелетної системи провідною причиною інвалідизації та зниження якості життя є саме ОА [17]. В Україні поширеність ОА відповідно до статистичних даних 2017 р. становить >1 млн хворих, тобто 3 тис. осіб із ОА на 100 тис. населення відповідно.

Серед ОА великих суглобів ключове місце відводять ураженню колінного суглоба. Гонартроз — найпоширеніша форма ОА, характерна для осіб віком >50 років. При ОА колінний суглоб уражується приблизно в 75% випадків. Зазвичай при гонартрозі діагностують ізольоване ураження одного з відділів суглоба. У такому разі варіантом вибору є використання методики корекційної остеотомії стегнової або великогомілкової кісток [18]. Проте за наявності у пацієнта вираженої вальгусної або варусної деформації коліна показана багатополосна коригуюча остеотомія, ключовим завданням якої є виправлення деформації нижніх кінцівок.

Сьогодні відомо, що коригуюча остеотомія, що виконується за відповідними показаннями у хворих на деформуючий гонартроз, має хороші післяопераційні результати: зменшується вираженість больового синдрому та сповільнюється процес дегенерації суглобового хряща [19–22]. Як правило, дистальна остеотомія стегнової кістки при вальгусній деформації і проксимальна остеотомія великогомілкової кістки при варусній деформації колінного суглоба не викликають труднощів у досвідчених хірургів щодо розрахунків корекції чи хірургічної техніки. У клініці ортопедії та травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» виконують близько 70 таких оперативних втручань на рік. Багатоплосинні остеото-

мії при неправильно консолідованих переломах стегнової та великогомілкової кісток із порушенням механічної осі кінцівки також дають обнадійливі результати в лікуванні посттравматичного гонартрозу на ранніх стадіях [23, 24]. Проте досягти високої точності таких оперативних втручань методом «вільної руки» технічно складно. Дані літератури свідчать про те, що використання навігаційних систем скорочує час оперативного втручання, підвищує його точність, зменшує кількість інтраопераційного опромінення, що підтверджується досвідом наших хірургів. Проте в доступних літературних джерелах нами не знайдено принципів, за якими відбувається проектування ІНС.

ІНС, спроектовані лабораторією біомедичної інженерії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», використані у провідних ортопедо-травматологічних центрах Києва в 9 випадках коригуючих остеотомій. Далі наводимо власний досвід принципів проектування ІНС, виготовлених за допомогою 3D-друку, які для зручності розглянуто поетапно.

Етапи проектування послідовно представлені на прикладі неправильно консолідованого перелому лівої стегнової кістки із посттравматичним гонартрозом II стадії у хворої (вік 32 роки), якій в умовах Клініки ортопедії та травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» виконано корекційну багатоплосинну остеотомію з використанням ІНС, металоостеосинтезу, пластиною і гвинтами. Проектування ІНС загалом включає 9 етапів, починаючи з візуалізації кістки пацієнтки і завершуючи «чистовим» виготовленням ІНС та її стерилізацією.

Етапи проектування ІНС

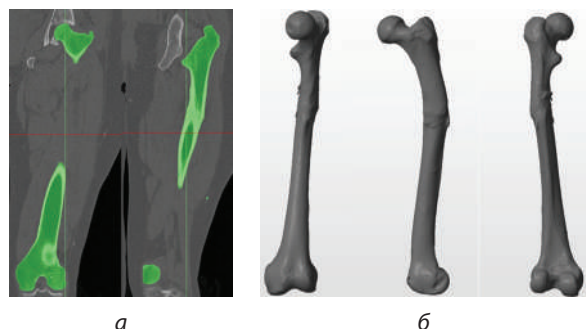
1-й етап. Візуалізація кістки

Для візуалізації кістки виконують КТ анатомічного сегмента з мінімальною товщиною зрізів (≤ 1 мм).

2-й етап. Сегментація КТ-зображень, створення STL-моделі

Сегментація — виділення окремих зон на КТ-зрізах, з яких у подальшому формується тривимірна STL-модель. Для сегментації можна використовувати такі програми, як «OsiriX MD», «3D Slicer», «Mimics» та ін. Для досягнення високої якості моделі рекомендуємо доповнювати автоматичну сегментацію ручною (рис. 1а, б).

Рисунок 1 а — сегментація КТ-зображень, б — STL-модель лівої стегнової кістки



3-й етап. Визначення кутів деформації кістки

Визначати кути деформації доцільно в CAD-програмах. У зазначеному випадку необхідно усунути варусну деформацію $12,5^\circ$, антекурвацію — $10,0^\circ$, внутрішню ротацію $39,2^\circ$ (рис. 2).

Рисунок 2 Кути деформації стегнової кістки, що потребують корекції



4-й етап. Базування ІНС

При базуванні ІНС у першу чергу визначають місце її розташування на кістці, яке може оголити хірург під час оперативного втручання. Як правило, воно співпадає з вершиною деформації кістки. Поверхня основи навігаційної системи повторює контури кістки, тому нерівності кістки в зоні базування полегшують фіксацію ІНС під час операції. Розміри навігатора в цілому повинні бути настільки малими, наскільки це можливо, без втрати міцності конструкції та надійності фіксації (рис. 3).

5-й етап. Прорізи для осциляторної пилки

Напрямок прорізів співпадає з площинами остеотомії, які розрахує біоінженер разом із хірургом, згідно з операційним планом (див. рис. 3). Проектувати товщину прорізів необхідно на 0,5 мм більше товщини полотна осциляторної пилки. Довжина прорізів повинна забезпечити свободу для полотна пилки, що необхідна для розпилу повного діаметра кістки.

Рисунок 3 Місце базування ІНС та площини остеотомії стегнової кістки



6-й етап. Отвори під ротаційні мітки

Отвори під ротаційні мітки проектують при необхідності усунення ротаційної деформації. Через них у навігаторі за допомогою тонкого свердла або спиці роблять мітки на відстані 1 мм від країв остеотомії. Зіставляючи їх після зняття навігатора, хірург усуває ротаційне зміщення.

7-й етап. Отвори під фіксуючі спиці

ІНС фіксують до кістки за допомогою спиць. Рекомендують проектувати мінімум по три отвори під спиці на дистальний та проксимальний відділи кістки.

8-й етап. Адитивне виготовлення прототипу кістки та ІНС. Імітація оперативного втручання

Для створення індивідуального макета-прототипу в масштабі 1:1 частіше використовують технологію FDM (Fused Deposition Modeling) — моделювання методом наплавлення. Об'єкт формується шляхом пошарового укладення розплавленої нитки з плавкого робочого матеріалу. Доцільно використовувати принтери з камерою побудови 300x300x300 мм.

Після друку макета-прототипу кістки та навігатора хірург перевіряє точність, виконуючи імітацію оперативного втручання (рис. 4). Якщо зауважень немає, ІНС виготовляється в «чистовому» варіанті.

