

Харчові втручання
при надмірній масі
тіла та ожирінні
с. 5–9

Щодо деяких
патогенетичних
механізмів
ішемічного інсульту
в осіб молодого віку
(огляд літератури)
с. 24–27

Сучасні уявлення
про взаємозв'язок
кишкової мікробіоти
з ризиком розвитку
серцево-судинних
захворювань
с. 28–31



Амарил® — зручний прийом та широкий діапазон титрації

1 мг — початкова
доза терапії
раз на добу
раз на 1-2 тижні
контроль рівня глікемії^{1,2}



Рекомендовані дози¹

Звичайна **початкова** доза

Звичайна **підтримуюча** доза

Максимальна доза

1 мг на добу

1-4 мг на добу

До **6 мг** на добу



Якщо початкова доза 1 мг дає змогу досягти контролю рівня глікемії, її слід застосовувати для **підтримуючої терапії**¹



Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу необхідно збільшити до **2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу**¹

*Наведені вище зображення таблеток несуть ілюстративний характер та відрізняються від реального виду.

1. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 2 мг. Р.П. № UA/7389/01/01. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 3 мг. Р.П. № UA/7389/01/02. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020. Інструкція для медичного застосування Амарил®, таблетки по 4 мг. Р.П. № UA/7389/01/03. Наказ МОЗ України № 236 від 04.02.2020 2. Дослідження GUIDE. Diabetologia, 2003; 46(Suppl2):A281; Drouin P.-J. Diabetes Complications, 2000; 14:185-91.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Україна, м.Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-2200241



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



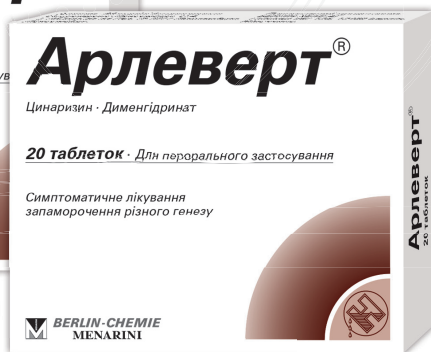
ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

Швидка дія^{4,5,*}

№1 у Німеччині²

Ефективніший за бетагістин та інші препарати⁴

Добре переноситься^{3,4}



По
1 таб.
3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажів в Європі у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shemmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trnusz K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3-6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investiq. 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Противопоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньоочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльюрсхайм-на-Майні, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

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

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

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

UA_Arl-04-2022_V1_Press останнє оновлення 25.11.2022.



**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.

№ 6 (152) 2022

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 10 від 21.12.2022 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергіц 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)
Слонецький 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 Arshang (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)
Nicolaidis Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretskaya Iveta B.

Київ • МОРІОН • 2022

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Харчові втручання при надмірній масі тіла та ожирінні А.М. Соколова	5
Застосування молнупіравіру при COVID-19 у період домінування штаму «омікрон» SARS-CoV-2.....	11
Розсіяний склероз та біль О.Д. Шульга, О.О. Первова, Є.А. Попко, О.Г. Коцюба, А.С. Чабанова	13
Фармакотерапія вертиго: сучасні дані доказової медицини Т.Л. Можина	19
Щодо деяких патогенетичних механізмів ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури) І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Б.Л. Пархоменко	24
Сучасні уявлення про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька.....	28
Вплив COVID-19 на перебіг хронічної ішемічної хвороби серця А.А. Краснова.....	32
Пацієнт із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Прийом ведуть кардіолог та ендокринолог	35

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень: віддалені результати спостереження після вживання β-глюканів І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська.....	41
Оптимізація лікування пацієнтів із атеросклеротичним ураженням черевної аорти з атеросклерозом ниркових артерій В.Й. Смержевський, Є.С. Сікаленко	45
Передопераційна підготовка при перитоніті О.О. Біляєва, І.В. Кароль	48
Радіотермометрія як динамічний метод експертизи ефективності хіміопроменевого лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки Д.А. Базика, М.О. Воробйов.....	52
Терапевтичні взаємовідносини при нозогенних реакціях різного типу О.С. Фітькало, О.О. Фільц, О.Л. Лизак, М.І. Боженко.....	59
Поширеність факторів ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця Т.В. Мостепан, В.В. Горачук.....	62
Бальна оцінка стану колінного суглоба після його тотального ендопротезування Г.В. Гайко, Т.І. Осадчук, О.М. Сулима, В.М. Підгаєцький, О.В. Хиць	65

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Тернистий шлях до щелепно-лицьової хірургії — довжиною в тисячу і 29 років В.О. Маланчук, Г.П. Рузин, В.С. Процик, П.І. Ткаченко, С.М. Шувалов, Я.П. Нагірний, Ю.В. Вовк, В.П. Пюрик, А.Г. Гулюк, Є.Д. Бабов, М.А. Лук'яненко, В.Г. Центіло, А.М. Ліхота, В.В. Коваленко	68
---	----

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

Nutritional interventions for overweight and obesity
A.M. Sokolova.....5

The use of molnupiravir for COVID-19 in the period of dominance «omicron» SARS-CoV-2 strain.....11

Multiple sclerosis and pain
O.D. Shulga, O.O. Pervova, E.A. Popko, O.G. Kotsyuba, A.S. Chabanova.....13

Pharmacotherapy of vertigo: modern data of evidence-based medicine
T.L. Mozhyzna.....19

On some pathogenetic mechanisms of ischemic stroke in young people (literature review)
I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, B.L. Parkhomenko.....24

Current insights into the relationship between gut microbiota and cardiovascular disease risk
I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska.....28

Impact of COVID-19 on the course of chronic ischemic heart disease
A.A. Krasnova.....32

A patient with arterial hypertension and metabolic syndrome. The reception is conducted by a cardiologist and an endocrinologist.....35

RESEARCH ARTICLE

Modern approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: long-term results of observation after the use of β-glucans
I.Ya. Hospodarsky, N.I. Rega, Kh.O. Hospodarska41

Optimization of the treatment of patients with atherosclerotic lesions of the abdominal aorta with atherosclerosis of the renal arteries
V.Y. Smorzhevskiy, Y.S. Sikalenko.....45

Preoperative preparation for peritonitis
O.O. Bilyayeva, I.V. Karol.....48

Radiothermometry as a dynamic method of examination of the chemoradiotherapy efficiency in patients with malignant neoplasm of the oral cavity, oral and laryngeal parts of the pharynx
D.A. Bazyka, M.O. Vorobyov52

Therapeutic relationships in various types of nosogenous reactions
O.S. Fitkalo, O.O. Filts, O.L. Lyzak, M.I. Bozhenko59

Prevalence of risk factors in patients with coronary heart disease
T.V. Mostepan, V.V. Horachuk.....62

Scoring assessment of the state of the knee joint after total endoprosthesis
G.V. Hayko, T.I. Osadchuk, O.M. Sulima, V.M. Pidgaetskyi, O.V. Khyts65

HISTORY OF MEDICINE

The thorny path to maxillofacial surgery is one thousand and 29 years long
V.O. Malanchuk, H.P. Ruzyn, V.S. Protsyk, P.I. Tkachenko, S.M. Shuvalov, Ya.P. Nagirnyi, Yu.V. Vovk, V.P. Puryk, A.G. Gulyuk, E.D. Babov, M.A. Lukyanenko, V.G. Centilo, A.M. Likhota, V.V. Kovalenko68



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 30.12.2022 р.

Формат 60x84¹/₈.

Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 8,37.

Обл.-вид. арк. 10,39.

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

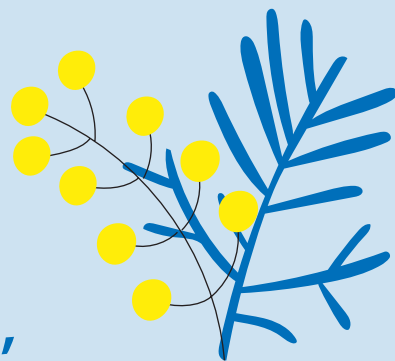
INDEX COPERNICUS CROSSREF INTERNATIONAL

ULRICH'S WEB™ GLOBAL SERIALS DIRECTORY DRJI

Hinari Google Scholar

Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського

WorldCat® OPEN ACCESS



Дорогі читачі, колеги, друзі!

Цей рік видався найтяжчим випробуванням для українського народу. Рік протистояння цинічному та кривавому ворогу, який усьому світу продемонстрував своє істинне обличчя — обличчя зла.

Уже минуло більше 300 днів жорстокої загарбницької війни. Воїни героїчно боронять рідну землю на фронті, у той же час у тилу українці об'єдналися та стали єдиним цілісним організмом, який відчайдушно тримає тил та безперервно допомагає українській армії. І поки ворог слабне, ми з вами стаємо сильнішими.

У 2022 р. ми чітко усвідомили свою ідентичність та окреслили місію. Ми — незламний народ, котрий став щитом для всього прогресивного світу. Ми боремося не лише за власну свободу, ми відстоюємо верховенство права кожної людини на життя у вільному, мирному, процвітаючому та гуманному світі.

За минулий 2022 р. видавництво «МОРІОН», колектив редакції журналу «Український медичний часопис» не лише продовжили свою діяльність, але й обрали вектор розвитку та змін. Українське слово — це наша зброя. Забезпечення медичної спільноти актуальною, фаховою, доказовою, експертною інформацією — це наша місія. Так ми підтримуємо наших лікарів та науковців. І це наш внесок у майбутню перемогу України!

Колектив редакції дякує кожному читачу за довіру. Разом ми непереможні!

Незважаючи на те, що в оселях українців не вистачає світла, неможливо загасити вогники надії у мирне майбутнє в серцях мільйонів українців!

**З Новим роком та Різдвом Христовим!
Слава Україні!**

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

Долучайтеся
до наших спільнот
у соцмережах

umj.com.ua



facebook



telegram



viber



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 знизженою 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 дисглікемія (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 жовчних 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 °C) подальше від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **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

UA22SX00001



ТОВ «Ново Нордиск 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

Харчові втручання при надмірній масі тіла та ожирінні

А.М. Соколова

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

Анотація. У статті проведено аналіз сучасних даних літератури щодо особливостей харчування при надмірній масі тіла та ожирінні. Наведено рекомендації щодо застосування дієтичних схем: середземноморського режиму харчування, вегетаріанської дієти, дієтичного режиму з низьким глікемічним індексом, дієти DASH, скандинавського режиму харчування тощо. Розглянуто різні дієтичні підходи: дієтичний підхід з обмеженим вмістом калорій, макронутрієнтно орієнтований підхід, підходи, що базуються на окремих групах продуктів. Зроблено висновок, що харчові втручання при ожирінні повинні бути зосереджені насамперед на досягненні результатів для здоров'я, зниженні ризику розвитку хронічних захворювань та поліпшенні якості життя, а не лише на зміні маси тіла.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, дієта, харчування, харчові втручання.

Актуальність проблеми

Згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями ожиріння — не просто збільшення маси тіла чи зростання індексу маси тіла (ІМТ), як раніше вважали. Ожиріння — це хронічне прогресуюче і часто рецидивуюче захворювання, яке характеризується наявністю надмірної кількості жирової тканини, що погіршує стан здоров'я та якість життя. Усвідомлення ожиріння як хвороби, яка впливає на стан органів і систем, дає підстави для вчасної діагностики, лікування та профілактики.

Базисною інтервенцією в менеджменті ожиріння є не тільки зміна харчової поведінки, а й покращання загального стану здоров'я. Це поняття об'єднує не тільки набір продуктів, збалансовані прийоми їжі, схеми та режим харчування, а й вплив змін у харчуванні на об'єктивні показники загального здоров'я. Цими об'єктивними показниками, зміни яких досліджували в міжнародних клінічних дослідженнях, є окружність талії, глікемічна варіабельність, рівні тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), артеріальний тиск (АТ).

Рекомендації щодо особливостей харчування при надмірній масі тіла та ожирінні мають ґрунтуватися на даних клінічних досліджень і мати на меті не тільки зменшення маси тіла, а й довготривалий ефект її нормалізації, який суттєво покращує стан здоров'я, знижує ризики розвитку хронічних захворювань і сприяє подовженню тривалості життя. Згідно з Канадськими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням не існує єдиної загальної схеми чи плану харчування, які можуть бути запропоновані всім пацієнтам. Харчування має підбиратися індивідуально, враховувати смакові та культурні уподобання, доступність продуктів, а обмеження мають бути аргументованими на основі доведених даних [1]. Існує спеціалізована медична термінологія — медична харчова терапія (Medical Nutrition Therapy) та харчові втручання (сучасна заміна терміну «дієта»), які є провідною ланкою лікування осіб із надмірною масою тіла та ожирінням.

Важливим елементом менеджменту ожиріння є підтримка маси тіла на тривалий проміжок часу після її нормалізації. На сьогодні жоден харчовий режим окремо не забезпечує тривалої підтримки втрати маси тіла, а дані

літератури підтверджують важливість тривалого дотримання, незалежно від втручання [2, 3]. Отже, для досягнення ефекту схуднення в довгостроковій перспективі необхідно змінювати не тільки якість їжі та добову калорійність раціону, а й робити акцент на свідомому підході до вибору, приготування та прийому їжі. І хоча обмеження калорійності є необхідним для ініціації зменшення маси тіла, воно не може бути єдиним шляхом оптимізації раціону. У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) за участю жінок віком 25–75 років з ІМТ $37,84 \pm 3,94$ кг/м² встановлено, що призначення 1000 або 1500 ккал/день разом із поведінковим втручанням зумовило більшу втрату маси тіла через 6 міс, але через 12 міс зафіксовано значне повторне збільшення маси тіла порівняно з групою, яка вживала 1500 ккал/день. Обмеження калорій може впливати на нейробиологічні шляхи, які контролюють апетит, голод, потяг до їжі та регулювання маси тіла, що може призвести до компенсаторного збільшення споживання їжі та збільшення маси тіла в майбутньому [4].

Тому найбільш ефективними способами нормалізації маси тіла є регулярна робота з атестованим дієтологом [5, 6] та складання індивідуального плану харчування, який стане частиною свідомого вибору пацієнта. Дорослі пацієнти з ожирінням можуть розглянути будь-який з багатьох лікувальних методів харчування для поліпшення результатів, пов'язаних зі здоров'ям, обираючи дієтичні схеми та підходи, які забезпечують утримання ефекту в довгостроковій перспективі.

Дієтичні схеми

Середземноморський режим харчування

«Середземноморська дієта» — схема харчування, яка підкреслює високе споживання оливкової олії extra virgin (натуральна, кислотність <0,8%), горіхів, фруктів та овочів, цільного зерна та бобових; помірне споживання вина, риби та молочних продуктів і низьке споживання червоного м'яса. Це найбільш досліджуваний план харчування, який довів свій позитивний вплив на поліпшення контролю глікемії, рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (рівень рекомендацій 2b, ступінь доказовості C), зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (рівень 2b, ступінь C), цукрового діабету

(ЦД) 2-го типу (рівень 2b, ступінь C) та поліпшення стану метаболічного синдрому (рівень 2b, ступінь C) з незначним впливом на масу тіла та окружність талії (рівень 2b, ступінь C) [7–12].

Вегетаріанська дієта

Вегетаріанство — дієтичний режим на рослинній основі, що включає 4 основні варіанти (лактоовегетаріанський, лактовегетаріанський, вегетаріанський та веганський). Систематичні огляди та метааналізи показали, що ці режими харчування знижують кардіометаболічні фактори ризику та можуть бути рекомендовані для поліпшення глікемічного контролю, зниження рівня ліпідних показників крові (включаючи ХС ЛПНЩ), маси тіла (рівень 2a, ступінь B), ризику розвитку ЦД 2-го типу (рівень 3, ступінь C) та захворюваності і смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) (рівень 3, ступінь C) [13–15].

Портфоліо

Портфоліо — дієтичний режим на рослинній основі, що передбачає споживання набору продуктів, що знижують рівень ХС (горіхи, рослинний білок із сої та бобових, в'язка клітковина з вівса, ячменю та псиліуму, рослинні стероли, а також мононенасичені жирні кислоти з оливкової або ріпакової олії). Може рекомендуватися для зниження рівня ліпідів у крові (включаючи ХС ЛПНЩ, апо-В (рівень 1a, ступінь B), АТ та 10-річного ризику ІХС (рівень 2a, ступінь B) [16].

Дієтичний режим з низьким глікемічним індексом

Дієтичний режим, який включає заміну продуктів з високим глікемічним індексом на продукти з низьким глікемічним індексом (помірно фрукти, дієтичні бобові, хліб зі змішаних злаків, макарони, молоко, йогурт та ін.), для зменшення маси тіла (рівень 2a, ступінь B) контролю глікемії (рівень 2a, ступінь B), зниження рівня ліпідів у крові, включаючи ХС ЛПНЩ (рівень 2a, ступінь B), АТ (рівень 2a, ступінь B), ризику розвитку ЦД 2-го типу (рівень 3, ступінь C) та ІХС (рівень 3, ступінь C) [17–29].

Дієта DASH

Дієтичні підходи до усунення артеріальної гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension — DASH) передбачають значне споживання фруктів, нежирних молочних продуктів, овочів, злаків, горіхів, дієтичних бобових та низьке споживання червоного м'яса, обробленого м'яса та солодощів. Дієта DASH може бути рекомендована для зменшення маси тіла та окружності талії (рівень 1a, ступінь B), покращання АТ (рівень 2a, ступінь B), досягнення ліпідних цілей, включаючи ХС ЛПНЩ (рівень 2a, ступінь B), С-реактивного білка (рівень 2b, ступінь B), контролю глікемії (рівень 2a, ступінь B) і зниження ризику розвитку ЦД, серцево-судинних захворювань, ІХС та інсульту (рівень 3, ступінь C) [23–25].

Скандинавський режим харчування

«Nordic Diet» — модифікований комбінований план харчування Середземноморського портфоліо та DASH-дієти, який містить продукти харчування, які зазвичай вживають у традиційному раціоні в північних країнах. Він ефективний для зменшення маси тіла (рівень 2a, ступінь B) та її відновлення (рівень 2b,

ступінь B), покращання АТ (рівень 2b, ступінь B), досягнення встановлених ліпідних показників крові, включаючи ХС ЛПНЩ, апо-В, (рівень 2a, ступінь B), ХС не-ЛПВЩ (рівень 2a, ступінь B) і зниження ризику серцево-судинної та загальної смертності (рівень 3, ступінь C) [26, 30–33].

Дієтичні підходи

Дієтичний підхід з обмеженим вмістом калорій

Досліджували такі категорії обмеження калорійності: дуже низькокалорійний — <900, низькокалорійний — 900–1200, помірний — 1300–1500 ккал/добу. Загальноприйнята рекомендація, що дефіцит калорій 500 ккал/день або 3500 ккал/тиж приведе до втрати маси тіла на 1 фунт (0,45 кг), є недейсною, оскільки таке зменшення не є лінійним. У рекомендаціях підкреслюють змінні діапазони розподілу макроелементів (нижчий, помірний або вищий рівень вуглеводів з різною пропорцією білків і жирів) для досягнення зменшення маси тіла впродовж 6–12 міс (рівень 2a, ступінь B) [2].

Макронутрієнтно орієнтований підхід

Макронутрієнтно орієнтований підхід (на основі основних поживних речовин) базується на розподіленні вуглеводів, білків та жирів у відсотковому відношенні [34]. Досліджено декілька підходів, які ґрунтуються на макронутрієнтах. Зокрема, дослідники оцінили дієти з низьким вмістом вуглеводів, які замінюють жири і білки за рахунок вуглеводів, але містять достатню кількість білка (15–20% калорій). Досліджено також варіанти з надзвичайно низьким вмістом вуглеводів ($\leq 10\%$ калорій), включаючи такі варіанти, як кетогенна дієта, що містить надзвичайно багато жиру ($\geq 75\%$ калорій). Мережевий метааналіз 48 РКД (загалом 7286 учасників) не показав різниці у зменшенні маси тіла за 6 та 12 міс спостереження між дієтами, які переважно класифікувалися за розподілом макронутрієнтів як низьковуглеводні, помірно макронутрієнтні або з низьким вмістом жиру [2]. Подальші великі РКД підтвердили це [35]. Імовірно, що якість макронутрієнтів є більш важливим фактором, ніж їх кількість [36, 37].

Підходи, що базуються на окремих групах продуктів

Бобові (квасоля, горох, нут, сочевиця) можна рекомендувати для зменшення маси тіла (рівень 2, ступінь B), глікемічного контролю (рівень 2, ступінь B), встановлених цілей ліпідів, включаючи ХС ЛПНЩ (рівень 2, ступінь B), систолічного АТ (рівень 2, ступінь C) та зниження ризику розвитку ІХС (рівень 3, ступінь C) [38–42].

Овочі та фрукти впливатимуть на покращання діастолічного АТ (рівень 2, ступінь B), глікемічного контролю (рівень 2, ступінь B), зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу (рівень 3, ступінь C) та серцево-судинної смертності (рівень 3, ступінь B) [43–46].

Горіхи рекомендуються для покращання глікемічного контролю (рівень 2, ступінь B), зниження рівня ліпідів у крові, включно з ХС ЛПНЩ (рівень 3, ступінь C), та зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань (рівень 3, ступінь C) [47–49].

Цільні злаки (особливо з вівса та ячменю) слід вводити для покращання встановлених ліпідних цілей, включаючи загальний ХС та ХС ЛПНЩ (рівень 2, ступінь B) [50].

Молочна їжа показана для зменшення маси тіла, окружності талії, вмісту жиру в тілі, збільшення м'язової маси при дієтах з обмеженим вмістом калорій, але не при дієтах без обмежень (рівень 3, ступінь С), та зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань (рівень 3, ступінь В) [45, 51].

Окремі харчові втручання

Харчові волокна

Доведено, що більше вживання харчових волокон пов'язане зі зниженням частоти розвитку ЦД 2-го типу, ІХС та ризику серцево-судинної смертності, колоректального раку та загальної захворюваності і смертності від раку. Тип клітковини (нерозчинна, розчинна або розчинна в'язка) або її джерела (зернові, фрукти, овочі або бобові) не мають суттєвого значення [52]. Споживання значної кількості харчових волокон рекомендується для загальної популяції. Необхідна добова кількість клітковини становить 25 та 38 г/добу для жінок та чоловіків віком 19–50 років відповідно та 21 і 30 г/добу для жінок та чоловіків віком ≥ 51 року відповідно [34].

Часткові заміни їжі

У систематичному огляді та метааналізі 9 РКД в осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м² та ЦД 2-го типу (середній період спостереження 6 міс) виявлено, що такі втручання зменшують масу тіла, окружність талії, АТ та рівень глікемії порівняно зі звичайними дієтами для схуднення з обмеженням калорій.

Інтервальне голодування передбачає різноманітні підходи до часу прийому їжі, які включають чергування періодів тривалого голодування (відсутність споживання або $< 25\%$ від потреб) з періодами необмеженого прийому їжі. Переривчасте голодування також описують як обмежені в часі прийоми їжі, розвантажувальні голодування або переміжні обмеження калорійності [3]. Періодичне або постійне обмеження калорій забезпечує досягнення подібного короткочасного зменшення маси тіла (рівень 2а, ступінь В) [53]. Однак даних досліджень щодо фізіології та обміну речовин людини недостатньо.

Особи з ожирінням мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів, включаючи вітаміни D та В₁₂, залізо тощо. Обмежувальні режими харчування та наступні кроки лікування ожиріння (фармакологічна терапія, баріатрична хірургія) можуть призвести до дефіциту мікроелементів і мальнутриції. Тому оцінка, включаючи біохімічні показники, може допомогти скласти рекомендації щодо прийому їжі, вітамінно-мінеральних добавок та можливих взаємодій між ліками і поживними речовинами. Систематичні огляди та метааналізи РКД вказують, що збільшення кількості жирової тканини пов'язане з нижчим рівнем вітаміну 25(ОН)D у сироватці крові, що свідчить про необхідність контролю рівня вітаміну D як частини планової медичної оцінки ожиріння [54–56].

Програми інтенсивного втручання у спосіб життя — важливий та ефективний спосіб лікування ожиріння

Програми складаються з комплексних, мультимодальних поведінкових втручань, які проводяться мультидисциплінарною командою (лікар, зареєстрований дієтолог, медична сестра, кінезіолог) і поєднують дієтичні втручання та підвищену фізичну активність. Дорослим

з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози (переддіабет) слід розглянути інтенсивні поведінкові втручання, спрямовані на зменшення маси тіла на 5–7% для поліпшення глікемічного контролю, АТ та ліпідних показників крові (рівень 1а, ступінь А), захворюваності на ЦД 2-го типу (рівень 1а, ступінь А), попередження мікросудинних ускладнень (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) (рівень 1а, ступінь В) та зниження серцево-судинної і загальної смертності (рівень 1а, ступінь В). Дорослим з ожирінням і ЦД 2-го типу доцільно розглянути інтенсивні втручання у спосіб життя, спрямовані на зменшення маси тіла на 7–15% для компенсації ЦД 2-го типу (рівень 1а, ступінь А) та зниження частоти мікроваскулярних ускладнень (рівень 1а, ступінь А), обструктивного апное уві сні (рівень 1а, ступінь А) та депресії (рівень 1а, ступінь А) [57–64].

Висновок

Продовжують з'являтися нові факти й докази, які впливають на наше розуміння харчування та хронічних захворювань, зміну ставлення та підходів до лікування, зокрема стосовно питань харчування: вплив нейрофізіологічних шляхів на голод, апетит та винагорода, метаболічна адаптація до обмеження калорій, мікробіота кишечника, нутрігеноміка, роль соціальних детермінант здоров'я та психічного стану [65].

Безумовно, зміни способу життя за допомогою корекції харчування й регулярної фізичної активності є наріжним каменем у лікуванні ожиріння. Проте такі зміни часто виявляються недостатніми для досягнення терапевтичної мети. Зміни у способі життя загалом забезпечують зменшення маси тіла лише на 3–5%. Найчастіше ці втрати впродовж тривалого часу є нестійкими, тому розглядають застосування фармакологічної терапії, щоб зменшити масу тіла, утримати досягнутий результат і поліпшити метаболічні та/або інші показники, пов'язані зі станом здоров'я [66].

Отже, харчові втручання при ожирінні повинні бути зосереджені насамперед на досягненні результатів для здоров'я, зниженні ризику розвитку хронічних захворювань та поліпшенні якості життя, а не лише на зміні маси тіла. Злагоджена робота лікаря та пацієнта допоможе покращити стан здоров'я та якість життя. Основним напрямком усіх харчових втручань є пошук індивідуальних схем та вдумливої практики харчування, які допоможуть пацієнту знизити потяг до їжі, покращити усвідомлення голоду та ситості, зменшити вживання їжі у якості винагороди і підтримувати здорові стосунки з їжею впродовж усього життя. □

Список використаної літератури

1. Koliaki C., Spinos T., Spinou M. et al. (2018) Defining the Optimal Dietary Approach for Safe, Effective and Sustainable Weight Loss in Overweight and Obese Adults. *Healthcare*, 6(3). doi:10.3390/healthcare6030073.
2. Johnston B.C., Kanters S., Bandyrel K. et al. (2014) Comparison of Weight Loss Among Named Diet Programs in Overweight and Obese Adults: A Meta-analysis. *JAMA*, 312(9): 923–933. doi:10.1001/jama.2014.10397.
3. Bray G.A., Heisel W.E., Afshin A. et al. (2018) The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.*, 39(2): 79–132. doi:10.1210/er.2017-00253.
4. Nackers L.M., Middleton K.R., DUBYAK P.J. et al. (2013) Effects of prescribing 1,000 versus 1,500 kilocalories per day in the behavioral treatment of obesity: A randomized trial. *Obesity*, 21(12): 2481–2487. doi:10.1002/oby.20439.

5. Raynor H.A., Davidson P.G., Burns H. et al. (2018) Medical Nutrition Therapy and Weight Loss Questions for the Evidence Analysis Library Prevention of Type 2 Diabetes Project: Systematic Reviews. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 117(10): 1578–1611.
6. Razaz J.M., Rahmani J., Varkaneh H.K. et al. (2019) The health effects of medical nutrition therapy by dietitians in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition therapy and diabetes. Prim. Care Diabetes.*
7. Pan B., Wu Y., Yang Q. et al. (2019) The impact of major dietary patterns on glycemic control, cardiovascular risk factors, and weight loss in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *J. Evid. Based Med.*, 12(1): 29–39. doi:10.1111/jebm.12312.
8. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al. (2018) Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.*, 378(25): e34.
9. Salas-Salvado J., Bulló M., Babio N. et al. (2011) Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 34(1): 14–19. doi:10.2337/dc10-1288.
10. Salas-Salvado J., Bulló M., Babio N. et al. (2011) Erratum. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 41(10): 2259–2260.
11. Babio N., Toledo E., Estruch R. et al. (2014) Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*, 186(17): E649–E657.
12. The Editors of The Lancet Diabetes Endocrinology (2019) Retraction and republication—Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7(5): 334. doi:10.1016/S2213-8587(19)30073-7.
13. Vigiouliou E., Kendall C.W., Kahleová H. et al. (2019) Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.*, 38(3): 1133–1145. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.032.
14. Lee Y., Park K. (2017) Adherence to a Vegetarian Diet and Diabetes Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 9(6): 603. doi:10.3390/nu9060603.
15. Glenn A.J., Vigiouliou E., Seider M. et al. (2019) Relation of Vegetarian Dietary Patterns With Major Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Front. Nutr.*, 6: 80. doi:10.3389/fnut.2019.00080.
16. Chiavaroli L., Nishi S.K., Khan T.A. et al. (2018) Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 61(1): 43–53. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.004.
17. Chiavaroli L., Kendall C.W.C., Braunstein C.R. et al. (2018) Effect of pasta in the context of low-glycaemic index dietary patterns on body weight and markers of adiposity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in adults. *BMJ Open*, 8(3): e019438. doi:10.1136/bmjopen-2017-019438.
18. Wang Q., Xia W., Zhao Z., Zhang H. (2015) Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*, 9(5): 362–369.
19. Goff L.M., Cowland D.E., Hooper L. (2013) Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 23(1): 1–10. doi:10.1016/j.numecd.2012.06.002.
20. Evans C.E.L., Greenwood D.C., Threapleton D.E. et al. (2017) Glycemic index, glycemic load, and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 105(5): 1176–1190. doi:10.3945/ajcn.116.143685.
21. Livesey G., Taylor R., Livesey H.F. et al. (2019) Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 11(6): 1280.
22. Livesey G., Livesey H. (2019) Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*, 3(1): 52–69. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.007.
23. Soltani S., Shirani F., Chitsazi M.J., Salehi-Abargouei A. (2016) The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes. Rev.*, 17(5): 442–454.
24. Chiavaroli L., Vigiouliou E., Nishi S.K. et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019; 11(2): 338. doi:10.3390/nu11020338.
25. Soltani S., Chitsazi M.J., Salehi-Abargouei A. (2018) The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin. Nutr.*, 37(2): 542–550.
26. Poulsen S.K., Due A., Jordy A.B. et al. (2014) Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-month randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 99(1): 35–45. doi:10.3945/ajcn.113.069393.
27. Vigiouliou E., Nishi S.K., Wolever T.M.S., Sevenpiper J.L. (2018) Point: Glycemic index—an important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality. *Cereal. Foods World*, 63(4): 158–164. doi:10.1094/CFW-63-4-0158.
28. Thomas D., Elliott E.J., Baur L. (2007) Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 18(3). doi:10.1002/14651858.CD006296.pub2.
29. Livesey G., Taylor R., Hulshof T., Howlett J. (2008) Glycemic response and health — A systematic review and meta-analysis: Relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87(1): 258S–268S. doi:10.1093/ajcn/87.1.258S.
30. Poulsen S.K., Crone C., Astrup A., Larsen T.M. (2015) Long-term adherence to the New Nordic Diet and the effects on body weight, anthropometry and blood pressure: a 12-month follow-up study. *Eur. J. Nutr.*, 54(1): 67–76.
31. Adamsson V., Reumark A., Fredriksson I. et al. (2010) Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J. Intern. Med.*, 269(2): 150–159. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x.
32. Uusitupa M., Hermansen K., Savolainen M.J. et al. (2013) Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome — a randomized study (SYSDIET). *J. Intern. Med.*, 274(1): 52–66. doi:10.1111/joim.12044.
33. Lemming E.W., Byberg L., Wolk A., Michaëlsson K. (2018) A comparison between two healthy diet scores, the modified Mediterranean diet score and the Healthy Nordic Food Index, in relation to all-cause and cause-specific mortality. *Br. J. Nutr.*, 119(7): 836–846. doi:10.1017/S0007114518000387.
34. Trumbo P., Schlicker S., Yates A.A., Poos M. (2002) Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J. Am. Diet Assoc.*, 102(11): 1621–1630. doi:10.1016/S0002-8223(02)90346-9.
35. Gardner C.D., Trepanowski J.F., Gobbo L.C.D. et al. (2018) Effect of low-fat VS low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*, 319(7): 667–679. doi:10.1001/jama.2018.0245.
36. Vigiouliou E., Stewart S.E., Jayalath V.H. et al. (2015) Effect of replacing animal protein with plant protein on glycemic control in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 7(12): 9804–9824. doi:10.3390/nu7125509.
37. Li S.S., Mejia S.B., Lytvyn L. et al. (2017) Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Assoc.*, 6(12): e006659. doi:10.1161/JAHA.117.006659.
38. Kim S.J., Souza R.J., Choo V.L. et al. (2016) Effects of dietary pulse consumption on body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 103(5): 1213–1223. doi:10.3945/ajcn.115.124677.1.
39. Sevenpiper J.L., Kendall C.W.C., Esfahani A. (2009) Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia*, 52(8): 1479–1495. doi:10.1007/s00125-009-1395-7.

40. Ha V., Sievenpiper J.L., De Souza R.J. et al. (2014) Effect of dietary pulse intake on established therapeutic lipid targets for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cmaj*, 186(8): E252–E262.
41. Jayalath V.H., Souza R.J., Sievenpiper J.L. et al. (2013) Effect of Dietary Pulses on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Feeding Trials. *Am. J. Hypertens.*, 27(1): 56–64. doi:10.1093/ajh/hpt155.
42. Viguiouk E., Mejia S.B., Kendall C.W., Sievenpiper J.L. (2017) Can pulses play a role in improving cardiometabolic health? Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1392(1): 43.
43. Shin J.Y., Kim J.Y., Kang H.T. et al. (2015) Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 66(4): 416–425.
44. Moazzen S., Amani R., Homayouni A., Shahbazian H. (2013) Effects of Freeze-Dried Strawberry Supplementation on Metabolic Biomarkers of Atherosclerosis in Subjects with Type Diabetes: A Randomized Double-Blind Controlled. *Ann. Nutr. Metab.*, 63(3): 256–264. doi:10.1159/000356053.
45. Schwingshackl L., Hoffmann G., Lampousi A.-M. et al. (2017) Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.*, 32(5): 363–375. doi:10.1007/s10654-017-0246-y.
46. Wang X., Ouyang Y., Liu J. et al. (2014) Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349: g4490. doi:10.1136/bmj.g5472.
47. Viguiouk E., Kendall C.W.C., Mejia S.B. et al. (2014) Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *PLoS One*, 9(7): e103376. doi:10.1371/journal.pone.0103376.
48. Sabaté J., Oda K., Ros E. (2010) Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch. Intern. Med.*, 170(9): 821–827. doi:10.1001/archinternmed.2010.79.
49. Bao Y., Han J., Hu F.B. et al. (2013) Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N. Engl. J. Med.*, 369(21): 2001–2011. doi:10.1056/NEJMoa1307352.
50. Hollænder P.L.B., Ross A.B., Kristensen M. (2015) Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 102(3): 556–572. doi:10.3945/ajcn.115.109165.
51. Geng T., Qi L., Huang T. (2018) Effects of Dairy Products Consumption on Body Weight and Body Composition Among Adults: An Updated Meta-Analysis of 37 Randomized Control Trials. *Mol. Nutr. Food Res.*, 62(1). doi:10.1002/mnfr.201700410.
52. Reynolds A., Mann J., Cummings J. et al. (2019) Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*, 393(10170): 434–445. doi:10.1016/S0140-6736(18)31809-9.
53. Cioffi I., Evangelista A., Ponzio V. et al. (2018) Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Transl. Med.*, 16(1): 371. doi:10.1186/s12967-018-1748-4.
54. Golzarand M., Hollis B.W., Mirmiran P. et al. (2018) Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 72(10): 1345–1357. doi:10.1038/s41430-018-0132-z.
55. Mallard S.R., Howe A.S., Houghton L.A. (2016) Vitamin D status and weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 104(4): 1151–1159. doi:10.3945/ajcn.116.136879.
56. Rafiq S., Jeppesen P.B. (2018) Body mass index, vitamin d, and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(9): 1182. doi:10.3390/nu10091182.
57. Wing R., Bolin P., Brancati F. et al. (2013) Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 369(2): 145–154. doi:10.1007/s11883-014-0457-6.
58. Knowler W., Barrett-Connor E., Fowler S. et al. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346(6): 393–403.
59. Gong Q., Zhang P., Wang J. et al. (2019) Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7(6): 452–461. doi:10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
60. Lean M.E.J., Leslie W.S., Barnes A.C. et al. (2019) Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7(5): 344–355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
61. Look AHEAD Research Group (2014) Effect of a Long-Term Behavioral Weight Loss Intervention on Nephropathy in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes: the Look AHEAD Randoized Clinical Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2(10): 801–809. doi:10.1016/S2213-8587(14)70156-1.
62. Kuna S.T., Reboussin D.M., Borradaile K.E. et al. (2013) Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.*, 363(5): 641–649. doi:10.1001/archinternmed.2009.266.
63. Rubin R., Wadden T., Bahnon J. et al. (2014) Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: The look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 37(6): 1544–1553. doi:10.2337/dc13-1928.
64. Cho Y., Hong N., Kim K. et al. (2019) The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.*, 8(10): 1645.
65. obesitycanada.ca/guidelines/nutrition.
66. obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy.

Nutritional interventions for overweight and obesity

A.M. Sokolova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article analyzes modern literature data on the peculiarities of nutrition in overweight and obesity. Recommendations are given for the use of dietary patterns: Mediterranean diet, vegetarian diet, low glycemic index diet, DASH diet, Scandinavian diet, etc. Different dietary approaches are considered: a calorie-restricted dietary approach, a macronutrient-oriented approach, approaches based on individual food groups. It is concluded that obesity nutrition interventions should focus primarily on achieving health outcomes, reducing chronic disease risk, and improving quality of life, rather than solely on weight change.

Key words: overweight, obesity, diet, nutrition, nutritional interventions.

Інформація про автора:

Соколова Анастасія Максимівна — асистент кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Information about the author:

Sokolova Anastasia M. — Assistant of the Endocrinology Department of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

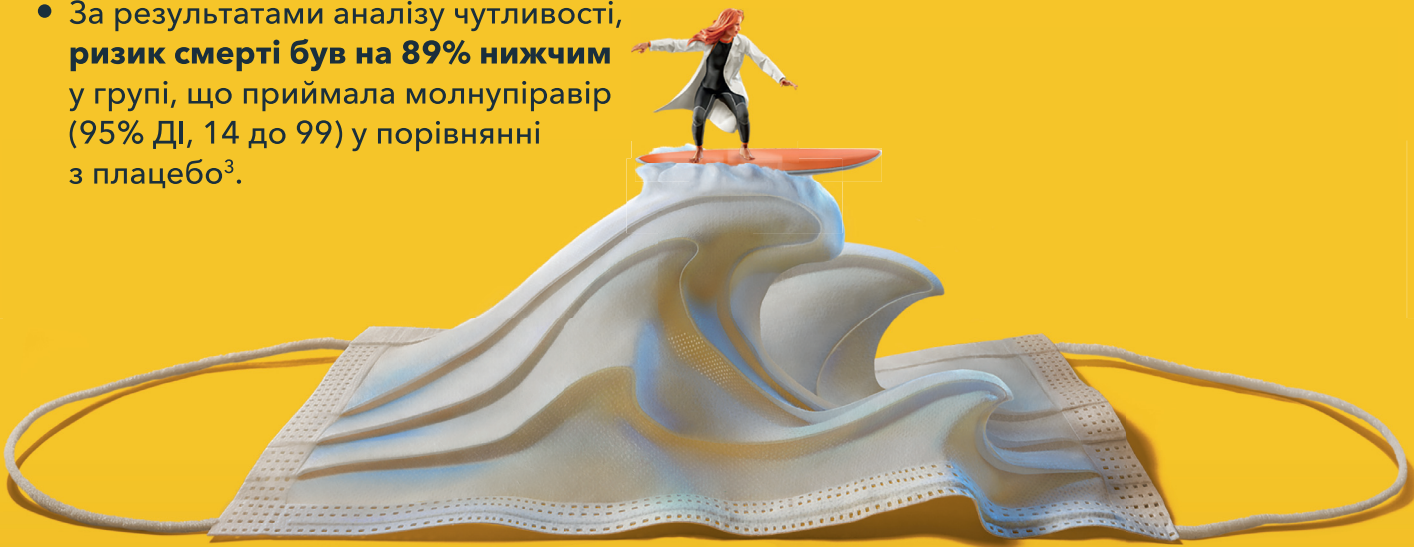
Надійшла до редакції/Received: 02.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 07.12.2022

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсності. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet, Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungu et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. ПІІ UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику викинення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для скромного пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVe-COVID це виникли частіше у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запам'ятовування (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо, найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зиджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, докладні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потімство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і прийняти протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове зв'язування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформація про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче); Заповнити та надіслати повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm. Заповнити та надіслати Форму 3500 FDA, зі сплаченими пересиланнями (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поштою: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішер-Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Загелефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Дюп Корп», дочірньої компанії «Мерк і Ко, Інк», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-016-5677 Електронна пошта: procs.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнта та осіб, які здійснюють догляд за ними. Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтеся з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інше, ніж це передбачено в даній інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зазелефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua UA-LAG-0008 Матеріал затверджений: квітень 2022. Матеріал дійсний до: квітень 2023.

Застосування молнупіравіру при COVID-19 у період домінування штаму «омікрон» SARS-CoV-2

З початком пандемії COVID-19 виникла нагальна потреба в пошуку ефективних варіантів терапії для зниження цього глобального тягаря для здоров'я населення. Через брак часу, необхідного для створення нового препарату, увага була зосереджена на застосуванні вже існуючих препаратів за новими показаннями. Так, у спектр уваги дослідників потрапив противірусний препарат молнупіравір, який спочатку розроблений для лікування венесуельського кінського енцефаломієліту, а пізніше, у передпандемічний період, був включений у дослідження з лікування грипу [1–4]. Молнупіравір — проліки інгібіторів полімерази, що діє як синтетичний нуклеозид. Можливість перорального застосування є перевагою порівняно з внутрішньовенним противірусним препаратом ремдесивіром, який застосовували для лікування COVID-19, і полегшує терапію в позалікарняних умовах [5]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні фази II/III MOVE-IN, в якому оцінювали ефективність молнупіравіру у госпіталізованих пацієнтів, клінічної користі не виявили [6], однак це дослідження проведено в період домінування попередніх штамів SARS-CoV-2 і може не відображати поточну ситуацію, пов'язану з домінуванням варіанта «омікрон». Оцінка реальної ефективності молнупіравіру в період домінування штаму «омікрон» SARS-CoV-2 вкрай необхідна, оскільки наявні дані стосуються періоду циркуляції інших варіантів вірусу.