Рисунок 4 Зовнішній вигляд навігатора, фіксованого до прототипу стегнової кістки



9-й етап. «Чистове» виготовлення ІНС та її стерилізація

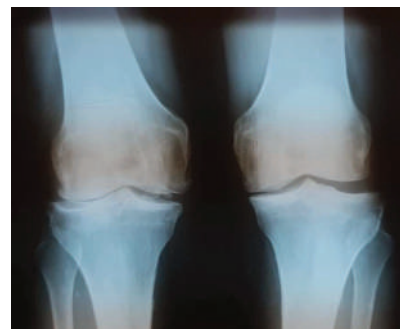
ІНС виготовляють за допомогою 3D-друку з біосумісних фотополімерних смол або пластику. Після стерилізації їх можна використовувати під час оперативного втручання.

Далі наводимо власний досвід успішного використання ІНС при надвиростковій варизуючій остеотомії правої стегнової кістки.

Клінічний випадок

Пацієнт Т., 48 років. Звернувся в клініку зі скаргами на біль та деформацію у правому колінному суглобі. При зверненні проведено низку клінічних досліджень, за результатами яких встановлено діагноз «двобічний гонартроз III ст. з вальгусною деформацією справа і варусною деформацією зліва» (рис. 5).

Рисунок 5 Рентгенограма колінних суглобів до операції при навантаженні



Оперативне втручання виконано на базі Клініки ортопедії та травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Проведено надвиросткову резикційну варизуючу остеотомію правої стегнової кістки (рис. 6–9). Післяопераційний період — без ускладнень. Хворого з покращенням виписано на реабілітацію за місцем проживання.

Рисунок 6 3D-модель правої стегнової кістки з ІНС для виконання надвиросткової резекційної варизуючої остеотомії



Рисунок 7 Встановлення ІНС

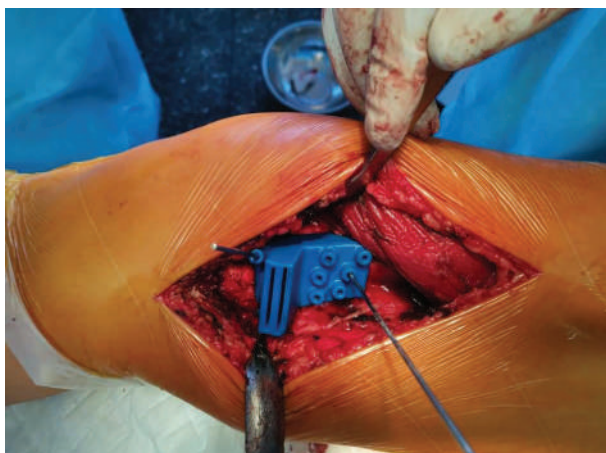


Рисунок 8 Зовнішній вигляд ІНС та кістковий клин стегнової кістки після резекції

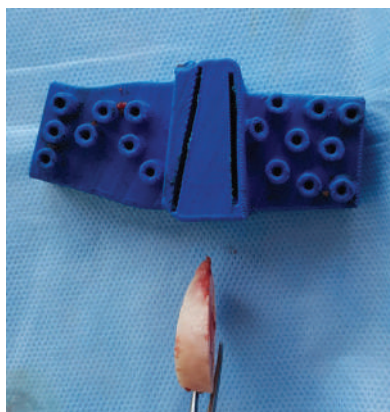


Рисунок 9 Рентгенограма колінного суглоба після виконання надвиросткової варизуючої остеотомії правої стегнової кістки



Висновки

1. На основі аналізу літературних джерел та власного досвіду оперативних втручань рекомендується застосування ІНС при виконанні складних багатоплощинних остеотомій стегнової кістки у хворих на ОА колінного суглоба, що значно покращує точність операції, зменшує кількість інтраопераційних рентгенівських знімків та загальний час операції.

2. Запропоновані етапи проєктування навігаційних систем дозволяють оволодіти методикою біоінженерам та ортопедам-травматологам у центрах, в яких виконують складні багатоплощинні остеотомії.

Список використаної літератури

- Mondschein R.J., Kanitkar A., Williams C.B. et al. (2017) Polymer structure-property requirements for stereolithographic 3D printing of soft tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 140: 170–188. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.005.
- Jeng J.-Y., Konovalov A.N., Popov V.K. et al. (2016) Projection stereolithography of biocompatible polymer structures. *Perspektivnyye materialy*, 6: 30–36.
- Zhu W., Ma X., Gou M. et al. (2016) 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Curr. Opin Biotechnol.*, 40: 103–112. doi: 10.1016/j.copbio.2016.03.014.
- Cecchinato R., Berjano P., Zerbi A. et al. (2019) Pedicle screw insertion with patient-specific 3D-printed guides based on low-dose CT scan is more accurate than free-hand technique in spine deformity patients: a prospective, randomized clinical trial. *Eur. Spine J.*, 28(7): 1712–1723. doi:10.1007/s00586-019-05978-3.
- Matias M., Zenha H., Costa H. (2017) Three-Dimensional Printing: Custom-Made Implants for Craniomaxillofacial Reconstructive Surgery. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.*, 10(2): 89–98. doi: 10.1055/s-0036-1594277.
- Гайко Г.В., Галузинський О.А., Бурбурська С.В. (2018) Використання 3d-модельовання з виготовленням пластикового прототипу передопераційній підготовці хворих із переломами таза (клінічні приклади). *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, 4(99): 4–11.
- Косьяков О.М., Вовк В.В., Туз Є.В. та ін. (2019) Можливості заміщення кісткової тканини в ділянці колінного суглобу з використанням адитивних технологій. *Зб. наук. пр. 18-го З'їзду ортопедів-травматологів України*, с. 92–93.
- Lal H., Patralekh M.K. (2018) 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. *J. Clin. Orthop. Trauma*, 9(3): 260–268. doi: 10.1016/j.jcot.2018.07.022.
- Javaid M., Haleem A. (2019) Current status and challenges of Additive manufacturing in orthopaedics: An overview. *J. Clin. Orthop. Trauma*, 10(2): 380–386. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.008.
- Radermacher K., Protheine F., Zimolong A. et al. (1997) Image Guided Orthopedic Surgery Using Individual Templates. *CVRMed-MRCAS'97*, pp. 606–615.
- Radermacher K., Staudte H.W., Rau G. (1995) Computer Assisted Orthopedic Surgery by Means of Individual Templates. *Proc. 3. Eur. Conf. on Engng. and Med. Florenz*, abstr. Page(s)/Article-Nr.: 348–348.
- Radermacher K., Staudte H.W., Rau G. (1995) Technique for Better Execution of CT Scan Planned Orthopedic Surgery on Bone Structures Computer assisted radiology. Hrsg. H. U. Lemke [u.a.] Berlin [u.a.] Page(s)/Article-Nr.: 933–938.
- Radermacher K., Staudte H.W., Rau G. (1998) CT Image Based Planning and Execution of Interventions in Orthopedic Surgery Using Individual Templates-Experimental Results and Aspects of Clinical Applications. *Computer Assisted Orthopedic Surgery: (CAOS); [Composed of papers presented during the 95' and 96' CAOS Symposia, held at the University of Bern]/Nolte, L.-P. [u.a.] Hrsg. Page(s)/Article-Nr.: 42–52.*
- George M., Aroom K.R., Hawes H.G. et al. (2017) 3D Printed Surgical Instruments: The Design and Fabrication Process. *World J. Surg.*, 41(1): 314–319. doi: 10.1007/s00268-016-3814-5.
- Louvrier A., Marty P., Barrabé A. et al. (2017) How useful is 3D printing in maxillofacial surgery? *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.*, 118(4): 206–212. doi:10.1016/j.jormas.2017.07.002.

16. Docquier P.L., Paul L., TranDuy V. (2016) Surgical navigation in paediatric orthopaedics. *EFORT Open Rev.*, 1: 152–159. DOI: 10.1302/2058-5241.1.000009.
17. Осадчук Т.І., Калашніков А.В., Хиць О.В. (2021) Гонартроз: поширеність та диференційний підхід до ендопротезування. *Укр. мед. часопис*, 6(146). www.umj.com.ua/article/222998.
18. Осадчук Т.І., Калашніков А.В., Хиць О.В. (2022) Порівняльні результати ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз із застосуванням та без застосування джгута. *Укр. мед. часопис*, 1–2(147–148). www.umj.com.ua/article/228648.
19. Backstein D., Mogar G., Hanna S. et al. (2007) Long-term follow up of distal femoral varus osteotomy of the knee. *J. Arthroplasty*, 22 (Suppl. 1): 2–6.
20. Vaishya R., Patralekh M.K., Vaish A. et al. (2018) Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. *J. Clin. Orthop. Trauma*, 9(3): 194–201. doi: 10.1016/j.jcot.2018.07.006.
21. Lam K.Y., Mark C.W.M., Yee S.Y. (2021) Office 3D-printing in paediatric orthopaedics: the orthopaedic surgeon's guide. *Transl. Pediatr.*, 10(3): 474–484. doi: 10.21037/tp-20-236.
22. Goetstouwers S., Kempink D., The B. et al. (2022) Three-dimensional printing in paediatric orthopaedic surgery. *World J. Orthop.*, 13(1): 1–10. doi: 10.5312/wjo.v13.i1.1.
23. Brouwer R.W., Raaij van T.M., Bierma-Zeinstra S.M. et al. (2007) Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 18: CD004019.
24. Brinkman J.M., Lobenhoffer P., Agneskircher J.D. et al. (2008) Osteotomies around the knee: patient selection, stability of fixation and bone healing in high tibial osteotomies. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 90: 1548–1557.

Відомості про авторів:

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог вищої категорії, заслужений лікар України, старший науковий співробітник Клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Гайко Георгій Васильович — доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, керівник Клініки ортопедії і травматології для дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Галузінський Олександр Анатолійович — кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог Клініки ортопедії і травматології для дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Хиць Олександр Володимирович — лікар ортопед-травматолог КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Осадчук Тарас Іванович
01601, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27
E-mail: osadchkyktaras@ukr.net

Application of individual 3D-printed navigation systems during corrective osteotomy of the femur in patients with knee osteoarthritis

T.I. Osadchuk¹, G.V. Hayko¹, O.A. Galuzynskiy¹, O.V. Khyts²

¹SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district, Branch № 2, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article describes the principles of designing individual navigation systems manufactured in the laboratory of medical 3D-printing of the SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine». The described experience confirms the expediency and effectiveness of using additive technologies in orthopedics and traumatology. The use of individual navigation systems when performing osteotomies ensures the accuracy of the operation, reduces the number of intraoperative X-rays and the total time of the operation.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, osteoarthritis of the knee joint, arthroplasty, individual navigation systems, 3D-printers, 3D-modeling.

Information about authors:

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the highest category, Honored Doctor of Ukraine, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Hayko George V. — Doctor of medical sciences, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Galuzynskiy Oleksandr A. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist at the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Khyts Oleksandr V. — Orthopedist-Traumatologist, CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district, Branch № 2, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Taras Osadchuk
01601, Kyiv, Bulvarno-Kudriavska str., 27
E-mail: osadchkyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 08.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 03.10.2022

Клінічний випадок лихоманки Західного Нілу у мешканця Одеської області

Т.В. Чабан¹, О.М. Усиченко¹, К.М. Усиченко¹, В.А. Гудзь¹, С.Я. Лаврюкова², Н.С. Пастерначенко², В.Є. Мацюк²

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, Одеса, Україна

Анотація. Лихоманка Західного Нілу — одне із захворювань, на яке поширюються міжнародні медико-санітарні правила. Збудник характеризується високою мінливістю та різноманітністю геному. Резервуаром та джерелом інфекції є різні види птахів, у тому числі мігруючих. Саме з цим пов'язано виникнення спалахів захворювання. Клінічна картина не має суттєвих відмінностей, характеризується поліморфізмом симптомів. На сьогодні ефективні засоби етіотропного лікування та специфічної профілактики не розроблені. Описаний випадок підкреслює актуальність вивчення захворювання для України та необхідність проведення диференційної діагностики у разі розвитку менінгоенцефаліту невідомої етіології.

Ключові слова: лихоманка Західного Нілу, менінгоенцефаліт.

Вступ

Актуальність проблеми вивчення випадків лихоманки Західного Нілу в Україні пов'язана з тим, що вона внесена до переліку хвороб, на які поширюються міжнародні медико-санітарні правила згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я [1].

Лихоманка Західного Нілу — природно-осередковий трансмісивний зооноз. Основний резервуар інфекції — 17 видів диких, домашніх та міських птахів. Механізм зараження реалізується за допомогою комах роду *Aedes* та *Culex* [2].

Вперше захворювання описане в 1962 р. у Франції. Великі спалахи лихоманки Західного Нілу відмічали в Південно-Африканській Республіці (1974), Румунії (1996), Чехії (1997), США та Ізраїлі (2000) [3, 4].

Збудник лихоманки Західного Нілу характеризується високою здібністю до мутації геному. Штами, виділені у 2000 р., відрізняються від тих, що ідентифіковані в попередніх спалахах [5, 6].