Досвід застосування молнупіравіру при COVID-19 у період домінування штаму «омікрон» SARS-CoV-2

У дослідженні R. Flisiak та співавторів (2022) оцінювали ефективність молнупіравіру у пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19, у реальній клінічній практиці під час хвилі зараження штамом «омікрон» SARS-CoV-2 [7].

Серед 11 822 пацієнтів, госпіталізованих після 01.03.2020 р. та включених до національної бази даних SARSTer, 590 проходили лікування в період домінування варіанта «омікрон» SARS-CoV-2 (01.01–30.04.2022 р.). Молнупіравір призначали 203 пацієнтам, тоді як 387 не отримували противірусної терапії. Обидві групи були схожі за статтю, індексом маси тіла та віком, що дозволило проводити пряме порівняння.

Пацієнти, які не отримували противірусну терапію, значно частіше потребували застосування дексаметазону та барицитинібу. Лікування молнупіравіром зумовило статистично значуще зниження смертності протягом 28-денного періоду спостереження (9,9 та 16,3% відповідно), що особливо помітно у пацієнтів віком >80 років, які отримували лікування в перші 5 днів захворювання (14,6 та 35,2% відповідно). Терапія молнупіравіром не вплинула на частоту потреби у штучній вентиляції легень, але пацієнти, які отримували молнупіравір, потребували кисневої підтримки рідше, ніж ті, хто не отримував противірусної терапії (31,7 та 49,2% відповідно). Час госпіталізації у групах не відрізнявся.

Зроблено висновок, що застосування молнупіравіру знижує смертність у пацієнтів, госпіталізованих через COVID-19 під час домінування варіанта «омікрон», і цей ефект особливо помітний у пацієнтів віком >80 років.

R. Zou та співавтори (2022) у рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні оцінювали противірусну ефективність і безпеку молнупіравіру у пацієнтів, інфікованих варіантом «омікрон» SARS-CoV-2, з легким або помірним перебігом захворювання з тривалістю симптомів 5 днів [8]. Пацієнти були рандомізовані для перорального прийому молнупіравіру (800 мг) + базове лікування або лише базове лікування протягом 5 днів. Противірусну

ефективність препарату оцінювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою. Показано, що час виведення РНК вірусу зменшився в групі молнупіравіру порівняно з контрольною групою (медіана 9 і 10 днів відповідно). На 5-й день лікування досягли кліренсу вірусної РНК 18,42 і 0% пацієнтів у групі молнупіравіру і в контрольній групі, на 7-й день — 40,79 і 6,45% пацієнтів відповідно. Молнупіравір продемонстрував хороший профіль безпеки, жодних серйозних побічних ефектів не зареєстровано.

Таким чином, молнупіравір значно прискорив кліренс РНК штаму «омікрон» SARS-CoV-2 у пацієнтів із COVID-19.

Безпека та ефективність застосування молнупіравіру у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

Проведено ретроспективне когортне дослідження, яке включало всіх пацієнтів, які отримували лікування молнупіравіром у період з 10.01–31.03.2022 р. в Університетській лікарні Сассарі (University Hospital of Sassari), Італія [9]. Молнупіравір призначали відповідно до показань Італійського агентства з лікарських засобів (Italian Agency of Drug indications) пацієнтам із нещодавною появою симптомів (≤ 5 днів), відсутністю потреби в додаванні кисню та з високим ризиком прогресування COVID-19 через наявність хронічних захворювань. У дослідження включено 192 пацієнтів, середній вік $70,4 \pm 15,4$ року, з них 144 (75%) — віком >60 років. За період спостереження у 20 (10,4%) хворих виявлено прогресування захворювання. За даними багатофакторного аналізу, літній вік, наявність неврологічного захворювання, задишка на початку клінічної симптоматики та зараження SARS-CoV-2 під час госпіталізації асоціювалися з підвищеним ризиком прогресування захворювання. Навпаки, ранній початок лікування асоціювався зі зниженим ризиком прогресування. Застосування молнупіравіру виявилось надзвичайно безпечним: зареєстровано 13 (6,8%) побічних ефектів і лише один випадок припинення лікування.

Таким чином, молнупіравір підтвердив свою ефективність і безпеку в реальній когорті пацієнтів, яка включала високу частку осіб похилого віку з високим тягарем супутніх захворювань.

Ефективність молнупіравіру щодо смертності та госпіталізації серед амбулаторних пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 під час хвилі штаму «омікрон» у Гонконзі

В обсерваційному дослідженні С.К.Н. Wong та співавтори (2022) використовували дані Управління лікарень Гонконгу (Hong Kong Hospital Authority) для виявлення когорти негоспіталізованих пацієнтів з офіційно зареєстрованим діагнозом інфекції SARS-CoV-2 у період з 26.02–26.06.2022 р. — період, коли підваріант штаму «омікрон» BA.2.2 був домінуючим у Гонконзі [10]. Серед 1 074 856 негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19 5383 отримували молнупіравір, 6464 — нірматрелвір+ритонавір. Період спостереження пацієнтів у групі молнупіравіру та нірматрелвіру+ритонавіру становив у середньому 103 та 99 днів відповідно. Порівняно з учасниками, які отримували нірматрелвір+ритонавір, ті, хто отримував молнупіравір, були старші за віком (85,9 та 88,7% пацієнтів віком >60 років відповідно) і рідше були повністю вакциновані (33,4 та 16,1% відповідно). Застосування молнупіравіру було пов'язане з нижчим ризиком смерті (відношення ризиків 0,76; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,61–0,95) і прогресування захворювання в лікарні (0,57; 95; ДІ 0,43–0,76), ніж без його застосування, тоді як ризик госпіталізації був подібним у групах (0,98; 95% ДІ 0,89–1,06).

Таким чином, ранній початок прийому молнупіравіру та інших нових пероральних протівірусних препаратів під час хвилі омікронного субваріанта BA.2.2 SARS-CoV-2 у Гонконзі був пов'язаний зі зниженням ризику смертності та прогресування захворювання серед негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

У грудні 2021 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) видало дозвіл на екстрене застосування молнупіравіру для лікування COVID-19 легкого та помірного ступеня тяжкості у дорослих пацієнтів із позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, а також для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні [11].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про державну реєстрацію лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування» від 26.01.2022 р. № 160 молнупіравір у формі капсул по 200 мг включено в Перелік зареєстрованих лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) для екстреного медичного застосування, які вносяться до Державного реєстру лікарських засобів України [12].

У Настанові Всесвітньої організації охорони здоров'я «WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline» молнупіравір зазначено в переліку рекомендованих терапевтичних варіантів у пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 із найвищим ризиком госпіталізації (за винятком вагітних, жінок, які годують грудьми, та дітей) [13]. Ця інформація міститься і в поточній вітчизняній «живій» клінічній настанові «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19», останній перегляд якої датований серпнем 2022 р. [14].

З відповідними рекомендаціями щодо застосування молнупіравіру можна також ознайомитися на сайтах Національних інститутів охорони здоров'я США (National Institutes of Health — NIH) [15], Національної служби охорони здоров'я (National Health Service — NHS) [16] та Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [17].

Список використаної літератури

- Rahmah L., Abarikwu S.O., Arero A.G. et al. (2022) Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. Rep. Pharmacol., 74: 1255–1278. doi: 10.1007/s43440-022-00388-7.
- Painter G.R., Natchus M.G., Cohen O. et al. (2021) Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. Curr. Opin. Virol., 50: 17–22. doi: 10.1016/j.coviro.2021.06.003.
- Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E. et al. (2021) SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature, 591: 451–457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w.
- Kumarasamy N., Jindal A., Saha B. et al. (2022) Phase III trial of molnupiravir in adults with mild SARS-cov2 infection in India. In: CROI Virtual Conference, Denver, abstract № 101.
- Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Schinazi R.F., Götte M. (2021) Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. J. Biol. Chem., 297: 100770. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100770.
- Arribas J.R., Bhagani S., Lobo S.M. et al. (2022) Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. NEJM Evid., doi: 10.1056/evidoa2100044.
- Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Rogalska M. et al. (2022) Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. Pharmacol. Rep., 1–7. doi: 10.1007/s43440-022-00408-6.
- Zou R., Peng L., Shu D. et al. (2022) Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. Front. Pharmacol., 13: 939573. doi: 10.3389/fphar.2022.939573.
- De Vito A., Colpani A., Bitti A. et al. (2022) Safety and efficacy of molnupiravir in SARS-CoV-2-infected patients: A real-life experience. J. Med. Virol., 94(11): 5582–5588. doi: 10.1002/jmv.28011.
- Wong C.K.H., Au I.C.H., Lau K.T.K. et al. (2022) Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. Lancet, 400(10359): 1213–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01586-0.
- www.molnupiravir.com/wp-content/uploads/sites/13/2022/02/Fact-Sheet-for-Healthcare-providers_UKR_crt-usfshcp-mk4482-c-2112r000-1-1.pdf.
- moz.gov.ua/uploads/7/35603-dn_160_26_01_2022_dod.pdf.
- www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4.
- www.dec.gov.au/wp-content/uploads/2022/08/2022_08_24_kn_covid-19_.pdf.
- www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir.
- www.nhs.uk/medicines/molnupiravir/who-can-and-cannot-take-molnupiravir.
- www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326.

Розсіяний склероз та біль

О.Д. Шульга^{1,2}, О.О. Первова², Є.А. Попко², О.Г. Коцюба², А.С. Чабанова²

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

²Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна

Анотація. Розсіяний склероз — хронічне нейродегенеративне прогресуюче захворювання центральної нервової системи, яке характеризується множинними вогнищами демієлінізації. Загальна кількість осіб із розсіяним склерозом перевищила 2,8 млн. Більшість лікарів акцентують увагу на типових рухових, координаторних розладах у пацієнтів із розсіяним склерозом, проте біль є одним із найпоширеніших симптомів, який відмічають у ²/₃ пацієнтів із розсіяним склерозом. Оскільки біль є суттєвим обмежувальним фактором повсякденної діяльності та впливає на фізичний і емоційний стан людини, менеджмент болю є актуальною медико-соціальною проблемою. У пацієнтів із розсіяним склерозом найчастіше відмічають первинний головний, м'язово-скелетний та нейропатичний біль. Нейропатичний біль як центрального, так і периферичного генезу, має складний механізм виникнення. У статті проаналізовані види фармакологічної корекції нейропатичного болю за допомогою застосування трициклічних антидепресантів, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, антиконвульсантів та канабіноїдів з урахуванням дозування, фармакокінетики препаратів, побічних реакцій та наявності супутньої патології.

Ключові слова: розсіяний склероз, нейропатичний біль, біль, мігрень, антидепресанти, антиконвульсанти, канабіноїди.

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — хронічне нейродегенеративне прогресуюче захворювання центральної нервової системи, яке характеризується множинними вогнищами демієлінізації.

Кількість осіб, які хворіють на РС, у всьому світі зросла з 2,3 млн у 2013 до 2,8 млн у 2020 р. Серед хворих переважають особи молодого віку, в основному жінки віком 20–35 років (близько 80%) і чоловіки віком 35–45 років. Середній вік початку захворювання в середньому становить 29–33 роки. Кількість нових випадків РС збільшується в середньому з 2,2 до 3,4 на 100 тис. населення на рік, у деяких країнах Північної Європи — до 5–8 нових випадків на 100 тис. населення протягом року. В Україні, за даними 2013 р., зареєстровано серед дорослого населення 20 674 хворих на РС, що становить 55,3 на 100 тис. населення, і цей показник підвищується в середньому на 1000–1200 осіб щороку. РС — невиліковне захворювання, тому метою терапевтичних методів є сповільнення прогресування хвороби і зменшення вираженості симптомів для покращання якості життя пацієнтів [1–4].

Типовими клінічними проявами РС є двоїння в очах, рухові розлади (геміпарез, парапарез), координаторні розлади (атаксія), порушення функції тазових органів (найчастіше затримка, нетримання сечі або імперативні поклики до сечовипускання) [1–4]. Біль — частий симптом у пацієнтів із РС, якому клініцисти зазвичай приділяють недостатньо уваги. Так, за даними літератури, біль при РС відмічається у 27–87% пацієнтів і впливає як на фізичний, так і емоційний стан людини, перешкоджаючи нормальній життєдіяльності [5–8].

Біль при РС має різний характер. Виділяють:

1. Головний біль (ГБ), частіше за типом мігрені. Дослідження вказують на наявність взаємозв'язку між первинним ГБ і РС. Поширеність первинного ГБ при РС становить близько 51%. Мігрень — найпоширеніший тип первинного ГБ, особливо у пацієнтів молодого віку з ремітуюче-рецидивуючим перебігом РС. Частота мігрені втричі вища

при РС, ніж у загальній популяції (34 та 10% відповідно) [17], ГБ напруги — 21 і 20–34% відповідно [9–16].

2. М'язово-скелетний біль. За даними Міжнародної федерації розсіяного склерозу (Multiple Sclerosis International Federation — MSIF), цей біль найчастіше відмічають у нижніх (особливо в стегнах) та верхніх кінцівках. У більшості випадків він виникає, коли кінцівки залишаються знерухомленими протягом деякого часу. Біль у спині може виникнути через неправильну поставу під час сидіння або ходьби. Тонічні спазми, які зумовлені імпульсами, що генеруються з рухових волокон через демієлінізацію, виникають частіше вночі, переважно у нижніх кінцівках. Частота таких больових спазмів у пацієнтів із РС становить 33% [17].

3. Нейропатичний біль (НБ):

- невралгія трійчастого нерва (стріляючий біль (наче удар електрострумом) в ділянці іннервації трійчастого нерва тривалістю до 3–4 хв частотою до 50 разів на день);
- синдром Лермітта (відчуття «прострілу» у спині в напрямку зверху вниз, іноді з переходом на кінцівки або під час нахилу голови вперед);
- дизестетичний біль (деаферентація) — найпоширеніша форма НБ, яка характеризується неприємними больовими відчуттями середньої інтенсивності у вигляді печіння, поколювання, пульсації переважно в нижніх кінцівках (гомілки, ступні). Специфічні механізми, які лежать в основі виникнення дизестетичного болю, невідомі; передбачається, що ураження спинного мозку може призводити до порушення передачі болю спіноталамічним шляхом або розвиватися внаслідок дисфункції ГАМК-ергічних інтернейронів. При РС в осіб із дизестетичним болем у кінцівках під час магнітно-резонансної томографії часто виявляють вогнища демієлінізації в шийному та грудному відділах спинного мозку [18, 19].

Зміни, пов'язані з центральним НБ, зумовлені підвищеною збудливістю нейронів у провідних шляхах болю. Нейрональна гіперзбудливість є важливим механізмом, що лежить в основі підвищеної чутливості до болю.

Основні механізми, які лежать в основі центральної сенсорибілізації, включають глутамат і глутаматні рецептори. Збудливість синапсів зростає внаслідок значного вивільнення глутамату, порушення його захоплення і надмірної активації рецепторів глутамату в нейронах задніх рогів, що беруть участь в обробці болю. Крім того, знижується інгібуєча активність ГАМК-ергічних структур (чинять гальмівну дію), що теж посилює збудливість нейронів. Глія та імунні клітини секретують проноцицептивні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β , які посилюють збуджувальні та знижують гальмівні процеси в нейронах задніх рогів [20–23].

Периферичний НБ виявляється посиленням реактивності чутливих нейронів у гангліях задніх корінців і зниженням больового порогу при пошкодженні тканин, що ними іннервуються. В ураженій ділянці вивільняється велика кількість медіаторів, у тому числі хемокіни, простагландини, аденозинтрифосфат (АТФ) та ін., які запускають молекулярний каскад. Кінцевими результатами цих процесів є підвищення активності ноцицепторів та зниження больового порогу [24, 25].

Лікування НБ при РС

Ефект від лікування НБ є недостатнім, оскільки цей вид болю має складний механізм розвитку і не завжди купірується знеболювальними препаратами, окрім того, мають місце побічні ефекти від застосування лікарських засобів [8]. Нижче наведено основні групи препаратів, які застосовують при лікуванні НБ.

Трициклічні антидепресанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну

Трициклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) застосовують, як препарати 1-ї лінії у лікуванні НБ [26–28], проте разом з ними у якості додаткової терапії можуть застосовуватися антиконвульсанти та місцеві анестетики.

ТЦА ефективні при центральному постінсультному болю, постгерпетичній невралгії, діабетичній та недіабетичній полінейропатії, але не ефективні при больовому синдромі, спричиненому спинномозковою травмою, фантомному болю в кінцівках, болю при ВІЛ-асоційованій нейропатії [26].

ТЦА, такі як амітриптилін та іміпрамін, чинять серотонінергічну та норадренергічну дію. Їх знеболювальний ефект не залежить від активності антидепресантів, а є опосередкованою проєкцією серотоніну та норадреналіну на ноцицептивну модулюючу систему дорсального рогу стовбура мозку [29–32]. Знеболювальний ефект таких препаратів, як амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, виявляється при застосуванні в нижчих дозах (25–75 мг), ніж ті, що передбачені для лікування депресії. Ці препарати призначають у мінімальних дозах (10–25 мг на ніч), спираючись на переносимість препарату пацієнтом, поступово проводячи титрування з інтервалом 3–7 днів по 10–25 мг до зменшення вираженості болю або появи побічних ефектів. Середня доза амітриптиліну становить 75 мг, але ефективною може бути і доза 150 мг. При підвищенні дози >150 мг потрібно зважати на частоту серцевих скорочень та рівень артеріального тиску. ТЦА мають низку побічних ефектів, таких як сухість у роті, ортостатична гіпотензія, тахікардія, запаморочення, порушення ходи, когнітивні розлади, закріп, діарея, сексуальна дисфунк-

ція, нудота, сонливість, гіпергідроз, тому їх застосування припиняють у 15–20% випадків [33, 34].

ІЗЗСН є препаратами вибору у пацієнтів із супутньою депресією та тривожними розладами. Механізм їх дії полягає у пригніченні зворотного захоплення серотоніну, в результаті чого серотонін залишається в синаптичній щілині довше, ніж зазвичай, що призводить до неодноразової стимуляції рецепторів клітини-реципієнта. У короткостроковій перспективі це зумовлює збільшення передачі імпульсів через синапси, в яких серотонін слугує основним нейромедіатором [35].

Із групи селективних ІЗЗСН лише дулоксетин та венлафаксин досліджували для лікування НБ. Венлафаксин і його активний метаболіт О-десметил венлафаксин є потужними селективними ІЗЗСН та слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну. Венлафаксин і його активний метаболіт при одно- або багаторазовому застосуванні знижують β -адренергічні реакції. Вони однаково ефективно впливають на зворотне захоплення нейротрансмітера і зв'язування рецепторів. Венлафаксин фактично не має афінності до мускаринових, холінергічних, H_1 -гістамінергічних або α_1 -адренергічних рецепторів *in vitro*. Початкова доза препарату становить 75 мг/добу, підвищувати дозу варто як мінімум через 2 тиж. Максимальну ефективність препарату відзначають при дозі 150–225 мг/добу, тоді як доза 75 мг є недостатньо ефективною [36].

Дулоксетин — комбінований ІЗЗСН, який незначно пригнічує зворотне захоплення дофаміну, не маючи значної спорідненості з гістамінергічними, дофамінергічними, холінергічними та адреналовими рецепторами. Початкова підтримувальна доза дулоксетину становить 30–60 мг 1 раз на добу. Ефективність дулоксетину досягається в дозі 60–120 мг [37].

У випадках, коли монотерапія не є достатньо ефективною, комбінація антидепресанту та габапентину або прегабаліну є більш ефективною, ніж застосування кожного препарату окремо [38].

Протисудомні препарати

Протисудомні препарати, в тому числі габапентин та прегабалін, також вважають препаратами 1-ї лінії у лікуванні НБ при РС [33, 35]. Механізм їх дії полягає у здатності зменшувати приплив кальцію до нейрона, а також у подальшому зниженні вивільнення нейромедіатора.

При пероральному застосуванні максимальна концентрація габапентину у плазмі крові досягається через 3–4 год залежно від дози, біодоступність може знижуватися з 60 до 33% при підвищенні дози з 900 до 3600 мг/добу. Максимальна концентрація прегабаліну досягається через 1–1,5 год, а біодоступність залишається на рівні вище 90% незалежно від дози [39]. Період напіввиведення для обох препаратів становить 6 год.

Початкова доза габапентину — 100 мг 2 рази на добу з подальшим титруванням на 100 мг через 5 днів до виходу на терапевтичну дозу, яка може становити 1800–3600 мг. Терапевтичний ефект препарату можна оцінювати через 2 тиж застосування, але повний ефект може досягатися протягом 2 міс [40]. Початкова доза прегабаліну становить 75 мг 2 рази на добу з подальшим титруванням дози кожного тижня до 300–600 мг/добу [41]. При необхідності перед призначенням прегабаліну розраховують кліренс креатиніну та ступінь хронічної ниркової недостатності для корекції дози.

Також у якості лікування можуть застосовуватися інші антиконвульсанти: карбамазепін, ламотриджин, топірамат.

Механізм дії карбамазепіну полягає у зниженні провідності натрію та калію, а його дія при НБ пов'язана з блокуванням натрієвих каналів. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 4–8 год, а період напіввиведення триває 10–20 год. Біодоступність не є дозозалежною та становить 75–85%. Лікування починають з дози 100 мг 2 рази на добу з підвищенням до підтримувальної дози 400–800 мг/добу. Проте карбамазепін не є достатньо ефективним для лікування периферичної та центральної нейропатії і показаний лише для лікування невралгії трійчастого нерва [42, 43].

Ламотриджин блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазу повільної інактивації і пригнічує надмірне вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, насамперед глутамату. Початкова доза становить 25 мг з подальшою корекцією кожні 2 тиж: до 25 мг, далі — до 50 мг 2 рази на добу. Цільова доза становить 200–500 мг 2 рази на добу. Препарат може бути ефективним для лікування також діабетичної та ВІЛ-асоційованої нейропатії [44, 45].

Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполаризації мембрани нейрона. За наявності ГАМК активує ГАМК-рецептори і підвищує здатність ГАМК спричинити виділення хлорид-іонів у нейронах, посилюючи активність пригнічувального нейромедіатора. Початкова доза становить 25–30 мг на ніч. Впродовж 8 тиж дозу можна підвищувати до 400 мг/добу, розділивши на 2 прийоми. У лікуванні НБ топірамат показав неоднозначний результат [46]. Тому він може розглядатися як препарат вибору для лікування діабетичної, міжреберної нейропатії та невралгії трійчастого нерва.

Нейромодуляційна терапія

Транскраніальна стимуляція, стимуляція поля периферичних нервів, черезшкірна спінальна стимуляція також належать до методів лікування НБ при РС [47–49].

Канабіноїди

На сьогодні канабіноїди та опіоїди застосовуються для полегшення НБ при РС, але не є 1-ю лінією терапії. Попри те, існує багато досліджень, в яких вивчали лікувальний ефект канабіноїдів, їх побічну дію і можливість застосовувати в подальшому як один із основних видів терапії болю при РС та інших нервових захворюваннях [50].

Термін «канабіс» використовують для визначення всіх продуктів, які отримують з однорічної трави *Cannabis sativa* та її варіантів, що належить до родини *Cannabaceae*. Здавна ця рослина відома своїм використанням у медицині завдяки багатому запасу фітохімічних речовин, загалом понад 500 [51, 52].

Відомо >70 канабіноїдів, проте найбільш вивченими є 3 з них: канабінол, канабідіол, дельта-9-тетрагідроканабінол, головною ціллю яких є канабіноїдні рецептори 1-го та 2-го типу, що містяться в організмі людини (1-го типу: центральна нервова система (гіпокамп, мозочок, гіпоталамус, префронтальна кора), гладкі м'язи, міокард, адипоцити, нейрони вегетативної нервової системи; 2-го типу: макрофаги, В-лімфоцити, селезінка, мигдалики, кістковий мозок, ендотелій судин) [53].

На сьогодні визнано, що ендогенна канабіноїдна система є універсальною ліпідною сигнальною системою,

яка виконує важливі регуляторні функції в організмі всіх хребетних. Згідно з результатами фізіологічних, фармакологічних та анатомічних досліджень основний фізіологічний ефект канабіноїдів полягає в регуляції вивільнення нейротрансмітерів за допомогою активації пресинаптичних канабіноїдних рецепторів 1-го типу, розташованих на різному типі терміналів аксонів у головному мозку. Рецептори 1-го типу представлені в ділянках головного мозку, функції яких пов'язані з контролем рухової діяльності, когнітивними функціями, емоційними реакціями, мотивованою поведінкою і гомеостазом [51].

Поza головним мозком ендоканабіноїдна система є одним із ключових модулаторів автономної нервової системи, імунної системи (канабіноїдні рецептори виявлені на лейкоцитах) та мікроциркуляторному руслі. Ендоканабіноїди після вивільнення виступають у ролі ретроградних сигнальних месенджерів у ГАМК і глутаматергічних синапсах. Ці нові досягнення дозволили досліджувати фізіологічну роль ендоканабіноїдів та відкрили нові стратегії у лікуванні пацієнтів із болем, ожирінням, неврологічними захворюваннями, психічними розладами (у тому числі тривожними) і залежністю від психоактивних речовин [51].

Проведено близько 25 досліджень, у яких брали участь >3500 пацієнтів із РС, близько 2000 з яких отримували канабіноїди. 15 з них були короткотривалими (2–12 тиж), 7 — середньотривалими (12–26 тиж), 2 — довготривалими (50–156 тиж). Одне з досліджень показало результати вже через 3 дні. Найбільше досліджень проведено за участю 657, найменше — 14 осіб (більшість — у країнах Європи). У 13 оцінювали пероральний спрей, що містить дві сполуки, отримані з канабісу, інші порівнювали різні канабіноїди з плацебо. Вік пацієнтів становив 18–60 років, 50–88% учасників — жінки [54]. Найкращий ефект при лікуванні НБ показав препарат у формі спрею для слизової оболонки ротової порожнини. В одному з рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, в якому бб пацієнтів випадковим чином розподіляли для отримання спрею або плацебо, виявилось, що спрей ефективний у полегшенні як центрального болю, пов'язаного з РС, так і болю, який виникав під час сну [55].

9 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1289 осіб були включені в нещодавній систематичний метааналіз: набіксимол у формі спрею і плацебо для лікування хронічного НБ. Виявлено, що спрей полегшує хронічний НБ ефективніше, ніж плацебо. Це свідчить, що подальші дослідження потенціалу набіксимолу у цих осіб можуть бути дуже цікавими [56].

У 2017 р. опубліковано дослідження, яке показало, що дронабінол перевершує плацебо в лікуванні НБ. Виявлено, що це безпечний вибір довгострокового лікування РС із болем, оскільки кількість побічних ефектів менша порівняно зі звичайним лікуванням РС [57].

Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив достатньо доказів на підтримку впливу набілону на біль, пов'язаний з РС [58]. У 2015 р. в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні розглядали вплив набілону як допоміжного засобу до габапентину для лікування НБ, спричиненого рецидивуюче-ремітуючим РС. Встановлено, що комбінація цих препаратів є ефективною та добре переноситься пацієнтами з РС із НБ [59].

Проаналізувавши більшість досліджень, можна зазначити, що препарати на основі канабіноїдів (особливо

у формі перорального спрею) можна застосовувати у пацієнтів із вираженим НБ при РС. Хоча чітких доказів вони не набули (в силу вираженого седативного ефекту на нервову систему), але в майбутньому мають певні шанси набути чинності як одні з препаратів, що застосовуватимуться в комплексному лікуванні НБ при РС.

Висновок

Біль при РС є однією з найважливіших проблем. Він включає ГБ, м'язово-скелетний та НБ. Проте НБ за своєю етіологією відрізняється від ноцицептивного болю, а також має складний патогенетичний механізм виникнення, що викликає дискусії стосовно методів лікування. Детальний аналіз механізмів як базового (ТЦА, ІЗЗСН, протисудомні препарати), так і альтернативного (нейромодуляційна терапія, канабіноїди) лікування цього виду болю допоможе в раціональному виборі належної фармакотерапії з метою покращання психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із РС.

Список використаної літератури

- Mirabelli E., Elkabes S. (2021) Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions, 12: 793745. doi: 10.3389/fneur.2021.793745.
- Simkins T.J., Duncan G.J., Bourdette D. (2021) Chronic demyelination and axonal degeneration in multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutic implications. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 21: 26. DOI: 10.1007/s11910-021-01110-5.
- The Multiple Sclerosis International Federation (2020) Atlas of MS, 3rd Edition.
- Мищенко Т.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. (2014) Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Укр. мед. часопис*, 3(101): <https://www.umj.com.ua/article/75523>.
- Басманов С.Н. (1998) Механизмы боли и анальгетики. *Фарм. вісн.*, 4: 41–44.
- Нефьодов О.О., М'ясоєд Ю.П., Соломенко М.В. та ін. (2021) Фармакологія антиноцицепції за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. *Вісн. пробл. біол. мед.*, 3(161): 131–136.
- Marrie R.A., Reingold S., Cohen J. et al. (2015) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult. Scler.*, 21: 305–317. DOI: 10.1177/1352458514564487.
- Нефьодов О.О., Кальбус О.І. (2022) Механізми виникнення та хронізації нейропатичного болю при розсіяному склерозі в клінічних та експериментальних умовах. *Укр. мед. часопис*, 1–2 (147–148): <https://www.umj.com.ua/article/226789>.
- D'Amico D., La Mantia L., Rigamonti A. et al. (2004) Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*, 24: 980–984.
- Vacca G., Marano E., Brescia-Morra V. et al. (2007) Multiple sclerosis and headache co-morbidity: a case-control study. *Neurol. Sci.*, 28: 133–135.
- Villani V., Prosperini L., Ciuffoli A. et al. (2008) Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurol. Sci.*, 29(Suppl. 1): S146–S148.
- Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S. et al. (2008) Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia*, 28: 1163–1169.
- Martinelli-Boneschi F., Colombo B., Martinelli V. et al. (2008) Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 14: 514–521.
- Putzki N., Pfriem A., Limmroth V. et al. (2009) Prevalence of migraine, tension type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 16: 262–267.
- Kister I., Caminero A.B., Monteith T.S. et al. (2010) Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J. Headache Pain*, 11: 417–425.
- O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N. et al. (2008) Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*, 137: 96–111.
- Grau-López L., Sierra S., Martínez-Cáceres E., Ramo-Tello C. (2011) Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia*, 26: 208–213.

- Al-Araji A.H., Oger J. (2005) Reappraisal of lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 11: 398–402.
- Khan N., Smith M.T. (2014) Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacol.*, 22: 1–22.
- Van den Broeke E.N. (2018) Central sensitization and pain hypersensitivity: some critical considerations. *F1000Res.*, 7: 1325. DOI: 10.12688/f1000-research.15956.2.
- Baron R., Hans G., Dickenson A.H. (2013) Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.*, 74: 630–636. DOI: 10.1002/ana.24017.
- Tao Y.X. (2012) AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization. *Neurosci. Bull.*, 28: 111–120. DOI: 10.1007/s12264-012-1204-z.
- Latremoliere A., Woolf C.J. (2009) Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain*, 10: 895–926. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
- Gautam M., Prason P., Kumar R. et al. (2016) Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat. *Spinal. Cord*, 54: 172–182. DOI: 10.1038/sc.2015.206.
- Barker P.A., Mantyh P., Arendt-Nielsen L. et al. (2020) Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J. Pain Res.*, 13: 1223–1241. DOI: 10.2147/JPR.S247472.
- Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 118: 289–305.
- Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. (2010) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150: 573–581.
- Saarto T., Wiffen P.J. (2010) Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 81: 1372–1733.
- Max M.B., Kishore-Kumar R., Schafer S.C. et al. (1991) Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain*, 45: 3–9.
- Max M.B., Lynch S.A., Muir J. et al. (1992) Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, 326: 1250–1256.
- Ollat H., Cesaro P. (1995) Pharmacology of neuropathic pain. *Clin. Neuropharmacol.*, 18: 391–404. Joss J.D. (1999) Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann. Pharmacother.*, 33: 996–1000.
- Gahimer J., Wernicke J., Yalcin I. et al. (2007) A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23983 subjects. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23: 175–184.
- Sultan A., Gaskell H., Derry S., Moore R.A. (2008) Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurology*, 8: 29.
- Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B., Knollmann B.C. (2001) Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill. pp. 459–461.
- Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R. et al. (2004) Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110: 697–706.
- Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai D. et al. (2007) Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin. Ther.*, 29 (Suppl.): 2536–2546.
- Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*, 374: 1252–1261.
- Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R. et al. (2010) A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin. Pharmacokinet.*, 49: 661–669.
- O'Connor A.B., Dworkin R.H. (2009) Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.*, 10 (suppl.): s22–s32.
- Gallagher R.M., Pasol E. (1997) Psychopharmacologic drugs in the chronic pain syndromes. *Curr. Rev. Pain*, 1: 138–152.
- Loughrey J.P.R., Smith H.S. (2003) Anticonvulsant drugs in the treatment of chronic pain states. Philadelphia, Elsevier, p. 165–182.
- Killian J.M., Fromm G.H. (1968) Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch. Neurol.*, 19: 129–136.

43. Simpson D.M., Olney R., McArthur J.C. et al. (2000) A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*, 54: 2115–2119.
44. Eisenberg E., Lurie Y., Braker C. et al. (2001) Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology*, 57: 505–509.
45. Thienel U., Neto W., Schwabe S.K., Vijapurjar U. (2004) Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo controlled trials. *Acta Neurol. Scand.*, 110: 221–231.
46. Abboud H., Hill E., Siddiqui J. et al. (2017) Neuromodulation in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 23: 1663–1676.
47. Young J., Zoghi M., Khan F., Galea M.P. (2020) The effect of transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: randomized controlled trial. *Pain Medicine*, 21: 3451–3457. DOI: 10.1093/pm/pnaa128.
48. Klein J., Siepmann T., Schackert G. et al. (2020) Peripheral nerve field stimulation in medically refractory trigeminal neuralgia attributed to multiple sclerosis. *J. Neurosurg.*, 134: 1244–1250.
49. Thorsten R. (2019) Cannabis for Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis — High Expectations, Poor Data. *Front Pharmacol.*, 10: 1239. doi: 10.3389/fphar.2019.01239.
50. Robson P. (2001) Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry*, 178: 107–115. doi: 10.1192/bjp.178.2.107. PMID: 11157423.
51. Radwan M.M., Chandra S., Gul S., Elsohly M.A. (2021) Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*, 26: 2774.
52. Jones É., Vlachou S. (2020) A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis. *Treatment Molecules*, 25(21): 4930. doi: 10.3390/molecules25214930.
53. Filippini G., Minozzi S., Borrelli F. et al. (2022) Cannabis and cannabinoids for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5(5): CD013444. doi: 10.1002/14651858.CD013444.pub2.
54. Rog D.J., Nurmikko T.J., Friede T., Young C. (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65: 812–819.
55. Dyukha I., Malessa R., Essner U., Überall M.A. (2021) Nabiximols in chronic neuropathic pain: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pain Med.*, 22: 861–874.
56. Schimrigk S., Marziniak M., Neubauer C. et al. (2017) Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients. *Eur. Neurol.*, 78: 320–329.
57. Whiting P.F., Wolff R.F., Deshpande S. et al. (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 313: 2456–2473.
58. Turcotte D., Doupe M., Torabi M. et al. (2015) Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med.*, 16: 149–159.

Multiple sclerosis and pain

O.D. Shulga^{1,2}, O.O. Pervova², E.A. Popko²,
O.G. Kotsyuba², A.S. Chabanova²

¹Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

²Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Disease Hospital» of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

Abstract. Multiple sclerosis is a chronic neurodegenerative progressive disease of the central nervous system, which is characterized by multiple foci of demyelination. The total number of people with multiple sclerosis exceeded 2.8 million. Most physicians focus attention on the movement and coordination disorders of patients with multiple sclerosis, but pain is one of the most common symptoms which is observed in about $2/3$ of cases of multiple sclerosis. Since pain is a significant limiting factor in the patient's everyday activity that affects the physical and emotional state of a person, the dilemma of pain management is an actual medico-social problem in medical practice. Multiple sclerosis presents with primary headache, musculoskeletal pain, and neuropathic pain. Neuropathic pain of both central and peripheral genesis has a complex mechanism of occurrence. This review analyzed the types of pharmacological correction of neuropathic pain for the use of tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, anticonvulsants and cannabinoids, taking into account dosage, the pharmacokinetics of drugs, adverse reactions and concomitant pathology.

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, pain, migraine, antidepressants, anticonvulsants, cannabinoids.

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

Первова Олександра Олександрівна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-9206-7389

Попко Єлизавета Андріївна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-1537-940X

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

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

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

Pervova Olesksandra O. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-9206-7389

Popko Elizaveta A. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-1537-940X

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

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

Address for correspondence:

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

Надійшла до редакції/Received: 23.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 10.11.2022

Шановні колеги!

Редакція журналу «Український медичний часопис» інформує вас про можливість оформлення редакційної передплати на 2023 р. Ми подбаємо про те, аби кожна сторінка журналу містила для вас корисну науково-практичну інформацію.

Ціни на передплату у 2023 р., грн

	Друкована версія	Електронна версія
2 міс	82,00	57,00
4 міс	160,00	112,00
6 міс	242,00	169,00
8 міс	315,00	220,00
10 міс	390,00	273,00
12 міс	462,00	323,00

Передплатуйте та будьте в курсі усього нового!

Друкована версія — доставка Укрпоштою (за рахунок ТОВ «МОРІОН»).

Електронна версія — на вказану вами електронну адресу.

Додаткова інформація:

Тел.: (044) 585-97-10; +38 (050) 966-82-39
Valeria.Skovorodko@morion.ua

Реквізити для оплати:

ТОВ «МОРІОН»
02072, Київ, просп. М. Бажана, 10А
IBAN UA 533510050000026008513757700
Банк «Укрсиббанк»
МФО 351005
ЄДРПОУ 30116425
ІПН 301164226589

1. При оплаті в полі «Вид послуг» вкажіть «Річна передплата на журнал **«Український медичний часопис–2023»**»

2. Надішліть квитанцію про оплату: Валерія Валеріївна Сковородько
Valeria.Skovorodko@morion.ua

3. Повідомте **ПІБ** отримувача, **повну поштову адресу** (у разі передплати друкованої версії) або **електронну адресу** (для отримання електронної версії).



Фармакотерапія вертиго: сучасні дані доказової медицини

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Вертиго супроводжує перебіг різноманітних захворювань. Поширеними формами периферичного вертиго є доброякісне пароксизмальне позиційне вертиго та хвороба Мен'єра. Перебіг доброякісного пароксизмального позиційного вертиго характеризується виникненням нападів системного запаморочення, появою ністагму, розвитком вегетативних реакцій у вигляді нудоти та блювання. Хворобі Мен'єра притаманне вертиго з одночасним порушенням слуху, шумом у вухах. Симптоматична медикаментозна терапія вертиго базується на призначенні антигістамінних засобів, бензодіазепінів, антагоністів кальцієвих каналів, діуретиків, кортикостероїдів, антипсихотиків. Продемонстрована недоцільність застосування бетагістину в лікуванні вертиго. Описані властивості цинаризину та дименгідринату: цинаризин нормалізує стан периферичного вестибулярного аналізатора, блокує потенціалзалежні кальцієві канали, протидіє звуженню церебральних судин та знижує в'язкість крові у кровоносній системі внутрішнього вуха; дименгідринат посилює дію цинаризину та забезпечує додаткову антихолінергічну та антиблювотну дію. Встановлено, що застосування фіксованої комбінації цинаризин/дименгідринат сприяє повному нівелюванню вертиго у 24,7% хворих, майже остаточному зникненню запаморочення — у 69,9% пацієнтів. Продемонстровані ефективність та безпека фіксованої комбінації цинаризин/дименгідринат у терапії центрального та периферичного вертиго.

Ключові слова: вертиго, фіксована комбінація, цинаризин, дименгідринат.

Запаморочення, або вертиго, являє собою одну з поширених скарг, з якою пацієнти молодого, похилого та старечого віку відвідують лікарів. Згідно зі статистичними даними щорічно 5,6 млн американців звертаються за медичною допомогою з приводу запаморочення, згодом у 17–42% обстежених діагностують доброякісне пароксизмальне позиційне вертиго (ДППВ) [1]. ДППВ являє собою механічне ураження внутрішнього вуха, зумовлене переміщенням вільно плаваючих уламків кристалів карбонату кальцію всередині напівкругних каналів та подразненням ними волоскових клітин, що сприяє появі ілюзії руху [1, 2]. Іншою поширеною причиною вертиго є хвороба Мен'єра, при якій змінюється тиск ендолімфи лабіринту, порушується робота внутрішнього вуха і виникають запаморочення, сенсоневральна приглухуватість, шум у вухах [3].

Етіологія та фактори ризику

Сучасна дефініція вертиго підкреслює ілюзорність відчуття обертання предметів у будь-якій площині та/або тіла у просторі. Залежно від причин, що спровокували появу запаморочення (таблиця), розрізняють периферичне вертиго, виникнення якого пов'язане з ураженням периферичного відділу вестибулярного аналізатора (напівкругних каналів та лабіринту та вестибулярного нерва), та центральне вертиго, зумовлене залученням у патологічний процес структур головного мозку (стовбур, мозочок) [1].

Таблиця Поширені причини вертиго [2]

Периферичні	Центральні
ДППВ	Вестибулярна мігрень
Вестибулярний нейроніт	Ішемія головного мозку
Хвороба Мен'єра	Інфаркт або крововилив у головний мозок
Струс лабіринту	Травма голови
Середній отит	

ДППВ-асоційоване вертиго пояснюють спонтанною дегенерацією мембрани перетинчастого мішечка лабіринту, в якому зазвичай локалізуються отоліти. Виникнення запаморочення зумовлюють зниження артеріального тиску, порушення циркуляції крові при кардіоміопатії, ішемічній хворобі серця, аритміях, неврологічній патології та тривожних розладах [4]. Вертиго може супроводжувати прийом протисудомних та седативних препаратів, антидепресантів та транквілізаторів, ускладнювати перебіг анемії, гіпоглікемії, дегідратації, отруєння чадним газом, переїдання [4]. Факторами ризику розвитку запаморочення визнані похилий/старечий вік, жіноча стать, обтяжений сімейний анамнез [5].

Клінічні прояви

ДППВ вважають одним із найчастіших видів периферичного запаморочення, частка якого становить майже 90% усіх випадків позиційного вертиго. Типовий перебіг ДППВ характеризується виникненням нападів системного запаморочення при зміні положення голови та/або тіла, тривалість яких не перевищує 1 хв, появою вертикально-ротаторного або горизонтального ністагму та розвитком вегетативних реакцій у вигляді нудоти та блювання. Хворобі Мен'єра притаманні порушення слуху, шум у вухах за умов відсутності вогнищевої неврологічної симптоматики.

Доброякісний характер вертиго при ДППВ зумовлений високою вірогідністю спонтанної регресії, тривалість якої у 30–50% випадках не перевищує 1 міс; у частини хворих перебіг захворювання набуває безперервно рецидивуючого перебігу [6]. Вірогідність рецидиву запаморочення при ДППВ зростає з віком (відносний ризик (ВР) 4,17; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,13–6,21; $p=0,0001$), при наявності супутньої тривоги (ВР 9,58; 95% ДІ 6,32–14,52; $p=0,0001$), остеопенії (ВР 4,40; 95% ДІ 2,17–8,96; $p=0,0001$), ДППВ в анамнезі (ВР 1,79; 95% ДІ 1,06–3,04; $p=0,03$) [7]. Коморбідна артеріальна гіпертензія (ВР 2,61; 95% ДІ 1,22–5,59; $p=0,01$), цукровий діабет (ВР 2,62; 95% ДІ 1,25–5,48; $p=0,01$), гіперліпідемія (ВР 1,60; 95% ДІ 1,23–2,09; $p=0,0006$) асоційовані зі зростанням ризику рецидиву ДППВ [8].

Діагностика та диференційний діагноз

Діагностика периферичного вертиго ґрунтується на даних клінічного обстеження. При ДППВ діагноз підтверджується виникненням запаморочення, типового ністагму під час провокаційних тестів Вебера та Рінне, маневру Дікса — Холлпайка [1]. Позитивні результати тесту Фукуди та проби Хальмаги свідчать на користь хвороби Мен'єра [3]. Додатково оцінюють психоневрологічний статус та наявність патологічних рефлексів, гостроту зору та слуху, стан барабанної перетинки. Діючі настанови не рекомендують рутинно застосовувати інструментальні методи дослідження (магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію) для верифікації вертиго [1, 3].

Значну роль у діагностичному процесі відводять детальному збору анамнезу хвороби, виявленню факторів ризику порушення мозкового кровообігу (наявності серцево-судинних захворювань, коморбідної неврологічної патології), визначенню вірогідності ятрогенного або наркотикасоційованого вертиго [1, 3].

Диференційну діагностику проводять з урахуванням тривалості епізоду запаморочення, наявності додаткових клінічних ознак відповідно до наведеного алгоритму (рис. 1).

Зазвичай рецидив короткотривалого вертиго свідчить на користь ДППВ, тоді як тривале запаморочення характерне для хвороби Мен'єра [2]. Єдиний епізод багатогодинного вертиго вказує на мігрень або транзиторну ішемічну атаку; лабіринтит та вестибулярний нейроніт асоційовані із запамороченням, яке триває протягом

декількох днів [2]. Вертиго на тлі вертебробазиллярного інсульту, ураження стовбура головного мозку супроводжується появою диплопії, дизартрії, дисфагії, слабкості, оніміння. Виникнення запаморочення разом із глухотою, шумом у вухах свідчить на користь хвороби Мен'єра, тоді як головний біль і світлобоязнь притаманні мігренозному вертиго [3].

Лікування

Обсяг допомоги хворим із вертиго залежить від природи запаморочення. Діюча настанова щодо асоційованого із хворобою Мен'єра запаморочення (2020) передбачає негайне призначення фармакотерапії [3], тоді як першочергові заходи при ДППВ — проведення репозиційних маневрів з метою переміщення блукаючих отолітів назад у перетинчастий мішечок лабіринту (ААО-HNSF, 2017) [1]. Враховуючи високу ймовірність спонтанного розрешення вертиго, експерти ААО-HNSF наполягають на 1-місячному спостереженні хворих на ДППВ [1]. Цю думку поділяють не всі спеціалісти, оскільки ДППВ може призвести до інвалідності через втрату рівноваги, падіння, значного обмеження повсякденної діяльності та зниження якості життя [2, 9]. Цих ускладнень можна уникнути за умов адекватного контролю перебігу захворювання.

Симптоматична медикаментозна терапія вертиго базується на застосуванні вестибулярних супресантів: антигістамінних засобів, що здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр (бетагістин, дименгідринат), бензодіазепінів [1–3], а також антагоністів кальцієвих каналів (АКК) (цинаризин), діуретиків, кортикостероїдів,

Рисунок 1 Алгоритм обстеження пацієнтів з вертиго [2]

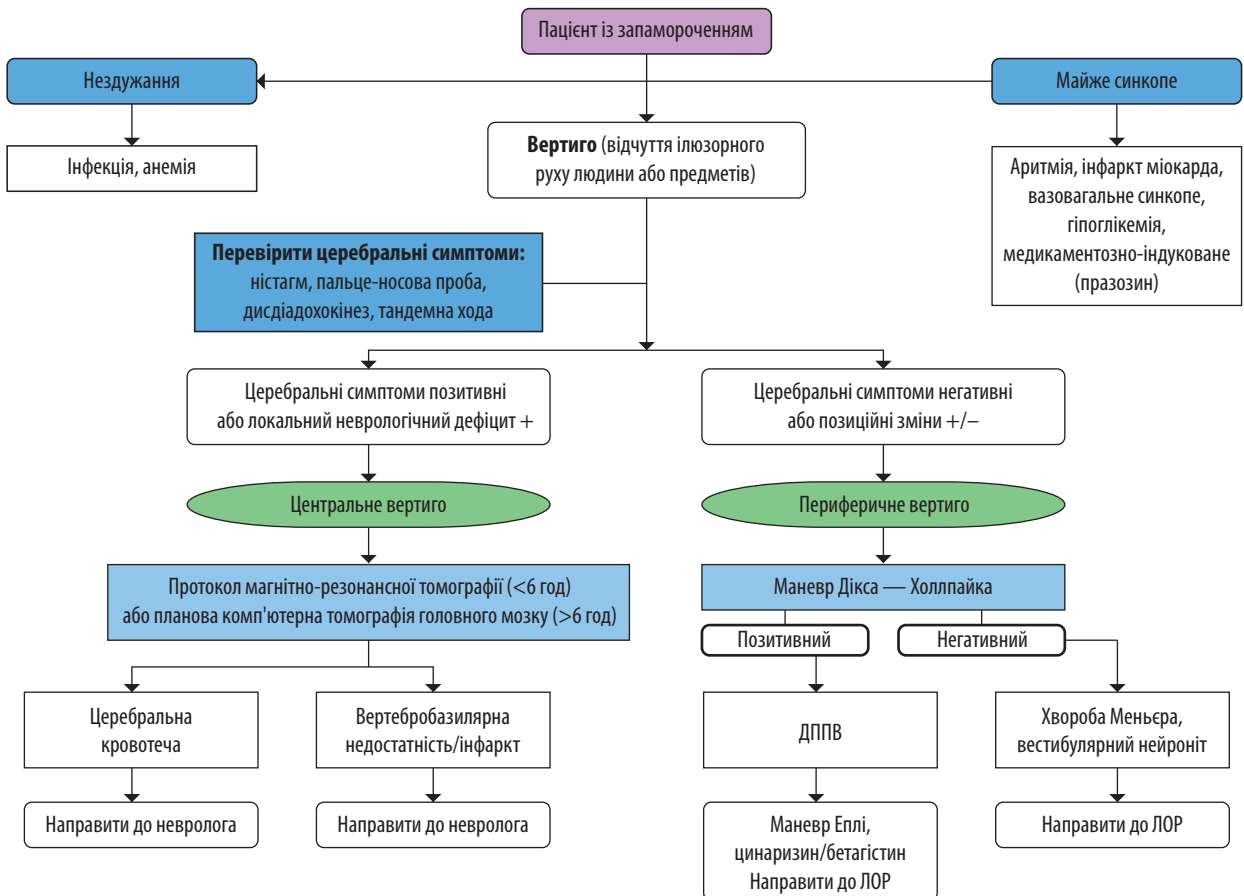
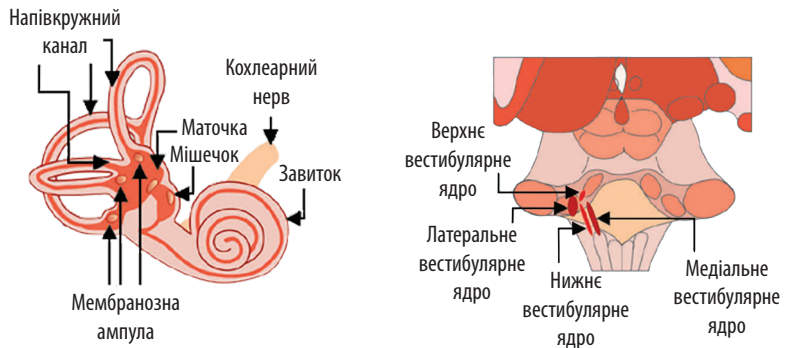


Рисунок 2 Механізм дії ФК цинаризин/дименгідрилат [16]

Призначення фіксованої комбінації: подвійний механізм дії цинаризину та дименгідрилату



Ліки	Лабіринт	Вестибулярні ядра
Цинаризин	+++	+
Дименгідрилат	-	+++

Цинаризин
Властивості АКК
Впливає на лабіринт
Поліпшує церебральну циркуляцію

Дименгідрилат
Антихолінергічні та антигістамінні властивості
Центральний механізм дії
Протидія появи вертиго: регуляторний вплив на вестибулярні ядра
Протиблювотний ефект: впливає на вегетативні центри у головному мозку

антипсихотиків [2–3, 15–16]. Вважається, що вестибулярні супресанти здатні зменшувати вираженість вертиго, АКК — інгібувати патологічні процеси, які зумовлюють його виникнення, але не всі ці препарати викликають однакову результативність.

Неефективність бетагістину

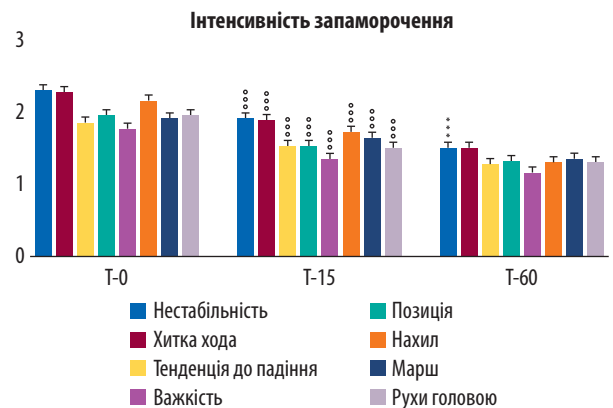
Незважаючи на активне застосування бетагістину в лікуванні периферичного вертиго [1, 3], декілька метааналізів констатували неефективність цього блокатора H₁-рецепторів [10–12]. Аналіз 25 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1248) свідчить, що бетагістин (48 мг/добу або 144 мг/добу) не здатний зменшити вираженість вертиго при хворобі Меньєра порівняно з плацебо [11]. Автори іншого метааналізу констатують нестачу даних доказової медицини, за допомогою яких можна довести вірогідний вплив бетагістину на стан пацієнтів із хворобою Меньєра [12]. Експерти Кокранівської бібліотеки не змогли продемонструвати результативність бетагістину при вестибулярному вертиго та ДППВ [13].

Альтернативне лікування: фіксована комбінація цинаризин/дименгідрилат

Нещодавно представлені доказові дані, що розкривають доцільність лікування вертиго за допомогою фіксованої комбінації (ФК) цинаризин/дименгідрилат у зв'язку з її ефективністю та безпекою [14, 15]. Результативність цієї ФК зумовлена поєднанням властивостей кожного засобу. Цинаризин сприятливо впливає на периферичний вестибулярний аналізатор [15], блокує потенціалзалежні кальцієві канали, регулює аферентну вестибулярну передачу волоскових клітин, протидіє звуженню церебральних судин та знижує в'язкість крові у кровоносній системі внутрішнього вуха (рис. 2) [16]. Поєднання цинаризину з блокатором H₁-рецепторів дименгідрилатом посилює дію АКК та надає ФК додаткові антихолінергічні та протиблювотні властивості [15].

Нещодавно опубліковано декілька знакових робіт щодо ефективності ФК цинаризин/дименгідрилат у лікуванні вертиго [17, 18]. У відкритому проспективному дослідженні пацієнтам із вертиго (n=120) призначали ФК цинаризин (20 мг)/дименгідрилат (40 мг) 3 рази на добу протягом 60 діб [17]. Стан хворих оцінювали перед початком дослідження, на 15-ту та 60-ту добу лікування. Незалежно від типу вертиго ФК вірогідно (p<0,001) зменшувала вираженість центрального та/або периферичного запаморочення у 75% хворих; вірогідний вплив цинаризину/дименгідрилату констатували вже на 15-ту добу лікування з наступним підвищенням ефективності комбінованого препарату на 60-ту добу лікування (рис. 3) [17].

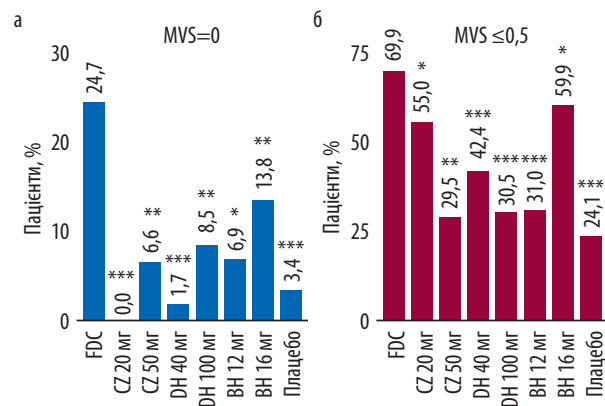
Рисунок 3 Інтенсивність запаморочення та супутніх симптомів на тлі прийому ФК цинаризин/дименгідрилат [17]



Переконливі дані представив метааналіз подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, в якому ефективність 4-тижневої терапії ФК цинаризину (20 мг) та дименгідрилату (40 мг) порівнювали з результативністю монотерапії цинаризином (20 мг, 40 мг), дименгідрилатом

том (40 мг, 100 мг), бетагістином димезилатом (12 мг), бетагістином дигідрохлоридом (16 мг) та плацебо [18]. В якості первинної кінцевої точки використовували валідоване середнє значення інтенсивності запаморочення (mean vertigo score — MVS) з оцінкою 12 характеристик вертиго, яку надавали самі пацієнти (n=779). Найбільш значне зниження MVS в динаміці лікування зафіксовано при застосуванні цинаризину/дименгідринату (-1,10) порівняно з будь-якою групою порівняння (рис. 4). Розрахунок середньоквадратичного середнього свідчив на користь ФК порівняно з монотерапією 20 мг цинаризину (0,16; 95% ДІ 0,03–0,30, p=0,017) та 12 мг бетагістину димезилату (0,60; 95% ДІ 0,42–0,78; p<0,001). Через 4 тиж лікування у 24,7% пацієнтів, які отримували цинаризин/дименгідринат, не виявлено патологічних симптомів (MVS=0), цей показник був вірогідно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Майже усі (97,9%) пацієнти, які отримували цинаризин/дименгідринат, оцінили переносимість ФК як «хорошу» або «дуже хорошу». Результати наведеного метааналізу доводять високу ефективність та безпеку ФК цинаризин/дименгідринат у нівелюванні центрального та/або периферичного вестибулярного вертиго порівняно з поточними стандартними методами лікування [18].

Рисунок 4 Ефективність 4-тижневого лікування вертиго за допомогою різноманітних засобів [18]



A — частка пацієнтів, яка не мала ознак вертиго через 4 тиж лікування (MVS=0).
 B — частка пацієнтів із вертиго незначної інтенсивності (MVS ≤ 0,5).

FDC — ФК 20 мг цинаризину/40 мг дименгідринату (n=299), CZ 20 мг — цинаризин 20 мг (n=60), CZ 50 мг — цинаризин 50 мг (n=61), DH 40 мг — дименгідринат 40 мг (n=59), DH 100 мг — дименгідринат 100 мг (n=59), BH 12 мг — бетагістину димезилат, 12 мг (n=29), BH 16 мг — бетагістину дигідрохлорид, 16 мг (n=152), плацебо (n=58). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 порівняно з ФК.

Вертиго означає Арлеверт®

Наведені дані доказової медицини свідчать, що оптимальним вибором для симптоматичного лікування центрального та периферичного вертиго є призначення ФК цинаризин/дименгідринат [17–18]. На вітчизняному ринку зазначену комбінацію представляє фармакологічна компанія «Berlin-Chemie» під торговою назвою Арлеверт®. Цинаризин (20 мг) та дименгідринат (40 мг), які містяться в кожній таблетці Арлеверт®, сприятливо впливають на периферичний (вушний лабіринт) та центральний (ядра вестибулярного нерва) відділи вестибулярного аналізатора, завдяки чому протидіють виникненню запаморочення, поліпшують мозковий кровообіг та забезпечують помірну протиблювотну дію. Застосування ФК цинаризин/дименгідринат

(Арлеверт®) сприяє повному нівелюванню вертиго різного генезу у 24,7% та майже остаточному зникненню запаморочення — у 69,9% пацієнтів. Схема лікування вертиго, ефективність та безпека якої доведені даними доказової медицини, ґрунтується на призначенні 1 таблетки Арлеверт® 3 рази на добу протягом 4 тиж; за необхідності тривалість терапії може бути продовжена.

□

Список використаної літератури

- Bhattacharyya N., Gubbels S., Schwartz S. et al. (2017) Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 156(3_suppl): S1–S47. doi: 10.1177/0194599816689667.
- Abraham S. (2020) Primary evaluation and acute management of vertigo. *Curr. Med. Issues*, 18: 217–221.
- Basura G., Adams M., Monfared A. et al. (2020) Clinical Practice Guideline: Ménière’s Disease Executive Summary. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 162(4): 415–434. doi: 10.1177/0194599820909439.
- www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dizziness/symptoms-causes/syc-20371787.
- Honaker J. (2021) Diagnostic vestibular pocket guide: evaluation of dizziness, vertigo, and imbalance. San Diego, CA: Plural Publishing.
- Cole S., Honaker J. (2022) Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleve Clin. J. Med.*, 1; 89(11): 653–662. doi: 10.3949/ccjm.89a.21057.
- Ke Y., Ma X., Jing Y. et al. (2022) Risk factors for residual dizziness in patients with benign paroxysmal positional vertigo after successful repositioning: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 279(7): 3237–3256. doi: 10.1007/s00405-022-07288-9.
- Chen J., Zhang S., Cui K. et al. (2021) Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.*, 268(11): 4117–4127. doi: 10.1007/s00415-020-10175-0.
- Alhakami B. (2022) Assessment of Saudi Physicians and Physical Therapists’ Adherence to the Updated Clinical Practice Guideline for Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Cross-Sectional Study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* doi: 10.1055/s-0042-1742775.
- Van Esch B., van der Zaag-Loonen H., Buntjens T. et al. (2022) Interventions for Ménière’s disease: an umbrella systematic review. *BMJ Evid. Based Med.*, 27(4): 235–245. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111410.
- Van Esch B., van der Zaag-Loonen H., Buntjens T. et al. (2022) Betahistine in Ménière’s Disease or Syndrome: A Systematic Review. *Audiol Neurootol.*, 27(1): 1–33. doi: 10.1159/000515821.
- Devantier L., Hougaard D., Händel M. et al. (2020) Using betahistine in the treatment of patients with Ménière’s disease: a meta-analysis with the current randomized-controlled evidence. *Acta Otolaryngol.*, 140(10): 845–853. doi: 10.1080/00016489.2020.1777326.
- Murdin L., Hussain K., Schilder A. (2016) Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016(6): CD010696. doi: 10.1002/14651858.CD010696.pub2.
- Togha M., Martami F., Abdollahi M. et al. (2020) Cinnarizine as an alternative recommendation for migraine prophylaxis: a narrative review. *Expert. Rev. Neurother.*, 20(9): 943–951. doi: 10.1080/14737175.2020.1787834.
- Cinnarizine/dimenhydrinate for vertigo. *Aust. Prescr.*, 2021, 44(2): 62–63. doi: 10.18773/austprescr.2021.009.
- Kirtane M., Bhandari A., Narang P. et al. (2019) Cinnarizine: A Contemporary Review. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 71(Suppl. 2): 1060–1068. doi: 10.1007/s12070-017-1120-7.
- Plescia F., Salvago P., Dispenza F. et al. (2021) Efficacy and Pharmacological Appropriateness of Cinnarizine and Dimenhydrinate in the Treatment of Vertigo and Related Symptoms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(9): 4787. doi: 10.3390/ijerph18094787.
- Scholtz A., Waldfahrer F., Hampel R. et al. (2022) Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg in the Treatment of Patients with Vestibular Vertigo: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Double-Blind, Controlled Clinical Trials. *Clin. Drug Investig.*, 42(9): 705–720. doi: 10.1007/s40261-022-01184-0.

Pharmacotherapy of vertigo: modern data of evidence-based medicine

T.L. Mozhyna

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Vertigo accompanies the course of various diseases; common forms of peripheral vertigo are benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. The course of benign paroxysmal positional vertigo is characterized by attacks of systemic dizziness, the appearance of nystagmus, and the development of autonomic reactions in the form of nausea and vomiting. Meniere's disease is characterized by vertigo with simultaneous hearing impairment, tinnitus. Symptomatic drug therapy of vertigo is based on the appointment of antihistamines, benzodiazepines, calcium channel antagonists, diuretics, corticosteroids, and antipsychotics. The impracticali-

ty of using betahistine in the treatment of vertigo has been demonstrated. The properties of cinnarizine and dimenhydrinate are described: cinnarizine normalizes the state of the peripheral vestibular analyzer, blocks potential-dependent calcium channels, counteracts the narrowing of cerebral vessels and reduces the viscosity of blood in the circulatory system of the inner ear; dimenhydrinate enhances the effect of cinnarizine and provides additional anticholinergic and antiemetic effects. It was established that the use of a fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate contributes to the complete elimination of vertigo in 24.7%, and the almost residual disappearance of vertigo in 69.9% of patients. The efficacy and safety of a fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate in the treatment of central and peripheral vertigo has been proven.

Key words: vertigo, fixed combination, cinnarizine, dimenhydrinate.

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:

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

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:

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

Надійшла до редакції/Received: 19.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.12.2022

Щодо деяких патогенетичних механізмів ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури)

І.С. Зозуля¹, А.О. Волосовець¹, Б.Л. Пархоменко²

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

²Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна

Анотація. В огляді літератури показано, що ішемічний інсульт в осіб молодого віку становить 5–10% серед усіх вікових груп. Патогенетичні механізми цих інсультів недостатньо вивчені. Серед різних факторів ризику найбільш важливе місце займають артеріальна гіпертензія, аномалії розвитку судин, генетично зумовлені фактори — при патології нирок, серця (порушення ритму і провідності, відкрите овальне вікно). Наприклад, щорічний приріст ішемічного інсульту в осіб молодого віку відмічається за рахунок дисекції екстракраніальних артерій (на 2,4 раза в розрахунку на 100 тис. населення). Важливу роль відіграють антифосфоліпідний синдром, кардіальна емболія в результаті тромботичних уражень клапанів серця, гострий інфаркт міокарда, вади міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки, васкуліти, зумовлені різними інфекційними захворюваннями, хвороба мойя-мойя, мітохондріальні енцефалопатії, гіпергомоцистеїнемія, вроджена патологія магістральних артерій голови і шиї (подовження, перегин, петлеутворення). Таким чином, визначено багатofакторність розвитку інсульту (як ішемічного, так і геморагічного) в осіб молодого віку. Висвітлено питання диференційної діагностики за допомогою використання інструментальних і лабораторних досліджень.

Ключові слова: ішемічний інсульт, особи молодого віку.

Частота ішемічного інсульту (ІІ) у молодому віці (до 45 років) серед інсультів усіх вікових груп становить 5–10%. Актуальність і складність проблеми ІІ у молодих людей зумовлена недостатнім вивченням питання, складністю медичних і діагностичних аспектів, відмінністю інсультів від таких у старших вікових групах і зміною їх структури порівняно з середнім та старшим віком [1, 2].

Сьогодні відомі такі фактори ризику інсульту в молодому віці: артеріальна гіпертензія, генетично зумовлені аномалії розвитку судин, патологія нирок і надниркових залоз, захворювання серця (аритмії, відкрите овальне вікно) та ін. [3, 4].

За даними деяких авторів, відзначається щорічний приріст частоти інсультів у молодому віці за рахунок дисекції екстракраніальних артерій у середньому на 2,4 з розрахунку на 100 тис. населення [5, 6].

Дисекція — спонтанне розшарування з крововиливом у стінку церебральних артерій (інтрамуральний крововилив) [7].

Дисекція являє собою розшарування артеріальної стінки в результаті проникнення в неї крові з артеріального русла через розрив інтими екстра- або інтракраніальних артерій. Цей крововилив пролабує в просвіт артерії і призводить до її стенозу, а інколи й оклюзії. Останнє зумовлює погіршення мозкового кровообігу. Розшарування в бік зовнішньої оболонки судинної стінки (адвентиції) викликає аневризмічне розширення артерії, яке може викликати субарахноїдальний крововилив [8].

Дисекція може розвиватися як у каротидній, так і у вертебробазиллярній системі, і залучати як інтракраніальні, так і екстракраніальні системи. Ізольована інтракраніальна дисекція найчастіше локалізується в середній мозковій артерії, рідше — у задній. Інколи відмічають поєднання дисекції в каротидній і вертебробазиллярній системах.

Основна причина дисекції — дисплазія артеріальної стінки. Провокуючими факторами можуть бути різкі рухи голови, травма голови або шиї. До провокуючих факторів відносять вживання алкоголю, наркотиків, застосування контрацептивів, розвиток інфекцій [9].

Дисекція може призводити до ІІ, транзиторної ішемічної атаки або субарахноїдального крововиливу. Це залежить від темпів формування дисекції і ступеня формування стенозу [10].

Клінічно дисекція характеризується у 80% поєднанням симптомів інсульту (неврологічні ураження) і головним, шийним болем, що виникає на боці ураження. Біль передують вогнищевим неврологічним симптомам за декілька годин або днів і зумовлений подразненням чутливих рецепторів артерій гематомою, що в них розвивається. Перебіг ІІ при дисекції здебільшого доброякісний, летальний наслідок відмічають рідко, в основному при обширному інфаркті головного мозку, при поширенні дисекції на середню мозкову артерію, передню мозкову артерію або при обширних інфарктах стовбура головного мозку.

У діагностиці дисекцій основну роль відіграють церебральна ангіографія, комп'ютерно-томографічна ангіографія. Результати ангіографії залежать від строків проведення дослідження, оскільки дисекція має динамічний перебіг, включаючи формування гематоми, а потім її організацію з частковим або повним відновленням кровопостачання. Типовою ангіографічною ознакою дисекції в гострий період є протяжний нерівномірний стеноз артерії. Інколи реєструється подвійний просвіт судин. Магнітно-резонансна томографія діагностує гематому в стінці артерії, збільшення діаметра артерії [7].

Диференційний діагноз дисекції проводять з внутрішньосудинним тромбозом.

Антифосфоліпідний синдром — аутоімунне запальне захворювання, основними клінічними проявами

якого є артеріальні і венозні тромбози різної локалізації. Вони виникають у вагітних і швидше за все пов'язані з тромбозом артерій плаценти. Імунологічним маркером є антифосфоліпідні антитіла. При цьому можливі ураження печінки, клапанів серця, хронічні виразки на ногах. Виникають зміни в різних ділянках коагуляційного каскаду, виражений взаємозв'язок з ендотелієм, тромбоцитами, моноцитами [4].

Виділяють первинний антифосфоліпідний синдром, який не поєднується з будь-якими аутоімунними захворюваннями, і вторинний — розвивається при системному червоному вовчаку.

Ішемічні порушення мозкового кровообігу при первинному антифосфоліпідному синдромі проявляються інсультами і транзиторними ішемічними атаками. Вони мають ряд особливостей: частіше виникають у жінок, уражають частіше інтрацеребральні артерії, відмічають порівняно задовільний неврологічний регрес симптомів, можливість рецидивів за відсутності вторинної профілактики непрямыми антикоагулянтами й ацетилсаліциловою кислотою. Кардіогенні емболії виникають значно рідше.

Іншими проявами антифосфоліпідного синдрому є повторні інсульти, деменція, ураження клапанів серця і нирок. Профілактика порушень мозкового кровообігу при антифосфоліпідному синдромі включає постійне застосування непрямих антикоагулянтів та антиагрегантів.

Третю групу причин II у осіб молодого віку становлять **кардіогенні емболії** в результаті тромботичних уражень клапанів серця (при вроджених і набутих вадах серця, ендокардиті, протезуванні клапанів на фоні недостатньої антикоагулянтної терапії), пристінкових тромбів у камерах серця при аритміях, аневризмі передсердної перегородки, дилатаційній кардіоміопатії, гострому інфаркті міокарда, вадах міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки з наявністю пароксизмальних емболій. У клінічній картині при кардіоеMBOLІЧНОМУ II характерний гострий розвиток вогнищевої неврологічної симптоматики, як правило під час активного життя хворого, наявність геморагічного компонента в ділянці інфаркту [5, 6, 11].

II після субарахноїдального крововиливу внаслідок дисекції зумовлений вазоспазмом. Вазоспазм розвивається у 65% пацієнтів з розривом артеріальної аневризми. Основним засобом профілактики і лікування ангіоспазму є німодипін.

Нечастою причиною II у молодих людей є **напад мігрені**, яка затягнулася на фоні аури, як правило, в басейні задньої мозкової артерії.

Причиною II у молодих людей можуть бути **васкуліти**, зумовлені різними інфекційними захворюваннями: сифіліс, туберкульоз, герпетична інфекція, вітряна віспа, нейробореліоз, коронавірус, захворювання крові. У діагностиці найбільше значення мають серологічні дослідження, включаючи ДНК вірусного збудника за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, та ангіографія.

Васкуліт інтракраніальних артерій може призводити до дисекції, що в цьому випадку стає безпосередньою причиною інфаркту головного мозку [9].

Нерідко причиною II у молодому віці може бути хвороба мойя-мойя — хронічна незапальна оклюзивна інтракраніальна васкулопатія невиявленої етіології [12]. Вона характеризується поступовим збільшенням вираженості

двобічної оклюзії внутрішньої сонної артерії (ВСА). У результаті цього розвивається багато колатеральних судин на основі головного мозку, а також на його поверхні. Стінки цих судин тонкі, що може стати причиною крововиливів. У 7% випадків захворювання має генетичний характер. Хвороба мойя-мойя може бути причиною як ішемічного, так і геморагічного інсульту, II часто рецидивують. Інфаркти головного мозку найчастіше локалізуються в місцях суміжного кровопостачання. Інколи II розвиваються на фоні системного зниження артеріального тиску в умовах стенозування або тромбозу ВСА.

У діагностиці хвороби мойя-мойя головну роль відіграє церебральна ангіографія. Критерії: стеноз ВСА в ділянці біфуркації з поширенням на передню мозкову артерію і середню мозкову артерію.

Причиною II у молодих осіб можуть бути **мітохондріальні енцефалопатії** з лактатацидозом та інсультоподібними епізодами [13]. Патологія належить до мітохондріальних захворювань, які характеризуються порушенням енергопродукції дихальної системи мітохондрій. Причинами є різноманітні мутації мітохондріальної ДНК. При цих захворюваннях у першу чергу уражуються головний мозок і м'язи, захворювання має проградієнтний характер. Основною рисою інсультоподібних епізодів є «задня» локалізація зон ураження головного мозку — тім'яно-скронево-потиличні ділянки, частіше зліва. У клініці відмічають геміанопсію, сенсорну афазію, акалькулію, аграфію, атаксію, оптико-середовищні порушення, порушення свідомості. В основі захворювання лежить порушення окисного фосфорилування в головному мозку, що призводить до вазогенного набряку, ішемії мозку, мітохондріальної ангіопатії в артеріях мозку невеликого калібру [4, 14].

У клінічній картині можуть відмічатися й інші неврологічні симптоми, такі як когнітивні порушення різного ступеня, епілептичні напади, мігреноподібний головний біль, нейросенсорна глухота, м'язова втомлюваність, гіпотрофія м'язів, «міопатичні» риси обличчя. Можуть виникати ураження серця, легень, ендокринної системи.

При диференційній діагностиці слід враховувати наявність кардіальної патології (кардіоміопатія, порушення провідникової системи, пролапс мітрального клапана, аневризми міжпередсердної перегородки), які самі можуть стати причиною II у людей молодого віку. У таких випадках важлива комплексна оцінка клінічних і лабораторних даних (аналіз крові, ліквору на наявність лактатацидозу, біопсія м'язів) [3].

У випадку мітохондріальної хвороби призначають препарати, що покращують енергетичний метаболізм клітин, шляхом призначення коензиму Q, препаратів бурштинової кислоти, вітамінів K і K₂, ніотинової кислоти, L-каротину, антиоксидантів. Необхідно уникати застосування препаратів, які пригнічують функцію мітохондрій (барбітурати, вальпроати, кортикостероїди, статини) [13].

Рідкісною причиною II у людей молодого віку може стати церебральна **аутосомно-домінантна артеріопатія** з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією. Захворювання зумовлено мутацією гена *NOTCH3* на 19-й хромосомі [14, 15], який відповідає за порушення структури і функції гладком'язових клітин артерій, що призводить до постійного підвищення тону судин, зниження можливості до вазодилатації, а це, у свою чергу, веде до ішемії, в основному в підкіркових ядрах та

білій речовині півкуль головного мозку (лейкоенцефалопатії, субкортикальні інфаркти).

Захворювання частіше проявляється у віці 40–50 років, але у віці 20–30 років у таких пацієнтів може розвиватися мігрень з аурую.

При нейровізуалізації діагностують лейкоареоз і субкортикальні інфаркти. Відмінністю від хвороби Бінсвангера є відсутність артеріальної гіпертензії, що викликає активацію в нервовій та імунній системі, призводить до їх функціонального виснаження.

Гіпергомоцистеїнемія посилює гемоліз еритроцитів. Слід враховувати негативну дію гомотеїнемії на тромбоцити й ендотелій. Доведено, що можливим методом лікування гіпергомоцистеїнемії є вживання вітамінів (В₆, В₁₂, фолієвої кислоти), нейропептиду карнозину. Карнозин ефективно захищає нейрони від ексайтотоксичності NMDA. Завдяки нейропротекторним властивостям він підвищує ефективність лікування нейродегенеративних захворювань [16].

Значну роль у розвитку ІІ в осіб молодого віку, у тому числі дітей, відіграють **вроджені патологічні звивистості** ВСА або вертебрально-базиллярного басейну. Вони можуть бути ізольовані або в поєднанні з іншими вадами серцево-судинної системи. Їх відмічають у 26% випадків від загальної частоти інсультів. Гемодинамічно значимі звивистості з «ефектом стенозування» також мають велике значення.

Гіпергомоцистеїнемія є одним із серйозних факторів ризику серцево-судинних, цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань, в яких основну роль відіграє оксидативний стрес. Термін «гіпергомоцистеїнемія» використовують при рівні гомотеїну >15 ммоль/л. Рівень 15–30 ммоль/л відповідає проміжному ступеню, а >100 — тяжкій формі гіпергомоцистеїнемії. Серед причин гіпергомоцистеїнемії — ниркова недостатність, недостатність вітамінів, дієта з надлишком метіоніну. Схильність до гіпергомоцистеїнемії мають курці, особи, які вживають надмірну кількість кави, алкоголю [16].

Гомотеїнемія провокує розвиток атеросклерозу, інфаркт міокарда, ІІ. Тяжка форма гіпергомоцистеїнемії призводить до судомних нападів, формування деменції, а також стимулює розвиток хвороби Альцгеймера. Гіпергомоцистеїнемія є тяжким фактором нейротоксичності, розвитку нейродегенеративного процесу. У 50–70% хворих відмічають вроджені вади магістральних судин голови і шиї (S-деформація, петлі, перегини). Майже у половині випадків вони є двосторонніми [17].

Гемодинамічно значущі звивистості знижують перфузію головного мозку і є причиною як гострої, так і хронічної ішемії мозку (транзиторні ішемічні атаки, інфаркти мозку) [18]. Патологічна звивистість, що не призводить до порушення мозкового кровообігу, як правило, асиметрична.

Показано, що в процесі росту дитини можливе повне відновлення кровообігу, «випрямлення» артерії. Існують дані про роль вродженої неповноцінності сполучної тканини і формування деформацій судин голови і шиї.

Ангіохірургічні корекції при вродженій патології судин голови і шиї показані у разі гемодинамічно значущих стенозів. Описано гетерогенний інсульт у дітей та підлітків. Зазначено, що етіологія може бути не виявлена у 25–65% дітей та підлітків та у 17–27% у дорослих [11].

За даними С.К. Євтушенка, виявляють такі основні типи порушення мозкового кровообігу у дітей та підлітків: початкові порушення мозкового кровообігу; транзиторні ішемічні атаки; малі інсульти (неврологічний дефіцит від 1-ї доби до 3 тиж), чистий «рухомий інсульт», чистий «сенсорний інсульт», атактичний, гіперкінетичний, псевдобульбарний, синдром дизартрії, афатичний; інсульт — геморагічний, ішемічний (емболічний), тромботичний, гемодинамічний, метаболічний, поєднаний; геморагічна трансформація [6, 11].

Говорячи про патогенетичні фактори, цей автор вказує на їх багатofакторність. Так, до геморагічного інсульту (внутрішньомозковий і субарахноїдальний) призводять артеріовенозні мальформації й аневризми, артеріальна гіпертензія, захворювання крові (анафілактична пурпура, коагулопатії, тромбоцитопатії, тромбоцитопенії). Гетерогенні ІІ: тромботичний виникає в результаті патології судин (гіпо-, аплазії, стенозування, патологічна звивистість, дисекція), системних і церебральних васкулітів, артеріопатій та артеріїтів; тромбозу судин і мозкових вен, вірусних ангіїтів. Емболічні інсульти частіше бувають результатом кардіогенної патології (фібриляція передсердь, бактеріальний ендокардит, аритмії, відкрите овальне вікно, аневризми міжпередсердної перегородки, слабкість синусного вузла, дилатаційна кардіоміопатія, синдром Вольфа — Паркінсона — Уайта тощо). Гемодинамічні інсульти у дітей і підлітків зумовлені вираженою кардіоміопатією, патологією серця в сукупності зі стенозом або звивистістю магістральних судин голови, сполучно-тканинними дисплазіями. Метаболічні інсульти розвиваються в результаті мітохондріальної енцефалопатії, гомотеїнурії, цукрового діабету, хвороби Менкеса, Фабрі тощо.

Усе вищезазначене підкреслює, що ангіоневрологія стає не тільки міждисциплінарною, але й залежною від віку проблематикою.

Таким чином, причини ІІ у пацієнтів молодого віку, в тому числі дітей і підлітків, гетерогенні, різноманітні і значно відрізняються від таких у пацієнтів похилого і старечого віку. Їх пояснення потребує комплексного клінічно-лабораторного й інструментального дослідження. У деяких випадках навіть після детального обстеження пацієнта причини інсульту у молодих людей залишаються невиявленими.

Список використаної літератури

1. Зозуля І.С., Зозуля А.І. (2014) Проблема цереброваскулярних захворювань в Україні та світі і її перспективи. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, вип. 23, кн. 1, с. 30–40.
2. Казанчян П.О., Валиков Е.А. (2005) Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий. Москва, МЭИ, 136 с.
3. Мардзвік В.М., Зозуля І.С. (2010) Відкрите овальне вікно як причина кардіо-емболічного ішемічного інсульту у осіб молодого віку: сучасний погляд на проблему. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ, вип. 19, кн. 1, с. 538–545.
4. Калашникова Л.А. (2005) Первичный антифосфолипидный синдром и нарушение мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 105(5): 11–16.
5. Євтушенко С.К., Євтушенко О.С., Перепечаенко Ю.М., Москаленко М.А. (2003) Инсульти у детей и их причины. Журнал неврологии и психиатрии, 8: 30–35.
6. Зозуля І.С., Боброва В.І. (2015) Инфаркты головного мозга в молодом возрасте: причины, особенности клинического течения. Неотложная клиническая помощь (сборник статей). Харьков, с. 326–329.

7. Калашникова Л.А. (2007) Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушение мозгового кровообращения. Аналог клинической и экспериментальной неврологии, 1(1): 41–49.
8. Поліщук М.Е., Зозуля І.С., Дибкалюк С.В., Поліщук Л.Л. (1996) Принципи діагностики і лікування спонтанних внутрішньомозкових кроволивів у осіб молодого та середнього віку. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, с. 529–530.
9. Насонов Е.Л., Баранов А.А. (1998) Современные представления об этиологии и патогенезе системных васкулитов. Клиническая медицина, 8: 4–9.
10. Калашникова Л.А. (2008) Ишемический инсульт в молодом возрасте. I Национальный конгресс «Кардионеврология». Москва, с. 94–97.
11. Евтушенко С.К. (2008) Гетерогенный ишемический инсульт у детей и подростков. I Национальный конгресс «Кардионеврология». Москва, с. 98–101.
12. Зозуля І.С., Стеценко Т.І. (2007) Вроджені вади розвитку головного мозку. Клінічні особливості перебігу у дітей. Український вісник психоневрології, том 15, вип. 1, с. 54–55.
13. Смирнова И.Н., Костенева Б.А., Кротенкова М.В., Суслина З.А. (2006) Инсультоподобное течение митохондриальной энцефалопатии (синдром MELSA). Атмосфера. Нервные болезни, 1: 43–48.
14. Чучин М.Ю. (2004) Ишемический инсульт в детском возрасте. Инсульт, 1: 27–37.
15. Зозуля І.С., Волосовець А.О. (2017) Взаємозв'язок генетичних та соціальних факторів ризику залежно від віку виникнення ішемічного інсульту. Врачебное дело, 8(145): 51–55.
16. Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. (2011) Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту. Київ, 166 с.
17. Лобов М.А., Тараканова Т.Ю., Щербакова Н.Е. (2006) Врожденные патологические извитости внутренних сонных артерий. Российский педиатрический журнал, 3: 50–54.
18. Поліщук М.Е., Зозуля І.С., Синицький С.І. (1995) Подовження і перегини каротид як причина цереброваскулярних ішемій. Пленум невропатологів, психіатрів і наркологів. Харків, с. 135–137.

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.

Пархоменко Богдан Леонідович — лікар-невропатолог, Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

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

On some pathogenetic mechanisms of ischemic stroke in young people (literature review)

I.S. Zozulya¹, A.O. Volosovets¹, B.L. Parkhomenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. A review of the literature shows that ischemic stroke in young people occurs in 5–10% of all age groups. The pathogenetic mechanisms of these strokes are poorly understood. Among the various risk factors, the most important are hypertension, vascular abnormalities, genetically determined factors — in pathology of the kidneys, heart (rhythm and conduction disturbances, open oval window). For example, the annual increase in ischemic strokes in young people is observed due to dissection of extracranial arteries (2.4 times per 100,000 population). An important role is played by antiphospholipid syndrome, cardiac embolism as a result of thrombotic lesions of the heart valves, acute myocardial infarction, defects of the interventricular or atrial septum, vasculitis caused by various infectious diseases, moya-moya disease, mitochondrial encephalopathies, hyperhomocysteinemia, congenital pathology of the main arteries of the head and neck (elongation, bending, looping). Thus, the multifactorial development of strokes in young people (both ischemic and hemorrhagic) was determined. Issues of differential diagnosis are covered, using instrumental and laboratory studies.

Key words: ischemic stroke, young people.

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.

Parkhomenko Bogdan L. — Neurologist, Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

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

Надійшла до редакції/Received: 27.05.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.07.2022

Сучасні уявлення про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. У статті опубліковані дані огляду літератури, який базується на результатах клінічних досліджень, що дозволяє цілісно відобразити сучасні уявлення вчених про взаємозв'язок кишкової мікробіоти з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: кишкова мікробіота, серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, атеросклероз.