Випадки лихоманки Західного Нілу реєструють у країнах Європи, Африки, в Єгипті, Індії, Індонезії. У період 2011–2013 рр. в Україні зареєстровано 46 випадків захворювання. Найбільший спалах лихоманки Західного Нілу зафіксовано у 2018 р. В Європі зареєстровано >400 випадків лихоманки Західного Нілу, 27 з яких з летальним наслідком. До країн, де виявлена найбільша кількість випадків захворювання, входять Сербія (126 випадків), Італія (123), Греція (75), Угорщина (39) та Румунія (31). В Ізраїлі захворіли 68 осіб, 2 з них померли [1].

У 2021 р. в Україні зареєстровано 5 випадків захворювання. До природних осередків лихоманки Західного Нілу в Україні належать території Північно-Західного Причорномор'я (Одеська, Миколаївська, Херсонська області), а також східні та західні області [2, 3].

На даний час немає єдиної класифікації лихоманки Західного Нілу. Найчастіше виділяють лихоманкову (без органічних уражень центральної нервової системи), менінгеальну, енцефалітичну, субклінічну та інфарктну форму. Перебіг лихоманки Західного Нілу характеризується певною низкою ускладнень, серед яких найчастіше розвивається набряк — набухання головного мозку. Крім того, описані випадки тяжкого гепатиту та геморагічного синдрому [4].

Застосування сучасних протівірусних засобів суттєво не впливає на перебіг лихоманки Західного Нілу, тобто на сьогодні немає ефективних засобів етіотропної терапії. Тільки загальноприйняті засоби патогенетичної терапії можуть бути застосовані в лікуванні хворих [7–10].

Клінічний випадок

Нижче наводимо короткий опис випадку лихоманки Західного Нілу у мешканця Одеської обл. у 2007 р.

Хворий П., 53 роки. Госпіталізований до інфекційної лікарні на 7-й день хвороби в тяжкому стані. Свідомість пригнічена за типом сопопу. На зовнішні подразники реагував мляво, на запитання відповідав однозначно, швидко виснажувався.

Хворий правильної статури, підвищеного харчування. Під час огляду: температура тіла 37,5 °С, шкірні покриви бліді; висипу, ціанозу немає. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемована, нальоту на мигдаликах немає. Тони серця приглушені, пульс ритмічний, слабкого наповнення. При перкусії легень — ясний легеневий звук, при аускультатії — дихання жорстке, хрипів немає. Живіт бере участь в акті дихання, симптомів подразнення очеревини немає. Печінка виступає з-під реберної дуги на 1 см, край заокруглений. Менінгеальні знаки різко позитивні: ригідність потиличних м'язів, симптом Брудзінського верхній, симптом Керніга праворуч та ліворуч. Зниження сухожильних рефлексів, зниження м'язової сили в руках та ногах.

Попередній діагноз: «Менінгоенцефаліт нез'ясованої етіології». За словами родичів, захворів близько 1 тиж тому, коли підвищилася температура тіла, з'явився головний біль. Приймав жарознижувальні препарати — без суттєвого ефекту, стан не покращувався. У день госпіталізації головний біль значно посилювався, мало місце одноразове блювання. Раптом знепритомнів, після чого відзначалися порушення координації рухів, слабкість у руках та ногах.

Хворий — мешканець м. Білгород-Дністровський (Одеська обл.), проживає у приватному будинку. На прибудинковій території є сільськогосподарські тварини (корова, свині) та численні свійські птахи (гуси, кури). До хвороби працював водієм. За межі України не виїжджав.

При лабораторному обстеженні виявлено помірні зміни периферичної крові та ліквору. Загальний аналіз крові:

незначна лейкопенія, зсув лейкоцитарної формули вправо. Спинномозкова рідина безбарвна, прозора, домішок та плівки немає, цитоз 364 клітини, лімфоцитів 70%, нейтрофілів 30%, реакція Панді ++, глюкоза 2,4 ммоль/л.

Отримував дезінтоксикаційну, протинабрякову терапію, ноотропні препарати. Протягом 3 тиж на фоні проведеної терапії стан хворого покращився, відмічені санація спинномозкової рідини та нормалізація загального аналізу крові. Залишилися прояви астеновегетативного синдрому.

Виписаний з покращенням під нагляд лікаря-невропатолога за місцем проживання.

Зразок спинномозкової рідини направлений у лабораторію особливо небезпечних інфекцій для дослідження на віруси та антитіла до них. Виявлено імуноглобулін М до вірусу лихоманки Західного Нілу.

Встановлено діагноз: «Лихоманка Західного Нілу, енцефалітична форма».

Зроблено припущення, що перелітні птахи, які мігрують на територію України з країн Африки, стали переносником вірусу лихоманки Західного Нілу, заразили свійську птицю. Зараження пацієнта, найімовірніше, відбулося в процесі догляду за свійськими птахами.

Висновок

Наведений опис клінічного випадку лихоманки Західного Нілу демонструє поліморфність клінічної симптоматики, відсутність чітких критеріїв для встановлення правильного попереднього діагнозу.

Україна є одним зі шляхів міграції певних видів птахів, тому виникає необхідність проведення диференційної діагностики лихоманки Західного Нілу з менінгоенцефалітом іншої етіології.

Список використаної літератури

1. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus.
2. Гарячка Західного Нілу. Центр громадського здоров'я МОЗ України.
3. Голубовська О.А. (ред.) (2018) Інфекційні хвороби: підручник. ВСВ «Медицина», Київ, 688 с.

Відомості про авторів:

Чабан Тетяна Володимирівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.
Усиченко Олена Михайлівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.
Усиченко Катерина Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.
Гудзь Валентин Андрійович — кандидат медичних наук, асистент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.
Лаврюкова Світлана Яківна — медичний директор Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, Одеса, Україна.
Пастерначенко Наталя Семенівна — заступник медичного директора Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, Одеса, Україна.
Мацюк Валентина Євгенівна — завідувач відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, Одеса, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Усиченко Катерина Миколаївна
E-mail: usichenko2006@gmail.com

4. Козько В.М., Соломенник Г.О., Юрко К.В. (2019) Тропічні хвороби: навч. посіб. ВСВ «Медицина», Київ, 384 с.
5. Виноград Н.О., Юрченко О.О., Дубіна Д.О. (2013) Арбовірусні інфекції Північно-Західного Причорномор'я. Інфекційні хвороби, 3: 5–9.
6. Виноград Н.О., Васишин З.П., Козак Л.П. (2014) Спеціальна епідеміологія: навч. посібник. ВСВ «Медицина», Київ, 9–23 с.
7. Козько В.М., Бондаренко А.В., Могилинець О.І., Бондар О.Є. (2013) Лихоманка Західного Нілу. Актуальна інфектологія, 1(1): 129–133.
8. Harrigan R.J., Thomassen H.A., Buermann W., Smith T.B. (2014) A continental risk assessment of West Nile virus under climate change. *Glob. Chang. Biol.*, 20(8): 2417–2425.
9. Beaud A., La D., Sutherland L.J., Muiruri S. (2011) Arbovirus prevalence in mosquitoes, Kenya. *Emerg. Infect. Dis.*, 17(2): 233–241.
10. Arnold C. (2012) West Nile virus bites back. *Lancet*, 11(12): 1023–1024.