Організм людини населяють трильйони бактерій, які в сукупності становлять інтерактивну екосистему, зміни та взаємодії всередині якої впливають на стан здоров'я людського організму. Велика частина мікробіоти, яка колонізує організм людини, локалізується в шлунково-кишковому тракті, зокрема в товстій кишці. Дисбаланс кишкової мікробіоти (КМ), відомий як дисбіоз кишечника, пов'язаний з багатьма станами, включаючи шлунково-кишкові розлади, бронхіальну астму, алергію, розлади центральної нервової системи, метаболічний синдром, рак, серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1]. Ключовим патофізіологічним механізмом розвитку ССЗ є атеросклероз. Сьогодні в літературі наявні дані про вплив КМ людини на атерогенез шляхом синтезу метаболітів, таких як триметиламін (ТМА), а також завдяки здатності бактеріальних компонентів, таких як ліпополісахариди (ЛПС), які знаходяться на зовнішній мембрані грамнегативних бактерій, проникати через кишковий бар'єр людини та потрапляти в системний кровотік, викликаючи за сприятливих умов розвиток хронічного системного запалення низького ступеня [2].

Огляд сучасних наукових даних щодо наявності взаємозв'язку між КМ та ССЗ є актуальною темою сьогодні, оскільки більш глибоке вивчення їх спільних ланок патогенезу може призвести до розробки нових профілактичних та терапевтичних заходів у хворих на ССЗ.

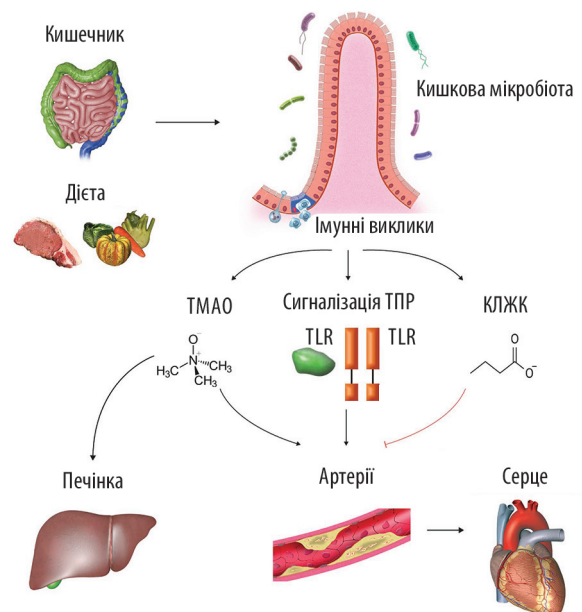
Фізіологія мікробної екосистеми кишечника людини

КМ людини налічує 1000–1500 видів мікроорганізмів, серед яких *Bacteroidetes* і *Firmicutes* становлять 90% від усіх мікробних видів, які знаходяться в кишечнику [3]. КМ людини є відносно стабільною протягом усього життя людини, однак варіабельність її складу може залежати від генетичних даних людини, регіону народження, віку, раннього застосування антибіотиків, а також кількох інших факторів, найважливішим з яких є харчові звички. КМ відіграє важливу функцію як у здорових, так і у хворих, оскільки бере участь у метаболізмі харчових поживних речовин і ксенобіотиків в організмі людини, підтримці фізіологічної та структурної цілісності слизової оболонки кишечника, метаболізмі жовчних солей, синтезі вітамінів, імунomodуляції та захисті від ентеропатогенів [2, 4].

Патофізіологічні особливості взаємозв'язку КМ та ІХС

Взаємозв'язок між КМ та серцево-судинною системою опосередковується дією метаболітів бактерій, таких як жовчні кислоти, копростанол, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) та триметиламін-N-оксид (ТМАО), які поглинаються кишечником та потрапляють у системний кровотік [2, 4] (рисунки).

Рисунок Патофізіологічні особливості взаємозв'язку КМ з розвитком атеросклерозу [2]



Згідно з даними N. Kazemian та співавторів (2020) [4] зміна складу та порушення функції КМ можуть призвести до зменшення частки вторинних жовчних кислот та, як наслідок, збільшення первинних жовчних кислот, активації фарнезоїдних X-рецепторів, зниження продукції жовчних кислот та підвищення рівня холестерину, що зумовлює розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС).

КМ також має здатність перетворювати холестерин, який всмоктується, на копростанол, відновлений стерол, який не всмоктується та виводиться з калом [4].



Сьогодні відомі тільки окремі штами, що знижують рівень холестерину, із родини *Eubacterium* (*E. coprostanoligenes*) і *Bacteroides* (*Bacteroides* sp. штаму D8) [5], але багато з них ще не виявлені. У дослідженні за участю людей [5] зазначалося про наявність зворотного зв'язку між рівнем холестерину в сироватці крові та співвідношенням копростанол/холестерин у калі, однак це питання залишається не до кінця вивченим, оскільки невідомо, які гени чи ферменти залучені у процес перетворення холестерину в копростанол у кишечнику.

КЛЖК — дуже важливі молекули, пов'язані з різними фізіологічними функціями людини. Загалом вони вважаються корисними метаболітами, пов'язаними з виробництвом енергії, регуляцією ліпідів, модуляцією імунної системи та кардіопротекторними ефектами, такими як запобігання ремоделюванню серця та судин та атеропротекторними властивостями. В окремих дослідженнях також зазначалося про зменшення кількості бактерій, які продукують КЛЖК, при дисбіозі кишечника у пацієнтів з гіпертензією у зв'язку з активацією G-білкового рецептора 41 (GPR41) [6].

Одним із метаболітів, який продукується КМ, та є ключовим регулятором сигнальних шляхів, безпосередньо залучених у розвиток атеросклерозу, є ТМАО, який виробляється печінкою з утвореного кишковими бактеріями ТМА [2].

Варто також зазначити про взаємозв'язок КМ з імунною системою людини, оскільки дисбіоз кишечника також призводить до змін в імунній системі, що викликає посилене запалення та атерогенез. Відомо, що Toll-подібні рецептори (ТПР) кишечника, які модулюються кишковими бактеріями, відіграють вирішальну роль у розвитку бактеріальної інфекції та активації вродженої імунної відповіді [7], при цьому в літературі також відмічаються дані про підвищену експресію ТПР1, ТПР2 і ТПР4 в атеросклеротичних бляшках, що свідчить про їх потенційну роль у патогенезі [8].

Відомі й дані про взаємозв'язок ССЗ з регуляцією КМ метаболізму триптофану через КМ-опосередковану продукцію похідних індолу, які стимулюють вироблення інтерлейкіну-22 у кишечнику та, можливо, зміцнюють епітеліальний бар'єр кишечника [9]. Знижена здатність КМ метаболізувати триптофан пов'язана з метаболічною дисрегуляцією організму. Деякі стани, включаючи ожиріння, пригнічують КМ-опосередковану продукцію метаболітів індолу шляхом посилення метаболізму триптофану до кінуреніну через підвищення активності індоламін-2,3-діоксигенази [10].

Вплив КМ на ІХС не обмежується тільки метаболічними особливостями, оскільки в окремих дослідженнях виявлено наявність бактеріальної ДНК в атеросклеротичних бляшках, що означає, що кишкові бактерії можуть мігрувати до них, потенційно впливаючи на запальний статус і стабільність бляшок [11].

Проведено ряд досліджень, головною метою яких було з'ясувати види кишкових бактерій, які беруть участь у захворюваності та прогресуванні ССЗ [12, 13]. Зокрема, в одному з досліджень повідомлялося про зростання співвідношення бактерій типу *Firmicutes* до типу *Bacteroidetes*, що є індикатором дисбіозу кишечника, у пацієнтів з ІХС порівняно з контрольною групою без ІХС. Рівень *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus spp.* був значно вищим у пацієнтів із ІХС порівняно зі здоровими суб'єктами, що, на думку авторів, пов'язано із застосуванням інгібіторів

протонної помпи у пацієнтів з ІХС [12]. Крім того, кількість бактерій типу *Faecalibacterium prausnitzii*, які чинять проти-запальну дію [13], також була значно зменшена у пацієнтів з ІХС.

У літературних джерелах також зазначалося про спроби охарактеризувати мікробні колонії атеросклеротичних бляшок [14, 15]. Зокрема, встановлено, що колонії бактерій атеросклеротичних бляшок і КМ мають чіткі відмінності у своєму складі, однак не встановлено відмінності між КМ пацієнтів з атеросклеротичними захворюваннями та контрольною групою здорових учасників. В окремих дослідженнях також продемонстровано зменшення кількості мікробів, здатних виробляти бутират, та підвищення рівня циркулюючого ТМАО у пацієнтів з атеросклерозом [16].

Кишкові бактерії беруть участь у метаболізмі фосфатидилхоліну, необхідного для продукції ТМА, який окиснюється під дією ферменту флавінмонооксидази 3 в ТМАО у печінці. Одними з механізмів впливу ТМАО на атерогенез є пригнічення зворотного транспорту холестерину, а також вплив на атеропротекторні властивості ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Крім того, ТМАО також підвищує гіперреактивність тромбоцитів шляхом впливу на посилене вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо Ca^{2+} , що призводить до зростання ризику тромбоутворення [17]. В одному з досліджень тривалістю 3 роки за участю 4000 осіб було показано, що підвищення рівня ТМАО пов'язано зі зростанням ризику розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт [18]. Визначення рівня ТМАО в плазмі крові натще було також незалежним предиктором високого атеросклеротичного тягаря, який оцінюють за шкалою SYNTAX у пацієнтів з ІХС, і субклінічного ураження міокарда, кількісно визначеного високочутливим серцевим тропоніном Т (hs-cTnT) [19]. Крім того, дослідження, проведені у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, показали, що швидке кількісне визначення триметиллізину та ТМАО під час звернення пацієнта може забезпечити додаткову прогностичну цінність для виявлення хворих із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій [20]. Проте також варто зазначити, що наявні дані про відсутність зв'язку ТМАО з ІХС або ССЗ загалом [21].

Терапевтичні опції в лікуванні

У зв'язку зі зростанням значення КМ у розвитку ССЗ, сьогодні запропоновано сучасні напрямки терапії, спрямовані на покращення складу КМ та відновлення кишкового бар'єра [1].

Дієтичні рекомендації

Однією з доступних та сучасних стратегій зниження серцево-судинного ризику є зміна режиму харчування з включенням у раціон великої кількості злаків, бобових, горіхів, овочів, фруктів, риби, білого м'яса, яєць та зниженням споживання червоного м'яса (або білків тваринного походження), насичених жирів і простих вуглеводів [2]. Призначення дієти, багаті клітковиною, може привести до корисних змін складу КМ і вищої продукції КЛЖК, чим можна частково пояснити переваги, отримані від середземноморської дієти, в той час як низьке споживання клітковини призводило не тільки до зменшення різноманітності КМ, але також й до зниження виробництва КЛЖК [22]. Таким чином, зміна режиму харчування в бік покращення складу КМ може допомогти попередити розвиток ССЗ.

Пробіотики

Пробіотики — живі корисні бактерії (переважно *Lactobacilli* і *Bifidobacteria*), застосування яких сприяє нормалізації балансу КМ через синтез антимікробних речовин та постійну конкуренцію з патогенами [2].

В окремих дослідженнях повідомлялося, що пероральне застосування пробіотиків є корисним для роботи серцево-судинної системи [23], що пов'язано з їх потенційними механізмами дії, пов'язаними зі зміцненням щільності міжклітинних з'єднань кишкового епітелію та індукацією декон'югації жовчних кислот.

У рандомізованому дослідженні показано, що споживання живих бактерій *Lactobacillus plantarum* допомагає урізноманітнити КМ та асоціюється зі зменшенням кількості серцево-судинних подій [24]. В іншому невеликому дослідженні за участю здорових учасників, які були активними курцями, відмічалася наявність зворотної кореляції між застосуванням *L. plantarum* і рівнем артеріального тиску, значенням фібриногену та рівнем прозапальних цитокінів, що свідчить про його потенційну роль у первинній профілактиці атеросклерозу [25]. Зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) виявлено також у жінок з нормальним або помірно підвищеним рівнем холестерину після вживання кисломолочних продуктів, що містять *L. acidophilus* і *Bifidobacterium longum* [26]. В іншому дослідженні також зазначалося, що прийом препаратів *L. acidophilus* може мати більш виражений ефект щодо впливу на зниження рівня холестерину порівняно з іншими пробіотиками [27].

Хоча дані попередніх досліджень підкреслюють терапевтичний потенціал деяких пробіотичних штамів, однак сьогодні досі немає переконливих даних про те, що їх використання може запобігти розвитку ССЗ.

Пребіотики

Іншою стратегією модуляції КМ є використання пребіотиків, які є харчовими неперетравлюваними молекулами, такими як олігосахариди або складні сахариди, які сприятливо впливають на склад і функцію КМ. Одним із потенційних механізмів користі пребіотиків є їх вплив на посилення продукції КЛЖК та зміцнення щільних міжклітинних з'єднань кишкового епітелію, однак переконливих даних у дослідженнях за участю людей сьогодні достатньо не наводиться [28].

Синбіотики

У декількох дослідженнях показано певну користь від використання синбіотиків при ССЗ. Як приклад, у хворих на цукровий діабет з ІХС 12-тижневий прийом синбіотиків сприяв покращенню глікемічного профілю і рівня ЛПВЩ, проте не відмічалася його позитивного ефекту відносно інших факторів серцево-судинного ризику [29]. У невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю людей 12-тижневе застосування синбіотики показало помірне зниження як загального холестерину, так і ЛПНЩ [30]. Однак в одному з досліджень наводяться суперечливі дані щодо їх впливу на ліпідний обмін [31].

Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ)

ТФМ сьогодні визначається як метод відновлення «здорової» функціональної КМ шляхом введення фекального розчину від донора в кишковий тракт реципієнта, ефективність якого доведена у хворих з рекурентною ін-

фекцією *Clostridium difficile* [32]. У дослідженні за участю людей встановлено, що проведення алогенної ТФМ від худих донорів до пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом супроводжувалося покращенням чутливості тканин організму до інсуліну [33]. Роль ТФМ як вторинної або первинної стратегії профілактики розвитку ССЗ залишається не до кінця вивченою темою, яка потребує подальших досліджень.

Додаткові терапевтичні опції

Однією з нових міждисциплінарних галузей науки, основою якої є розробка наночастинок у діапазоні 0,1–100 нм з діагностичною та лікувальною метою, є наномедицина, застосування якої в модуляції КМ все ще досліджується. Однак, на думку окремих авторів, наночастинок можна використовувати для доставлення специфічної КМ, спрямованої на підвищення ЛПВЩ, КЛЖК, зниження ЛПС та прозапальних цитокінів, що може бути корисним у профілактиці, діагностиці та лікуванні ІХС [4].

Враховуючи численні дослідження, які пов'язують підвищений рівень ТМАО з ССЗ, науковцями докладено певних зусиль для пригнічення її продукції [2] через розробку низькомолекулярних препаратів, призначених для інгібування бактеріальних систем ТМА, які випробувані на моделях тварин з отриманням перспективних результатів.

Висновок

Отже, численні наукові дані свідчать про наявність взаємозв'язку між КМ та розвитком ІХС, однак сьогодні немає переконливих даних про те, що зміна складу КМ може впливати на ризик розвитку ССЗ, що свідчить про потребу подальших досліджень у даному напрямку.

Список використаної літератури

- Novakovic M., Rout A., Kingsley T. et al. (2020) Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World. J. Cardiol.*, 12(4): 110–122. DOI: 10.4330/wjcv.12.i4.110.
- Tousoulis D., Guzik T., Padro T. et al. (2022) Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovasc. Res.*, 14: cvac057. DOI: 10.1093/cvr/cvac057.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F. et al. (2020) Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(1): 36. DOI: 10.1186/s40168-020-00821-0.
- Gérard P., Laperce P., Leclerc M. et al. (2007) *Bacteroides* sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(18): 5742–5749. DOI: 10.1128/AEM.02806-06.
- Bartolomaeus H., Balogh A., Yakoub M. et al. (2019) Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation*, 139(11): 1407–1421. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
- Satoh T., Akira S. (2016) Toll-Like Receptor Signaling and Its Inducible Proteins. *Microbiol. Spectr.*, 4(6). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0040-2016.
- Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K. et al. (2002) Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 105(10): 1158–1161.
- Melhem N.J., Taleb S. (2021) Tryptophan: from diet to cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(18): 9904. DOI: 10.3390/ijms22189904.
- Laurans L., Venticlef N., Haddad Y. et al. (2018) Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat. Med.*, 24(8): 1113–1120. DOI: 10.1038/s41591-018-0060-4.

11. Koren O., Spor A., Felin J. et al. (2011) Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108 Suppl. 1: 4592–4598. DOI: 10.1073/pnas.1011383107.
12. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N. et al. (2016) Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: A Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 23(8): 908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.
13. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. (2008) *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105(43): 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.
14. Karlsson F.H., Fåk F., Nookaew I. et al. (2012) Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.*, 3: 1245. DOI: 10.1038/ncomms2266.
15. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N. et al. (2016) Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 23: 908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.
16. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. et al. (2017) The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.*, 8(1): 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1.
17. Zhu W., Gregory J.C., Org E. et al. (2016) Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, 165(1): 111–124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
18. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. (2013) Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, 368: 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
19. Senthong V., Li X.S., Hudec T. et al. (2016) Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 67: 2620–2628. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.546.
20. Li X.S., Obeid S., Wang Z. et al. (2019) Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 40: 2700–2709. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz259.
21. Mueller D.M., Allenspach M., Othman A. et al. (2015) Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis*, 243(2): 638–644. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.091.
22. Krznarić Ž., Vranešić Bender D., Meštrović T. (2019) The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 22: 401–406. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000587.
23. Thushara R.M., Gangadaran S., Solati Z. et al. (2016) Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.*, 7(2): 632–642. DOI: 10.1039/c5fo01190f.
24. Karlsson C., Ahrné S., Molin G. et al. (2010) Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, 208: 228–233. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019.
25. Naruszewicz M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D. et al. (2002) Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76: 1249–1255. DOI: 10.1093/ajcn/76.6.1249.
26. Andrade S., Borges N. (2009) Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J. Dairy Res.*, 76(4): 469–474. DOI: 10.1017/S002202990990173.
27. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S. et al. (2017) Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*, 8(6): 521–543. DOI: 10.1080/19490976.2017.1345414.
28. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A. et al. (2017) Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 17: 219–232. DOI: 10.1038/nri.2017.7.
29. Tajabadi-Ebrahimi M., Sharifi N., Farrokhan A. et al. (2017) A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 125: 21–27. DOI: 10.1055/s-0042-105441.
30. Ooi L.G., Ahmad R., Yuen K.H. et al. (2010) *Lactobacillus gasseri* [corrected] CH0-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters. *J. Dairy Sci.*, 93(11): 5048–5058. DOI: 10.3168/jds.2010-3311.
31. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R. et al. (2020) The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of Synbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 17: 687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2.
32. Choi H.H., Cho Y.S. (2016) Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.*, 49(3): 257–265. DOI: 10.5946/ce.2015.117.
33. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. (2012) Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4): 913–916.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.

Current insights into the relationship between gut microbiota and cardiovascular disease risk

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The article publishes the data of a literature review based on the results of clinical studies, which allows to comprehensively reflect the modern ideas of scientists about the relationship between the intestinal microbiota and the risk of developing cardiovascular diseases.

Key words: intestinal microbiota, cardiovascular diseases, coronary heart disease, atherosclerosis.

Інформація 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
58003, Чернівці, 2-й пров. Герцена, 2/34
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
58003, Chernivtsi, 2-nd Herzen's lane, 2/34
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 11.08.2022

Вплив COVID-19 на перебіг хронічної ішемічної хвороби серця

А.А. Краснова

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Анотація. Під час пандемії, спричиненої COVID-19, особливу групу ризику становлять пацієнти із серцево-судинними захворюваннями. Поширення коронавірусної інфекції становить особливу небезпеку щодо декомпенсації наявних хронічних захворювань, специфічного ураження серцево-судинної системи, особливо у разі тяжкого перебігу захворювання та високого ризику несприятливих наслідків у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС). ІХС — провідна причина смертності та найбільш поширене серцево-судинне захворювання в усьому світі. Зростає кількість випадків COVID-19 у хворих, які мають в анамнезі ІХС. ІХС є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, оскільки SARS-CoV-2 індукує запалення ендотелію, зумовлюючи прогресування судинної дисфункції. У статті розглянуто основні аспекти впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну систему, зокрема механізм, патогенез та важливі шляхи впливу COVID-19 на перебіг хронічної ІХС. Причиною загострення ІХС є виразка атеросклеротичної бляшки з оголенням волокон колагену, наступною адгезією та агрегацією на них тромбоцитів. Це призводить до утворення тромбів в артеріях серця та вивільнення в кровозносне русло з тромбоцитів тромбоксану A_2 , що викликає спазм коронарних артерій та зниження або припинення кровотоку в них. При пошкодженні ендотелію водночас з тромбоцитарним активується й плазмовий гемостаз. У хворих на ІХС відзначають суттєві порушення в системі плазмового гемостазу, які посилюються в міру прогресування захворювання. Відзначають ознаки гіперкоагуляції крові: скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення вмісту фібриногену, факторів VII, VIII, XIII, появу в кровотоку фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногену/фібрину, зниження антикоагулянтної активності, пригнічення фібринолізу.

Ключові слова: коронавірус, SARS-CoV-2, COVID-19, ішемічна хвороба серця, судини, інтерлейкіни, стенокардія.

30.01.2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила про спалах коронавірусної інфекції (КІ) COVID-19 — надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я міжнародного масштабу. Порівняно з SARS-CoV, який викликав спалах у 2003 р., SARS-CoV-2 передається набагато швидше та є вкрай агресивним.

Незважаючи на те що COVID-19 належить до респіраторних вірусів, які уражають дихальні шляхи, все більше лікарів та науковців вважають нову КІ захворюванням, що суттєво впливає на серцево-судинну систему (ССС) [1–2]. За даними сучасних досліджень, коронавірус може впливати на СССР: викликати гостре ураження серцевого м'яза чи загострення хронічного захворювання, розвиток хронічного захворювання серця; призводити до декомпенсації наявних хронічних серцево-судинних захворювань; викликати токсичний вплив препаратів, які застосовують для лікування КІ [3]. Публікацій щодо статистики цієї проблематики багато, і вони іноді досить суперечливі. Науковці в сучасних літературних джерелах вказують на декомпенсацію раніше наявних захворювань, підвищення частоти ускладнень, пов'язаних із СССР (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність). Рідше відмічають міокардит, перикардит, кардіоміопатію [4–5].

У роботі італійських учених за участю 22 512 пацієнтів із COVID-19, у 30% виявлена супутня ІХС, фібриляція передсердь — у 24,5% [6]. У дослідженні, що включало 5700 історій хвороб пацієнтів із COVID-19, які проходили лікування у 12 шпиталях Нью-Йорка, ІХС зафіксована у 11% [7]. Це свідчить про значний рівень кореляції КІ та ІХС.

Однак, у міру вивчення механізмів впливу SARS-CoV-2 на організм доведено, що вірус проникає у клітини та прикріплюється до білка ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу. Цей білок локалізований саме в ендотелії, а також у легенях, серці та інших органах. Вірус,

проникаючи в ці клітини, частково руйнує їх і спричиняє пошкодження міокарда, зменшуючи кровопостачання серця, що підвищує ризик розвитку запального процесу, ішемії чи порушення провідності [8].

Одним із найнебезпечніших ускладнень з боку СССР внаслідок КІ є міокардит. Запальний процес, що уражує міокард, може довго не давати про себе знати, але в результаті стає причиною серйозних проблем. Ступінь вираженості клінічних проявів залежить від рівня ураження серцевого м'яза. Запальні зміни в міокарді порушують електричну стабільність серця. Це призводить до розвитку тахіаритмії, що посилюється при фізичному навантаженні. Тому часто пацієнти, які раніше не мали проблем із серцем, після COVID-19 скаржаться на погану переносимість фізичного навантаження [9–10].

Однією з причин негативного впливу КІ на серце є значне ураження легень. При порушенні дихальної функції кров недостатньо насичується киснем, серцевий м'яз починає працювати в посиленому режимі, щоб забезпечити органи живленням. Надмірне навантаження призводить до швидкої втоми серцевого м'яза. Причому страждають як пацієнти з хронічними захворюваннями СССР, так і здорові люди.

Ще про одне вкрай грізне ускладнення COVID-19, яке згубно впливає на роботу серця та судин, викликаючи їх запалення, — цитокиновий шторм [11]. Молекули-цитокини виділяються насамперед Т-лімфоцитами для залучення в місце запалення ще більшої кількості імунних клітин. Якщо рівень цитокинів дуже високий, пошкоджуються здорові тканини і порушуються функції всіх систем організму. У пацієнтів із COVID-19 при вираженому цитокиновому штормі виникає блискавичний міокардит, внаслідок чого швидко розвиваються гостра серцева недостатність, кардіогенний шок та раптове загострення вже наявних хронічних захворювань, таких як хронічна ІХС [12].

ІХС — актуальна соціально-медична проблема та провідна причина смертності населення багатьох економічно розвинених країн. Цей прогресуючий процес включає атеросклеротичне ураження коронарного судинного русла та порушення в системі гемостазу [13]. Хронічна коронарна недостатність має періоди загострення — так звані епізоди нестабільності. Залежно від вираженості процесу внутрішньосудинного тромбоутворення та реактивності ССС клінічно реєструють такі нозологічні одиниці, як нестабільна стенокардія та гострий інфаркт міокарда. З урахуванням патогенетичної основи диференціюють гострий коронарний синдром з підйомом сегмента ST (оклюзія просвіту вінцевої артерії серця) і його підйому (збереження антеградного кровотоку) [14].

Доведено, що у розвитку та прогресуванні ІХС, поряд з наявністю атеросклеротичного процесу, порушенням коронарної вазомоторики, важливе місце займають зміни в системі гемостазу.

Причиною загострення ІХС є виразка атеросклеротичної бляшки з оголенням волокон колагену та наступною адгезією та агрегацією на них тромбоцитів. Це призводить до утворення тромбів в артеріях серця та вивільнення в кровеносне русло з тромбоцитів тромбоксану A_2 , що викликає спазм коронарних артерій та зниження або припинення кровотоку в них.

У хворих на ІХС під час COVID-19 індукована АДФ-агрегація тромбоцитів на 29% вища, ніж у здорових осіб та людей, які не перенесли КІ. У хворих із ІХС можливі також зниження агрегаційної здатності тромбоцитів та однофазність агрегації тромбоцитів. Виявлено порушення процесів реакції вивільнення біологічно активних речовин тромбоцитів. Відзначається наявність спонтанної агрегації тромбоцитів у 70% хворих, але найчастіше (у 89,4% випадків) це відмічають в осіб зі стабільною стенокардією III функціонального класу. Багато дослідників відзначають підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у міру збільшення давності ІХС.

При пошкодженні ендотелію водночас з тромбоцитарним активується й плазмовий гемостаз. У хворих на ІХС відзначають суттєві порушення в системі плазмового гемостазу, які посилюються в міру прогресування захворювання. Відзначають ознаки гіперкоагуляції крові: скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення вмісту фібриногену, факторів VII, VIII, XIII, появу в кровотоку фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногену/фібрину, зниження антикоагулянтної активності, пригнічення фібринолізу [15].

12-річне спостережене дослідження за участю 25 пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV, виявило, що 68% з них мали гіперліпемію, 44% — порушення в роботі ССС, у значної частки хворих зафіксовано загострення хронічної ІХС та 60% — порушення метаболізму глюкози [16]. У пацієнтів із SARS-CoV в анамнезі порушено регулювання метаболізму ліпідів. У цих пацієнтів сироваткові концентрації вільних жирних кислот, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну та фосфатидилгліцеролу значно підвищені порівняно з пацієнтами без інфекції SARS-CoV в анамнезі. Однак механізми, що призводять до порушень метаболізму жирів та глюкози при інфекції SARS-CoV, досі не зрозумілі. Враховуючи, що SARS-CoV-2 має структуру, подібну до SARS-CoV, цей коронавірус також може викликати хронічні пошкодження ССС, тому неодмінно в процесі лікування COVID-19 необхідно приділяти увагу захисту ССС [17].

У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини підтримують тонічну вазодилатацію судин, продукуючи оксид азоту через ендотеліальну синтазу оксиду азоту та секрецію простагландину I_2 . Деякі механізми можуть перешкоджати ен-

дотеліальній вазодилатації. Наприклад, ендотеліальна клітина може продукувати один із найпотужніших відомих вазоконстрикторів, ендотелін-1, у відповідь на ангіотензин або тромбін. Незважаючи на те що функції здорового ендотелію відіграють ключову роль у підтримці нормального судинного гомеостазу, під час хвороби вони можуть поступитися місцем неадекватній вазоконстрикції, що викликає ішемію тканин. Саме такий механізм характерний для розвитку ІХС при КІ. Прозапальні цитокіни можуть індукувати зміну гомеостатичної активності ендотеліальних клітин у стан, що може призводити до тромбозу та локального пошкодження тканин. Цитокіни, такі як інтерлейкін-1 α , -1 β , -6, та фактор некрозу пухлини α відіграють критичну роль у нормальному захисті організму. Проте їх неадекватно надмірне виробництво може порушити всі ретельно сплановані захисні функції здорового ендотелію та посилити патологічні процеси. Цей безперешкодний синтез прозапальних цитокінів призводить до цитокінового шторму. Крім того, інтерлейкін-1, що продукується ендотеліальними клітинами, може викликати синтез типових молекул хемоатрактантів, у тому числі хемокінів, що опосередковують проникнення запальних клітин у тканини. Отже, прозапальний стан при COVID-19 і наступна ендотеліальна дисфункція можуть відігравати роль у прогресуванні раніше існуючої ІХС у гострий коронарний синдром, що можна вважати катастрофічним.

L.N. Fovino та співавтори (2020) вивчали вплив КІ на ІХС шляхом оцінки вираженості кальцинозу коронарних артерій за допомогою комп'ютерної томографії. Ступінь вираженості кальцинозу коронарних артерій визначали за кальцієвим індексом. Кальцієвий індекс ≥ 400 виявлено у 15,1% випадків. Лікарняна смертність пацієнтів з високим кальцієвим індексом (≥ 400) становила 75%. Смертність пацієнтів у стаціонарі при кальцієвому індексі < 400 виявилася значно нижчою (20%) [18].

R.M. Inciardi та співавтори (2020) повідомляють, що смертність при SARS-CoV-2 достовірно вища саме серед кардіологічних хворих порівняно з пацієнтами без серцево-судинних захворювань (35,8 та 15,2% відповідно) [19]. Пацієнти із супутнім серцево-судинним захворюванням при COVID-19 мають вкрай несприятливий прогноз, пов'язаний із ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень та септичного шоку.

Спільною проблемою всіх кардіометаболічних захворювань є ендотеліальна дисфункція, яка прогресує внаслідок КІ. Судинний ендотелій є активним паракринним, ендокринним та аутокринним органом, незамінним для регуляції судинного тону та підтримки судинного гомеостазу [20]. Ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою дисфункції мікросудин, оскільки зміщує судинну рівновагу в бік більшого звуження судин з наступною ішемією органів, запаленням з асоційованим набряком тканин та прокоагулянтним станом. При тяжкому перебігу COVID-19 ознаки гострого пошкодження міокарда (підвищення рівня серцевих тропонінів) є звичайним явищем, асоційованим з погіршенням прогнозу. У зв'язку з тканинним тропізмом SARS-CoV-2 для клітин, що експресують ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу, важливою мішенню для інфекції є ендотелій судин. Пошкодження ендотелію та його дисфункція можуть бути результатом прямого зараження SARS-CoV-2 (наприклад викликаючи внутрішньоклітинний оксидативний стрес), а також через глибоку системну запальну відповідь. Потенційний зв'язок COVID-19 з пошкодженням ендотелію є правдоподібним, оскільки пацієнти з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією вкрай вразливі щодо тяжкого перебігу ІХС.

Таким чином, пацієнти із хронічною ІХС становлять групу ризику тяжкого перебігу COVID-19 та високого рівня смертності, а також загострення раніше стабільного перебігу ІХС. Наявність ІХС, факторів серцево-судинного ризику та літній вік пов'язані з високим ризиком смертності від COVID-19. ІХС в анамнезі асоційована з несприятливими клінічними наслідками та ризиком тяжкого перебігу КІ.

Список використаної літератури

- Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. (2020) Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382(18): 1708–1720. dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032.
- Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. (2020) Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 75(18): 2352–2371. dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.03.
- Li B., Yang J., Zhao F. et al. (2020) Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.*, 109(5): 531–538. dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9.
- Wu Z., McGoogan J.M. (2020) Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*, 323(13): 1239. dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223): 507–513. dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. (2020) Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18): 1775–1776. doi:10.1001/jama.2020.4683.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- Szabo S. (2020) COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress. *Med. Sci.*, 59(1). mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/281.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395(10234): 1417–1418. dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Коваленко С.В. (2020) Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Здоров'я України 21 сторіччя*, 13–14: 481–482.
- Batah S.S., Fabro A.T. (2021) Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians. *Resp. Med.*, 176: 106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
- Рудик Ю.С., Пивова С.М. (2021) COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі — серцева недостатність. *Здоров'я України*, 4: 42–44.
- Sattar Y., Ullah W., Rauf H. et al. (2020) COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.*, 29: 100589. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100589.
- Hemmat N., Derakhshani A., Bannazadeh Baghi H. et al. (2020) Neutrophils, crucial, or harmful immune cells involved in Coronavirus infection: a bioinformatics study. *Front. Genet.*, 11. dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.00641.
- Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. (2017) Altered lipid metabolism in recovered sars patients twelve years after infection. *Sci. Rep.*, 7(1): 1–12.
- Feng X., Li S., Sun Q. et al. (2020) Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*, 7. dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00301.
- Fovino L.N., Cademartiri F., Tarantini G. (2020) Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 21(9): 1055–1056. doi: 10.1093/ehjci/jeaa202.
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. et al. (2020) Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.*, 41(19): 1821–1829. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Gatti A., Radrizzani D., Viganò P. et al. (2020) Decrease of non-classical and intermediate monocyte subsets in severe acute SARS-CoV-2 infection. *Cytometry A*, 97(9): 887–890. dx.doi.org/10.1002/cyto.a.24188.

Impact of COVID-19 on the course of chronic ischemic heart disease

A.A. Krasnova

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Patients with cardiovascular disease are at particular risk during the COVID-19 pandemic. The spread of coronavirus infection poses a particular danger in terms of decompensation of existing chronic diseases, specific damage to the cardiovascular system, especially in the case of a severe course of the disease and a high risk of adverse consequences in patients with chronic coronary heart disease (CHD). CHD is the leading cause of death and the most common cardiovascular disease worldwide. The number of cases of COVID-19 in patients with a history of CHD is increasing. CHD is a risk factor for a severe course of COVID-19, as SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation, contributing to the progression of vascular dysfunction. The article discusses the main aspects of the impact of the coronavirus disease on the cardiovascular system, including the mechanism, pathogenesis, and important ways of impact of COVID-19 on the course of chronic CHD. The cause of exacerbation of CHD is the ulceration of the atherosclerotic plaque with the exposure of collagen fibers and the subsequent adhesion and aggregation of platelets on them. This leads to the formation of blood clots in the arteries of the heart and the release of thromboxane A_2 from the platelets into the bloodstream, which causes spasm of the coronary arteries and the reduction or cessation of blood flow in them. When endothelium is damaged, plasma hemostasis is activated at the same time as platelet hemostasis. In patients with CHD, significant disturbances in the system of plasma hemostasis are noted, which increase as the disease progresses. Signs of blood hypercoagulation are noted: shortening of the activated partial thromboplastin time, increase in the content of fibrinogen, factors VII, VIII, XIII, the appearance in the bloodstream of fibrin-monomer complexes and fibrinogen/fibrin degradation products, a decrease in anti-coagulant activity, inhibition of fibrinolysis.

Key words: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, chronic heart disease, blood vessels, interleukins, angina pectoris.

Відомості про автора:

Краснова Анатолія Анатоліївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6858-4549

Адреса для кореспонденції:

Краснова Анатолія Анатоліївна
88000, Ужгород, пл. Народна, 3

Information about the author:

Krasnova Anatolija A. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Faculty of medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6858-4549

Address for correspondence:

Anatolija Krasnova
88000, Uzhhorod, Narodna Sq., 3

Надійшла до редакції/Received: 20.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 14.11.2022

Пацієнт із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Прийом ведуть кардіолог та ендокринолог



8 листопада 2022 р. відбувся онлайн-телеміст, у ході якого представлено випадок поєднання у хворого артеріальної гіпертензії та ожиріння — гіпотетичний, але досить типовий пацієнт, з якими щодня стикаються клініцисти у своїй практиці. **Лариса Яковлева**, доктор медичних наук, професор кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків), та **Яна Саєнко**, кандидат медичних наук, провідний співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ), представили спільну доповідь, в якій детально розглянули алгоритм ведення такого пацієнта.



Гіпотетичний пацієнт С.П., 55 років. Скаржитися на біль у потилиці, помірну задишку при фізичному навантаженні. Протягом 5 років має підвищений артеріальний тиск до 160–170/110 мм рт. ст. Антигіпертензивні препарати систематично не приймає. Сімейний анамнез не обтяжений. Не палить. Статура вроджена.

Чи достатньо наявних даних для встановлення діагнозу та призначення терапії?

Ні. Для того щоб встановити такому пацієнту діагноз і призначити лікування, необхідно оцінити фактори серцево-судинного ризику, можливі ураження органів-мішеней і хоча б скринінгово встановити, чи немає у пацієнта серцево-судинних захворювань.

За даними додаткових обстежень, у пацієнта встановлено ожиріння II ступеня за абдомінальним типом, у нього задовільна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), але наявна мікроальбумінурія, виявлено певні порушення ліпідного спектра (підвищення рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів, зниження ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)). За даними ехокардіографії, наявна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Електрокардіограма в стані спокою без патологічних змін, але частота серцевих скорочень (ЧСС) становить 96 уд./хв, зареєстровані поодинокі шлуночкові екстрасистоли. Інші дані скринінгових методів дослідження без особливостей (табл. 1).

Встановлено клінічний діагноз: «Гіпертонічна хвороба II ступеня, 2-ї стадії. Хронічна хвороба нирок II стадії. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Висока група ризику. Ожиріння II ступеня за абдомінальним типом. Переддіабет».

Чи наявні у пацієнта критерії метаболічного синдрому?

Питання щодо критеріїв діагностики метаболічного синдрому (МС) є дуже важливим і часто виникає у лікарів. Насправді кількість таких пацієнтів значно зростає останніми роками. До основних діагностичних критеріїв МС належать:

- ожиріння (збільшення окружності талії);
- наявність гіпертонічної хвороби;
- дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, зниження ХС ЛПВЩ);
- інсулінорезистентність або порушення толерантності до глюкози [1].

Додатковим критерієм, який наразі обговорюється, є неалкогольна жирова хвороба печінки.

Говорячи детальніше, при діагностиці надмірної маси тіла та ожиріння слід опиратися на показник маси тіла, але правильніше враховувати окружність талії. У чоловіків та жінок критерії оцінки цього показника різні: окружність талії ≥ 94 та ≥ 88 см відповідно вважається збільшеною і може свідчити про наявність МС. Підвищення рівня тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л вважається гіпертригліцеридемією. Також одним із критеріїв МС можуть бути зниження рівня ХС ЛПВЩ < 1 та $< 1,3$ ммоль/л у чоловіків та жінок відповідно або лікування порушеного ліпідного профілю, тобто прийом антигіперліпідемічних препаратів; підвищення артеріального тиску (АТ) $> 130/85$ мм рт. ст. або антигіпертензивна терапія; рівень глюкози в плазмі крові $> 5,6$ ммоль/л або антигіперглікемічна терапія. Наявність 3 із 5 вищезазначених критеріїв підтверджує наявність МС у пацієнта.

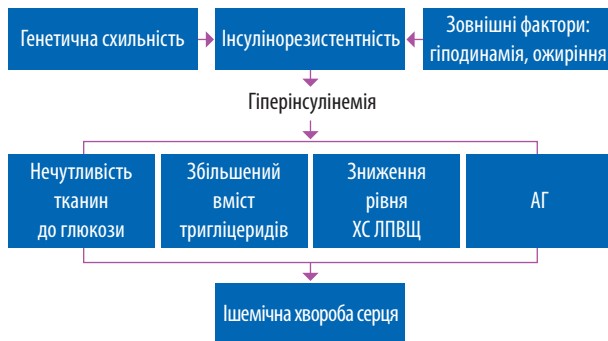
Що лежить в основі розвитку МС?

Розвиток МС найчастіше розпочинається із впливу генетичних факторів, які провокують розвиток інсулінорезистентності. Дуже важливу роль відіграють і зовнішні фактори, зокрема малорухливий спосіб життя, що призво-

Таблиця 1 Дані додаткових обстежень пацієнта С.П. (жирним шрифтом відмічені результати, які відхиляються від норми)

Показник	Результат
Індекс маси тіла	35 кг/м²
Окружність талії	106 см
Окружність стегон	92 см
ШКФ за СКД-ЕРІ	70 мл/хв/1,73 м²
Альбумін сечі	320 мг/добу
Калій	5,0 ммоль/л
Глюкоза натще	5,9 ммоль/л
Глікозильований гемоглобін	6,0 ммоль/л
Загальний ХС	6,2 ммоль/л
ХС ЛПНЩ	4,3 ммоль/л
ХС ЛПВЩ	0,9 ммоль/л
Тригліцериди	1,9 ммоль/л
Дані ехокардіографії:	
• індекс маси міокарда	118 г/м²
• розмір лівого передсердя	22 мл/м²
• фракція викиду лівого шлуночка	63%
Ультразвукове дослідження сонних артерій	Норма
Електрокардіографія у стані спокою	Без патологічних змін
ЧСС	96 уд./хв, поодинокі шлуночкові екстрасистоли
Тредміл-тест	Проба негативна
КТ-коронарографія	Ca-SCORE — 0
N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (NT-proBNP)	70 пг/мл

Рисунок Первинна інсулінорезистентність — основа всіх проявів МС [2]



Таблиця 2 Критерії переддіабету та ЦД [3]

Показник	Переддіабет	ЦД
Глюкоза крові натще	5,6–6,9 ммоль/л	≥7,0 ммоль/л
Глюкозотолерантний тест (через 2 год)	7,8–11,1 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л
Глікозильований гемоглобін	5,7–6,4%	≥6,5%

дить до надмірної маси тіла та ожиріння. Усе це провокує розвиток гіперінсулінемії, яка призводить до нечутливості тканин до інсуліну, підвищення вмісту тригліцеридів, зниження рівня ХС ЛПВЩ, розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) і врешті-решт ішемічної хвороби серця, що, за відсутності лікування, може закінчитися фатально для пацієнта (рисунк).

У табл. 2 наведено критерії переддіабету та цукрового діабету (ЦД).

На яких пацієнтів слід звернути увагу щодо підозри на наявність МС?

Підозру щодо наявності МС перш за все викликають пацієнти, які ведуть малорухливий спосіб життя, зловживають «легкими» вуглеводами, мають надмірну масу тіла або ожиріння.

Чи існує зв'язок ожиріння з активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової системи?

Для пацієнтів із МС характерне абдомінально-вісцеральне ожиріння. Це один з основних, найперших і найсерйозніших проявів МС. Цей тип ожиріння є ключовим моментом розвитку інсулінорезистентності. Під час комп'ютерної томографії можна побачити, як органи черевної порожнини у пацієнтів з абдомінальним ожирінням «переплетені» жировою клітковиною.