A clinical case of West Nile fever in a resident of Odessa region

T.V. Chaban¹, O.M. Usychenko¹, K.M. Usychenko¹, V.A. Gudzy¹, S.Ya. Lavryukova², N.S. Pasternachenko², V.Ye. Matsyuk²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise «Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital» of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine

Abstract. West Nile fever is one of the diseases covered by international health regulations. The causative agent is characterized by high variability and diversity of the genome. The reservoir and source of infection are various species of birds, including migratory ones. This is what causes outbreaks of this disease. There are no significant differences in the clinical picture, it is characterized by the polymorphism of the symptoms. Currently, effective means of etiotropic treatment and specific prevention have not been developed. The described case emphasizes the relevance of studying the disease for Ukraine and the need for differential diagnosis in case of development of meningoencephalitis of unknown etiology.

Key words: West Nile fever, meningoencephalitis.

Information about authors:

Chaban Tetyana V. — Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
Usychenko Olena M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
Usychenko Kateryna M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
Gudzy Valentyn A. — Candidate of medical sciences, Assistant professor of infectious diseases of the Department of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.
Lavryukova Svitlana Ya. — Medical director of the Communal Non-Commercial Enterprise «Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital» of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine.
Pasternachenko Natalya S. — Deputy medical director of the Communal Non-Commercial Enterprise «Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital» of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine.
Matsyuk Valentina Ye. — Head of the Department of the Communal Non-Commercial Enterprise «Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital» of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine.

Address for correspondence:

Kateryna Usychenko
E-mail: usichenko2006@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 23.08.2022

Принято до друку/Accepted: 28.09.2022

РЕЦЕНЗІЯ

на книгу «Нейрореабілітація: основи теорії і практики» за авторства О.Л. Сіделковського

Олексій Леонович Сіделковський — директор Клініки сучасної неврології «Аксімед» (Київ), невролог, кандидат медичних наук, доктор юридичних наук, професор, авторитетний вчений і практик, автор фундаментальних робіт (у тому числі монографій) у сфері неврології і медичного права. Книга «Нейрореабілітація: основи теорії і практики» написана на основі аналізу даних вітчизняних і зарубіжних вчених і практиків у сфері медицини, нейропатології, реабілітації (відновлення втрачених функцій), а також власного досвіду роботи Клініки сучасної неврології «Аксімед».

Книга присвячена одній із найактуальніших проблем сучасної медицини — відновленню порушених або втрачених функцій нервової системи та опорно-рухового апарату. Робота тим більше цінна сьогодні, коли в нашій країні йде повномасштабна війна із великою кількістю поранених і контужених військових і цивільного населення.

П'ятнадцятирічний досвід роботи Клініки сучасної неврології «Аксімед» відображає всі сучасні вимоги й організацію комплексного лікування хворих неврологічного і ортопедо-травматологічного профілю з використанням новітніх методик і підходів відновного лікування, що дало можливість отримувати найкращі результати у відновленні порушених або втрачених функцій центральної і периферичної нервової системи й опорно-рухового апарату.

Книга цінна й тим, що базується на передових наукових знаннях співробітників Клініки сучасної неврології «Аксімед», підтверджених систематичним проведенням тренінгів, семінарів, майстер-класів відомих експертів як у стінах цієї медичної установи, так і на клінічних базах профільних європейських госпіталів і кафедр.

Практичне спрямування книги дасть можливість спеціалістам оперативно реалізувати у своїй роботі дуже скрупульозно викладені та проілюстровані методики нейрореабілітації хворих в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Автор не тільки уміло представив обширний матеріал, що стосується проблеми лікування цієї категорії пацієнтів, але й в академічній формі виклав анатомічні і патофізіологічні основи функціонування організму в умовах патологічного процесу. Всебічно висвітлено актуальні питання нейропластичності як фундаменту, на якому базується стратегія відновної терапії. Разом з тим показано переваги використання тієї чи іншої реабілітаційної методики. Надано клінічну характеристику, діагностику захворювань центральної і периферичної нервової системи.

Книга викладена на 592 сторінках, містить 9 розділів, 30 підрозділів, додаток, що має 6 підрозділів, перелік літератури з 165 джерел і предметний покажчик.

У 1-му розділі «Нариси історії сучасної нейрореабілітації» автор висвітлює коротко, але ґрунтовно сучасний етап історії становлення і розвитку нейрореабілітації як наукового, так і практичного спрямування у сфері неврології. Дає визначення медичної реабілітації як системи переважно немедикаментозного лікування і профілак-

тики порушених функцій організму шляхом застосування фізичних вправ у форматі індивідуальних вправ, факторів природи, а також переформованих джерел енергії при дотриманні правил здорового способу життя.

У медичній науці термін «нейрореабілітація» почали широко застосовувати в ХХ ст., коли на полях боротьби двох світових воєн і локальних конфліктів отримали поранення сотні тисяч військових, і важливим завданням було їх відновлення і повернення на фронт. Сьогодні ця тема в Україні вкрай актуальна.

У 1980 р. експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я визначили термін «нейрореабілітація» як дії, що мають забезпечити особам із порушеними внаслідок хвороб, травм і вроджених вад функціями пристосування до нових умов життя в суспільстві.

Автор в історичному аспекті описує корифеїв, які розпочинали й розвивали нейрореабілітацію: Карл і Берта Бобат (Чехія), які розробили методику Бобат-терапії; Вацлав Войта (Чехія, Німеччина), який відкрив основи нейрокінезіологічних прийомів обстеження хворих з метою виявлення рухових порушень; Сінге Брунстрем (Швейцарія, США), який у своїй теорії вказував, що перебіг реабілітації відбувається послідовно таким чином, що пацієнт не може переступити через філогенетично зумовлені фази відновлення, і що ефективність відновлення рухової функції залежить від м'язового тону і синергії; професор Л.О. Пелях, який у 1969 р. відкрив кафедру нейрореабілітації у Київському державному інституті удосконалення лікарів (нині — Національний університет охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика). Неоціненний внесок у розвиток світової нейрореабілітації зробив Герой України, академік Національної академії медичних наук України, професор В.І. Козьявкін (Трускавець), розробник сучасної системи відновного лікування дітей з органічними ураженнями нервової системи. Автор вказує, що основним компонентом цієї системи є біометрична корекція хребта і великих суглобів у поєднанні з комплексом лікувальних методик. Значну роль у розвитку медичної реабілітації відіграв В.Ю. Мартонюк (Київ), завідувач кафедри дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика, директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи Міністерства охорони здоров'я України, автор оригінальних настанов, монографій і навчальних

посібників, які стали настільними книгами для багатьох спеціалістів з дитячої реабілітації.