Вісцеральний жир має певні відмінності від підшкірного жиру, навіть інший вигляд: він бурого кольору, має дуже високу щільність β-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів. Внаслідок цього в адипоцитах саме абдомінального жиру є дуже висока ліполітична чутливість до катехоламінів і низька чутливість до інсуліну. За умов надмірної маси тіла, споживання недієтичного харчування, збагаченого насиченими жирними кислотами, відбувається порушення метаболізму адипоцитів. Дисфункція адипоцитів призводить до дисбалансу регуляції секреції прозапальних, проатерогенних та протизапальних, чутливих до інсуліну адипокінів. Відбувається активація компонентів тканинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в адипоцитах [4].

Адипоцит — це паракринний орган. Він продукує адипоцитокіни, які виконують позитивну функцію, насамперед адипонектин, який підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує активність прозапального процесу, та негативну функцію (і таких більше) — лептин, фактор некрозу пухлини α, а також вісфатин, які виявляють проатерогенну, неспецифічну прозапальну активність і знижують чутливість тканин до інсуліну. За умов МС відбувається «перехил» у синтезі адипоцитів на користь адипонектину, внаслідок чого активується саме тканинна РААС зі збільшенням такого потужного «гравця» — вазоконстриктора, проатерогенного маркера, як ангіотензин II, і в подальшому підвищуються рівень АТ і несприятливі судинні (і не тільки) процеси.

На рівні тканин діють зовсім інші ферменти, які перетворюють ангіотензин I на ангіотензин II. Крім ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), це також хімаза, катепсин D та G, тонін. Тобто найкращим чином контролювати тканинну РААС можуть саме сартани, тому що вони контролюють зв'язування ангіотензину II з рецепторами, і немає різниці, як саме він був синтезований.

Більше того, такий «перехил» продукції адипоцитокінів, підвищення рівня лептину призводять до підвищення синтезу норепінефрину. Як наслідок, це спричинює активацію симпатичної нервової системи [5]. Пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням, особливо метаболічним, мають підвищену ЧСС у стані спокою, а рівень цього показника >80 уд./хв є незалежним фактором ризику стосовно розвитку АГ, що несприятливо позначається на прогнозі. Дійсно, з підвищенням ЧСС у пацієнтів зростає показник серцево-судинної смертності, смертності від інфаркту міокарда і смерті від усіх причин [6]. Тому ЧСС є чинником, на який також треба звертати увагу.



Які додаткові ризики є у пацієнтів із абдоминальним ожирінням?

Відмічають не тільки ризик розвитку пов'язаних з інсулінорезистентністю станів, таких як АГ, ЦД та в подальшому серцево-судинних захворювань. У пацієнтів із ЦД саме через те, що адипоцити жирової тканини навколо серця починають продукувати менше «захисних» адипоцитокінів, у самих кардіоміоцитах змінюється структура каналів, дуже швидко розвивається фіброз серця, як наслідок, на електрокардіограмі можна бачити фрагментацію комплексу QRS. Ці пацієнти мають дуже високу схильність до раптової смерті. Ті самі процеси в передсердях призводять до підвищення ризику фібриляції передсердь.

У 2021 р. Американська асоціація серця (American Heart Association) оприлюднила окрему наукову позицію щодо ожиріння і ризику розвитку серцево-судинних захворювань та ведення таких пацієнтів [7]. Доведено, що підвищення індексу маси тіла асоційоване зі зростанням ризику розвитку серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВ). Потужний метааналіз A. Pandey та співавторів (2017) довів, що незалежно від інших факторів ризику, ризик розвитку СНзФВ у осіб із надмірною масою тіла на 38%, з ожирінням I ст. — на 56% вищий, ніж у осіб із нормальною масою тіла [4].

Чому у пацієнтів із ожирінням дуже швидко розвивається СНзФВ?

Тут слід звернути увагу на два аспекти.

1. За умов інсулінорезистентності змінюється метаболізм міокарда. Міокард — це інсулінчутлива тканина, тому відбувається неповний метаболізм вільних жирних кислот, у міокарді відкладаються тригліцериди, що підвищує жорсткість міокарда, тобто буде страждати його діастолічне розслаблення. Це ж є причиною того, що здійснюватиметься робота каналів, що може спричинювати схильність до розвитку фібриляції шлуночків.

2. Надмірне накопичення вісцерального жиру в ектопічній ділянці — навколо серця, буде призводити до збільшення об'єму циркулюючої крові, що знову-таки призведе до активації локальної РААС через активацію локальних системних прозапальних факторів і, як наслідок, — до збільшення ударного об'єму, навантаження на серцеву стінку. У подальшому це асоціюватиметься з розвитком концентраційної гіпертрофії і, як наслідок, ремоделювання лівого шлуночка і СНзФВ.

У пацієнтів із ожирінням дуже часто розвивається стеноз неревматичного генезу, оскільки відкладається кальцій в аортальному клапані. Такі пацієнти мають високий ризик інсульту — не тільки ішемічного, але й геморагічного. Встановлено, що кожне збільшення індексу маси тіла на 5 кг/м² у пацієнтів із АГ асоційоване зі зростанням ризику серцево-судинних захворювань на 10%, геморагічного інсульту — на 49% [8]. Такі пацієнти також мають ризик розвитку венозної тромбоемболії.

Абдоминальне ожиріння — це не тільки неестетично. Доведено, що ожиріння є незалежним фактором ризику хронічної хвороби нирок (ХХН). Метаболічні ефекти в нирках, а саме збільшення продукції лептину та зниження — адипонектину, призводять до активації РААС у нирках, розвитку оксидативного стресу і, як наслідок, — мікрозапалення. У подальшому виникають сегментарний гломерулосклероз і тубулоінтерстиціальний фіброз — причини розвитку ХХН у пацієнтів із ожирінням.

Терапія, яку стартово призначено пацієнту:

- Діокор 80 (валсартан 80 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг);
- Клівас 20 (розувастатин 20 мг) — оскільки це пацієнт високого ризику і має дисліпопротеїнемію;
- Глюкофаж XR (метформін, починаючи з 500 до 2000 мг) — враховуючи наявність переддіабету.

Чому саме валсартан? Погляд кардіолога

По-перше, валсартан — це не тільки потужний сартан з точки зору контролю АТ. У дослідженні VALUE доведено, що він знижує ризик розвитку інфаркту міокарда, фатального/нефатального інсульту, загальної смертності та госпіталізації з приводу СН [9]. У нових європейських рекомендаціях щодо лікування пацієнтів із хронічною СН експерти наголошують на тому, що необхідно виявляти таких пацієнтів і призначати їм терапію, яка буде знижувати ризик розвитку СН [10]. Тут поряд з інгібіторами АПФ (іАПФ) дуже достойне місце займають сартани, зокрема для валсартану є доказова база. Більше того, оскільки пацієнт С.П. має ХХН, у нього наявний ризик розвитку серцево-судинних захворювань і прогресування ниркової недостатності, — у цього пацієнта він помірний, і це саме та група хворих, в яких нефропротекція матиме найбільш ефективний результат. У пацієнтів з дуже високим ризиком, ШКФ в яких становить <30 мл/хв/1,73 м², можна проводити нефропротекцію, але вона буде неефективною, і такі хворі все одно в подальшому потребуватимуть гемодіалізу.

У дослідженні MARVAL доведено, що застосування валсартану вже через 24 тиж сприяло поверненню кожного 3-го пацієнта до нормоальбумінурії [11]. Більше того, в дослідженні KVT доведено, що валсартан уповільнює прогресування ниркових ускладнень (уповільнює зниження ниркової функції та зменшує необхідність у проведенні замісної ниркової терапії) на 42,5% [12]. Тобто доведені нефропротекторні властивості валсартану.

Слід зазначити, що перед стартом терапії іАПФ або сартанами слід визначити ШКФ та рівень калію. Терапію, особливо у пацієнтів зі зниженою ШКФ, слід починати з мінімальної дози. При зниженні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² стартова доза більшості іАПФ повинна бути знижена на 50%, а при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² — на ³/4. У той самий час валсартан не потребує корекції дози навіть при ШКФ 10 мл/хв/1,73 м².

Чому саме валсартан? Погляд ендокринолога

Сьогодні дійсно є відповідь на питання щодо застосування валсартану з метою можливого лікування МС чи профілактики ЦД. Слід зазначити, що валсартан має величезну доказову базу. Найбільш визначні дослідження щодо позитивних ефектів валсартану — VALUE [7], VALIANT [11], NAVIGATOR [14] та ін. Таких досліджень дуже багато, це — десятки тисяч пацієнтів, і саме на результатах цих досліджень ґрунтуються висновки, якими лікарі апелюють у своїй клінічній практиці. У метааналізі W.J. Elliott, P.M. Meyer (2007), в якому проаналізовано дані >143 тис. пацієнтів, показано, що блокатори РААС лідирують у призначенні серед інших антигіпертензивних препаратів і за здатністю знижувати ризик розвитку ЦД перевищують іАПФ. Встановлено, що блокатори РААС на 43% знижують ризик розвитку або прогресування ЦД [15].

У пацієнта С.П. наявний переддіабет. Саме у таких пацієнтів — із переддіабетом та МС — доцільно застосовувати валсартан з метою зниження прогресування МС і порушення вуглеводного обміну. Основними механізмами зни-

ження ризику розвитку ЦД на тлі призначення валсартану у складі препарату Діокор 80 є, по-перше, блокада рецепторів АТ₁ — обмеження вазопресорних ефектів ангіотензину II, по-друге, стимуляція рецепторів АТ₂ — додаткова дилатація судин мікроциркуляторного русла. Це визначає вплив на інсулінорезистентність, підвищується рівень адипонектину, потенціюються ефекти інсуліну.

Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу валсартан зменшує розміри адипоцитів. Відомо, що кількість адипоцитів у кожної людини є сталою, але має значення їх розмір. При зменшенні розмірів адипоцитів зменшується кількість підшкірної жирової клітковини, і з цією метою можна застосувати валсартан. Завдяки цьому також збільшуватиметься швидкість кровотоку, знижуватиметься експресія маркерів макрофагальної інфільтрації підшкірної жирової клітковини, підвищуватиметься рівень адипонектину в плазмі крові.

Також показано, що додавання валсартану покращує експресію конститутивного адипокіну у зрілих адипоцитах, доведена роль зворотного агонізму рецептора ангіотензину II 1-го типу при ожирінні [16].

Чи є особливості перебігу АГ та підходів у лікуванні при МС?

У пацієнтів з МС і порушенням толерантності до вуглеводів відзначають високу активність симпатоадреналової системи, великий об'єм циркулюючої крові і певні особливості перебігу АГ. Дуже часто АГ в них стартує з II ступеня і дуже часто відсутнє нічне зниження АТ («non-dippers»). У таких пацієнтів високий пульсовий АТ, оскільки дуже швидко уражуються артерії — розвиваються жорсткості артерій, високий загальний периферичний серцевий опір у поєднанні з нормальним серцевим викидом. Може відмічатися тахікардія у стані спокою. Дуже швидко розвивається гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з його концентричним ремоделюванням, і це одна з причин виникнення СНЗФВ.

Пацієнт С.П. має АГ II ступеня, тому потребує одразу, стартово, подвійної антигіпертензивної терапії. Поряд із валсартаном у складі призначеної комбінації — гідрохлоротіазид. Тіазиди входять у п'ятірку лідерів щодо лікування АГ. У дуже потужному метааналізі Ch. Dimou та співавторів (2019) доведено, що вони так само, як і інші представники антигіпертензивних препаратів, знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань, але виявилися кращими, ніж антагоністи кальцію та інші антигіпертензивні препарати загалом, щодо зниження ризику СН [17]. Звісно, всі застосовувані для контролю АТ діуретики мають спільні механізми дії, але для тіазидних та тіазидоподібних є певні особливості, а саме інгібування реабсорбції натрію в дистальних канальцях нирок. Побічні ефекти тіазидних та тіазидоподібних діуретиків є дозозалежними, найчастіше відмічаються в осіб літнього віку, які мають певні схильності до розвитку цих побічних дій. Слід також пам'ятати, що призначення тіазидних та тіазидоподібних діуретиків повинно бути узгоджено зі ШКФ (при рівні <30 мл/хв/1,73 м² — не призначати).

Чи можна призначити гідрохлоротіазид пацієнтам із МС?

Так, гідрохлоротіазид можна застосовувати при МС, і комбінація валсартан/гідрохлоротіазид у таких пацієнтів є вдалою. У дослідженнях показано, що гідрохлоротіазид посилює антигіпертензивний ефект валсартану у пацієнтів із ЦД. Усі міфи щодо обмежень призначення гідрохлоротіа-

зиду тягнуться із давніх часів і ґрунтуються на застосуванні високих доз гідрохлоротіазиду, які сьогодні не застосовують у повсякденній практиці. Існує дозозалежний ефект застосування гідрохлоротіазиду в дозі 12,5 мг, і навіть 25 мг, і це ефективний підтримувальний ефект.

Чи можна вплинути на інсулінорезистентність за допомогою антигіпертензивних препаратів?

Пацієнта з переддіабетом слід почати лікувати препаратами, які впливатимуть на інсулінорезистентність і зменшуватимуть прогресування ЦД. Нагадаємо, пацієнту С.П. призначено оригінальний препарат метформіну Глюкофаж XR, починаючи з дози 500 і її титрацією до 1500 чи навіть 2000 мг. Сьогодні оригінальний препарат метформіну даже активно обговорюється в науковому медичному ендокринологічному товаристві. На нещодавній європейській конференції з вивчення ЦД ціла сесія була присвячена застосуванню цього препарату.

Метформін має широкий спектр дуже корисних механізмів впливу: зниження вивільнення глюкози в печінці; посилення використання глюкози м'язами; зниження всмоктування глюкози в кишечнику; позитивний вплив на ліпіди крові (антиатерогенний ефект); підвищення чутливості периферичних рецепторів до інсуліну; гальмування синтезу глюкози з білків у жири.

В UKPDS, одному з фундаментальних досліджень у сфері ендокринології, доведено позитивні ефекти застосування метформіну: зниження смертності, пов'язаної з ЦД, на 42%, смертності з будь-якої причини — на 36%, будь-якої кінцевої точки, асоційованої з ЦД, — на 32%, ризику розвитку інфаркту міокарда — на 39%, інсульту — на 41% [18]. За результатами спостереження таких пацієнтів, через 20 та 30 років вищезазначені показники залишаються незмінними.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні R.A. DeFronzo, A.M. Goodman (1995) за участю пацієнтів, які застосовували метформін, доведені антиатерогенні механізми його впливу [19]. Зокрема показано, що метформін знижує рівень атерогенних ліпідів крові у пацієнтів із ЦД 2-го типу та дисліпідемією. Це є важливою складовою лікування пацієнтів.

Показаннями до застосування препарату Глюкофаж XR є зниження ризику розвитку або затримка початку ЦД 2-го типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла із порушенням толерантності до глюкози та/або порушенням глікемії натще та/або підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну, які мають високий ризик розвитку явного (маніфестного) ЦД 2-го типу, прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію способу життя протягом 3–6 міс.

Результати, які отримано через 2 тиж лікування пацієнта С.П.

Щодо контролю рівня ліпідів — ще недостатньо часу, тривалість лікування повинна становити 4–6 тиж. Офісний АТ у пацієнта під час прийому становив 140/92 мм рт. ст. (є певний позитивний результат). ЧСС — 88 уд./хв. Холтеровський моніторинг електрокардіограми встановив, що середньодобова ЧСС — 82 уд./хв, зареєстровано шлуночкові екстрасистолі.

Терапію підсилено: додатково призначено Конкор® (бісопролол) у дозі 5 мг/добу.

Чому пацієнту додатково призначено Конкор®?

Цільовий рівень офісного АТ при лікуванні всіх пацієнтів становить <140/90 мм рт. ст., для осіб віком <65 років систолічний АТ повинен становити 120–130 мм рт. ст., для пацієнтів із ХХН — 130–140 мм рт. ст., діастолічний АТ — 70–80 мм рт. ст.

Згідно зі стратегією медикаментозного лікування пацієнтів із АГ та ХХН є декілька шляхів підсилення терапії. Можна підвищити дозу валсартану, перейти на потрійну терапію. Але блокатори β-адренорецепторів можуть бути включені в терапію пацієнтів на будь-якому етапі, особливо за певних умов: якщо у пацієнта наявні ішемічна хвороба серця, хронічна СН, фібриляція передсердь, шлуночкове порушення ритму серця (блокатори β-адренорецепторів мають доведену антиаритмічну дію). Більше того, у рандомізованому подвійному сліпому перекресному дослідженні ADLIB у пацієнтів молодого та середнього віку (28–55 років) із підвищеним діастолічним АТ бісопролол виявився найефективнішим антигіпертензивним засобом при застосуванні протягом 6 тиж і дуже ефективно контролював ЧСС [20]. У той самий час при призначенні β-адренорецепторів є побоювання щодо можливості розвитку дисметаболических проявів.

Чи безпечно призначати Конкор® пацієнтам із МС?

Так, Конкор® не тільки можна, але й потрібно застосовувати у таких пацієнтів; цей препарат призначає кардіолог і в жодному випадку не може відмінити ендокринолог. Раніше існував міф (але конкретних наукових доказів тому немає) щодо впливу блокаторів β-адренорецепторів на інсулінорезистентність. На сьогодні доведена абсолютна відсутність впливу застосування бісопрололу на вуглеводний і ліпідний обмін. У дослідженнях показано, що застосування бісопрололу за рахунок його високої кардіоселективності не впливає на рівень глікозильованого гемоглобіну, а також рівні ліпопротеїдів і тригліцеридів [21]. Щодо порівняльної ефективності бісопрололу з іншими блокаторами β-адренорецепторів, у тому числі селективними, у пацієнтів із АГ слід зазначити наступне: за результатами метааналізу 4 обсерваційних досліджень порівняння бісопрололу, небіволулу й атенололу, бісопролол при лікуванні пацієнтів із АГ краще, ніж інші селективні блокатори β-адренорецепторів, знижує АТ, ЧСС і чинить сприятливий вплив на ліпідний профіль у вигляді підвищення рівня ХС ЛПВЩ [22].



UA-DIOC-PUB-122022-066

Список використаної літератури

- Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16): 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Reaven G.M. (2001) Syndrome X: A Short History. *Ochsner J.*, 3(3): 124–125.
- IDF Diabetes Atlas (<https://diabetesatlas.org/>).
- Pandey A., LaMonte M., Klein L. et al. (2017) Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 69(9): 1129–1142. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.081.
- Cruickshank J.M. (2011) The Modern Role of Beta-Blockers in Cardiovascular Medicine. 271 p.
- Jouven X., Zureik M., Desnos M. et al. (2001) Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc. Res.*, 50(2): 373–378. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00230-9.
- Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. (2021) Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21): e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- Kim M.S., Kim W.J., Khera A.V. et al. (2021) Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur. Heart J.*, 42(34): 3388–3403. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab454.
- Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. et al. (2006) The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension*, 48(3): 385–391. doi: 10.1161/01.HYP.00000236119.96301.f2.
- Cleland J.G.F., Pfeffer M.A., Clark A.L. et al. (2021) The struggle towards a Universal Definition of Heart Failure-how to proceed? *Eur. Heart J.*, 42(24): 2331–2343. doi: 10.1093/eurheartj/ehab082.
- Viberti G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators (2002) Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 106(6): 672–678. doi: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.
- Yasuda T., Endoh M., Suzuki D. et al. (2013) Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens. Res.*, 36(3): 240–246. doi: 10.1038/hr.2012.183.
- Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. (2003) Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N. Engl. J. Med.*, 349: 1893–1906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292.
- Califf R.M., Boolell M., Haffner S.M. et al.; NAVIGATOR Study Group (2008) Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am. Heart J.*, 156(4): 623–632. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.017.
- Elliott W.J., Meyer P.M. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 369(9557): 201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
- Hasan A.U., Ohmori K., Hashimoto T. et al. (2014) Valsartan ameliorates the constitutive adipokine expression pattern in mature adipocytes: a role for inverse agonism of the angiotensin II type 1 receptor in obesity. *Hypertens. Res.*, 37(7): 621–628. doi: 10.1038/hr.2014.51.
- Dimou Ch., Antza Ch., Akrivos E. et al. (2019) A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 33(3): 188–201. doi: 10.1038/s41371-018-0138-y.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352(9131): 854–865.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333(9): 541–549. doi: 10.1056/NEJM199508133330902.
- Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H. et al. (2002) Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J. Hypertens.*, 20(4): 771–777. doi: 10.1097/00004872-200204000-00037.
- Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. (1986) Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8 Suppl. 11: S96–S99. doi: 10.1097/00005344-198511001-00018.
- Jadhav U.M., Nair T., SANDEEP BANSAL and Saumitra Ray (2021) Abstract P111: Comparative Efficacy Of Bisoprolol Compared To Other Selective Beta-1 Blockers In Patients With Hypertension — A Systematic Review And Meta-analysis Of Observational Studies. *Hypertension*, 78: AP111.

ІМУНСИЛ® D3

РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ



ДОЦІЛЬНО ЩОРОКУ ПОВТОРЮВАТИ КУРС ВЖИВАННЯ ІМУНСИЛ® D3 у хворих із частими загостреннями ХОЗЛ

- СПРИЯЄ ЗБІЛЬШЕННЮ КЛІТИН МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДУ ТА ВІДНОВЛЕННЮ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ІНДЕКСУ
- СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ ЧИСЛА ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ
- ДОСТОВІРНО ЗМЕНШУЄ ПОТРЕБУ В АНТИБІОТИКАХ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ

Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: бета-глюкан – 250 мг (mg), що містить 80% бета-глюканів 1,3 і 1,6, цинку гліцинат – 16,5 мг (mg), що еквівалентно 5 мг (mg) цинку, вітамін D3 (холекальциферол) – 50 мкг (µg) (2000 МО).

ІМУНСИЛ® D3 рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, вітаміну D3 та цинку при порушеннях обмінних процесів, обумовлених дефіцитом цинку та вітаміну D3 та нормалізації функціонального стану імунної системи.

**ВИГОТОВЛЕНО З ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (NATUREX, ФРАНЦІЯ)
ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**



ТОВ Нутрімед ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна
Тел. (044) 454-01-01 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/7543 від 09.04.2020 р.



ФІТОФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ



Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень: віддалені результати спостереження після вживання β -глюканів

І.Я. Господарський¹, Н.І. Рега¹, Х.О. Господарська²

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

²КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Тернопіль, Україна

Анотація. Мета: дослідити ефективність вживання комплексу β -глюканів Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). **Об'єкт і методи дослідження.** Під наглядом протягом 2 років перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ, які мали 2–4 клінічних загострень протягом попереднього року. Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень; 2-ї (n=20) додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 міс. **Результати.** Вживання комплексу Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$). Ці зміни значною мірою нівелювалися до кінця 2-го року спостереження. Вживання комплексу Імунсил® D3 сприяло зменшенню числа загострень ХОЗЛ ($p > 0,05$) і достовірно знижувало потребу в антибіотиках у пацієнтів з ХОЗЛ ($p < 0,05$) протягом 1 року. Протягом наступного року спостереження різниця між групами була суттєво менш вираженою. **Висновок.** Вживання комплексу Імунсил® D3 може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ із частими клінічними загостреннями. Доцільно щорічно повторювати курс вживання β -глюканів у хворих із частими клінічними загостреннями ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ХОЗЛ, β -глюкани, Імунсил® D3.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — хвороба, яка найчастіше розвивається у курців віком >40 років. Перші симптоми, з якими пацієнт звертається до лікаря, — кашель і задишка, що часто супроводжуються свистячим диханням з виділенням в'язкого мокротиння, яке виділяється спочатку в невеликій кількості, здебільшого зранку, а при загостренні його кількість різко зростає, воно набуває жовтого чи зеленого кольору [1, 2].

Початковим проявом, який з'являється до досягнення віку 40–45 років, є кашель. До цього ж часу в холодну пору року починають виникати повторні затяжні епізоди респіраторних інфекцій, які не пов'язуються одразу в одне захворювання. Задишка, що з'являється спочатку лише при фізичному навантаженні, починає турбувати пацієнта в середньому на 5–10 років пізніше появи кашлю. Проте у ряді випадків можливі початок захворювання із задишки чи практично одночасна поява кашлю та задишки [1].

На жаль, більшість пацієнтів вперше звертаються до лікаря вже із сформованою клінічною картиною захворювання, що суттєво впливає на можливість ефективного лікування і прогноз. Значною мірою це пов'язано з недостатнім активним виявленням ХОЗЛ на ранніх етапах хвороби. За даними Міністерства охорони здоров'я України, станом на 2019 р. в Україні зареєстровано близько 380 тис. пацієнтів із ХОЗЛ. За епідеміологічними прогнозами, орієнтовна розрахункова кількість пацієнтів — не менше 2–2,5 млн. Тобто з кожних 7 пацієнтів діагностовано своєчасно встановлюють лише в одного. При цьому очікувана середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить 5–6 років [1, 2].

При виборі тактики лікування пацієнтів із ХОЗЛ керуються такими базовими принципами:

1. Усунення факторів, що викликають розвиток і прогресування захворювання, у першу чергу — тютюнопаління.

2. У фазу загострення ХОЗЛ терапія повинна бути спрямована на усунення запального процесу в бронхах, поліпшення бронхіальної прохідності, відновлення порушеної загальної та місцевої імунологічної реактивності.

3. Протирецидивна і підтримувальна терапія, яка теж значною мірою спрямована на відновлення імунологічної реактивності організму пацієнта та респіраторної функції [2].

Категоричне припинення тютюнопаління — першочерговий захід, який суттєво поліпшує прогноз захворювання. Цей крок займає стартове місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ. Припинення тютюнопаління достовірно знижує ступінь і швидкість погіршення показників функції зовнішнього дихання, у тому числі об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФV₁) [3].

Інгаляційні бронхолітики здебільшого застосовують у формі дозованих аерозолів за допомогою інгаляторів або спейсерів і сухих порошоків [1, 4]. Препаратами 1-ї лінії при терапії ХОЗЛ є інгаляційні блокатори М-холінорецепторів. Вони характеризуються більш вираженою бронхолітичною дією і мінімальною кількістю побічних реакцій порівняно з іншими групами бронхолітиків (агоністи β_2 -адренорецепторів). Низька інтенсивність проникнення їх через слизові оболонки при інгаляційному введенні обмежує розвиток системних побічних ефектів. Серед препаратів блокаторів М-холінорецепторів найбільш широке застосування отримав тіотропію бромід. Його прийом сприяє достовірному покращанню якості життя порівняно з пацієнта-

ми групи плацебо (дослідження проводили на фоні прийому хворими базових респіраторних препаратів, окрім антихолінергічних). Клінічне поліпшення стосувалося також суттєвого підвищення показників фізичної активності, суб'єктивних проявів симптомів захворювання і навіть покращання за шкалою депресії [4].

Але в останні роки виявилось, що саме кількість загострень є кардинальним критерієм, що визначає не лише якість життя, але й тяжкість симптомів і прогноз хвороби, а також вирішальним чином впливає на тривалість життя пацієнтів. Тяжке загострення захворювання може призвести до гострої дихальної недостатності та стати причиною смерті пацієнтів із ХОЗЛ. За даними міжнародної статистики, госпітальна летальність хворих із загостренням ХОЗЛ становить 8%, а через 1 рік після загострення — 23% [5–12].

Клініцистам відомо, що після перенесеного загострення, навіть у разі його адекватного лікування, важко і практично неможливо відновити функцію легень до початкового рівня [8, 10]. Наростаюча задишка, слабкість обмежують виконання пацієнтом звичних фізичних навантажень та призводять до детренованості та м'язової атрофії, а хронічна гіпоксемія та зміни реологічних властивостей крові зумовлюють порушення мікроциркуляції в легенях, міокарді й інших органах і системах [13, 14]. Значно зростають медикаментозне навантаження на хворого та витрати на лікування. Ось чому метою довготривалої терапії ХОЗЛ є зниження частоти загострень, а зменшення витрат на лікування загострень у майбутньому дозволить обмежити економічний тягар ХОЗЛ на загальнодержавному рівні [5, 7, 12, 15].

Саме цей факт став свого часу підставою для запровадження принципово нової клінічної класифікації ХОЗЛ (ABCD), коли до уваги беруться не тільки порушення функції зовнішнього дихання, але й частота загострень хвороби [1, 2]. При цьому слід пам'ятати, що $1/2-2/3$ усієї кількості загострень — інфекційні, тобто чітко пов'язані з розвитком вірусного чи вірусно-бактеріального запального процесу в бронхах на тлі порушення місцевого (мукозального) імунітету. Перманентно персистуюче низькоінтенсивне запалення при цьому втягує не лише бронхолегеневу систему — воно впливає практично на весь організм. Саме тому при частих загостреннях ХОЗЛ формується так зване низькоінтенсивне системне запалення, яке супроводжується достовірним зростанням ризику розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності, злоякісних новоутворень (насамперед раку легень), пневмонії, цукрового діабету 2-го типу. Ось чому розробка принципово нових підходів до зниження частоти загострень ХОЗЛ є кардинально важливою. Слід пам'ятати, що вплив препарату як на рівень смертності, так і на частоту та ризик загострень може бути оцінений лише у процесі довготривалих досліджень з урахуванням даних кожного конкретного випадку [1, 14]. Особливо важливими є тривалі спостереження з оцінкою віддалених результатів лікування.

Одним із перспективних напрямків корекції є застосування імуноотропних засобів, які через вплив на роботу мукозального імунітету можуть забезпечити зниження частоти загострень ХОЗЛ [1]. Серед імуномодуляторів особливе місце займають β-глюкани — плейотропні модифікатори імунної відповіді, частіше бактеріального (рідше — рослинного) походження [16–18]. Вони складаються з мономерів D-глюкози, з'єднаних β-глікозидними зв'язками, які не ферментуються в шлунково-кишковому тракті. Особлива тривимірна структура β-глюканів (наявність патогенасоційованих молекулярних патернів) забез-

печує їх адресну взаємодію з дектиновими рецепторами на поверхні макрофагів відразу після всмоктування й активного перенесення в підслизовий шар. Результатом стає підсилення фагоцитарної функції клітин моноцитарно-макрофагального ряду не тільки в кишечнику, але практично в усіх тканинах. Окрім того, активація макрофагів і натуральних кілерів β-глюканами практично відразу запускає цілий каскад плейотропних ефектів, здебільшого за рахунок виділення прозапальних цитокінів. Частина β-глюканів, які всмокталися в кишечнику, з током крові потрапляє через ворітну вену в печінку і через взаємодію з купферівськими клітинами стимулює механізми системного імунітету. Проте домінуючим аспектом імуностимулювального впливу β-глюканів все-таки є стимуляція місцевого (мукозального імунітету) за рахунок відновлення фагоцитарної активності макрофагів, забезпечення завершеного фагоцитозу (синтез реактивних сполук кисню в лізосомах), нарощування продукції секреторного імуноглобуліну А тощо. На відміну від традиційних стимуляторів фагоцитозу, β-глюкани не стимулюють аутоімунні та алергічні реакції. Їх вживання високобезпечне, оскільки практично виключає ризики надмірної стимуляції імунної відповіді [16–21].

Мета: дослідити ефективність вживання комплексу β-1,3/1,6-глюканів Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ.

Об'єкт і методи дослідження

Під наглядом протягом 2 років перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ (група С за класифікацією GOLD), які мали 2–4 клінічних загострення протягом попереднього року. Учасники рандомізовані на 2 групи, зіставні за віковими, гендерними і клінічними ознаками.

Тяжкість перебігу, частоту загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показників зовнішнього дихання (ОФВ₁, форсована життєва ємність легень та їх співвідношення) проводили відповідно до рекомендацій GOLD 2020 р. [1, 2]. Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлуориметра «Beckman Coulter».

Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень, відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ; 2-ї (n=20) — на початку спостереження додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 міс.

Результати та їх обговорення

Раніше нами представлені результати однорічного спостереження цих пацієнтів протягом 1 року [22]. Проте в ході подальшого нагляду за хворими, виявлено, що в більшості з них («non-responders») до кінця 2-го року спостереження практично втрачався ефект β-глюканів. Тому ми підсумували результати віддалених спостережень і порівняли їх з отриманими попередньо даними.

Функцію зовнішнього дихання і клінічну тяжкість за шкалою CAT оцінювали на початку лікування, через 1 та 2 роки — наприкінці терміну спостереження. Показники функції зовнішнього дихання достовірно не змінювалися в обох групах, не виявлено достовірної різниці між спірометричними показниками у групах (p>0,05; табл. 1). Проте у 1-й групі через 1 рік спостереження 2, а через 2 роки — ще 3 пацієнти перейшли на тяжчий ступінь ХОЗЛ (з 2-го на 3-й) через повторні інфекційні загострення. Таким чином, за 2 роки спо-

Таблиця 1 Динаміка прогресування ХОЗЛ на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (контрольна), n=22			2-га група (Імунсил® D3), n=20		
	1-й рік	2-й рік	2 роки загалом	1-й рік	2-й рік	2 роки загалом
Перехід на тяжчий ступінь ХОЗЛ, кількість пацієнтів	2	3	5	0	2	2
Перехід на тяжчий ступінь ХОЗЛ, %	9,1%	22,7%	22,7%	0%*	10,0%	10,0%*
Погіршення індексу САТ, кількість пацієнтів	5	4	9	1	3	4
Погіршення індексу САТ, %	22,7%	18,2%	40,9%	5,0%*	15,0%	20,0%*

*p<0,05 порівняно з показником контрольної групи.

Таблиця 2 Показники популяції імуніцитів у хворих на ХОЗЛ на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (контрольна), n=22		2-га група (Імунсил® D3), n=20	
	До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік
CD ³⁺ -клітини, %	46,71±4,11	48,52±4,44	47,11±3,84	49,15±5,56
CD ⁴⁺ -клітини, %	36,56±3,33	36,17±3,64	35,42±3,07	42,43±4,78
CD ⁸⁺ -клітини, %	35,36±2,89	38,92±3,13	33,33±2,25	32,07±4,06
CD ¹⁶⁺ -клітини, %	14,89±1,92	15,64±1,31	13,65±2,50	18,19±1,67**
CD ¹⁴⁺ -клітини, %	1,11±0,15	1,34±0,09	1,24±0,11	4,44±0,26***
CD ^{16/56+} -клітини, %	7,78±0,67	7,12±0,55	6,67±0,98	15,16±1,01***
IPI	1,07±0,17	0,93±0,12	1,06±0,14	1,31±0,11**

*p<0,05 порівняно з показником до лікування; **p<0,05 порівняно з показником контрольної групи.

стерезення загалом у 5 пацієнтів (22,7%) зафіксовано тяжчий ступінь ХОЗЛ. У той самий час серед пацієнтів 2-ї групи протягом 1-го року спостереження не виявлено жодного випадку переходу на тяжчий ступінь ХОЗЛ. Проте протягом наступного року виявлено 2 (10,0%) такі пацієнти.

Відповідно до опитувальника САТ, у 1-й групі відзначали також тенденцію до погіршення показника тяжкості у 5 пацієнтів протягом 1-го року спостереження (9,1%) і ще в 4 — протягом наступного (загалом — у 9 хворих протягом 2 років). Натомість у пацієнтів, що вживали комплекс Імунсил® D3, індекс САТ погіршився лише в 1 хворого протягом 1-го року спостереження (5,0%) і ще в 3 — протягом наступного (усього — у 4 хворих протягом 2 років).

У пацієнтів 1-ї групи виявили суттєве зниження показників клітинного імунітету, що проявлялося зменшенням кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p<0,05 щодо норми) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD¹⁴⁺; p<0,05 щодо норми), а також суттєвим зниженням імунорегуляторного індексу (IPI) (p<0,05). Протягом 1 року спостереження ці показники не відновлювалися, більше того — відмічена тенденція до подальшого зниження IPI (p>0,05 у динаміці). На противагу цьому вживання комплексу Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD¹⁴⁺), а також сприяло відновленню IPI (p<0,05) (табл. 2).

Адекватне порівняння імунологічної картини у пацієнтів через 2 роки спостереження не було можливим через значне розмаїття імунологічних змін у пацієнтів, які за 2 роки до цього вживали комплекс Імунсил® D3. У деякої частини з них («responders») утримувалися позитивні зміни, проте в більшості («non-responders») ці зміни нівелювалися до кінця 2-го року спостереження. Отримані результати, безумовно, потребують подальших досліджень.

Найважливішим результатом застосування імуномодулювальної терапії стало суттєве зниження частоти загострень — з 2,6±0,5 протягом попереднього року до 1,8±0,4 після 1-місячного вживання комплексу Імун-

сил® D3 (p>0,05, але цілком ймовірно, що різниця була би достовірною у разі збільшення числа спостережень). Частота загострень ХОЗЛ у контрольній групі не змінилася: 2,5±0,6 та 2,7±0,6 відповідно (p>0,05).

Протягом 2-го року спостереження не відмічено достовірної різниці між частотою загострень у пацієнтів 1-ї (2,1±0,5) та 2-ї (2,8±0,6) груп (p>0,05), хоча зберігалася тенденція до нижчої частоти загострень у пацієнтів, які 2 роки тому вживали β-глюкани.

Натомість необхідність у застосуванні антибіотиків знизилася достовірно. У пацієнтів, які вживали Імунсил® D3, — з 2,3±0,3 до 1,1±0,2 (p<0,05) курсу антибіотикотерапії, у той час як у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою: 2,4±0,5 та 2,2±0,3 відповідно (p>0,05). Тобто кількість загострень у пацієнтів, які вживали комплекс Імунсил® D3, зменшилася здебільшого за рахунок інфекційних варіантів. Протягом 2-го року спостереження різниця в потребі в антибіотикотерапії не була настільки суттєвою: 1,8±0,6 у 1-й та 2,3±0,4 — у 2-й групі (p>0,05).

Висновки

Вживання комплексу Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також сприяло відновленню IPI (p<0,05). Ці зміни значною мірою нівелювалися до кінця 2-го року спостереження.

Вживання комплексу Імунсил® D3 сприяє зменшенню числа загострень ХОЗЛ (p>0,05) і достовірно зменшує потребу в антибіотиках у пацієнтів (p<0,05) протягом 1 року після лікування. Протягом наступного року спостереження різниця між групами була суттєво менш вираженою.

Вживання комплексу Імунсил® D3 по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Доцільно щороку повторювати курс вживання β-глюканів у хворих із частими загостреннями ХОЗЛ.



Список використаної літератури

- www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf.
- goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf.
- Dransfield M.T., Kunisaki K.M., Strand M.J. et al. for the COPD Gene Investigators (2017) Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195: 324–330.
- Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. (2016) The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® ENERGITO® study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 11: 193–205.
- Abudagga A., Sun S.X., Tan H., Solem C.T. (2013) Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 8: 175–185.
- Dhamane A.D., Moretz C., Zhou Y. et al. (2015) COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2609–2618.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. (2003) Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 22: 931–936.
- Halpin D.M.G., Decramer M., Celli B.R. et al. (2017) Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir. Med.*, 128: 85–91.
- Kerkhof M., Freeman D., Jones R. et al. for the Respiratory Effectiveness Group (2015) Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2439–2450.
- Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. (2014) Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*, 4(12): e006171.
- Müllerová H., Maselli D.J., Locantore N. et al. (2015) Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*, 147: 999–1007.
- Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. (2012) Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 7: 757–764.
- Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al.; ECLIPSE Investigators (2011) Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1184–1192.
- Wheaton A.G., Cunningham T.J., Ford E.S., Croft J.B. for the Centers for Disease Control and Prevention (2015) Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease — United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 64: 289–295.
- Bollmeier S.G., Hartmann A.P. (2020) Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 77(4): 259–268.
- Ali M.F., Driscoll C.B., Walters P.R. et al. (2015) Beta-glucan-activated human B lymphocytes participate in innate immune responses by releasing proinflammatory cytokines and stimulating neutrophil chemotaxis. *J. Immunol.*, 195: 5318–5326.
- Soltanian S., Stuyven E., Cox E., Sorgeloos P., Bossier P. (2009) Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. *Crit. Rev. Microbiol.*, 35: 109–138.
- Vetvicka V., Richter J., Svozil V. et al. (2013) Placebo-driven clinical trials of Transfer Point Glucan #300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production. *Am. J. Immunol.*, 9: 43–47.
- Zipfel C., Robatzek S. (2010) Pathogen-associated molecular pattern-triggered immunity: Veni, vidi...? *Plant. Physiol.*, 154: 551–554.
- Dawood M.A.O., Eweedah N.M., Moustafa E.M., Shahin M.G. (2019) Symbiotic effects of *Aspergillus oryzae* and beta-glucan on growth and oxidative and immune responses of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Prob. Antimicrob. Prot.*, 12(1): 172–183.
- Vetvicka V., Vannucci L., Sima P. (2019) Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*, 24(7): 1251.
- Господарський І.Я., Пера Н.І., Господарська Х.О. (2021) Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. мед. часопис*, 6: 45–49.

Modern approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: long-term results of observation after the use of β -glucans

I.Ya. Hospodarskyi¹, N.I. Rega¹, Kh.O. Hospodarska²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Abstract. Objective: to investigate the effectiveness of using the complex of β -glucans Immunsil™ D3 in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Object and methods of research.** 42 patients with COPD who had 2–4 clinical exacerbations during the previous year were under observation for 2 years. Patients of the 1st group (n=22) received tiotropium bromide and standard treatment for exacerbations; patients of the 2nd group (n=20) additionally used Immunsil™ D3 1 capsule 2 times a day for 1 month. **Results.** The use of the Immunsil™ D3 complex ensured an increase in the number of cells with the activity of natural killers and cells of the monocyte-macrophage series, and also contributed to the recovery of the immunoregulatory index ($p < 0.05$). These changes were largely leveled off by the end of the 2nd year of observation. The use of the Immunsil™ D3 helped to reduce the number of exacerbations of COPD ($p > 0.05$) and significantly reduced the need for antibiotics in patients with COPD ($p < 0.05$) for 1 year. During the next year of observation, the difference between the groups was significantly less pronounced. **Conclusion.** Immunsil™ D3 can be recommended for patients with COPD with frequent clinical exacerbations. It is advisable to annually repeat the course of β -glucans in patients with frequent clinical exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, β -glucans, Immunsil™ D3.

Інформація про авторів:

Господарський Ігор Ярославович — завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Рєга Надія Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Господарська Христина Остапівна — кандидат медичних наук, імунолог-алерголог КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, Тернопіль, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Господарський Ігор Ярославович
46001, Тернопіль, м. Волі, 1

Information about the authors:

Gospodarskyi Ihor Ya. — Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patient Care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Rega Nadiya I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Higher Nursing Education, Patient Care and Clinical Immunology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Hospodarska Khrystyna O. — Candidate of Medical Sciences, Immunologist-Allergist of Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine.

Address for correspondence:

Ihor Gospodarskyi
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1

Надійшла до редакції/Received: 02.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 06.12.2022

Оптимізація лікування пацієнтів із атеросклеротичним ураженням черевної аорти з атеросклерозом ниркових артерій

В.Й. Сморжевський, Є.С. Сікаленко

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

Анотація. *Мета:* оптимізувати хірургічне лікування пацієнтів із атеросклеротичним ураженням черевної аорти з атеросклерозом ниркових артерій. *Об'єкт і методи дослідження.* Визначено частоту розвитку та тяжкість гострого післяопераційного пошкодження нирок (ГППН) у 185 хворих після резекції аневризми абдомінального відділу аорти та проведення аортобіфеморального шунтування при оклюзійному ураженні термінального відділу аорти та клубових артерій. ГППН визначали за шкалою RIFLE. *Результати.* Ризик ГППН до операції встановлено у 23% пацієнтів із аневризмою черевного відділу аорти та оклюзійно-стенотичним ураженням термінального відділу аорти та клубових артерій. У післяопераційний період ступінь ураження I виявлений у 20%, F — у 7% пацієнтів. *Висновок.* Визначення ризику ГППН в передопераційний період з використанням оптимізованої оцінки ступеня тяжкості RIFLE є важливою та необхідною передумовою.

Ключові слова: атеросклероз, черевна аорта, ниркові артерії, гостре післяопераційне пошкодження нирок.

Вступ

Гостре післяопераційне пошкодження нирок (ГППН) у пацієнтів із судинними захворюваннями, що є частою (55–65%) складовою синдрому поліорганної недостатності, призводить до підвищення летальності у 2–10 разів [1–5]. Основна мета моніторингу в періопераційний період під час маніпуляцій на аорті, особливо в період її перетискання (період повної відсутності кровотоку в інфраренальній частині аорти) та поновлення кровотоку, — підтримка і збереження фізіологічних функцій усіх органів і систем.

Мета дослідження: оптимізувати хірургічне лікування пацієнтів із атеросклеротичним ураженням черевної аорти з атеросклерозом ниркових артерій.

Об'єкт і методи дослідження

У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні визначали частоту розвитку та тяжкість ГППН у 185 хворих після резекції аневризми абдомінального відділу аорти (ААВА) та проведення аортобіфеморального шунтування (АБШ) при оклюзійному ураженні термінального відділу аорти та клубових артерій за 2020 р.

Результати та їх обговорення

Ризик розвитку ГППН визначали в передопераційний період з використанням шкали RIFLE (табл. 1). Діагностика ГППН передбачала вплив на функцію нирок таких факторів операційної агресії, як тривалість втручання, гіперволемічна гемодилуція, алогемотрансфузія, вихідні показники кліренсу креатиніну і сечовини. Підтримання нормоволемії й адекватних показників системної гемодинаміки на всіх етапах операції дозволяє підтримувати постійний діурез. При його зниженні (на тлі адекватної гідратації) показано введення маніту. За нашими даними, попереднє введення маніту (0,5 г/кг маси тіла) попереджає порушення функції нирок під час перетискання аорти та відновлення кровотоку в ній.

Особливість хірургічного втручання при юкстаренальній аневризмі — нетривале припинення кровотоку по ниркових артеріях, внаслідок чого можливий розвиток ниркової

недостатності. Теплову ішемію нирки можна вважати порівняно безпечною при її тривалості не більше 15–25 хв [6–9]. Під час таких операцій повинні вживатися заходи профілактики для запобігання розвитку цього ускладнення у вигляді попереднього введення гепарину натрію, маніту, швидкого формування проксимального анастомозу, перфузії нирок розчином для перфузії. З метою профілактики ГППН слід змінювати інфузійний режим: гіперволемічну гемодилуцію замінювати на рестриктивну, заповнювати кровотрату аутоотрансфузією з використанням апарату «Cell Saver». Встановлення ризику, причин, патогенетичних механізмів та морфологічного субстрату синдрому ГППН дозволяє вже до операції припустити можливість його розвитку (рисунки).

Перевага критеріїв RIFLE полягає у пропозиції чутливих методів діагностики ГППН: F і L, що достовірно корелює з госпітальною летальністю і незалежними факторами ризику смерті, а також R — достовірного фактора прогресування ГППН, що відповідає стадіям AKIN [7, 10].

Серед біохімічних показників ГППН креатинін у плазмі крові є більше ніж просто маркером канальцевої фільтрації: зрос-

Таблиця 1 Критерії нефропатії RIFLE

Ступінь ураження	Критерій	
	ШКФ	Діурез
R (Risk) — ризик	Креатинін >0,150 ммоль/л або зниження ШКФ на 25 мл/хв/1,73 м ²	Діурез <0,5 мл/кг/год протягом 6 год
I (Injury) — ураження	Креатинін >0,2 ммоль/л або зниження ШКФ на 50 мл/хв/1,73 м ²	Діурез <0,5 мл/кг/год протягом 12 год
F (Failure) — недостатність	Креатинін >0,3 ммоль/л та зниження ШКФ на 75 мл/хв/1,73 м ² або креатинін ≥0,4 ммоль/л	Діурез <0,3 мл/кг/год протягом 24 год або анурія протягом 12 год
L (Loss) — втрата функції	Персистуюча гостра ниркова недостатність	Повна втрата видільної функції нирок >4 тиж
E (End) — термінальна стадія ХНН	Повна втрата видільної функції нирок >3 міс	

Тут і далі: ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, ХНН — хронічна ниркова недостатність.

Рисунок Ризик, причини, патогенетичні фактори та механізми ГППН після операцій на черевній аорті



тання його рівня на 45 мкмоль/л підвищує ризик смерті у 6,5, тривалість госпіталізації — у 3,5 рази. Формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та Cochrout-Gault добре відображають стан при ХНН, але при гострому стані слід визначати ШКФ за допомогою аналізу сечі, зібраної протягом 1–2 год, тобто ступінь зміни вмісту сечовини та креатиніну є більш суттєвим, ніж їх абсолютні величини, а замісна терапія має бути розпочата раніше, ніж рівень сечовини досягне 20–30 ммоль/л [3, 10, 11].

Таблиця 2 Показники ГППН, n (%)

Операція	Ризик (R) до операції	Після операції	
		Пошкодження (I)	Недостатність (F)
Резекція юкстаренальної ААВА, лінійне алопротезування, n=14	7 (50)	10 (71)	4 (29)
Резекція інфраренальної ААВА, лінійне алопротезування, n=56	10 (18)	12 (21)	4 (7)
Резекція інфраренальної ААВА, біфуркаційне протезування, n=28	12 (43)	5 (18)	2 (7)
АБШ при оклюзійно-стенотичному ураженні аортоклубового сегменту, n=87	14 (16%)	10 (11%)	3 (3%)
Загалом, n=185	43 (23%)	37 (20%)	13 (7%)

Після операцій з приводу резекції юкстаренальної ААВА з лінійним алопротезуванням ступінь ураження I встановлений у 71%, F — у 29%, R — у 50% пацієнтів; після операцій з приводу резекції інфраренальної ААВА з лінійним алопротезуванням — у 21, 7 та 18% пацієнтів; після операцій з приводу резекції інфраренальної ААВА з біфуркаційним протезуванням — у 18, 7 та 43%; після операцій при оклюзійно-стенотичному ураженні аортоклубового сегменту з виконанням АБШ — у 11, 3 та 16% пацієнтів відповідно (табл. 2).

Таким чином, ризик розвитку ГППН до операції встановлений у 23% пацієнтів із ААВА та оклюзійно-стенотичним ураженням термінального відділу аорти та клубових артерій.

У післяопераційний період ГППН ступінь ураження I встановлений у 20%, F — у 7% пацієнтів. Факторами операційної агресії щодо функції нирок були об'єм крововтрати >12 мл/кг/год, об'єм трансфузії еритроцитарної маси >13 мл/кг/год, тривалість затискування аорти >20 хв, рівень затискування аорти по відношенню до ниркових артерій, тривалість операції >4 год, що підтверджено даними проведеного кореляційного аналізу ($0,6 < r < 0,8$; $p < 0,05$).

Пацієнтам з визначеним пошкодженням нирок (I) проводили комплексне протекторне лікування згідно з протоколом Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012), що не потребувало гемодіалізного лікування. У хворих із неспроможністю ниркової функції (F) у комплексі інтенсивного лікування необхідне проведення активної замісної ниркової терапії — гемодіалізу.

Серед досліджуваних виявлено 14 пацієнтів з юкстаренальною аневризмою. Для захисту та збереження прохідності ниркових артерій при формуванні проксимального анастомозу застосований прийом накладення анастомозу з проведенням швів всередині аорти з візуальним контролем гирл ниркових артерій. Доступ до аорти здійснювали під діафрагмою через порожнину малого сальника для подальшого затискування аорти разом з черевним стовбуром. Далі мобілізували передню стінку аорти з клубовими артеріями. Початковий відділ тонкої кишки відводили праворуч і розсікали зв'язку Трейтца. Мобілізували ліву ниркову вену, брали її на тримач і відводили вгору. При неможливості виділити ниркові артерії ліву ниркову вену перетинали з подальшим поновленням її просвіту. Після цього виділяли ниркові артерії і брали їх на тримачі. Після затискування аорти вище ниркових артерій розкривали поздовжньо просвіт аневризми. На 5 мм нижче гирла ниркових артерій починали формування задньої стінки проксимального анастомозу з проведенням швів всередині аорти і протеза з візуальним контролем гирл ниркових артерій. Бічні і передню стінку також шили зсередини аорти, дистальний анастомоз виконували стандартно. Наведений спосіб застосовували у 5 хворих.

У 6 хворих з юкстаренальною ААВА проксимальний анастомоз виконували косим. Умовою застосування цього способу було відходження правої ниркової артерії від незміненої аорти, лівої ниркової артерії — від стінки аневризми і розташування на різних рівнях. При цьому нижній край формували нижче гирла ниркової артерії. Це дозволяло зменшити тривалість операції, оскільки не потрібно імплантувати ниркову артерію в протез, а також кількість ішемічних ниркових ускладнень. У 2 хворих при резекції юкстаренальної аневризми черевної частини аорти ниркову артерію імплантували в протез, у 1 — виконували алопротезування лівої ниркової вени. Час ішемії нирки не перевищував 20 хв (16 ± 3 хв).

При інфраренальних реконструкціях на черевній аорті перед накладанням затискача на аорту з метою попередження підвищення артеріального тиску, зниження серцевого викиду та зменшення гідродинамічного удару на нирки вводили нітрати під контролем вимірювання інвазивного прямого внутрішньоартеріального тиску. Вводили осмодіуретики перед накладанням затискача. Після знімання затискача та включення в кровотік ішемізованих дистальних відділів для виведення накопичених метаболітів, що викликають вазодилатацію, вводили бікарбонат натрію та проводили гіпервентиляцію.

Чим більший обсяг операції, тим більша крововтрата, відповідно, втручання повинне забезпечуватися достатньою кількістю препаратів донорської крові або аутокрові, у тому числі з використанням апаратної реінфузії для заповнення циркулюючого об'єму крові з метою забезпечення життєво



важливих функцій організму. Тому при плануванні оперативного втручання з приводу резекції черевної аорти прогнозували можливу крововтрату шляхом оцінки розмірів аневризми. Якщо розмір аневризми становив ≥ 8 см, використовували апарат «Cell Saver». Заміна алотрансфузії на аутотрансфузію попереджає розвиток післяопераційних ускладнень, включаючи дихальну недостатність, ГППН за рахунок попередження розвитку комбінованої гіпоксії як пускової ланки в розвитку синдрому поліорганної недостатності. Застосовувана технологія «Cell Saver» давала змогу попередити ризик розвитку післяопераційних ускладнень за рахунок комплексного впливу на показники гемодинаміки, гемограми, функції нирок завдяки як якісному складу реінфузованих аутоеритроцитів, так і ретриктивному способу поповнення об'єму циркулюючої крові.

Висновок

Незважаючи на випадки ГППН після проведення реконструктивних оперативних втручань на черевній аорті в усьому світі та Україні зокрема, немає чіткого алгоритму для запобігання розвитку цього ускладнення. Розвиток ГППН у пацієнтів потребує детального вивчення на передопераційному етапі функції нирок і факторів ризику розвитку ускладнень. Діагностика ГППН має передбачати вплив на функцію нирок таких факторів операційної агресії, як тривалість втручання, гіперволемічна гемодилуція, алоемотрансфузія, вихідний рівень показників кліренсу креатиніну та сечовини.

Визначення ризику розвитку ГППН в передопераційний період з використанням оптимізованої оцінки ступеня тяжкості RIFLE є важливою та необхідною передумовою. Основна мета моніторингу в періопераційний період — підтримка і збереження фізіологічних функцій усіх органів і систем під час маніпуляцій на аорті, особливо в період її затискання та поновлення кровотоку.

Внесок кожного з авторів у підготовку статті

В.Й. Сморжевський: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Є.С. Сікаленко: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Список використаної літератури

- Brienza N., Giglio M.T., Marucci M., Fiore T. (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit. Care Med.*, 37(6): 2079–2090. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a00a43.
- Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16(11): 3365–3370. doi: 10.1681/ASN.2004090740.

Інформація про авторів:

Сморжевський Валентин Йосипович — доктор медичних наук, професор кафедри хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-хірург судинний відділу хірургії та трансплантації серця Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Київ, Україна. orcid.org/0000-0001-8410-3944

Сікаленко Євгеній Сергійович — лікар-хірург судинний, аспірант кафедри хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0001-7652-8918

Адреса для кореспонденції:

Сікаленко Євгеній Сергійович
04112, Київ, вул. Дорогожичська, 9
E-mail: esikalenko@gmail.com

- Hudson C., Hudson J., Swaminathan M., Shaw A. (2008) Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 12(4): 320–330. doi: 10.1177/1089253208328582.
- Иванов Д.Д. (2012) Острое повреждение почек. *Мед. неотл. сост.*, 3(42): 16–19.
- Мионов П.И. (2009) Острое повреждение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы, дефиниции, оценка тяжести и прогноза. *Новости анестезии и реанимации*, 2: 3–16.
- Desai M., Gill I.S., Ramani A.P. et al. (2005) The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.*, 95(3): 377–383.
- Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M. et al. (2007) The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J. Urol.*, 177(2): 471–476. doi: 10.1016/j.juro.2006.09.036.
- Серегин А.В., Шустичкий Н.А. (2012) Органосохраняющие операции при раке почки: особенности хирургической техники. *Consilium medicum*, 2: 45–49.
- Школьник М.И. (2009) Современные методы гемостаза при органосохраняющих операциях по поводу рака почки. *Онкохирургия*, 1: 32–35.
- Wagener G., Brentjens T.E. (2010) Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiology Clin.*, 28(1): 39–54. doi: 10.1016/j.anclin.2010.01.006.
- Cockroft D.W., Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephrol.*, 16(1): 31–41. doi: 10.1159/000180580.

Optimization of the treatment of patients with atherosclerotic lesions of the abdominal aorta with atherosclerosis of the renal arteries

V.Y. Smorzhevskiy, Y.S. Sikalenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Purpose: to optimize the surgical treatment of atherosclerotic lesions of the abdominal aorta with combined atherosclerosis of the renal arteries. **Object and research methods.** The frequency of development and severity of acute postoperative kidney damage (APKD) was determined in 185 patients after abdominal aortic aneurysm resection and aorto-bifemoral shunting with occlusive damage of the terminal aorta and iliac arteries. APKD was determined by the RIFLE scale. **Results.** The risk of developing APKD was established before surgery in 23% of patients with abdominal aortic aneurysm and occlusive-stenotic lesions of the terminal aorta and iliac arteries. In the postoperative period, the degree I was found in 20%, F — in 7% of patients. **Conclusion.** Determining the risk of developing APKD in the preoperative period using the optimized RIFLE score is an important and necessary prerequisite.

Key words: atherosclerosis, abdominal aorta, renal arteries, acute postoperative kidney damage.

Information about the authors:

Smorzhevskiy Valentyn Y. — MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Vascular surgeon at the Department of Transplantation and Heart Surgery, SI «O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8410-3944

Sikalenko Yevhenii S. — Vascular surgeon, PhD student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-7652-8918

Address for correspondence:

Yevhenii Sikalenko
04112, Kyiv, Dorogozhytska str., 9
E-mail: esikalenko@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 05.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 07.09.2022

Передопераційна підготовка при перитоніті

О.О. Біляєва¹, І.В. Кароль^{1,2}

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

²Комунальне некомерційне підприємство «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна

Анотація. Мета: висвітлити сучасні погляди на передопераційну підготовку при перитоніті. **Об'єкт і методи дослідження.** Протягом 2021 р. в хірургічному відділенні Броварської багатопрофільної клінічної лікарні проліковано 360 хворих з гострим перитонітом різного генезу (186 (51,7%) жінок та 174 (48,3%) чоловіки). **Результати.** У клініці розроблена методика лікування пацієнтів із перитонітом. Передопераційний період повинен тривати не довше 2–3 год та проходити паралельно з діагностичною програмою. При підготовці хворого до хірургічного втручання необхідно провести катетеризацію сечового міхура та контроль кількості сечі, введення назогастрального зонда, катетеризацію центральної вени, корекцію гомеостазу та стабілізацію стану хворого шляхом проведення інфузійної терапії, антибактеріальну терапію, адекватне знеболення, очисну клізму. Для визначення ризику летальності в передопераційний період оцінювали стан хворих за модифікованою нами шкалою APACHE II. У 5 летальних випадках показники модифікованої шкали APACHE II були в діапазоні 8–28 балів. **Висновки.** Внаслідок виражених явищ ендотоксикозу всі хворі з перитонітом підлягають обов'язковій передопераційній підготовці тривалістю 2–3 год, яка спрямована на поліпшення показників гомеостазу та від якої багато в чому залежить результат лікування.

Ключові слова: перитоніт, абдомінальний сепсис, ендогенна інтоксикація, поліорганна недостатність.

Вступ

Перитоніт — найтяжче ускладнення гострих захворювань органів черевної порожнини. При його виникненні різко зростає летальність, яка може досягати 80–90%, особливо при настанні ендогенної інтоксикації та розвитку синдрому поліорганної недостатності [1, 2]. Застосування діагностичних та лікувальних методик при перитоніті, таких як ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ендоскопічні і лапароскопічні методики, останні досягнення анестезіології та інтенсивної терапії не зробило вирішального прориву в лікуванні цього складного захворювання [3].

Ендогенна інтоксикація зумовлена накопиченням токсичних метаболітів, концентрація яких перевищує детоксикаційні можливості організму, що призводить до руйнування плазматичних і цитоплазматичних мембран та розвитку токсемії. Відбувається самоотруєння організму ендогенними токсичними речовинами, накопичення їх у біологічних рідинах і тканинах [4].

Ендогенна інтоксикація є однією з основних ланок патогенезу системних ускладнень у хворих на перитоніт та абдомінальний сепсис, при цьому порушується функція системи детоксикації організму. В організмі накопичуються проміжні і кінцеві продукти нормального чи порушеного обміну речовин, які значно перевищують фізіологічну норму. До них належать продукти ліполізу та протеолізу, гуморальні регулятори, циркулюючі імунні комплекси, біогенні аміни і цитокіни, а також продукти переокислення ліпідів. Виділяють 4 види ендогенної інтоксикації за механізмом її виникнення:

- обмінна — є наслідком порушення метаболічних процесів у тканинах;
- резорбційна — формується внаслідок потрапляння продуктів розпаду тканин у внутрішнє середовище організму;
- ретенційна — зумовлена затримкою проміжних чи кінцевих продуктів нормального обміну;

- інтоксикація, зумовлена впливом бактеріальних токсинів при інфекційних процесах [5].

Ендотоксини виявляють високу біологічну активність, чинять шкідливий вплив на всі органи та системи, спричинюючи їх неспроможність, і обтяжують перебіг основного патологічного процесу.

Прогресування цих процесів призводить до розвитку абдомінального сепсису, наслідками якого є інфекційно-токсичний шок та поліорганна недостатність. Основне значення в патогенезі вищезазначених станів мають розлади мікроциркуляції та системного кровотоку, порушення імунного статусу та систем детоксикації, розвиток ентеральної недостатності та бактеріальна транслокація з кишечника і патологічного вогнища у вільну черевну порожнину. Прогресують також метаболічні порушення, що викликані масивною активацією прозапальних цитокінів та інтерлейкінів, гормональними розладами, безпосередньою дією екзо- та ендотоксинів мікроорганізмів [6]. Під впливом цитокінів відбуваються активація нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів та інших клітин, пошкодження ендотелію і, як наслідок, зниження органічної перфузії та доставки кисню [7].

Генералізація інфекції здійснюється при переважанні активності збудника над бактеріостатичними можливостями організму. Абдомінальний сепсис розвивається внаслідок зриву в одній з ланок імунітету, а не в результаті порушення імунітету взагалі. Це спричиняє зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, порушення синтезу антитіл або порушення проліферації лімфоцитів. У нормі в шлунково-кишковому тракті людини є мікрофлора, яка бере участь не тільки у травленні, але й у формуванні імунної реактивності організму. Тому лімфоїдна тканина кишечника є найсильнішою імунною ланкою в організмі людини, оскільки виконує функцію бар'єра щодо бактерій та їх ендотоксинів. При неможливості захисних систем організму протистояти мікроорганізмам і токсинам відбувається їх транслокація. Тому при недостатності імунного захисту інфекція швидко генералізується, але надмірна імунна відповідь також шкідлива для організму. Це пов'язано з масивним вивільненням енто-



генних прозапальних цитокінів, що призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді [8].

Патогенез розвитку перитоніту є складним процесом взаємодії захисних сил організму з інфекційними агентами, в якому беруть участь усі системи організму. Це доводить необхідність комплексного підходу до лікування хворих на перитоніт і поетапного його проведення. Тяжкий стан пацієнтів зумовлений складними процесами в організмі при розвитку перитоніту, що доводить необхідність розумного та раціонального підходу до підготовки хворого для хірургічного втручання. Саме передопераційний період дає коротке «вікно» і можливість стабілізувати пацієнта для проведення хірургічного втручання, що підвищує шанси на виживання і знижує летальність.

Мета дослідження: висвітлити сучасні погляди на передопераційну підготовку при перитоніті.

Об'єкт і методи дослідження

Протягом 2021 р. в хірургічному відділенні Броварської багатопрофільної клінічної лікарні проліковано 360 хворих з гострим перитонітом різного генезу (186 (51,7%) жінок та 174 (48,3%) чоловіки).

Захворювання, що стали причиною перитоніту: гострий апендицит — 201 (55,8%), гострий холецистит — 78 (21,7%), перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки — 32 (8,9%), перфорація пухлини — 16 (4,4%), тонкокишкова непрохідність — 11 (3,0%), тромбоз мезентеріальних судин — 6 (1,7%), перфорація тонкої кишки — 2 (0,6%), травми черевної порожнини — 6 (1,7%), защемлена грижа — 3 (0,8%), інші (флегмона заочеревинного простору з проривом у черевну порожнину, гематома заочеревинного простору та малого таза з некрозом сигмовидної кишки, дивертикулярна хвороба ободової кишки з перфорацією, перекут привіски висхідної ободової кишки з некрозом, ехінококова кіста печінки з перфорацією) — 5 (1,4%) випадків.

Результати та їх обговорення

У клініці розроблена методика лікування пацієнтів із перитонітом, яку успішно застосовували у цієї категорії хворих. Для визначення ризику летальності у пацієнтів із перитонітом при госпіталізації в передопераційний період оцінювали їх стан за модифікованою нами шкалою APACHE II [9], що дало можливість раціонального проведення передопераційної підготовки з метою зниження летальності. Показники модифікованої шкали APACHE II у пацієнтів з перитонітом залежно від нозології наведені в таблиці.

Як показано в таблиці, найбільше пацієнтів (26,1%) знаходилися в діапазоні 0–1 балів. Але варто підкреслити, що значна їх частина (16,4%) перебувала в проміжку 10–20 балів, що свідчить про тяжкість стану цієї категорії хворих. У 5 летальних випадках показники модифікованої шкали APACHE II були в діапазоні 8–28 балів.

Зіставивши клінічну картину перебігу перитоніту і летальність з показниками модифікованої шкали APACHE II, можна відзначити, що наша модифікація в повному обсязі відображає тяжкість стану хворого з перитонітом і дозволяє досить точно і швидко спрогнозувати перебіг захворювання. Застосування цієї шкали сприяє правильному вибору лікувальної тактики у кожного конкретного пацієнта з гострим перитонітом як у передопераційний період, так і на подальших етапах лікування, що дозволило досягнути такої низької летальності.

Лікування перитоніту завжди проводять індивідуально, на що впливає багато показників життєдіяльності ор-

Таблиця Показники модифікованої шкали APACHE II у хворих на перитоніт

Нозологія	Бали								Усього
	0-1	2-3	4-5	6-7	8-9	10-20	21-30		
Гострий апендицит	70	62	39	17	6	7	–	201	
Гострий холецистит	13	9	15	13	4	23	1	78	
Перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	9	4	6	3	1	8	1	32	
Перфорація пухлини	–	–	1	–	4	10	1	16	
Тонкокишкова непрохідність	–	1	2	4	–	4	–	11	
Перфорація тонкої кишки	–	–	–	1	1	–	–	2	
Тромбоз мезентеріальних судин	–	–	–	–	–	3	3	6	
Защемлена грижа	–	1	1	–	1	–	–	3	
Травми черевної порожнини	1	–	1	1	1	2	–	6	
Інші	1	1	–	1	–	2	–	5	
Усього	94	78	65	40	18	59	6	360	

ганізму конкретного пацієнта. Проте є універсальна схема підходу до лікування, яка включає наступні етапи:

- передопераційний період;
- хірургічне втручання;
- післяопераційний період;
- період реабілітації.

У цій статті зупинимося на 1-му етапі — передопераційному періоді. Це початковий період лікування пацієнта з перитонітом, який має дуже важливе значення для подальшого лікування та проведення хірургічного втручання. Багато спеціалістів не надають цьому етапу належного значення, зосереджуючи основні зусилля саме на хірургічному втручанні, але, як показують практика та наш досвід, від правильної підготовки пацієнта в передопераційний період значною мірою залежить його виживання на всіх подальших етапах лікування.

Передопераційний період повинен тривати не довше 2–3 год та проходити паралельно з діагностичною програмою. Є кілька ключових речей, які повинні бути виконані при підготовці хворого до хірургічного втручання, а саме:

- катетеризація сечового міхура та контроль кількості сечі;
- введення назогастрального зонда;
- катетеризація центральної вени;
- корекція гомеостазу та стабілізація стану хворого шляхом проведення інфузійної терапії;
- антибактеріальна терапія;
- адекватне знеболення;
- очисна клізма за відсутності протипоказань (підозра на перфорацію товстого кишечника).

При розповсюдженному перитоніті огляд хворого та передопераційну підготовку проводять одночасно з реаніматологом-анестезіологом. У приймальню відділенні хворий не повинен знаходитися довше 30 хв.

Діагностична програма при перитоніті включає наступні етапи: детальний збір анамнезу у хворого та осіб, які його супроводжують, ретельний огляд пацієнта, пальпація, перкусія та аускультация черевної порожнини та грудної клітки, вимірювання гемодинамічних показників (артеріальний тиск, пульс), ректальне дослідження, термометрія. Обов'язкове проведення лабораторних досліджень з визначенням загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, загального аналізу сечі, групи крові та резус-фак-

тора, показників згортальної системи крові (міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий індекс та ін.), біохімічних показників (білірубін, трансамінази, загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, електроліти), кислотно-лужний стан, газовий склад крові, гематокрит.

Необхідно провести додаткові методи обстеження, такі як електрокардіограма, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної клітки та черевної порожнини. При необхідності хворий повинен бути оглянутий суміжними спеціалістами (терапевт, гінеколог, уролог).

У разі наявності протишокової палати у приймальному відділенні всі процедури та обстеження пацієнта здійснюються там. Встановлюють сечовий катетер для визначення погодинного діурезу, назогастральний зонд для декомпресії шлунка, виконують очисну клізму, катетеризацію периферичної або центральної вени та розпочинають інфузійну терапію.

Подальшу передопераційну підготовку проводять у палаті інтенсивної терапії з метою стабілізації гемодинаміки, корекції водно-електролітних порушень та кислотно-лужного балансу, дегідратації. Уся передопераційна підготовка має тривати не більше 3 год.

Для перитоніту притаманна дегідратація організму хворого. Існує велика кількість формул для розрахунку дефіциту рідини в організмі, але однією з найпростіших та найефективніших виявилася методика, запропонована ще в 1981 р. О.О. Шалімовим та співавторами. Вона є простою в застосуванні і не потребує дороговартісного обладнання та складних розрахункових формул. Автори виділяють 3 ступені дегідратації організму:

- I — олігурія, наявність слідів натрію в сечі, дефіцит інтерстиціальної рідини 60 мл/кг маси тіла;
- II — олігурія, наявність білка в сечі, натрій у сечі відсутній, зниження артеріального тиску, пульс ниткоподібний, дефіцит інтерстиціальної рідини 60–100 мл/кг маси тіла;
- III — олігурія або анурія, передкоматозний або коматозний стан, дефіцит інтерстиціальної рідини 100–150 мл/кг маси тіла.

У передопераційний період визначення дефіциту рідини в організмі має велике значення для розрахунку необхідної інфузійної терапії та проведення правильної передопераційної підготовки хворого.

Комплекс передопераційної підготовки включає застосування знеболювальних препаратів, що зменшує кількість больових імпульсів від очеревини до кори головного мозку і дає можливість хворому відпочити перед операцією. Також парентерально вводять антибіотики широкого спектра дії.

Усунення порушень мікроциркуляції, метаболічного ацидозу, корекцію водно-електролітного балансу, розладів серцево-судинної діяльності, білкових розладів проводять за допомогою інфузії сольових і плазмозамінних розчинів. Зазначені порушення у пацієнтів із перитонітом зумовлені підвищенням гіповолемії внаслідок трансудації рідини в просвіт кишечника й ексудації в черевну порожнину, тобто втратою її в так званий третій простір, з розвитком у хворого позаклітинної дегідратації.

Об'єм інфузії до операції становить 1,5–2,5 л і включає «стартову» терапію із застосуванням гіпертонічного розчину натрію хлориду (7,5 або 10%) з розрахунку 3–4 мл/кг/30 хв у поєднанні з колоїдними розчинами (гідроксетилкрохмаль, розчин декстрану/натрію хлориду)

у співвідношенні 1:1, з подальшим введенням кристалідних розчинів (розчин Рінгера — Локка, 0,9% розчин натрію хлориду). Антиферментну терапію здійснюють за допомогою внутрішньовенного введення інгібіторів протеаз (апротинін), які не тільки знижують протеолітичну активність плазми крові, гіперферментемію, але й гальмують кініноутворення, знижують синтез катехоламінів і активність калікреїнової системи, знижують підвищену проникність капілярів.

З метою премедикації застосовують препарати трьох груп: транквілізатори, анальгетики і парасимпатолітики. Транквілізатори посилюють дію анальгетиків, блокують вагусні реакції, знижують секрецію залоз і явища бронхоспазму, при цьому не впливають на судинний тонус і функцію печінки, не пригнічують дихання. Парасимпатолітики (атропін) гальмують секрецію залоз, розширюють бронхи і попереджують вагусний бронхоспазм. Анальгетики знижують рефлекторну відповідь на операційну травму.

Висновки

Внаслідок виражених явищ ендотоксикозу всі хворі з перитонітом підлягають обов'язковій передопераційній підготовці тривалістю 2–3 год, яка спрямована на поліпшення показників гомеостазу та від якої багато в чому залежить результат лікування.

Достатня за обсягом і тривалістю проведення передопераційна підготовка знижує летальність при перитоніті на 10–15% і є початковим етапом інтракорпоральної детоксикації.

Застосування модифікованої шкали APACHE II дозволяє досить точно і швидко спрогнозувати перебіг захворювання й обрати правильну лікувальну тактику та профілактичні заходи у кожного конкретного пацієнта.

Фінансування

Дослідження профінансоване коштом авторів.

Інформація про внесок кожного учасника

О.О. Біляєва — розробка концепції дослідження, визначення змісту, редагування статті.

І.В. Кароль — збір матеріалу, написання статті.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію

Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

Список використаної літератури

1. Біляєва О.О., Крижевський В.В., Кароль І.В. (2021) Причини незадовільних результатів діагностики перитоніту на догоспітальному етапі. Укр. мед. часопис, 4(144): www.umj.com.ua/article/214004. doi: 10.32471/umj.1680-3051.144.214004.
2. Криворучко А.І., Антонова М.С. (2016) Прогнозування ймовірності летального результату та виникнення післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на абдомінальний сепсис. Галицьк. лік. вісн., 23(3): 36–39.
3. Лупальцов В.І., Ягнюк А.І. (2015) Шляхи поліпшення результатів лікування перитоніту на сучасному етапі. Клін. хір., 4: 32–36.
4. Ленік Р.Г., Савицький І.В., Ціповяз С.В. та ін. (2019) Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту. Укр. журн. мед. біол. спорт., 4(5): 57–61. doi: 10.26693/jmbs04.05.057.
5. Криворучко А.І., Жуков В.І., Повеліченко М.С., Андрещев С.А. (2014) Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи

монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. Клін. хір., 3: 5–9.

6. Куфіак Р.В., Сюдорчук Р.І., Хомко О.У. et al. (2016) Carbohydrates metabolism in abdominal sepsis. The Unity of Science, 118–121 p.
7. Дейкало І.М., Шідловський В.О., Махніцький А.В., Чепіль І.В. (2012) Динаміка цитокінів у хворих на гострий абдомінальний сепсис на фоні імунокорекції ронколейкіном. Клін. анат. опер. хір., 11(2): 58–60.
8. Гресько М.М., Гресько М.Д. (2018) Імунологічна реактивність у хворих на гострий перитоніт. Art of medicine, 4(8): 48–51.
9. Біляєва О.О., Кароль І.В. (2022) Сучасні аспекти прогнозування перебігу гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа, 1(112): 65–70. doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.12.

Preoperative preparation for peritonitis

O.O. Bilyayeva¹, I.V. Karol^{1,2}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine

Abstract. Aim: to highlight the current views on preoperative preparation for peritonitis. **Materials and methods.**

Інформація про авторів:

Біляєва Ольга Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Кароль Іван Вікторович — кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ; завідувач хірургічного відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

Адреса для кореспонденції:

Біляєва Ольга Олександрівна
03680, Київ, просп. Любомира Гузара, 3
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

360 patients with acute peritonitis of various genesis were treated in the surgical department of the Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital during 2021 (186 (51.7%) women and 174 (48.3%) men). **Results.** The method of treatment of patients with peritonitis is developed in the clinic. The preoperative period should last no longer than 2–3 hours and be held in parallel with the diagnostic program. When preparing a patient for surgery, it is necessary to carry out: bladder catheterization and urine volume control, nasogastric tube insertion, central vein catheterization, homeostasis correction and stabilization of the patient's condition by infusion therapy, antibacterial therapy, adequate anesthesia, cleansing enema. The condition of patients was assessed by modified APACHE II scale to determine the risk of mortality in the preoperative period. In 5 fatal cases, the indicators of the modified APACHE II scale were in the range of 8–28 points. **Conclusions.** As a result of pronounced endotoxemia phenomena, all patients with peritonitis are subject to mandatory preoperative preparation lasting 2–3 hours, which is aimed at improving homeostasis indicators and on which the outcome of the patient's treatment largely depends.

Key words: peritonitis, abdominal sepsis, endogenous intoxication, multiorgan failure.

Information about the authors:

Bilyayeva Olga O. — MD, Dr. Sc., Full Professor, Shupyk National University of Health of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Karol Ivan V. — PhD, Shupyk National University of Health of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv; Head of the surgical department of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

Address for correspondence:

Olga Bilyayeva
03680, Kyiv, L. Guzar Ave, 3
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 04.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 18.10.2022

Радіотермометрія як динамічний метод експертизи ефективності хіміопроменевого лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки

Д.А. Базика¹, М.О. Воробйов²

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Запорізький регіональний протипухлинний центр» Запорізької обласної ради, Запоріжжя, Україна

Анотація. Мета: з'ясувати динамічні зміни показників радіотермометрії в процесі хіміопроменевого лікування хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки занедбаних стадій та визначити роль радіотермометрії (РТМ) в прогнозуванні виживаності пацієнтів. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 46 хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки T1-4N0-2M0 стадій, які отримали 2 курси поліхіміотерапії (ПХТ) та 3 курси дистанційної променевої терапії (ДПТ) на апараті «АГАТ-Р1» зі стандартними полями розщепленим фракціонуванням. Проведено чотири етапи радіотермометричного вимірювання: до та після завершення 1-го курсу ПХТ, після 2-го курсу ПХТ та після I етапу ДПТ на встановлений об'єм опромінення до сумарної вогнищевої дози 30 Гр. **Результати.** Зафіксовано достовірне зниження абсолютних показників РТМ після 1-го курсу ПХТ ($p < 0,05$) з тенденцією до підвищення після двох курсів ПХТ та достовірним підвищенням до вихідного рівня після 1-го курсу ДПТ ($p < 0,05$). Середня апаратна температура $\geq 36,6$ °C та температура в осередку пухлини й на метастазі $\geq 36,4$ °C після 1-го курсу ДПТ, а також відносна температура в осередку пухлини й на метастазі $\geq 0,2$ та $\geq 0,3$ °C відповідно після 1-го курсу ПХТ та відносна температура в осередку пухлини $\geq 0,3$ °C після 1-го курсу ДПТ асоціювалися з виживаністю хворих > 18 міс. **Висновки.** РТМ є раннім інформативним методом контролю ефективності хіміопроменевої терапії злоякісних пухлин орофарингеальної зони. Показники РТМ можуть бути використані в якості прогностичних критеріїв виживаності хворих > 18 міс.

Ключові слова: злоякісні новоутворення порожнини рота, злоякісні новоутворення ротової та гортанної частин глотки, хіміопроменеве лікування, радіотермометрія.

Вступ

За даними медичної статистики, у багатьох країнах світу визначається стабільно велика кількість онкологічних захворювань у населення, що виводить цей вид патології у ряд найбільш актуальних проблем охорони здоров'я [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від онкологічних захворювань займає 2-ге місце після хвороб системи кровообігу [1, 3].

Погляд на терапію онкологічних захворювань в останні роки зазнав радикальних змін. Основною рушійною силою досягнення прогресу в лікуванні хворих онкологічного профілю сьогодні є персоналізована медицина, що базується на виборі оптимальної терапії відповідно до індивідуальних характеристик пацієнта [4–6].

Винятком не стали і зміни поглядів на терапію пухлин голови та шиї, оскільки епідеміологія новоутворень в Україні повторює світові тенденції [7, 8]. Так, захворюваність на рак слизової оболонки ротової порожнини та глотки у 2017 р. в Україні становила 6,5 на 100 тис. населення (співвідношення чоловіків до жінок — 3,56:1). По-

рівняно з минулими роками ці показники не мали тенденції до покращання. З числа вперше захворілих III та IV стадію мали близько 46% хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та 74% — на рак глотки, що, у свою чергу, зумовлює високі показники смертності. Протягом 1-го року з моменту встановлення діагнозу в Україні помирають 41,3% хворих, а в деяких областях цей показник перевищує 50,0%. Найчастіше хворіють особи віком 50–70 років, але нерідко — й значно молодшого віку. Особливістю клінічного перебігу злоякісного процесу слизової оболонки порожнини рота, рото- та гортаноглотки є локарегіонарне метастазування (до 70%) та відносно рідкісне віддалене метастазування [8].

Вчені не дійшли єдиної думки щодо оптимального поєднання компонентів комплексного лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами слизової оболонки ротової порожнини та глотки. Поліхіміотерапія (ПХТ) відносно до променевої терапії (ПТ) може бути проведена в неoad'ювантному режимі як індукційна ПХТ або одночасна хіміопроменева терапія (ХПТ). Ще одним різновидом ПХТ є ад'ювантна, яку проводять як доповнення до застосованого раніше комбі-



нованого чи комплексного лікування. Одержані обнадійливі попередні дані щодо чутливості раку цієї локалізації до хіміотерапії спонукали фахівців із лікування пухлин голови та шиї та хіміотерапевтів шукати нові підходи до проведення ХПТ у таких хворих, виявляти причини, які обмежують ефективність лікування, та розробляти способи їх подолання [7, 9].

Важливим є пошук нових методів індивідуалізації контролю кожного етапу ХПТ з метою прогнозування ефекту, планування або зміни подальшого лікування, покращання результатів лікування, зниження гематологічної токсичності шляхом зменшення кількості необґрунтованих курсів ПХТ, особливо у пацієнтів старшої вікової групи (>70 років) та з незадовільним соматичним станом (близько 30% пацієнтів із місцево-поширеними стадіями захворювання) [10]. Одним із методів зниження токсичності та підвищення ефективності ПТ та хіміотерапії є підлаштування часу опромінення та введення сенсibilізаторів до циркадних ритмів нормальних тканин та пухлини [11].

Окрім загального обстеження та комп'ютерної томографії, на сьогодні не існує методів оцінки ефективності лікування хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї, які могли би на практиці допомогти онкологу з вибором тактики ведення хворого після завершення ХПТ. За даними літератури, підвищення рівня маркера SCCA (squamous cell carcinoma antigen) виявляють у 30–60% хворих залежно від стадії пухлинного процесу. В Україні ведуться дослідження цього маркера в динаміці в рамках застосування методу хрономодульованої радіохіміотерапії [12]. У свою чергу, О.Я. Главацький та співавтори (2019) запропонували визначення особливостей індивідуальної відповіді на іонізуюче випромінювання за допомогою методу електрофорезу окремих клітин у нейроонкологічних хворих. Такий підхід є доцільним в оцінці індивідуальної радіочутливості та створіє підґрунтя для впровадження персоналізації ПТ у нейроонкології [13].

Традиційно для неінвазивного контролю та оцінки ефективності на етапах лікування в онкології використовують методи, що базуються на принципах геометричної оцінки об'єму пухлинного процесу, а зміни оцінюють за системою RECIST 1.1 [14]. Недоліком такого методу оцінки є втрата часу, оскільки геометричні зміни пухлини та метастазів після введення хіміопрепаратів стають вагомими лише через декілька тижнів (у середньому 2–3 тиж). Для подолання цього «сліпого часового вікна» може бути застосований радіотермометричний метод контролю, який ґрунтується на оцінці інтенсивності теплового випромінювання внутрішніх тканин у мікрохвильовому (дециметровому) діапазоні довжини хвиль на глибині до 6 см, яке є пропорційним їх термодинамічній температурі [15].

Доведено діагностичну цінність методу РТМ при виявленні ранніх метастазів при раку гортані [16]. Також відомо про використання радіотермометрії (РТМ) з метою покращання результатів лікування хворих з місцево-розповсюдженими «тричі негативними» пухлинними процесами молочної залози [17]. Натомість даних стосовно застосування РТМ як методу експертизи ефективності лікування злоякісних новоутворень орофарингеальної зони в літературі на сьогодні немає. Тому саме цей напрямок наукового дослідження нам вбачається актуальним.

Мета дослідження: з'ясувати динамічні зміни показників РТМ у процесі ХПТ хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки зазедбаних стадій та визначити роль РТМ у прогнозуванні виживаності пацієнтів.

Об'єкт і методи дослідження

У відкрите проспективне дослідження увійшли 46 хворих з морфологічно підтвердженим діагнозом раку слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IVA та IVB стадій за відсутності віддалених метастазів, які отримували лікування в Запорізькому регіональному протипухлинному центрі (до 2020 р. — Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер) з березня 2020 до травня 2021 р. У ході спостереження пацієнтів велось чітке цензурування дат летальних наслідків та розрахунок виживаності в місяцях з дати патогістологічного дослідження та встановлення онкологічного діагнозу.

Шляхом біопсії матеріалу з первинного пухлинного осередку в усіх пацієнтів гістологічно підтверджено плоскоклітинну зроговілу та незроговілу форми карциноми.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: патогістологічне підтвердження злоякісного процесу неепітеліального походження, наявність віддалених метастазів, I або II стадії злоякісного процесу, попереднього спеціального лікування, конкуруючої тяжкої соматичної патології, вродженого або набутого імунodefіциту, відсутність інформованої згоди на включення в дослідження.