О.Л. Сіделковський підкреслює, що короткий курс з історії сучасної нейрореабілітації дає можливість оцінити досягнення і можливості та перспективи цієї галузі медицини, яка дозволяє повертати хворих до повсякденної фізичної діяльності, соціальної активності і професійної компетенції.

У 2-му розділі «Функціональна анатомія опорно-рухового апарату» автор приділяє особливу увагу фундаментальним положенням анатомії опорно-рухового апарату людини. У цьому розділі висвітлені надважливі питання анатомо-фізіологічних особливостей опорно-рухового апарату, роль нервової системи в його іннервації і координації. Автор підкреслює, що функціональна анатомія опорно-рухового апарату є складовою частиною нормальної анатомії кісток, суглобів і скелетних м'язів людини, вказуючи, що сучасна анатомія вивчає будову тіла людини в поєднанні з її функцією.

Автор наводить анатомічну термінологію. Так, кінезіологія — це наука про рух людини в усіх його явищах (кінезіологія верхніх та нижніх кінцівок, хребта). Наглядно описово і на малюнках показано об'єм і динаміку рухів у різних частинах тіла (кисть, кінцівки, хребет).

Описано м'язи, які забезпечують основні рухи тіла людини (хребта, тулуба — поверхневі, середні, глибокі шари, м'язи кінцівок), вказуючи на роль поєднання органа і функції. Автор наводить фізіологічну «максиму»: «немає функції — немає органа». Вказує, що ключовою ланкою функціональної анатомії хребта є хребтово-руховий сегмент, а також показує головну роль хребта, що забезпечує вертикальне положення тіла в широких динамічних діапазонах.

3-й розділ висвітлює патологічну фізіологію нервової системи. О.Л. Сіделковський дає визначення патологічній фізіології, вказуючи, що це наука про порушення, що виникають в організмі людини під дією внутрішніх або зовнішніх факторів, про закономірності діяльності хворого організму. У біологічному плані, вказує автор, хвороба є формою пристосування організму до змінених умов життя. Наведено екзогенні й ендогенні фактори, які є причиною гіпоксії, а центральна нервова система, особливо головний мозок, потребує постійного притоку кисню.

Автор наводить визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я: «здоров'я — це стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів». Вказує, що основними видами патологічного процесу в нервовій системі є порушення гальмування і розгальмування, спінальний шок, порушення інтегративної діяльності нервової системи. У розділі «Деякі аспекти клінічної патофізіології» зазначено, що патологічні стани в нервовій системі найчастіше представлені запальними, дегенеративними, судинними і пухлинними процесами. Описує порушення функції нервових клітин та їх провідників, порушення чутливості, порушення рухової функції нервової системи, локалізацію функцій у корі головного мозку (центральна, постцентральна звивини, функціональну карту поверхні мозку з проєкцією частин людини на ділянку коркового кінця чутливого і рухового аналізаторів). Схематично його представлено у вигляді «гомункулуса» (людини), частини тіла якого пропорційні зонам мозку. Іннервація скелетних м'язів перехресна, а двостороння коркова ін-

нервація забезпечує необхідні умови для збереження функціонування організму в умовах одностороннього ураження півкулі головного мозку. Автор підкреслює, що рефлекс — основна форма діяльності нервової системи. Далі вказує на основні ознаки порушення центрального рухового нейрона, ознаки порушення функції мозочка. Велика увага приділена патофізіології підкіркових відділів нервової системи, екстрапірамідним розладам лімбічної системи, розладам вищих коркових функцій (порушення свідомості, розлади мови, пам'яті і когнітивних функцій, порушення читання, письма, гнозії, праксиса).

4-й розділ присвячено Міжнародній класифікації функціонування, недостатності життєдіяльності і здоров'я (далі — МКФ), яка запропонована медичній спільноті на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я в травні 2001 р. У 2007 р. продемонстрована її версія для дітей та підлітків, а у 2011 р. затверджена повна версія. Описуються структура МКФ, категорії, які складаються з доменів, а кожен домен — із категорій, які є одиницями класифікації. Домен — це сфера ознак здоров'я або хвороби. Застосування результатів МКФ дає розуміння понять «здоров'я» та «інвалідність» у новому аспекті — з урахуванням недостатньої життєдіяльності. Відповідно до МКФ автор дає визначення реабілітаційного потенціалу — можливість хворого при окремих умовах у роботі реабілітаційних служб і суспільства приводити в дію свої біологічні і соціально-психологічні механізми, спрямовані на відновлення порушеного здоров'я і професійної компетентності.

У 5-му розділі висвітлено питання нейропластичності. Автор вказує, що нейропластичність — здатність нервової системи до відновлення, яка зумовлена збільшенням кількості нейронів у структурній перебудові нейрональних сіток, утворенні нових синапсів і зміні синаптичної передачі. На IV Міжнародному конгресі (2008 р.), присвяченому проблемі пластичності нервової системи, розроблена єдина точка зору, що розглядає нейропластичність як складову єдиного, постійно триваючого фундаментального біологічного процесу. Автор відзначає, що нейропластичність — процес, який триває все життя. Мозок дорослої людини генерує нові нейрони протягом усього життя, але з віком ця можливість зменшується. Зміна синаптичних зв'язків є однією з основних форм нейропластичності, яка здійснюється постійно протягом життя людини і є найважливішим механізмом когнітивних функцій. Автор описує діашиз і деякі особливості нейропластичності у хворих, що перенесли інсульт.

6-й розділ присвячено організації і функціонуванню сучасного центру нейрореабілітації. О.Л. Сіделковський в історичному плані показує зародження та розвиток нейрореабілітаційних клінік (1950 р. — Німеччина, 1990 р. — Великобританія, Скандинавські країни). У 1990 р. в Німеччині розроблена фазова модель нейрореабілітації (А, В, С, Д, Е). У 1970 р. впроваджена методика Бобат, в 1992 р. — метод Войта; описано сучасні роботизовані технології (lokomat-терапія).

Автор підкреслює, що важливим етапом у розвитку національної системи реабілітаційного напрямку в комплексному лікуванні хворих в Україні є Закон України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» № 1053-ІХ, який регламентує функціонування сучасної системи реабілітації у сфері охорони здоров'я (health-relayed rehabilitation), висвітлює умови для якісної реабілітаційної допомоги в лікувальних закладах різних форм власності.

Наведено 3D-план розміщення центру реабілітації в умовах Клініки сучасної неврології «Аксімед».

7-й розділ присвячено етіології, патогенезу, клініці, діагностиці і принципам відновного лікування захворювань центральної і периферичної нервової системи. Розділ починається із судинних захворювань нервової системи (хронічна недостатність мозкового кровообігу, гострі порушення мозкового кровообігу — транзиторна ішемічна атака, гостра гіпертонічна енцефалопатія, ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив, спінальний інсульт); описано принципи відновного лікування хворих із судинними захворюваннями центральної нервової системи.

Далі висвітлено інфекційно-запальні захворювання нервової системи (менінгіт, енцефаліт, нейробореліоз, нейросифіліс, ураження нервової системи при сказі, туберкульозі нервової системи, дифтерії, ревматизмі, нейро-СНІДі, ВІЧ-інфекції, вірусних захворюваннях нервової системи) та принципи реабілітації цієї категорії хворих. Скрупульозно описано аутоімунні демієлінізуючі захворювання (гострий розсіяний енцефаломієліт, розсіяний склероз, гостра запальна полірадикулонейропатія), принципи реабілітації.

Важлива роль приділена дегенеративним захворюванням нервової системи (хвороба Паркінсона, хвороба Вільсона — Коновалова, хвороба Гентінгтона, мультисистемна атрофія, деменція, кортикобазальна дегенерація, хвороба Альцгеймера, боковий аміотрофічний склероз) та принципам реабілітації цих хворих. Вказано, що протокол лікування розробляється мультидисциплінарною командою спеціалістів з урахуванням персоніфікованих особливостей перебігу захворювання і домінування тих чи інших симптомів.

Автор розглядає пухлини головного і спинного мозку (гістологічну класифікацію, супратенторіальні, субтенторіальні пухлини, екстра- та інтрамедулярні пухлини спинного мозку) та принципи реабілітації, вказуючи, що часто хворі з пухлинними процесами потрапляють у реабілітаційні відділення після проведення оперативних втручань (нерідко паліативних). Реабілітація цієї категорії хворих проводиться з урахуванням домінування того чи іншого синдрому, характеру оперативних втручань, з індивідуальним підходом до пацієнта.

Висвітлено основні принципи реабілітації при травмі центральної і периферичної нервової системи (черепно-мозкова травма, спінальна травма) та принципи реабілітації цієї категорії хворих. Зазначено, що найбільш відповідальний етап відновного лікування — гострий період перенесеної травми. Автор звертає увагу на ранній відновний період, вказуючи, що це час максимальної реабілітаційної активності пацієнта і лікаря та період максимально можливих позитивних результатів. Підкреслено, що пацієнти, які перенесли черепно-мозкову і спінальну травму, потребують якісної професійної адаптації.

Значну увагу приділено захворюванням периферичної нервової системи, вертеброгенному синдрому, міофасціальному больовому синдрому (невралгія трійчастого нерва, неврит лицьового нерва, тунельний синдром, неврит окремих нервів, плексит). Висвітлено полінейропатії (аксональні, демієлінізуючі), вказано, що важливим принципом у цих випадках є формування індивідуальних програм лікування для кожного пацієнта з урахуванням особливостей перебігу захворювання, наявності супутньої патології, протипоказань до застосування тих чи ін-

ших методик. Автор виділяє психогенні больові синдроми в спині, де біль провокується м'язовою напругою. Наводить ознаки верифікації депресії. Описує міофасціальний синдром, його причини й ознаки, «великі» і «малі» критерії, принципи патогенетичної терапії та найважливіші аспекти профілактики.

О.Л. Сіделковський підкреслює, що перед початком лікування і реабілітації хворих з ураженням периферичної нервової системи, вертеброневрологічними синдромами та міофасціальним больовим синдромом повинні бути сформовані мультидисциплінарні бригади спеціалістів, куди входять невролог, ортопед, нейрохірург, фізичний терапевт, ерготерапевт, масажист, психолог, психіатр (за показаннями), психотерапевт (за показаннями). Комплексний системний підхід з боку медичного персоналу і доступність пацієнта у виконанні лікувальних рекомендацій — основа швидшого вилікування пацієнта.

Висвітлюються нервово-м'язові захворювання (пірамідні й екстрапірамідні хвороби, прогресуючі м'язові дистрофії, спінальні та невральні аміотрофії, вроджені непрогресуючі міопатії, нервово-м'язові захворювання з міотонічним синдромом, пароксизмальні міотонії, факотози, міастенія), представлено особливості клінічної картини, діагностику, методи лікування і реабілітації.

8-й розділ присвячено реабілітації хворих з окремими клінічними синдромами. Автор наводить методики реабілітації з доказовою ефективністю (функціональна терапія, спрямована на навчання конкретним завданням або видам діяльності, лікування рухами тощо), методики реабілітації з можливою ефективністю (методики біологічного зворотного зв'язку, гідрокінезіотерапія) та неефективні (пасивні методики рухової терапії, ідеомоторні (в думці) рухи, масаж, гомеопатія).

Скрупульозно описано порушення функції мови — основи взаємодії і комунікації між людьми, що забезпечує реалізацію особистісних потреб людини, функцію ковтання, порушення статички, координації рухів і ходьби. Автор вказує, що на ранніх етапах реабілітації, особливо в гострий період тяжкої черепно-мозкової травми або інсульту, важливою задачею є профілактика контрактур шляхом надання кінцівці, особливо стопам, фізичних протистастичних положень. Описуються типи порушень ходи при різних захворюваннях, вестибулярні порушення і реабілітаційні заходи при них. Дається реабілітація при когнітивних порушеннях (зниження пам'яті, швидке виснаження, зниження уваги, звуження кола інтересів).

9-й розділ висвітлює основні концепції, методики і підходи в нейрореабілітації. Автор підкреслює, що комплексний підхід у реабілітації прийнято вважати єдиним правильним рішенням.

Автор описує Бобат-концепцію як одну з давніх і авторитетних, що базується на нейрофізіологічних принципах і принципах цілісності; концепцію пропріоцептивної нейром'язової фасилітації — сучасну методику відновного лікування, мобілізацію невикористаного потенціалу організму; терапію Войта, в основі якої — полегшення рухової активності, зниження м'язового тону, підтримка досягнутих ефектів лікування; концепцію Брунстрем, яка застосовується у пацієнтів із підвищеним м'язовим тонусом і спастичністю; систему інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації (метод В.І. Козьякіна), в основі якої — принцип полімодальності, цілісності і безперервності лікувального процесу, найважливішим компонентом методики є біомеханічна корекція хребта і великих суглобів у поєднан-

ні з комплексом терапевтичних заходів (рефлексотерапія, кінезіотерапія, лікувальний масаж, ритмічна гімнастика, механотерапія, алітерапія), її застосовують з метою правильного формування стереотипу рухів, у тому числі з використанням лікувального костюма «Спіраль».