Для реалізації мети дослідження проведені загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, методи візуалізації (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія з використанням контрастного підсилення), консультації онкохіміотерапевта, профільного онкохірурга та лікаря з ПТ до початку спеціального лікування згідно зі стандартами. Усім пацієнтам у рамках дослідження виконували обстеження регіонарних лімфатичних вузлів та первинного осередку за допомогою глибокого мікрохвильового радіотермометра «РТМ-01-РЕС», призначеного для вимірювання внутрішньої інтегральної температури тканин за їх природним електромагнітним випромінюванням у мікрохвильовому діапазоні.

Результати вимірювання автоматично трансформувалися за принципом прямої кореляційної залежності в значення глибинних температур з точністю порядку 0,05–0,1 °С, зберігалися у вигляді термограм, за якими проведено оцінку отриманих результатів після закінчення дослідження [12].

Вимірювання інтенсивності власного електромагнітного випромінювання в діапазоні надвисоких частот тканин порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки, всіх груп лімфатичних вузлів шиї з двох боків проводили за такою схемою: у 10 точках на шиї, що відповідають надключичним, верхньояремним, середньояремним, нижньояремним зонам з обох боків та 2 точкам середньої лінії, в зону обстеження яких потрапляють тканини порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки. Температуру фіксували за встановленою топоанатомічною схемою: права надключична зона, ліва надключична зона, права верхньояремна зона, точка по середній лінії над під'язиковою кісткою (м'які тканини порожнини рота та ротоглотки), ліва верхньояремна зона, права середньояремна зона, точка по середній лінії під під'язиковою кісткою (м'які тканини гортаноглотки), ліва середньояремна зона, права нижньояремна зона, ліва нижньояремна зона.

Хворим проводили комплексне лікування у вигляді двох індукційних системних курсів ПХТ та наступних трьох етапів дистанційної ПТ (ДПТ). ПХТ в усіх пацієнтів починали з препаратів цисплатину 100 мг/м² внутрішньовенно 1 день та 5-флуороурацилу 600 мг/м² внутрішньовенно (безперервна інфузія) у 1–5-й дні, що вважається золотим стандартом у лікуванні пухлин цих локалізацій. Інтервал між курсами

ПХТ та між 2-м ПХТ та початком ДПТ становив 19–21 день. ПТ проводили на γ -терапевтичному апараті «АГАТ-Р1» з розщепленням курсу на пухлину та шляхи лімфатичного відтоку до сумарної вогнищевої дози (СВД) 30 Гр на 1-му етапі, на 2-му — до СВД 50 Гр на аналогічні об'єми опромінення та на 3-му етапі — на саме первинне вогнище за радикальною програмою до СВД 70 Гр з двома перервами 10–14 днів, класичним фракціонуванням разовою вогнищевою дозою 2 Гр.

Проведено 4 етапи радіотермометричного вимірювання, а саме: до та після завершення 1-го курсу хіміотерапії (I та II етапи відповідно), після 2-го курсу ПХТ безпосередньо перед I етапом ПТ (III етап) та після I етапу ДПТ на встановлений об'єм опромінення до СВД 30 Гр (IV етап вимірювання).

За термограмами оцінювали наступні показники РТМ: абсолютне значення температури в осередку, абсолютне значення температури в метастазі, абсолютну апаратну середню температуру, а також їх відносні до фонових температурних значень здорових тканин пацієнта показники. Відносні показники визначали за допомогою певних розрахункових дій. Після визначення локалізації пухлини, метастатичного процесу та їх проєкції на точки вимірювання виводили середнє між абсолютними значеннями решти не задіяних у пухлинному процесі проєкцій, яке вважали значенням точки термоасиметрії здорових тканин. Результат розрахунку різниці між абсолютними значеннями температур у проєкції пухлинного осередку та метастазу в регіонарні лімфатичні вузли зі значенням температури точки термоасиметрії здорових тканин вважали відносними показниками в осередку та метастазі відповідно та виражали також у $^{\circ}\text{C}$. Отримані дані вносили в табличний процесор «Microsoft Office Excel».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням сформованої бази даних у програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу у вибірках визначали за допомогою W-критерію Шапіро — Уїлка (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при $p < 0,05$). Через відхилення розподілу кількісних величин від нормального для обробки результатів використовували методи непараметричної статистики. Кількісні значення виражали у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Q_{25} – Q_{75}). Достовірність різниці показників у динаміці хвороби оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона для двох залежних груп. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна — Уїтні. При порівнянні більше ніж двох груп застосовували критерій Краскала — Уолліса. Різницю показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

На I етапі дослідження провели оцінку показників РТМ на етапах ХПТ. Аналіз динамічних змін абсолютних значень апаратної середньої температури та значень температури в пухлинному осередку й метастазі показав, що після проведення 1-го курсу ПХТ температурні показники істотно знизилися відносно значень до початку лікування й залишалися майже незмінними після проведення 2-го курсу ПХТ (рис. 1). Так, на осередку абсолютна температура достовірно знизилася з $36,00$ [35,55; 36,65] $^{\circ}\text{C}$ до $35,40$ [34,60; 36,40] $^{\circ}\text{C}$ після 1-го курсу ПХТ ($p < 0,05$), дещо підвищившись до $35,70$ [35,00; 36,20] $^{\circ}\text{C}$ на III етапі вимірювання (після двох курсів ПХТ та перерви перед початком ДПТ) ($p > 0,05$ відносно II етапу). Але після проведення 1-го курсу ДПТ (4-те вимірювання) температура знову підвищилася майже до початкових показників $36,00$ [35,20; 36,90] $^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$ відносно 2-го та 3-го

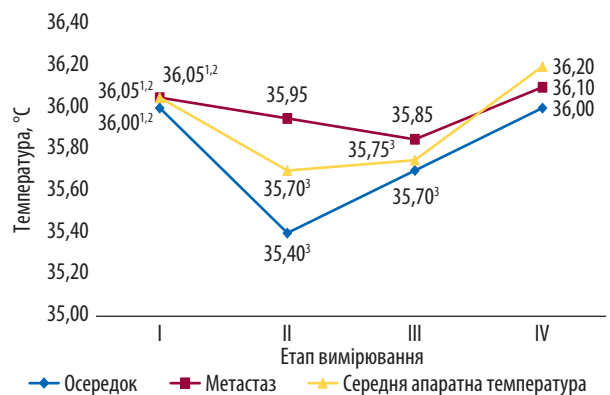
вимірювань). Ідентична закономірність виявлена в динамічних змінах середньої апаратної температури протягом усього дослідження. Винятком не стали й показники абсолютної температури в метастазі, яка з вихідного рівня $36,05$ [35,75; 36,60] $^{\circ}\text{C}$ знизилася до $35,95$ [35,30; 36,30] $^{\circ}\text{C}$ та $35,85$ [35,20; 36,15] $^{\circ}\text{C}$ після 1-го та 2-го курсів ПХТ відповідно ($p < 0,05$ відносно 1-го вимірювання), з тенденцією до зростання на IV етапі — після проведення ДПТ, проте без достовірної різниці показників у динаміці ($p > 0,05$).

У табл. 1 наведені зафіксовані відносні показники температури в пухлинному осередку та метастазі в динаміці лікування. Як показано на табл. 1, в осередку пухлини відносна температура до початку терапії була максимальною, достовірно знижуючись після 1-ї та 2-ї ПХТ ($p < 0,05$) й повторюючи в динаміці закономірність змін абсолютної температури в осередку на перших трьох етапах вимірювання, проте, на відміну від попередньої, зберігаючи тенденцію до подальшого зниження й після проведення I етапу ДПТ ($p > 0,05$ відносно II й III етапу вимірювань).

Відносні значення температури в метастазі, зафіксовані на початку лікування та після 1-го курсу ПХТ, достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Проте відмічено істотне зниження відносної температури в метастазі після 2-ї ПХТ перед початком ДПТ ($p < 0,05$ відносно 1-го та 2-го вимірювань), що залишалася майже незмінною після завершення курсу ДПТ ($p > 0,05$ відносно III етапу).

На II етапі дослідження проведений порівняльний аналіз абсолютних та відносних значень температур в осередку

Рисунок 1 Динамічні зміни абсолютних показників РТМ на етапах ХПТ у хворих на злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки занедбаних стадій



¹ $p < 0,05$ різниця достовірна порівняно з II етапом за критерієм Вілкоксона; ² $p < 0,05$ порівняно з III етапом; ³ $p < 0,05$ порівняно з IV етапом.

Таблиця 1 Динамічні зміни відносних показників РТМ на етапах ХПТ у хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки занедбаних стадій (n=46), Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Етап вимірювання	РТМ в осередку	РТМ в метастазі
I	-0,04 [-0,33; 0,47] ^{1,2}	0,16 [-0,10; 0,30] ^{2,3}
II	-0,12 [-0,64; 0,20]	0,20 [-0,12; 0,36] ^{2,3}
III	-0,07 [-0,41; 0,21]	-0,02 [-0,20; 0,18]
IV	-0,12 [-0,70; 0,32]	00,00 [-0,30; 0,18]

¹ $p < 0,05$ різниця достовірна порівняно з II етапом за критерієм Вілкоксона; ² $p < 0,05$ порівняно з III етапом; ³ $p < 0,05$ порівняно з IV етапом.

пухлини та метастази в динаміці хвороби в пацієнтів з різною тривалістю життя. Оскільки виживаність хворих до 1 року від моменту встановлення діагнозу вважається важливим критерієм оцінки діяльності онкологічної служби за даними національного канцер-реєстру України [7], для реалізації встановленої задачі спочатку нами здійснена порівняльна оцінка показників РТМ у трьох підгрупах (<12; 12–18 та >18 міс) та двох підгрупах (<12 та ≥12 міс) пацієнтів за терміном виживаності, яка не показала статистично значущої різниці на всіх етапах вимірювання ($p > 0,05$ за критерієм Краскелла — Уоллеса та Манна — Уїтні відповідно). Достовірні відмінності значень температури в осередку пухлини та метастази при проведенні РТМ виявили у хворих лише при розподілі на підгрупи за тривалістю життя ≤18 та >18 міс.

Так, абсолютні значення середньої апаратної температури у хворих з тривалістю життя <18 міс були нижчими протягом усього спостереження (рис. 2), проте без достовірної різниці показників на перших трьох етапах ($p > 0,05$). Лише після 1-го курсу ДПТ до СВД 30 Гр середня апаратна температура статистично відрізнялася в пацієнтів залежно від виживаності, перевищуючи у хворих з тривалістю життя >18 міс на 0,5 °C показник хворих іншої підгрупи ($p < 0,05$).

При порівнянні абсолютних значень температури в осередку пухлини (рис. 3) та метастази (рис. 4), як і у випадку з середньою апаратною температурою, достовірна різниця показників зафіксована лише на IV етапі вимірювань. Так, відмічено, що після 1-го та 2-го курсів ПХТ вони були дещо вищими у хворих, які прожили >18 міс з моменту встановлення діагнозу, проте без статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Проте на IV етапі РТМ абсолютна температура в осередку пухлини та метастази в пацієнтів з кращою виживаністю достовірно на 0,65 °C перевищувала показники хворих іншої підгрупи ($p < 0,05$).

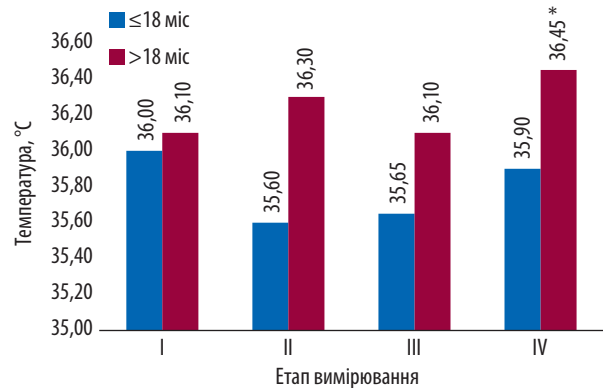
Таким чином, у пацієнтів з виживаністю >18 міс після I етапу ДПТ (IV етап вимірювання) абсолютні показники РТМ у пухлинному осередку, метастази та значення середньої апаратної температури були достовірно вищими, ніж у хворих з виживаністю ≤18 міс, що доводить доцільність визначення абсолютних значень РТМ для контролю ефективності ХПТ в динаміці хвороби, а також визначає цифри середньої апаратної температури ≥36,6 °C, температури в осередку пухлини та метастази ≥36,4 °C на IV етапі вимірювання як прогностичні маркери виживаності хворого більше >18 міс.

Порівняльний аналіз відносних показників РТМ у підгрупах хворих з різною виживаністю також показав наявність відмінностей протягом періоду спостереження (табл. 2). Так, за відсутності значущої різниці відносних температур в осередку пухлини на початку лікування, вже після 1-го курсу ПХТ (II етап вимірювання) хворі з тривалістю життя >18 міс мали вдвічі вищі значення цього показника, ніж пацієнти з гіршою виживаністю ($p < 0,05$). Залишаючись майже на одному рівні після 2-го курсу ПХТ ($p > 0,05$ на III етапі) в обох групах пацієнтів, після 1-го курсу ДПТ відносна температура в осередку у хворих з тривалістю життя >18 міс різко підвищувалася до 0,30 [0,02; 0,70] °C, що вдвічі перевищувало значення хворих 2-ї підгрупи, в яких відзначено зниження даного показника до -0,34 [-0,76; 0,22] °C ($p < 0,05$ на IV етапі).

Відносні температури в метастази в зазначених підгрупах хворих повторювали закономірність різниці показників відносної температури в осередку пухлини (див. табл. 2), проте без статистично значущої різниці на IV етапі вимірювань ($p > 0,05$).

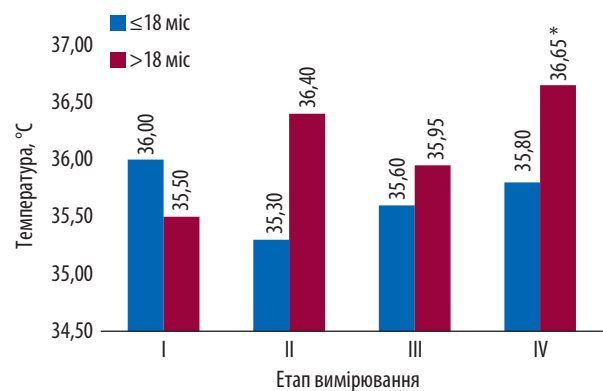
Отже, на відміну від абсолютних радіотермометричних показників температури, її відносні значення принципово

Рисунок 2 Порівняльна характеристика абсолютних значень середньої апаратної температури на всіх етапах РТМ між групами хворих з різною виживаністю (n=46)



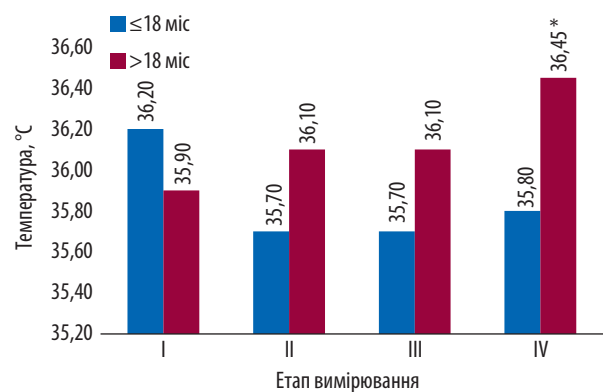
* $p < 0,05$ різниця між групами достовірна за критерієм Манна — Уїтні.

Рисунок 3 Порівняльна характеристика абсолютних значень температури в осередку пухлини на всіх етапах РТМ між групами хворих з різною виживаністю (n=46)



* $p < 0,05$ різниця між групами достовірна за критерієм Манна — Уїтні.

Рисунок 4 Порівняльна характеристика абсолютних значень температури в метастази на всіх етапах РТМ між групами хворих з різною виживаністю (n=46)



* $p < 0,05$ різниця між групами достовірна за критерієм Манна — Уїтні.

відрізнялися у хворих з різною виживаністю не тільки після 1-го курсу ДПТ (IV етап), а вже після 1-го курсу ПХТ (II етап), що свідчить про доцільність визначення відносних значень РТМ поряд з абсолютними в якості контролю ефективності терапії на різних етапах ХПТ хворих, а також підкреслює їх

значимість в якості раннього прогностичного фактора виживаності хворих >18 міс. Значення відносної температури в осередку пухлини та метастазі $\geq 0,2$ °C та $\geq 0,3$ °C відповідно після 1-го курсу ПХТ та відносної температури в осередку пухлини $\geq 0,3$ °C після 1-го курсу ДПТ виступають предикторами виживаності пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки за недовгих стадій >18 міс.

Таблиця 2 Порівняльна характеристика відносних значень температури в осередку пухлини та метастазі на всіх етапах РТМ в групах хворих з різною виживаністю (n=46), Me [Q₂₅; Q₇₅]

Відносне значення температури, °C	Етап вимірювань	Виживаність, міс		p Манна — Уїтні
		≤18 (n=37)	>18 (n=9)	
В осередку	I	0,04 [-0,36; 0,58]	-0,26 [-0,28; 0,02]	p=0,256320
	II	-0,25 [-0,74; 0,10]	0,20 [-0,06; 0,56]	p=0,043738
	III	-0,05 [-0,50; 0,21]	-0,10 [-0,31; 0,14]	p=0,905755
	IV	-0,34 [-0,76; 0,22]	0,30 [0,02; 0,70]	p=0,016364
У метастазі	I	0,16 [-0,10; 0,28]	0,16 [-0,04; 0,32]	p=0,815682
	II	0,09 [-0,15; 0,31]	0,30 [0,20; 0,36]	p=0,062940
	III	0,01 [-0,31; 0,16]	-0,08 [-0,18; 0,35]	p=0,812769
	IV	-0,08 [-0,34; 0,20]	0,08 [-0,06; 0,15]	p=0,347548

Обговорення

У сучасних та фундаментальних наукових роботах, присвячених вивченню проблеми раку молочної залози та залежності температурних явищ в онкологічних процесах від мітотичної активності злоякісних клітин та реалізації патологічного ангіонеогенезу як обов'язкового компонента при збільшенні пухлинної маси, відмічені прямі кореляційні зв'язки з температурою та між собою. Тобто чим активніше діляться клітини пухлинної маси, тим більше процес потребує зростання патологічного кровотоку для забезпечення життєдіяльності та спроможності злоякісного клітинного об'єму, в результаті чого підвищується температура в пухлинних тканинах порівняно зі здоровими за рахунок більшого кровонаповнення та більш активної реалізації біологічного циклу без адаптогенного контролю. Але вважається, що темп пухлинного ангіонеогенезу більш торпідний порівняно з природним клітинної маси, що клінічно проявляється центральними некрозами як при досягненні «критичного об'єму» без впливу лікувальних агентів, так і при реалізації ефекту хіміотерапії і при менш об'ємних пухлинах у зоні слабшого транзитного та тупикового патологічного кровонаповнення [18–20]. Такі самі залежності відмічені при вивченні добових біоритмів раку молочної залози за допомогою аналізу показників РТМ та імуногістохімічних досліджень мітотичної активності Ki-67 з фактором пухлинного ангіонеогенезу CD31 [17].

Отримані нами результати при аналізі поведінки змін показників РТМ на різних етапах лікування збігаються з клінічними проявами реалізації ефекту лікувальних агентів та не суперечать патофізіологічній теорії, викладеній у роботах попередньо згаданих вчених. Так, аналіз динамічних змін абсолютних значень апаратної середньої температури та значень температури в пухлинному осередку й метастазі показав, що після проведення 1-го курсу ПХТ температурні показники істотно знизилися відносно значень до початку лікування, що можливо пояснити дією хіміопрепаратів та зниженням мітотичної активності пухлинних клітин. У по-

дальшому показники температури залишалися майже незмінними після проведення 2-го курсу ПХТ та перед початком ДПТ. Враховуючи наявність перерви між курсами лікування, такий прояв змін абсолютних значень показників РТМ можна пояснити репараційним потенціалом як пухлинної маси, так і неуразених тканин. На IV етапі вимірювань, після проведення ДПТ, збереглася тенденція до зростання значень температури до показників, зафіксованих на I етапі вимірювань (до початку лікування), де теоретично очікуваний дефіцит температурних значень можливо пояснити компенсаторним втіленням опікових явищ з реалізацією прозапальних каскадів в опромінених тканинах. В опроміненні на γ-терапевтичному апараті злоякісних місцеворозповсюджених процесів орофарингеальної зони передбачені «коридорні» методики, де контралатеральний бік гарантовано отримує лікувальну разову дозу згідно зі стандартами, тобто всі точки дослідження РТМ однаково входили в зони опромінення на кожному сеансі.

Відносні показники РТМ впроваджені в дослідження для більш прицільного вивчення поведінки пухлинних тканин у динаміці порівняно зі здоровими тканинами. Так, в осередку пухлини відносна температура до початку терапії була максимальною, достовірно знижується після 1-ї та 2-ї ПХТ, що синергічно з показниками абсолютних значень температури та зрозуміло. Але при 4-му вимірюванні збереглася тенденція до подальшого зниження й після проведення I етапу ДПТ, що протилежно поведінці абсолютних значень в осередку. Це можливо пояснити менш активною реалізацією імунологічної відповіді в пухлинній клітинній масі порівняно з неуразеними тканинами, тобто рівень захисту здорових тканин від опромінення значно вищий, ніж безпосередньо в пухлині [21]. При оцінці відносних температур у метастазі виражену зміну показників виявляли не відразу, а після 2-го курсу ПХТ, які зберігалися і при 4-му вимірюванні, що пояснюється фенотипічною внутрішньопухлинною гетерогенністю між осередком та метастазом з тенденцією до зниження диференціювання в умовах інакшого мікрооточення під час реалізації процесу метастазування і, як наслідок, — зниження чутливості до лікувальних агентів [22].

Зазначимо, що РТМ є швидким, безболісним, неінвазивним, цілком безпечним і нешкідливим для пацієнта й обслуговуючого медичного персоналу методом. РТМ дозволяє отримати чітку картину мінімальних динамічних змін у пухлині та уражених регіонарних лімфатичних вузлах з точки зору інтенсивності власного електромагнітного випромінювання тканин у діапазоні надвисоких частот під впливом лікувальних агентів до та після кожного курсу терапії, що дозволяє підвищити достовірність та інформативність оцінки ефективності проведеного етапу лікування [15]. Ця інформація опосередковано відображала патофізіологічні зміни в пухлинному процесі відразу після проведення дослідження, що дало змогу поглянути на часовий фактор контролю ефективності по-іншому. Можливо, пацієнту та лікарю не варто втрачати 2–3 тиж на очікування змін геометричних показників пухлинного процесу та оцінки ефективності за системою RECIST 1.1 [14], коли в арсеналі з'явився альтернативний радіотермометричний метод контролю реалізації впливу лікувальних агентів на пухлинну масу, що потребуватиме подальшого вивчення.

Для виконання прогностичного завдання дослідження проведений порівняльний аналіз абсолютних та відносних значень температур в осередку пухлини та метастазі в динаміці хвороби в пацієнтів з різною тривалістю життя, де достовірні відмінності значень температур при проведенні



РТМ зафіксовані у хворих при поділі їх за виживаністю на підгрупи ≤ 18 та > 18 міс. Відмічено, що у пацієнтів з тривалістю життя > 18 міс на IV етапі вимірювань, тобто після I етапу ДПТ, всі абсолютні показники РТМ були значуще вищими, ніж у пацієнтів з виживаністю ≤ 18 міс. Тобто якщо отримуюмо у пацієнта після I етапу ДПТ показники абсолютної температури, вищі ніж $36,4$ °C, то маємо змогу прогнозувати довшу тривалість життя хворого, що може бути використано в якості радіотермометричного прогностичного предиктора перебігу захворювання та виживаності хворих у практичній медицині. На відміну від абсолютних радіотермометричних показників температури, її відносні значення принципово відрізнялися у хворих з різною виживаністю не тільки після 1-го курсу ДПТ (IV етап), а вже після 1-го курсу ПХТ (II етап), що свідчить про доцільність визначення відносних значень РТМ поряд з абсолютними в якості контролю ефективності терапії на різних етапах ХПТ, а також підкреслює їх значимість в якості раннього прогностичного фактора виживаності хворих > 18 міс. Значення відносної температури в осередку пухлини та метастазі $\geq 0,2$ та $\geq 0,3$ °C відповідно після 1-го курсу ПХТ та відносної температури в осередку пухлини $\geq 0,3$ °C після 1-го курсу ДПТ виступають предикторами виживаності пацієнтів зі зляжкісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки занедбаних стадій > 18 міс.

Отже, на основі аналізу як абсолютних, так і відносних значень температур можна зазначити важливість проведення саме IV етапу вимірювань, тобто після проведення курсу ДПТ. Майже всі досліджувані показники РТМ, окрім відносних температур у метастазі залежно від виживаності хворих на IV етапі, демонстрували достовірні різниці значень, що має прогностичну цінність. Відносні значення температури в осередку після 1-го курсу ПХТ можливо впровадити як фактор більш раннього передбачення тривалості життя хворих, але використовувати в якості радіотермометричних прогностичних предикторів перебігу захворювання та виживаності хворих доцільніше саме абсолютні показники РТМ після проведення 1-го етапу ДПТ, тому що сама методика їх визначення простіша та не потребує додаткових обчислень, що мінімізує можливі розрахункові помилки.

Висновки

1. Визначення та аналіз абсолютних та відносних показників радіотермометричного дослідження можуть бути рекомендовані для безпосереднього контролю ефективності ХПТ у динаміці хвороби в якості раннього відображення патофізіологічного впливу лікувальних агентів на онкологічний процес ротової та гортанної частин глотки поряд з традиційними відстроченими методами візуального контролю з оцінкою геометричних змін пухлинної маси за RECIST 1.1.

2. Застосування РТМ дозволяє отримувати інформацію щодо ефективності консервативного лікування хворих на зляжкісні новоутворення порожнини рота на 2–3 тиж раніше порівняно з традиційними методами визначення геометричних змін структури пухлини.

3. Значення середньої апаратної температури $\geq 36,6$ °C та температури в осередку пухлини та метастазі $\geq 36,4$ °C на IV етапі вимірювання (після 1-го курсу ДПТ) можуть бути використані як прогностичні маркери виживаності хворого > 18 міс.

4. Значення відносної температури в осередку пухлини та метастазі $\geq 0,2$ та $\geq 0,3$ °C відповідно після 1-го курсу ПХТ та

відносної температури в осередку пухлини $\geq 0,3$ °C після 1-го курсу ДПТ виступають предикторами виживаності пацієнтів зі зляжкісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки занедбаних стадій > 18 міс.

Список використаної літератури

- Mattiuzzi C., Lippi G. (2019) Current cancer epidemiology. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 9(4): 217–222. DOI: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Heley N.I., Kostenko Y.Y., Heley V.M., Fedorov D.Y. (2020) Сучасні погляди на проблему вторинних уражень слизової оболонки ротової порожнини як побічного ефекту комплексного протипухлинного лікування. *Клінічна стоматологія*, 2: 4–13. DOI: doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2.11396.
- Kerns S.L., Chuang K.H., Hall W. et al. (2018) Radiation biology and oncology in the genomic era. *Br. J. Radiol.*, 91(1091): 20170949. DOI: 10.1259/bjr.20170949.
- Greve B., Bölling T., Amler S. et al. (2012) Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison — lessons for future studies. *PLOS ONE*, 7(10): e47185. DOI: 10.1371/journal.pone.0047185.
- Sicklick J.K., Kato S., Okamura R. et al. (2019) Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature medicine*, 25(5): 744–750. DOI: 10.1038/s41591-019-0407-5.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2017) Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 67(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- Fedorenko Z.P., Mihajlovich Ju.J., Gulak L.O. et al. (2018) Cancer in Ukraine, 2016–2017. *Bull. of the National Cancer Register of Ukraine, Kyiv*, 19: 116 p.
- Huang T.Y., Hsu L.P., Wen Y.H. et al. (2010) Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral. Oncol.*, 46: 49–55. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.10.011.
- Hartmann S., Grandis J.R. (2016) Treatment of head and neck cancer in the elderly. *Expert Opin. Pharmacother.*, 17(14): 1903–1921. DOI: 10.1080/14656566.2016.1220540.
- Артох С., Сухіна О., Старенький В. (2018) Оцінка ефективності хрономодульованої радіохіміотерапії у хворих на місцево-поширений рак голови та шиї. *Sci. Pract. J.*, 2(6): 43–49.
- Travassato D.C., Fernandes D., Massucato E.M. et al. (2018) Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J. Oral. Pathol. Med.*, 47(1): 3–10. DOI: 10.1111/jop.12600.
- Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В. та ін. (2019) Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *Укр. радіол. журн.*, 27: 250–255. DOI: 10.15407/dopovid2020.04.091.
- Van Gestel D., van Vliet-Vroegindeweij C., Van den Heuvel F. et al. (2013) RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat. Oncol.*, 8: 37. DOI: 10.1186/1748-717X-8-37.
- Воробійов М.О., Шмикова О.В., Воробійов О.М. (2015) Спосіб контролю хіміотерапевтичного етапу лікування хворих на місцеворозповсюджений рак слизової порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки. *Пат. 102655 Україна, МПК А 61 В 5/00*.
- Буваев Ш.И. (2011) Оптимизация доклинической и клинической верификации метастазов рака гортани в регионарные лимфатические узлы шеи с применением глубинной радиотермометрии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Бишкек, 118 с.
- Шмикова О.В. (2012) Роль хронохіміотерапії у консервативному лікуванні хворих з неоперабельним раком молочної залози. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Донецьк, 140 с.
- Niikura N., Sakatani T., Arima N. et al. (2016) Assessment of the Ki67 labeling index: a Japanese validation ring study. *Breast Cancer*, 23: 92–100. DOI: 10.1007/s12282-014-0536-0.
- Gautherie M. (1982) Temperature and blood flow patterns in breast cancer during natural evolution and following radiotherapy. *Biomed. Thermol.*, 107: 21–64.

20. Думанський Ю.В., Бондар О.В., Янєва Д.Г. та ін. (2021) Оцінка індексу проліферативної активності пухлини PCNA при різноманітних шляхах доставки поліхіміо-терапевтичних препаратів у пацієнток з місцеворозповсюдженим раком молочної залози. *геро.odtmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/9866*.
21. Васько Л.М., Васько Л., Почерняєва В.Ф. та ін. (2019) Засоби захисту організму від дії іонізуючого випромінювання. *Медицина, Київ*, 112 с.
22. Зелінська Г.В., Кваченюк А.М., Кулініченко Г.М. та ін. (2018) Радіодорезистентні метастази папілярного раку щитоподібної залози як прояв внутрішньопухлинної фенотипічної гетерогенності. *Укр. радіол. журн.*, 26: 150–153.

Radiothermometry as a dynamic method of examination of the chemoradiotherapy efficiency in patients with malignant neoplasm of the oral cavity, oral and laryngeal parts of the pharynx

D.A. Bazyka¹, M.O. Vorobyov²

¹SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Municipal non-commercial enterprise «Zaporizhzhia Regional Antitumor Center» of the Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine

Abstract. Aim: to find out the dynamic changes of radiothermometry (RTM) indicators during chemoradiotherapy of patients with malignant neoplasms of the oral cavity, oral

and laryngeal parts of the pharynx in neglected stages and to determine the role of RTM in predicting patient survival. **Object and research methods.** 46 patients with malignant neoplasms of the oral cavity, oral and laryngeal part of the pharynx T1-4N0-2M0 stages were examined. Patients received 2 courses of chemotherapy (CT) and 3 courses of remote radiation therapy (RRT) on the «AGAT-R1» device with standard fields split fractionation. Four stages of RTM were carried out: before starting treatment, after the completion of the 1st and the 2-nd courses of CT and after the 1st stage of RRT for the set volume of irradiation up to total focal dose 30 Gy. **Results.** A significant decrease of the RTM absolute parameters after the 1st course of CT ($p < 0.05$) with a tendency to raise them after two courses of CT and a significant increase to the initial level after the 1st course of RRT ($p < 0.05$) was noted. The average hardware temperature $\geq 36.6^\circ\text{C}$ and the temperature in the tumor center and on the metastasis $\geq 36.4^\circ\text{C}$ after the 1st course of RRT, as well as the relative temperature in the tumor center and on the metastasis ≥ 0.2 and $\geq 0.3^\circ\text{C}$, respectively, after the 1st course of CT and the relative temperature in the tumor center $\geq 0.3^\circ\text{C}$ after the 1st course of RRT were associated with patient survival > 18 months. **Conclusions.** RTM is an early informative method for monitoring the effectiveness of chemoradiotherapy of the oropharyngeal zone malignant tumors. RTM indicators can be used as prognostic criteria for patient survival for more than 18 months.

Key words: malignant neoplasms of the oral cavity, malignant neoplasms of the oral and laryngeal parts of the pharynx, chemoradiotherapy, radiothermometry.

Інформація про авторів:

Базика Дмитро Анатолійович — доктор медичних наук, професор, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна.

Воробйов Микола Олегович — лікар з променевої терапії КНП «Запорізький регіональний протипухлинний центр» ЗОР, Запоріжжя, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Воробйов Микола Олегович
69040, Запоріжжя, вул. Культурна, 177а
E-mail: tutmas100@ukr.net

Information about the authors:

Bazyka Dmytro A. — doctor of medical sciences, professor, general director of the SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Vorobyov Mykola O. — radiation therapy doctor of the MNCE «Zaporizhzhia Regional Antitumor Center» of the ZRC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Address for correspondence:

Mykola Vorobyov
69040, Zaporizhzhia, Cultural str., 177a
E-mail: tutmas100@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 17.10.2022

Прийнято до друку/Accepted: 20.10.2022



Терапевтичні взаємовідносини при нозогенних реакціях різного типу

О.С. Фітькало, О.О. Фільц, О.Л. Лизак, М.І. Боженко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. *Мета:* встановити частоту нозогенних реакцій при шизофренії, алкогольній залежності, їх роль у процесі формування комплаєнсу пацієнта з визначенням терапевтичної стратегії і тактики. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідженні взяли участь 46 хворих із алкогольною залежністю та 24 — з діагнозом «шизофренія». *Результати.* Розкрито зміст терапевтичних взаємовідносин «лікар–пацієнт–психотерапевт» під час надання психіатричної допомоги. Проаналізовано та встановлено типи нозогенних реакцій у пацієнтів у процесі формування комплаєнсу. Гіпернозогностичний тип реагування виявлено у 45,8% пацієнтів із діагнозом «шизофренія». Із 70 пацієнтів двох груп за шкалою тривоги Спілберґера — Ханіна високий рівень тривоги (≥ 45 балів) зафіксовано у 16 пацієнтів, що становить 22,86%. **Висновок.** На особливості формування ставлення до хвороби впливають високий рівень тривоги, низький ступінь задоволення собою та хронізація процесу, що підсилює гіпернозогностичні тенденції, які безпосередньо впливають на терапевтичні взаємовідносини.

Ключові слова: терапевтичні взаємовідносини, шизофренія, алкогольна залежність, нозогенії.

Вступ

Розмаїття психічних та неврологічних розладів у психіатрії достеменно відрізняються від соматичної патології наявністю підвищеної невротизації хворих, що утруднює проведення лікувально-профілактичних заходів [1]. Реальне ставлення пацієнта до хвороби, адекватність сприйняття власного стану та правильна мотивація на видужання є основою проведення лікувально-профілактичних заходів. У пацієнтів, що мають схильність до тривожних реакцій, з часом формується складний психопатологічний синдром — нозогенії, частка якого становить 20–30% у соматичних стаціонарах. У поліклінічній ланці загальносоматичні нозогенії відмічають рідше — близько 15%, у психіатричній практиці цей показник сягає 63% [2, 3]. Зазначимо, що з кінця 1990-х років нозогенії кваліфікують як самостійний та окремий підклас широкого спектра психосоматичних розладів [4, 5].

Згідно з Європейською декларацією охорони психічного здоров'я і Європейським планом дій, до якого у 2005 р. приєдналася Україна, важливим є приведення функціонування психотерапевтичної і медико-психологічної служби в нашої країні до європейських і світових стандартів [6]. Модель сучасного діалогу «лікар — пацієнт» в Україні — це свідоме підпорядкування пацієнта класичним медичним рекомендаціям лікаря, який має певні переваги перед пацієнтом, враховуючи його професіоналізм. Такий підхід суперечить засадам поваги до автономії пацієнта, нівелює активну позицію в його лікуванні, не враховує індивідуальних особливостей та характеру реагування пацієнта на захворювання.

Психопатологічне відреагування (саме відреагування, а не захворювання) на первинний підхід пацієнта до захворювання з позиції адаптаційних реакцій може виявлятися у вигляді гіпернозогнії (високої суб'єктивної значущості переживання тілесного неблагополуччя), гіпнозогнії (низької значущості відповідних переживань) та повним запереченням хвороби (анозогнозія). Класифікація сприйняття хвороби налічує 12 типів реагування на захворювання: гармонічний, ергопатичний, анозогностичний, тривожний, іпохондричний, неврастенічний, апатичний, меланхолічний, сенситивний, егоцентричний, параноальний і дисфоричний [3–7].

Сьогодні наведені різні типи ставлення до захворювання: адекватне, зневажливе, заперечливе, агравуюче, іпохондричне, рентне, байдуже. Відповідно, можливі різні форми поведінки пацієнта: дисимуляція (гіпнозогнозія), агравація (гіпернозогнозія), неусвідомлення (анозогнозія), «занурення у хворобу». Взаємовідносини в команді «лікар–пацієнт–психотерапевт» повинні враховувати різні типи ставлення пацієнта до захворювання і, звичайно, займати активну позицію при лікуванні, що в кінцевому результаті відновить працездатність і дасть можливість пацієнту залишатися повноцінним членом соціуму.

Лікар сьогодні займає активну позицію в інформуванні пацієнта про діагноз і можливі терапевтичні заходи, виявляє ініціативу при зборі анамнестичних даних та скарг. Відповідно, пацієнт — той, хто просто сприймає і приймає чи не приймає цю інформацію для себе. З цього випливає, що відповідальність за результати лікування лікар бере на себе і не припускає думки про певну роль пацієнта в процесі лікування. Такий розподіл обов'язків і відповідальності не сприяє їх співпраці. Лікар і пацієнт повинні бути рівноправними партнерами вже з самого початку терапевтичних взаємовідносин з чітким розподілом обов'язків і сфер впливу членів усієї терапевтичної команди [2]. Беручи до уваги глибокий знання етіології і патогенезу, лікуючий спеціаліст стає експертом і відповідальним за діагностику і призначення лікування. Інші члени терапевтичної команди доповнюють один одного, налагоджують комплементарні стосунки між собою, спрямовані на позитивний результат.

Суб'єктивні переживання і страждання пацієнта з приводу хвороби, дані обстежень і погляд лікаря на хворобу повинні бути спрямовані на корекцію і формування мотивації до лікування. Таке сприйняття захворювання з позиції адаптаційних реакцій пацієнта дасть можливість вийти на новий рівень усвідомлення його ставлення до хвороби. Якщо ж пацієнт надає надмірне значення своєму стану (поводить себе гіпернозогностично), активну позицію бере на себе психотерапевт як член терапевтичної команди. При спілкуванні психотерапевта з пацієнтом початковий антагонізм, який виник між лікарем і пацієнтом, зникає і перетворюється на продуктивну співпрацю завдяки діалогу «лікар — пацієнт», які, незважаючи на різні позиції, стають рівними партнерами

в комунікації. Розпочинається процес взаємного обміну і наближення між усіма учасниками терапевтичного процесу — «коорієнтація», яка передбачає спільні комунікативні дії і спрямована на покращення здоров'я пацієнта. Зміст, форма і мета терапевтичної співпраці не визначаються одноосібно, а терапевтичний процес забезпечується партнерськими взаємовідносинами лікаря, пацієнта і психотерапевта — членів терапевтичної команди.

Мета дослідження: встановити частоту нозогенних реакцій при шизофренії, алкогольній залежності, їх роль у процесі формування комплаєнсу пацієнта з визначенням терапевтичної стратегії і тактики.

Об'єкт і методи дослідження

Методи: експериментально-психологічний, емпірично-кількісний, додаткові клініко-лабораторні дослідження, ретроспективна оцінка стаціонарної карти пацієнта.

Дослідження проводили на базі КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня», клінічного відділення № 3 кафедри психіатрії та психотерапії ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КЗ ЛОР «Львівський обласний клінічний психоневрологічний диспансер». У дослідження включили 46 хворих з алкогольною залежністю та 24 — з діагнозом «шизофренія».

Клініко-психопатологічне обстеження пацієнтів проводили шляхом детальної діагностичної співбесіди, уточнення і детального опису скарг, виявлення типових психопатологічних симптомів, опису індивідуальних особливостей поведінки, внутрішніх переживань і їх вербалізації хворими та родичами. Опис психічного анамнезу проводили за стандартною схемою з фіксацією стану свідомості, особливостей поведінки, міміки, мови, мислення, сприйняття, інтелектуально-мнестичної, емоційно-вольової сфер, стану критики.

Анамнестичне інтерв'ю (в середньому по 4–5 год протягом 3–5 анамнестичних розмов) проводили за схемою:

1. Збір скарг, про які пацієнти повідомляли в довільній формі з максимально ґрунтовною фіксацією скарг, які розцінювали як активні (спонтанно повідомлені досліднику).

2. Анамнестичне дослідження у вигляді детальної співбесіди з пацієнтами та їхніми родичами, опрацювання даних наявних архівних історій хвороб зі з'ясуванням:

а) сімейного анамнезу — відомостей про батьків і найважливіших членів сім'ї пацієнта. Водночас приділяли увагу характерологічним особливостям батьків та інших членів сім'ї, їхнім стосункам між собою та з пацієнтом. Детально з'ясовували ставлення пацієнта до найближчого оточення, дитячі переживання, пов'язані зі стосунками в сім'ї та сімейними традиціями. Ця частина анамнезу необхідна також для з'ясування «стилю сімейних стосунків» та його порівняння з «позасімейним стилем», наприклад у стаціонарі, в стосунках з лікарями;

б) особистого анамнезу — з'ясування біографічних даних, відомостей про перенесені захворювання, умов життя, ранніх спогадів пацієнта, важливих подій у житті, особливостей реакції на стрес, адаптації до нових життєвих умов, також досліджували процес формування особистості пацієнта, його зацікавленості, життєві погляди, мрії, плани (суб'єктивна реальність). Вивчали специфіку стосунків у позасімейних ситуаціях (зокрема з особами протилежної статі). Детально з'ясовували вплив конфліктних, стресових, адаптаційних моментів на психологічне самопочуття пацієнта в різні періоди життя (фіксували наявність періодів зниже-

ного настрою, їх зв'язок із життєвими подіями, особливості суб'єктивного емоційного переживання таких станів). Окремо вивчали особливості взаємовідносин пацієнтів із лікарями, їх здатність до терапевтичної співпраці;

в) історії хвороби в контексті життєвих обставин, за яких виникав розлад, наявність симптомів розладу в минулому. Встановлювали зв'язок депресії з психотравмуючими ситуаціями й обставинами та їх відображення в клінічній картині депресії. Детально вивчали особливості клінічної динаміки, видозміну симптомів протягом перебігу хвороби, методи лікування і реакцію на терапію.

Особлива увага під час анамнестичної процедури була спрямована на «життєву криву» пацієнта, кризові моменти (психотравмуючі ситуації) та способи реагування на них.