Автор описує метод динамічної пропріоцептивної корекції К.Л. Семенової, основні завдання якого — правильна корекція пози і рухів хворого за допомогою неосновних опорних рухів, що регулюються, механічних засобів і руйнування патологічних стереотипних рухів з формуванням нових рефлекторних зв'язків. Використання навантажувального костюма спрямоване на досягнення нормалізації тону м'язів, профілактику і лікування контрактур, збільшення сили м'язів, зменшення вираженості трофічних розладів (атрофій і гіпотрофій м'язів кінцівок), покращення координації рухів і орієнтації у просторі, розвиток предметно-маніпуляційної моторики рук, дихальної та інших систем.

Описано показання до проведення мануальної терапії, протипоказання, основні технічні прийоми. Дано оцінку методиці Шрот-терапії, мета якої — навчання хворого самостійно правильно приймати скориговане положення тіла без дзеркал і підтримувати його протягом усього дня. Описано окремі правила Шрот-терапії.

Автор описує основні принципи ерготерапії як комплексу реабілітаційних заходів, спрямованих на максимальне відновлення щоденної активності пацієнта. Зазначено, що щоденно у кожній людини повинна бути як розумова, так і фізична діяльність (лікування зайнятстю, щоденною активністю в повсякденному житті й на роботі), а також продуктивна діяльність під час відпочинку.

Автор описує окремі методики фізичної терапії (метод Аффолтера, дзеркальна терапія, метод Перфетті, апаратні методи реабілітації, роботизовані комплекси зворотного зв'язку, ботулінотерапію, основи рефлексотерапії в нейрореабілітації, приватну рефлексотерапію, а також додат-

кові допоміжні технічні засоби нейрореабілітації (тростини, опори, поручні, ортези, протипролежневі матраци). Описано принципи організації харчування хворих у відділенні нейрореабілітації.

10-й розділ — «Додатки», в ньому наведено вітчизняні та зарубіжні шкали, карти для діагностики нервових хвороб, а також оцінки ефективності реабілітації. Представлені принципи позиціонування хворих у реабілітології; комплексна оцінка м'язового тону і м'язової сили з методикою тестування основних м'язових груп. Описані основні симптоми і синдроми в неврології.

Наприкінці описуються медичні терміни, які найчастіше використовують у неврології і нейрореабілітології, а також короткий російсько-англійський розмовник.

Таким чином, представлена книга є фундаментальним мультидисциплінарним підручником з неврології, нейрореабілітології, корисним для фізіологів, патофізіологів, морфологів, нейрохірургів, терапевтів, фізіотерапевтів, дієтологів, соціологів, організаторів охорони здоров'я.

Книга надасть велику допомогу в підготовці спеціалістів як додипломного, так і післядипломного навчання.

Книга «Нейрореабілітація: основи теорії і практики» заслуговує на затвердження Міністерством освіти і науки України і Міністерством охорони здоров'я України як національний підручник із рубрики «Медицина» з рекомендацією щодо використання в медичних університетах з додипломного та післядипломного навчання, а також заслуговує на висунення на конкурс «Національна премія України».

Рецензент:

Іван Савович Зозуля, доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів НУОЗ України імені П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

Дорогі читачі!

Редакційна колегія журналу **«Український медичний часопис»** запрошує науковців та лікарів до співпраці. Ви хочете поділитися результатами Ваших досліджень? Ви відчуваєте, що Ваша стаття може допомогти іншим та дати відповідь колегам на складні питання з клінічної практики? Тоді Ви можете стати нашим автором. Перевірте, чи Ваш рукопис відповідає вимогам, та надсилайте нам.

Усі рукописи, що надійшли до редакції, підлягають обов'язковому рецензуванню та затвердженню Вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Вимоги до подання рукопису

- Рукописи приймаються до розгляду з урахуванням того, що їх вміст не був опублікований раніше, не розглядається для публікації в іншому виданні і публікація схвалена всіма співавторами.
- З наданням рукопису до друку та подальшим прийняттям редактором автор передає всі авторські права на публікацію видавництву.

Надіслати рукопис у редакцію

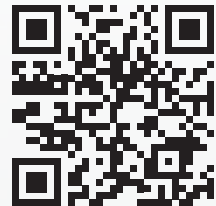
Надіслати рукопис і отримати відповіді на всі запитання, пов'язані з публікацією (можливість публікації, терміни, результати рецензування, оплата тощо):

Хоморецька Івета Борисівна (завідуюча редакцією)

Тел.: (044) 585-97-10 (вн. — 316)
(050) 929-32-39

E-mail: iveta.scherbak@morion.ua

Більш детально
про вимоги
до подання рукописів
за посиланням —



ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}

ЦД – цукровий діабет. СНЗнФВ – серцева недостатність зі зменшеною фракцією викиду. ХХН – хронічна хвороба нирок. ІНЗКТГ-2 – нінгіболі натрій залежного коотранспортера глюкози 2 типу.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, рестраційні повідомлення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.06.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин): **Склад:** * діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6.15 або 12.30 мг дапагліфлозину пропаноїлолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакодинамічна група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієво-глікозичного коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зменшеною фракцією викиду. **Хронічна хвороба нирок:** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози:** **Цукровий діабет 2 типу:** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низької дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність:** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. **Хронічна хвороба нирок:** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо пацієнтський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції:** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування:** * Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ <25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознамірну ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражене у пацієнтів з дуже високим рівнем тиску в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеною ризиком розвитку інфекції сечоводних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурунгу, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. **Діти:** Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до <18 років на цей час ще не встановлено. **Упаковка:** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Рестраційні повідомлення:** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. * Інформація представлена у скороченому вигляді; для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічних реакцій чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном +38 044 39152 82 (завантажити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть тему та опцію) - «повідомити про побічну реакцію». Залиште, що стосується медичної інформації, направляєте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com - «ФОРКСІГА» - торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2022**

За повною інформацією звертається до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

Лозап® Плюс

лозартан калію 50 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг



1 раз
на добу

50 мг лозартану калію +
12,5 мг гідрохлортіазиду*



Перша лінія терапії
артеріальної гіпертензії,
згідно з рекомендаціями
ISH 2020¹



1 раз на добу



Контроль АТ
протягом 24 годин

*Наведені вище зображення таблеток носять ілюстративний характер та відрізняються від реального вигляду.

ISH — International Society of Hypertension (Міжнародне товариство з артеріальної гіпертензії).

Інформація призначена для ознайомлення виключно спеціалістом охорони здоров'я; вона не може копіюватися з метою розповсюдження чи передачі для ознайомлення третіми особами. Не є рекламою. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. I. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020; 75: 1334–1357.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лозап® Плюс, таблетки, вкриті оболонкою, по 50 мг/12,5 мг.

РП № УА/9435/01/01. Наказ МОЗ України від 30.05.2019 р. № 1212.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Україна, м. Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50А,
тел.: +38 (044) 354-20-00, факс: +38 (044) 354-20-01.

MAT-UA-2200740

sanofi