Соматичний і неврологічний стан пацієнтів оцінювали за допомогою стандартних методик загальноклінічного обстеження з урахуванням даних аналізів, додаткових обстежень і консультацій суміжних спеціалістів. Для виключення супутньої соматичної патології пацієнтам проведено клініко-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кал на яйця гельмінтів, реакція Вассермана, аналіз на HbsAg, біохімічні показники крові: рівні глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину (загального, прямого, непрямого), іонів калію, натрію, літію, кальцію, інструментальне обстеження (електрокардіографія, електроенцефалографія), за потреби — консультація спеціалістів (терапевт, невропатолог, окуліст, гінеколог, уролог).

Відмінності відносних показників визначали з використанням критеріїв Стьюдента, Фішера і вважали достовірними при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерних програм Excel та «Statistica for Windows 5.5».

Результати та їх обговорення

Фактори, які формували внутрішню картину хвороби, згруповані в **табл. 1**. Враховуючи велику кількість факторів, що впливають на формування концепції хвороби, існують різні типи ставлення пацієнтів до хвороби (**табл. 2**).

З метою діагностики вищезазначених типів реагування на хворобу використано шкалу Спілберґера — Ханіна, що являє собою стандартний психологічний тест для самооцінки емоційної напруженості людини за даними про особисту та реактивну тривожність. Отже, наявність тривожного компонента нами підтверджено за допомогою використання шкали тривоги Спілберґера — Ханіна (**табл. 3**). З 70 пацієнтів двох груп високий рівень тривоги відмічено у 22,86%. Корекція таких станів за допомогою оптимізації терапевтичної поведінки пацієнтів сприятиме покращанню терапевтичних взаємовідносин, що підвищить ефективність лікування.

Висновок

Встановлено, що кожен хворий із досліджуваної групи по-різному реагував на сам факт хвороби, шкоду, яку несе хвороба, і мав власну позицію стосовно лікування — від визнання та активної терапевтичної співпраці до повного несприйняття запропонованого лікування, що чинило прямий вплив на його ефективність.

Головну роль у формуванні реакцій нозогенного типу відіграє не стільки патогенний вплив соматичної шкоди, скільки саме сприйняття, семантична значущість сприйнятого й усвідомленого пацієнтом встановленого діагно-

Таблиця 1 Фактори формування нозогенії

Соціально-конституційні	Індивідуально-психологічні
Стать Пояснюється і психофізіологічними особливостями статі, і психологічними гендерними традиціями в різних суспільствах і культурах	Темперамент Характеризує індивідуума з боку динамічних особливостей його психічної діяльності, тобто темпу, ритму, інтенсивності окремих процесів і станів. До параметрів темпераменту належать емоційність, больова чутливість, параметри загальної рухової активності
Вік Для людей із різних вікових груп одні й ті самі захворювання належатимуть до різних реєстрів суб'єктивної тяжкості	Характер Феноменологічне і синдромологічне оформлення типу психічного реагування на захворювання
Професія Має значення для подальшої професійної адаптації пацієнта	Особистість Ціннісні орієнтації людини, морально-етичні критерії та інші соціально зумовлені феномени

Таблиця 2 Типи реагування хворих

Тип реагування	Алкогольна залежність (n=46)		Шизофренія (n=24)	
	n	%	n	%
Нормозогностичний	30	65,3	10	41,7
Гіпозогностичний	5	10,8	3	12,5
Гіперозогностичний	11	23,9	11	45,8

Таблиця 3 Показники за шкалою Спілбергера — Ханіна

Вираженість тривоги	Загальна вибірка пацієнтів	
	n=70	%
Низька (≤30 балів)	46	65,71
Помірна (31–44 бали)	8	11,43
Висока (≥45 балів)	16	22,86

зу. Таке афективне сприйняття виступає в ролі психогенного стресора, який формує реакцію нозогенного типу.

Патологічні варіанти ставлення пацієнтів обох груп до хвороби і лікування створюють великі проблеми у проведеному лікувальному процесі, особливо тривалого, і потребують обов'язкової психотерапевтичної корекції.

Список використаної літератури

- Сергіна В.А., Логинов І.П. (2014) Коморбидність расстройств депрессивного спектра и алкогольной зависимости. Дальневосточ. мед. журн., 3: 100–106.

Відомості про авторів:

Фітькало Олег Степанович — доцент кафедри психіатрії і психотерапії ФПО ЛНМУ імені Данила Галицького, Львів, Україна.

Фільц Олександр Орестович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії і психотерапії ФПО ЛНМУ імені Данила Галицького, Львів, Україна.

Лизак Оксана Любомирівна — кандидат медичних наук, асистент кафедри психіатрії і психотерапії ФПО ЛНМУ імені Данила Галицького, Львів, Україна.

Боженко Мирослав Ігорович — аспірант кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького, Львів, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Фітькало Олег Степанович
79010, Львів, вул. Пекарська, 69
E-mail: avfitkalo@gmail.com

- Шестопалова Л.Ф., Кожевнікова В.А., Бородавко О.О. (2011) Особливості терапевтичного альянсу у хворих на психічні та неврологічні розлади. Укр. вісн. психоневрології, 19(2): 74–76.
- Шестопалова Л.Ф., Артюхова В.В. (2011) Типологічні особливості терапевтичного альянсу між лікарем і хворим у закладі психоневрологічного профілю. Журн. психіатрії і мед. психології, 2(27): 8–12.
- Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А. (2013) Роль довіри в процесі формування терапевтичного альянсу у пацієнтів с неврологічними і психічними захворюваннями. КГМУ, Курск, с. 340–344.
- Stewart K., George J., Mc Namara K.P. et al. (2014) A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial). J. Clin. Pharm. Ther., 39(5): 527–534.
- Аведисова А.С., Жабин М.О., Акжигитов Р.Г., Гудкова А.А. (2018) Проблема множественной соматической и/или психической патологии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 118(5): 5–13.
- Лавриненко О.В. (2017) Депрессивные расстройства у больных, злоупотребляющих алкоголем. Клиника, психопатология, лечение. Москва, 21 с.

Therapeutic relationships in various types of nosogenic reactions

O.S. Fitkalo, O.O. Filts, O.L. Lyzak, M.I. Bozhenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. Aim: to establish the frequency of nosogenic reactions in schizophrenia, alcohol addiction, their role in the process of forming patient compliance with the determination of therapeutic strategy and tactics. **Object and research methods.** 46 patients with alcohol addiction and 24 with a diagnosis of «schizophrenia» took part in the study. **Results.** The content of the therapeutic relationship «doctor–patient–psychotherapist» during the provision of psychiatric care is revealed. The types of nosogenic reactions in patients in the process of compliance formation were analyzed and established. A hypernosognostic type of response was found in 45.8% of patients diagnosed with schizophrenia. From 70 patients of two groups according to the Spielberger-Hanin anxiety scale, a high level of anxiety (≥45 points) was found in 16 patients, which is 22.86%. **Conclusion.** The peculiarities of the formation of the attitude towards the disease are influenced by a high level of anxiety, a low degree of self-satisfaction, and the chronicity of the process, which strengthens hypernosognostic tendencies, which directly affect the therapeutic relationship.

Key words: therapeutic relationship, schizophrenia, alcohol dependence, nosogenies.

Information about the authors:

Fitkalo Oleg S. — Associate Professor of the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the FPE of the Danylo Halytsky LNMU, Lviv, Ukraine.

Filts Oleksandr O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the FPE of the Danylo Halytsky LNMU, Lviv, Ukraine.

Lyzak Oksana L. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the FPE of the Danylo Halytsky LNMU, Lviv, Ukraine.

Bozhenko Myroslav I. — Graduate student of the Department of Neurology of the Danylo Halytsky LNMU, Lviv, Ukraine.

Address for correspondence:

Oleg Fitkalo
79010, Lviv, Pekarska str., 69
E-mail: avfitkalo@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 23.09.2022

Прийнято до друку/Accepted: 10.11.2022

Поширеність факторів ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Т.В. Мостепан, В.В. Горачук

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

Анотація. *Мета:* дослідити поширеність факторів ризику (ФР) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). *Об'єкт дослідження:* ФР, реалізовані у пацієнтів, госпіталізованих з приводу ІХС. *Предмет дослідження:* обізнаність пацієнтів щодо ФР ІХС; поширеність артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла, тютюнопаління, метаболічних ФР; харчова поведінка; лояльність пацієнтів до рекомендацій лікарів. *Методи дослідження:* соціологічний, медико-статистичний, графічний. *Результати.* Про обізнаність щодо впливу ФР на розвиток ІХС повідомили 67,9–87,2% пацієнтів, залежно від фактора. Випадок власного захворювання на ІХС пов'язували з артеріальною гіпертензією 95,1%, нераціональною дієтою — 79,8%, надмірною масою тіла — 58,1%, тютюнопалінням — 33,9%, підвищеним рівнем глюкози в крові — 33,5%, малорухомим способом життя — 30,0%, порушеннями сну — 26,6%, порушеннями емоційної рівноваги — 18,7%, підвищеним рівнем ліпідів у крові — 15,3% респондентів. Найбільш поширеними складовими харчової поведінки були надмірне споживання здоби та солодощів — 67,9%, копченостей і жарених продуктів — 54,3%, гострих приправ і солі >5 г на добу — 53,1%, низький рівень споживання цілюзернових продуктів і риби — 51,2% опитаних. Рекомендаціям лікарів з дотримання дієти слідували лише 22,6%, уникання тютюнопаління — 22,2%, підтримки маси тіла — 19,7%, емоційної рівноваги — 17,7% опитаних. **Висновок.** Результати дослідження вказали на низьку особисту відповідальність пацієнтів за власне здоров'я та недостатню лояльність до заходів вторинної профілактики.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, обізнаність пацієнтів, фактори ризику, харчова поведінка.

Вступ

Запобіжними причинами смертності людства від хвороб системи кровообігу (ХСК) є поведінкові фактори ризику (ФР) по відношенню до здоров'я (тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю, низька фізична активність, нераціональне харчування, високий індекс маси тіла), а також інші чинники, що безпосередньо впливають на здоров'я (високий рівень холестерину та глюкози в крові, високий артеріальний тиск — АТ) [1, 2].

Немодифікованими ФР ХСК визнані сімейний анамнез, стать і вік (поширеність ХСК значно збільшується з кожним десятиліттям життя). Ці ФР продовжуватимуть формувати рівень смертності населення від ХСК. Однак запобіжні традиційні ФР впливають на >80% підвищеного ризику смертності від ХСК на популяційному рівні [3].

Провідний внесок ФР у формування інтегрального показника тягаря хвороб українців (DALY) пов'язаний із розвитком ХСК: частка DALY, що належить до ризику, пов'язаного з раціоном харчування, становить 25,0%, підвищеним АТ — 24%, зловживанням алкоголем — 10,0%, тютюнопалінням — 8,8%, високим індексом маси тіла — 9,0%, високим загальним рівнем холестерину — 7,9%, високим рівнем глюкози в крові — 4,3% [4, 5].

У структурі причин смертності від ХСК ішемічна хвороба серця (ІХС) є причиною смерті у 69,7% випадків. Населення України через показники смертності від ХСК, викликані ФР, демонструє найгірші зразки нездорової поведінки порівняно з іншими країнами Європи [6], що зумовлює актуальність поглибленого вивчення зазначеної проблеми.

Мета: дослідити поширеність ФР у пацієнтів із ІХС.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єкт дослідження: ФР, реалізовані у пацієнтів, госпіталізованих з приводу ІХС. Базою наукового дослідження обрано відділення кардіології та кардіореабілітації Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лі-

карня № 4» як типового багатопрофільного закладу охорони здоров'я, де надається вторинна медична допомога дорослому населенню.

Предмет дослідження: обізнаність пацієнтів щодо ФР ІХС; поширеність артеріальної гіпертензії (АГ), надмірної маси тіла (НМТ), тютюнопаління, метаболічних ФР серед досліджуваного контингенту; харчова поведінка пацієнтів; лояльність пацієнтів до рекомендацій лікарів.

Методи дослідження: соціологічний, медико-статистичний, графічний.

Дослідження за участю 203 пацієнтів проведено упродовж червня–серпня 2020 р. Опитуванню підлягав кожен 2-й пацієнт відділення кардіології та кардіореабілітації після завершення курсу стаціонарного лікування. Усі учасники надали добровільну поінформовану згоду на участь в опитуванні.

Результати та їх обговорення

Запитання анкети передбачали виявлення обізнаності пацієнтів щодо відомих їм ФР ІХС. Результати опрацювання відповідей засвідчили, що більшості респондентів відомо про негативний вплив на розвиток ІХС кожного запропонованого в анкеті фактора (рис. 1).

Так, про АГ як ФР ІХС відомо 175 (86,2%), тютюнопаління — 177 (87,2%), нераціональну дієту — 167 (82,3%), малорухомий спосіб життя — 163 (80,3%), порушення сну — 154 (75,9%), порушення емоційної рівноваги — 156 (76,8%), НМТ — 169 (83,3%), підвищений рівень ліпідів у крові — 138 (67,9%), підвищений рівень глюкози в крові — 148 (72,9%), спадковість — 130 (64,0%) опитаними.

Респонденти назвали різні джерела інформації про ФР: від лікаря загальної практики — сімейного лікаря отримали інформацію 42 (20,7%), від лікаря-кардіолога — 101 (49,8%), від лікарів обох вищезазначених спеціальностей — 18 (8,9%), від лікарів інших спеціальностей — 10 (4,9%) опитаних. Загалом від лікарів різних спеціальностей інформацію про ФР ІХС отримали 171 (84,2%) респондентів. Ще 6 (3,0%) отри-

мали інформацію від молодшого персоналу зі спеціальною медичною освітою. З інших джерел (від знайомих, із засобів масової інформації, популярної літератури, інтернет-ресурсів тощо) отримали інформацію 22 (10,8%) учасників опитування. Лише 4 (1,9%) респонденти не вказали про будь-які джерела інформації про ФР ІХС.

Незважаючи на обізнаність про ФР ІХС, пацієнтам не вдалося уникнути розвитку в них цієї хвороби, про що засвідчили їх відповіді. Так, з АГ пов'язували своє захворювання на ІХС 193 (95,1%), нераціональною дієтою — 162 (79,8%), НМТ — 118 (58,1%), тютюнопалінням — 69 (33,9%), підвищеним рівнем глюкози в крові — 68 (33,5%), малорухливим способом життя — 61 (30,0%), порушеннями сну — 54 (26,6%), порушеннями емоційної рівноваги — 38 (18,7%), підвищеним рівнем ліпідів у крові — 31 (15,3%) респондент (рис. 2).

Питаннями анкети диференційовано складові нераціональної дієти. За даними відповідей виявлено, що пацієнти, як правило, вказували кілька складових у різних поєднаннях. Зокрема, у 76 (46,9%) із 162 респондентів, які вважали, що їх захворювання на ІХС пов'язано з різними порушеннями дієти, зафіксовано низький рівень споживання фруктів та овочів, у 83 (51,2%) — цільнозернових продуктів і риби. Вважали причиною нераціональності своєї дієти надмірне споживання жирних м'ясних і молочних продуктів 77 (47,5%), копченостей і жарених продуктів — 88 (54,3%) опитаних. На споживання надмірної кількості здоби та солодощів вказали 110 (67,9%), гострих приправ і солі >5 г на добу — 86 (53,1%) учасників. 32 (19,8%) опитаних визнали вживання алкоголю як фактор, що зумовлював їх захворювання на ІХС. Значна кількість учасників опитування — 63 (38,9%) — визнала, що споживала значні обсяги їжі >5 прийомів за добу в кількості, що перевищувала рекомендовані для дорослої людини норми (рис. 3).

Незважаючи на тісні контакти з лікарями й обізнаність щодо ФР ІХС, відповіді на наступні запитання анкети показали, що респонденти далеко не завжди дотримуються рекомендацій лікарів, спрямованих на зниження або усунення впливу ФР на подальший розвиток захворювання.

Так, рекомендаціям з дотримання дієти повною мірою слідує лише 46 (22,6%), уникання активного та/або пасивного тютюнопаління — 41 (22,2%), підтримки маси тіла — 40 (19,7%), емоційної рівноваги — 36 (17,7%) опитаних. За цими позиціями більшість пацієнтів — 139 (68,5%), 94 (46,3%), 116 (57,1%), 134 (66,0%) відповідно — дотримувалися рекомендацій лише частково, а решта — не дотримувалися зовсім.

Найменше пацієнтів дотримуються режиму сну — лише 21 (10,3%), і саме ця позиція для них виявилася найбільш складною для виконання: більшість — 156 (76,9%) — зазначили, що цю пораду лікаря виконувати не вдається.

Серед усіх позицій найбільше учасників — 102 (50,3%) — виконують правила прийому лікарських засобів, 94 (46,3%) — частково, 7 (3,4%) — не виконують.

Нераціональна поведінка більшості пацієнтів щодо зменшення негативного впливу керованих ФР ІХС та пов'язаної з нею АГ супроводжувалася низькою схильністю до об'єктивного самоконтролю стану власного здоров'я. За результатами опитування встановлено, що вимірюють АТ кілька разів на день лише 2 (0,98%), 1 раз на добу — 51 (25,1%), 2 рази на добу — 31 (15,3%), кілька разів на тиждень — 32 (15,8%), кілька разів на місяць — 32 (15,8%), лише при поганому самопочутті — 31 (15,3%), епізодично — 22 (10,8%), ніколи не вимірюють — 2 (0,98%) хворих на ІХС, які взяли участь в опитуванні. Таким чином, відповідальну поведінку за цією позицією визначено лише у 84 (41,4%) респондентів за наявності серед усіх опитаних 193 (95,1%) осіб, які пов'язують своє захворювання на ІХС з АГ.

Рисунок 1 Результати опитування пацієнтів щодо відомих їм ФР ІХС (кількість респондентів, які надали стверджувальні відповіді, за кожним ФР, %)



Рисунок 2 Результати опитування пацієнтів щодо впливу ФР на розвиток ІХС в їхньому випадку захворювання (% відповідей за зазначеним ФР)



Рисунок 3 Складові харчової поведінки, що зумовлювали розвиток ІХС у респондентів (% відповідей за кожною позицією від загального числа опитаних)



Масі тіла та її динаміці приділяла увагу менша частка опитаних: 2 (0,9%) пацієнти повідомили, що щодня вимірюють масу тіла, 1 раз на тиждень — 18 (8,9%), 1 раз на місяць — 19 (9,4%), кілька разів на місяць — 52 (25,6%). У той самий час не займалися контролем маси тіла більшість пацієнтів: відповіді показали, що епізодично це роблять 44 (21,7%), ніколи не вимірюють — 68 (33,5%), тобто всього 112 (55,2%) опитаних.

Аналізом відповідей на запитання щодо фізичної активності пацієнтів у повсякденному житті з'ясовано, що лише 142 (69,9%) пацієнти з ІХС практикують у повсякденному житті

ті різні види фізичної активності: з цієї групи пацієнтів легкою ходьбою займаються 135 (95,1%), легкою роботою по дому — 115 (81,0%), прибиранням квартири — 105 (73,9%), ходьбою по сходах — 55 (38,7%), садівництвом — 45 (31,7%), їзду на велосипеді — 21 (14,8%), плаванням — 15 (10,6%), танцями — 14 (9,9%), заняттями йогою — 12 (8,5%), виконують вправи з гантелями — 5 (7,7%), біг підтюпцем практикують 4 (2,8%) респонденти.

Зазначимо, що тими видами активності, які передбачають помірні фізичні навантаження, показані при ІХС (біг підтюпцем, садівництво, їзда на велосипеді, плавання, танці), займалися лише 2,8–31,7% пацієнтів, залежно від виду активності, в той час як легкі фізичні навантаження практикували 73,9–95,1% опитаних. Також лише 69 (48,6%) осіб повідомили, що виконують фізичне навантаження не менше 30 хв на день 3–5 разів на тиждень; у решти пацієнтів кратність і тривалість навантажень значно менші, а отже, можна зробити висновок, що ефективність фізичних навантажень за зазначеними видами у них низька.

Наслідком впливу ФР, зокрема поведінкових, низької прихильності пацієнтів до порад лікарів щодо вторинної профілактики ФР, самоконтролю стану свого здоров'я та фізичної активності слід вважати результати відповіді респондентів на запитання щодо зміни стану здоров'я в динаміці за останній рік: зазначили, що він покращився, лише 38 (18,7%), погіршився — 66 (32,5%), залишився без змін — 99 (48,8%) респондентів.

Висновки

Виявлено високу обізнаність пацієнтів відділення кардіології та кардіореабілітації щодо впливу ФР на розвиток ІХС. Незважаючи на поінформованість, пацієнти пов'язували своє захворювання з реалізацією таких ФР, як АГ, НМТ, тютюнопаління, підвищений рівень глюкози та ліпідів у крові, малорухомих способів життя, порушення сну та емоційної рівноваги.

Перелік керованих ФР доповнювався нераціональною харчовою поведінкою, що підтверджено надмірним споживанням здоби та солодощів 67,9%, копченостей і жарених продуктів — 54,3%, гострих приправ і солі >5 г на добу — 53,1%, низьким рівнем споживання цільнозернових продуктів і риби — 51,2% опитаними.

Рекомендаціям лікарів з уникання впливу ФР слідує лише близько 20,0% опитаних, що вказує на низьку особисту відповідальність пацієнтів за власне здоров'я та недостатню лояльність до порад лікаря.

Список використаної літератури

1. US Preventive Services Task Force, Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. (2018) Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 320(3): 272–280.

Інформація про авторів:

Мостепан Тетяна Володимирівна — аспірант кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6588-2452

Горачук Вікторія Валентинівна — доктор медичних наук, професор кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3592-5479

Адреса для кореспонденції:

Горачук Вікторія Валентинівна
Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: gorachuk@ukr.net

2. Karunathilake S.P., Ganegoda G.U. (2018) Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed. Res. Int.*, 2018: 5767864.
3. Movsisyan N.K., Vinciguerra M., Medina-Inojosa J.R., Lopez-Jimenez F. (2020) Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Annals of Global Health*, 86(1): 21. doi.org/10.5334/aogh.2713.
4. Лехан В.М., Крячкова Л.В. (2019) Система заходів поліпшення здоров'я населення України на основі аналізу глобального тягара хвороб та факторів його ризику. *Мед. перспект.*, 24(3): 113–122. doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181893.
5. Дзюба О.М., Пазинич Л.М., Ситенко О.Р., Кривенко Є.М. (2017) Щодо питання глобального тягара хвороб в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, 2(72): 8–13. DOI 10.11603/1681-2786.2017.2.8101.
6. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. (2017) European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur. Heart Network*, Brussels, 192 p.

Prevalence of risk factors in patients with coronary heart disease

T.V. Mostepan, V.V. Horachuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Purpose: to study the prevalence of risk factors (RF) in patients with coronary heart disease (CHD). **The object of research:** RF implemented in patients hospitalized for CHD. **The subject of research:** patients' awareness of RF for CHD; prevalence of arterial hypertension, overweight, smoking, metabolic RF; eating behavior; loyalty of patients to the recommendations of doctors. **Research methods:** sociological, medical and statistical, graphic. **Results.** 67.9–87.2% of patients reported awareness of the influence of RF on the development of CHD, depending on the factor. The case of own coronary heart disease was associated with arterial hypertension 95.1%, irrational diet — 79.8%, overweight — 58.1%, smoking — 33.9%, elevated level of glucose in blood — 33.5%, sedentary lifestyle — 30.0%, sleep disorders — 26.6%, emotional balance disorders — 18.7%, elevated blood lipid levels — 15.3% of respondents. The most common components of eating behavior were excessive consumption of bread and sweets — 67.9%, smoked and fried products — 54.3%, hot spices and salt >5 grams per day — 53.1%, low level of consumption whole grain products and fish — 51.2% of respondents. 22.6% of respondents followed doctors' recommendations for diet, 22.2% for avoiding smoking, 19.7% for maintaining weight, and 17.7% for emotional balance. **Conclusion.** The results of the study indicated low personal responsibility of patients for their own health and insufficient loyalty to secondary prevention measures.

Key words: ischemic heart disease, patient awareness, risk factors, eating behavior.

Information about the authors:

Mostepan Tetyana V. — graduate student of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6588-2452

Horachuk Viktoriya V. — 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. ORCID ID: 0000-0003-3592-5479

Address for correspondence:

Viktoriya Horachuk
Kyiv, Dorogozhitska str., 9
E-mail: gorachuk@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 11.11.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.11.2022

Бальна оцінка стану колінного суглоба після його тотального ендопротезування

Г.В. Гайко¹, Т.І. Осадчук¹, О.М. Сулима¹, В.М. Підгаєцький¹, 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. Мета: розробити бальну оцінку стану колінного суглоба (КС) після проведеного тотального ендопротезування (ТЕП). **Об'єкт і методи дослідження.** Обстеження хворих проводили перед лікуванням, перед випискою з клініки та під час контрольних оглядів через 3, 6, 12 міс і в подальшому щороку. Для клінічної оцінки стану КС після ТЕП користувалися альгофункціональним індексом Лекена. Хворим проводили рентгенологічне, рентгенденситометричне та ультразвукове дослідження з виконанням динамічної функціональної проби (форсоване згинання в КС). **Результати.** Розроблена система бальної оцінки прооперованого КС. Вперше для діагностики нестабільності компонентів ендопротеза КС використані дані денситометричного та ультразвукового обстеження. **Висновок.** Впровадження розробленої бальної оцінки дозволить покращити діагностику, попередити розвиток післяопераційних ускладнень та підвищить ефективність лікування хворих після перенесеного ТЕП КС.

Ключові слова: ендопротез колінного суглоба, нестабільність компонентів, бальна оцінка.

Вступ

Артроз колінного суглоба (КС), або гонартроз, займає лідируючу позицію за частотою виникнення в групі дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів [1–3]. За тяжкістю перебігу серед ортопедичної патології захворювання знаходиться на 2-му місці після коксартрозу. Гонартроз відмічають у кожній п'ятій людини на планеті. Серед жінок захворювання майже у 2 рази вища, ніж у чоловіків.

Гонартроз — поліетіологічне дегенеративно-дистрофічне захворювання, що характеризується ураженням суглобового хряща, субхондрального і метафізарного шару кістки, а також синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, м'язів, що супроводжується формуванням кістково-хрящових розростань і проявляється болем та обмеженням рухів у суглобі. Прогресування гонартрозу призводить до розвитку або наростання деформації КС у 32–65% пацієнтів і часто є причиною інвалідності.

На ранніх стадіях захворювання застосовують методи як консервативного, так і оперативного лікування [4]. На термінальних стадіях, коли наростають больовий синдром та обмеження рухів, значне місце в лікуванні займає тотальне ендопротезування (ТЕП) КС, яке за останні десятиліття стало одним із найперспективніших методів хірургічного лікування захворювань та наслідків травм КС. Щороку у США виконують >540 тис., у Великій Британії — >90 тис., у Німеччині близько 70 тис. операцій [5]. Переваги ТЕП над іншими видами хірургічного лікування полягають у швидкій активізації хворих, ранньому навантаженні на оперовану кінцівку та відновленні рухів у суглобі, а також у позитивних передбачуваних віддалених результатах.

Водночас зростає число ревізійних втручань — їх частка становить 4–6% від загального числа ТЕП, а до 2030 р. прогнозоване збільшення кількості ревізій до 10%. Розрізняють ранню і пізню асептичну нестабільність. До першої належать випадки асептичної нестабільності у термін <5 років після ендопротезування, до другої — випадки асептичної нестабільності в термін >5 років після первинної операції. Частка пацієнтів, які не задоволені результатом ТЕП КС, може становити 17–25% [6–8]. Тому хоча ТЕП і визнається одним з ефективних методів лікування дегенеративних, системних та посттравматичних захворювань КС, статистичні дані свідчать, що сучасні технології ендопротезування на даний час не можуть повною мірою вирішити дану проблему.

Наявні в арсеналі хірурга клінічні, променеві та лабораторні методи оцінки результатів не завжди використовуються в повному обсязі, а отримані дані часто трактують по-різному [10]. На сьогодні недостатньо розроблені діагностичні критерії ранньої нестабільності компонентів КС. Проведений аналіз літературних джерел дозволив визначити лише поодинокі посилання на системи оцінки КС після проведеного ендопротезування [11]. Тому аналіз даних літературних джерел і власного клінічного матеріалу становить науковий і практичний інтерес у плані розробки бальної оцінки стану КС після його ТЕП.

Мета: розробити бальну оцінку стану КС після його ТЕП.

Об'єкт і методи дослідження

Базою для розробки стали комплексні діагностичні дослідження 185 пацієнтів, яким виконували первинне ендопротезування КС у період 2010–2021 рр., з них 85 осіб з клінічними ознаками асептичної нестабільності компонентів ендопротеза КС (АНКЕКС). 100 хворих становили контрольну групу, де ознак АНКЕКС не виявлено.

Групи були однорідні за статтю та віком (статистичної різниці в групах за цими показниками не відмічено). Статистично достовірно ($p \leq 0,01$) переважали особи жіночої статі (75,1%), середній вік хворих — 63,67 року (табл. 1).

Методи досліджень включали загальноклінічні, загальні та спеціальні ортопедичні методи вивчення локальних змін у КС. Обстеження проводили перед лікуванням, перед випискою з клініки та під час контрольних оглядів через 3, 6, 12 міс і в по-

Таблиця 1 Розподіл хворих груп спостереження за статтю та віком

Група спостереження	Стать				Середній вік, роки	Усього	
	Жіноча		Чоловіча			n	%
	n	%	n	%			
Дослідна	64	75,3	21	24,7	63,23±1,34	85	46,0
Контрольна	75	75,0	25	25,0	64,12±2,28	100	54,0
Усього	139	75,1	46	24,9	63,67±1,87	185	100,0

Таблиця 2 Альгофункціональний індекс Лекена

Показник	Бали
1. Біль або дискомфорт	
Нічний біль	
Тільки при рухах у визначеному положенні	1
Навіть у спокої	2
Вранішня скутість або біль після сну	
<15 хв	1
>15 хв	2
Біль виникає при ході	
Тільки після проходження визначеної дистанції	1
Одразу, а потім посилюється	2
2. Максимальна відстань ходи без болю	
>1 км, але з відпочинком	1
Близько 1 км	2
500–900 м	3
300–500 м	4
100–300 м	5
<100 м	6
3 одною паличкою або милицею	+1
3 двома паличками або милицями	+2
3. Наявність труднощів у повсякденному житті	
Чи можете ви піднятися на один проліт сходів?	0–2
Чи можете ви спуститися на один проліт сходів?	0–2
Чи можете ви покласти що-небудь на нижню полицю шафи, стоячи на колінах?	0–2
Чи можете ви йти по нерівній дорозі?	0–2
Чи з'являється у вас стріляючий біль або раптове відчуття втрати опору в ураженій кінцівці?	
Іноді	1
Часто	2

дальшому щороку. Для клінічної оцінки КС після ТЕП користувалися альгофункціональним індексом Лекена (табл. 2) [11]. Градації відповідей: 0 — легко виконується, 1 — із зусиллям, 2 — неможливо виконати. Хорошим результатом вважали суму балів 1–5, задовільним — 6–8, незадовільним — ≥ 9 . Для клінічної оцінки стану прооперованого КС використовували також бальну оцінку стану КС, яку розроблено в клініці [12].

Хворим проводили рентгенологічне, рентгенденситометричне та ультразвукове дослідження з виконанням динамічної

функціональної проби (форсоване згинання в КС). Визначені інструментальні ознаки нестабільності компонентів ендопротеза КС. До них відносили показники рентгенографічного дослідження та рентгенівської денситометрії (перелом або руйнування цементної мантії та резорбція в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew) [13] і ультразвукового обстеження прооперованого КС (збільшення кількості синовіальної рідини, наявність ознак гіперваскуляризації в навколопротезних тканинах).

Результати та їх обговорення

На основі даних літератури та власних комплексних досліджень розроблено систему бальної оцінки прооперованого КС (табл. 3). Хорошим результатом вважали суму балів 36–27, задовільним — 26–16, незадовільним — ≤ 15 .

Визначено статистично достовірне ($p \leq 0,01$) переважання хороших результатів у контрольній групі, де виражених ознак АНКЕКС не виявили порівняно з дослідною групою. У той самий час визначено статистично достовірне ($p \leq 0,01$) переважання незадовільних результатів у хворих дослідної групи, де визначали клініко-рентгенологічні ознаки АНКЕКС порівняно з даними контрольної групи (табл. 4). Усе це доводить діагностичну ефективність використання запропонованої бальної оцінки. Викликають інтерес також пацієнти контрольної групи із задовільним бальним результатом стану КС. Це хворі, у яких відзначається так звана дорентгенологічна стадія АНКЕКС, де вже є деякі її клінічні ознаки, а рентгенологічних ще немає. Ця група хворих потребує більшого динамічного обстеження, а дані подібних комплексних досліджень будуть представлені науковому товариству пізніше.

Впровадження системи бальної оцінки сприятиме покращенню діагностики АНКЕКС, особливо при наявності клінічних та відсутності чітких рентгенологічних їх ознак. Це дозволить покращити діагностику нестабільності компонентів ендопротеза КС, що попереджує розвиток післяопераційних ускладнень, виникнення перипротезних кісткових вад, сприяєчасному проведенню ревізійних операційних втручань та підвищенню ефективності лікування цієї категорії хворих.

Висновки

Визначена висока діагностична ефективність розробленої системи бальної оцінки прооперованого КС.

Вперше для діагностики нестабільності компонентів ендопротеза КС використані дані денситометричного та ультразвукового обстеження хворих.

Таблиця 3 Система бальної оцінки стану КС після його ендопротезування

Критерій	Оцінка, бали			
	Власна оцінка хворим стану КС (індекс Лекена)	Хороша, 1–5	Задовільна (скарги на незначне порушення функції кінцівки), 6–8	Незадовільна (скарги на значне порушення функції кінцівки), ≥ 9
Біль		Відсутній	Помірний при фізичному навантаженні	Постійний
Об'єм рухів		$>90^\circ$	$>80^\circ$	$<80^\circ$
Згинальна контрактура		Відсутня	$<10^\circ$	$>10^\circ$
Опороздатність		Збережена	Помірно порушена	Значно порушена
Накульгування		Відсутнє	Помірне	Сильне
Варусна/вальгусна деформація КС (клінічно та рентгенологічно)		0–50	6–100	>100
Перелом (руйнування) цементної мантії в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew		0–1 зона	2–4 зони	>4 зон
Резорбція в перипротезних зонах Н. Mulcahy, F.S. Chew		0–1 зона	2–4 зони	>4 зон
Збільшення кількості синовіальної рідини		Відсутнє	>50 мм	>100 мм
Наявність ознак гіперваскуляризації в навколопротезних тканинах		Відсутня	Наявна	Різко виражена
Позитивна динамічна проба (зміщення компонентів ендопротеза) при динамічній пробі		Відсутня	1 компонент	2 компоненти

Таблиця 4 Розподіл груп обстежених хворих згідно з розробленою бальною оцінкою стану КС

Група дослідження	Результат стану КС							
	Хороший (36–27 балів)		Задовільний (26–16 балів)		Незадовільний (≤15 балів)		Усього	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Дослідна (n=85)	—	—	37	56,5	48	43,5**	85	46,0
Контрольна (n=100)	97	97,0*	3	3,0	—	—	100	54,0
Усього	97	52,4	40	48	185	100,0		

*Дані статистично достовірно ($p \leq 0,01$) відмінні від даних дослідної групи хворих з хорошим результатом стану КС; **дані статистично достовірно ($p \leq 0,01$) відмінні від даних контрольної групи хворих із негативним результатом стану КС.

Впровадження розробленої бальної оцінки дозволить покращити діагностику, попередити розвиток післяопераційних ускладнень та підвищить ефективність лікування хворих після перенесеного ТЕП КС.

Список використаної літератури

- Zengini E., Finan C., Wilkinson J.M. (2016) The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J. Rheumatol.*, 43(2): 260–266. doi: 10.3899/jrheum.150710.
- Arden N., Blanco F., Cooper C. et al. (2014) Atlas of Osteoarthritis. Springer, p. 11–19.
- Park J., Mendy A., Vieira E.R. (2018) Various Types of Arthritis in the United States: Prevalence and Age-Related Trends From 1999 to 2014. *Am. J. Public Health*, 108(2): 256–258. doi: 10.2105/AJPH.2017.304179.
- Kim J.R., Yoo J.J., Kim H.A. (2018) Therapeutics in Osteoarthritis Based on an Understanding of Its Molecular Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(3): 674.
- Freeman M.G., Fehring T.K., Odum S.M. et al. (2007) Functional advantage of articulating versus static spacers in 2-stages revision for total knee arthroplasty infection. *J. Arthroplasty*, 22(8): 1116–1121.
- Lunenburg A., Parratte S., Ollivier M. et al. (2015) Lower function, quality of life, and survival rate after total knee arthroplasty for posttraumatic arthritis than for primary arthritis. *Acta Orthop.*, 86(2): 189–194. doi: 10.3109/17453674.2014.979723.
- Shan L., Shan B., Suzuki A. et al. (2015) Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and metaanalysis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 97(2): 156–168. doi: 10.2106/JBJS.M.00372.
- Canovas F., Dagneaux L. (2018) Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 104(1): 41–46. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017.

Інформація про авторів:

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.

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, заслужений лікар України, старший науковий співробітник Клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Суліма Олексій Миколайович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.

Підгаєцький Віталій Михайлович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Клініки ортопедії і травматології 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: osadchyktaras@ukr.net

- Hofmann S., Seitlinger G., Djahani O., Pietsch M. (2011) The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*, 19(9): 1442–1452. doi: 10.1007/s00167-011-1634-6.
- Jacofsky D.J., Della Valle C.J., Meneghini R.M. et al. (2011) Revision total knee arthroplasty: what the practicing orthopaedic surgeon needs to know. *Instr. Course Lect.*, 60: 269–281.
- Lequesne M.G. (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 24: 779–781.
- Гайко Г.В., Осадчук Т.І., Заєць В.Б. та ін. (2017) Диференційний підхід до ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз залежно від тяжкості ураження. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, 2: 59–66.
- Mulcahy N., Chew F.S. (2014) Current Concepts in Knee Replacement: Complications. *Am. J. Roentgenology*, 202: 76–86. doi: 10.2214/AJR.13.11308.

Scoring assessment of the state of the knee joint after total endoprosthesis

G.V. Hayko¹, T.I. Osadchuk¹, O.M. Sulima¹, V.M. Pidgaetskyi¹, 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. Aim: to develop a score for assessing the state of the knee joint (KJ) after the total knee arthroplasty (TKA). **Materials and methods.** Patients were examined before treatment, before the patient was discharged from the clinic, and during follow-up examinations after 3, 6, 12 months, and annually thereafter. For the clinical evaluation of the KJ after TKA, we used the algofunctional Leiken index. Patients underwent X-ray, X-ray densitometric and ultrasound examination with dynamic functional testing (forced bending in the KJ). **Results.** A scoring system for the operated KJ was developed. For the first time, the data of X-ray, densitometric and ultrasound examination were used to diagnose early instability of KJ endoprosthesis components. **Conclusion.** Implementation of the developed score will improve diagnosis, prevent the development of postoperative complications, and increase the effectiveness of treatment of patients after TKA.

Key words: endoprosthesis of the knee joint, component instability, scoring.

Information about the authors:

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.

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, 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.

Sulima Oleksiy M. — Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Pidgaetskyi Vitaly M. — Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Khyts Olexandr 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: osadchyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 25.11.2022

Прийнято до друку/Accepted: 30.11.2022

Тернистий шлях до щелепно-лицьової хірургії — довжиною в тисячу і 29 років

В.О. Маланчук¹, Г.П. Рузин², В.С. Процик³, П.І. Ткаченко⁴, С.М. Шувалов⁵, Я.П. Нагірний⁶, Ю.В. Вовк⁷, В.П. Пюрик⁸, А.Г. Гулюк⁹, Є.Д. Бабов⁹, М.А. Лук'яненко¹⁰, В.Г. Центіло¹¹, А.М. Ліхота¹², В.В. Коваленко¹²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

⁴Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

⁵Вінницький національний медичний університет, Вінниця, Україна

⁶Тернопільський національний медичний університет, Тернопіль, Україна

⁷Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

⁸Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

⁹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

¹⁰Херсонська обласна клінічна лікарня, Херсон, Україна

¹¹Донецький медичний інститут, Кропивницький, Україна

¹²Українська військово-медична академія, Київ, Україна

Медицина, як і інші галузі людських знань і діяльності, постійно розвивається разом із людством, тому практично щелепно-лицьова хірургія виникла у світі тисячі років тому, а юридично — в роки Першої світової війни в Європі. У різних країнах це відбувалося по-різному і переважно на початку ХХ ст., під час Першої–Другої світових війн. Втім, у колишньому СРСР станом на 1991 р. такої спеціальності офіційно в цивільній медицині не було, хоча у військовій медицині ці термін, спеціальність, спеціалізовані відділення і кафедри подекуди існували. І зараз, перш ніж викладати цю довгу історію етапів і практичних дій, що покликані довести необхідність включення спеціальності «щелепно-лицьова хірургія» в загальний державний перелік лікарських спеціальностей України, потрібно обґрунтувати поняття «хірург-стоматолог» і «щелепно-лицьовий хірург», що між ними спільного і в чому різниця, де між ними та іншими сумісними спеціальностями реальні кордони.

Найкраще в даному випадку, на нашу думку, зробити посилання на одного з вітчизняних патріархів хірургічної стоматології, члена-кореспондента Академії медичних наук (АМН) СРСР О.І. Євдокімова, який стоїть біля витоків структурування всієї вітчизняної стоматології та формування спеціальності щелепно-лицьової хірургії (рис. 1).

Рисунок 1 Академік О.І. Євдокімов



Є сенс навести кілька цитат з чудового підручника «Хірургічна стоматологія», який видано ще в 1959 р. та багаторазово перевидано за редакцією О.І. Євдокімова і Г.А. Васильєва. У ньому детально описано шлях розвитку від зубної хірургії до хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії. Останній термін зобов'язаний своїм виникненням операції резекції верхівки кореня зуба. На думку О.І. Євдокімова, «ця операція зіграла роль проміжної ланки між зубною і, власне, щелепною хірургією і,

по суті справи, стала кінцевим етапом, «стелею» зубної хірургії».

Історично люди потребували допомоги при пошкодженні обличчя і щелеп, як і всі тварини, які при бійках намагалися знешкодити дуже важливу частину тіла ворога — обличчя. Саме воно містить життєво важливі органи: очі, дихальні шляхи, поруч головний мозок, а також найнебезпечнішу зброю — ікла (рис. 2).

Рисунок 2 Обличчя — важлива частина тіла. «Гектор його списом улучає під щелепу, і зуби вибила гостра мідь і посередині розсікла язик» (Гомер, «Іліада», VIII ст. до н.е.)



Про травми обличчя згадував Гіппократ, у художніх творах про Троянську війну вказують на пошкодження різними знаряддями обличчя, шиї, щелеп, порожнини рота, язика. На схематичних малюнках пошкоджені тіла людини у війнах XIV–XV ст. травми обличчя становлять близько 20–25% пошкодженень різною зброєю. Це практично співпадає з частотою сучасних вогнепальних поранень обличчя в локальних конфліктах, коли тулуб і череп захи-



щено бронезином, а обличчя залишається майже відкритим — звідси до 25–30% ран обличчя. Тобто поранення обличчя в мирний, і воєнний час відбуваються чи не найчастіше.

Серйозним поштовхом до формування спеціальності у зв'язку з появою у XIX–XX ст. нових видів зброї, збільшенням кількості постраждалих і обсягом оперативних втручань в європейських і локальних війнах, двох світових війнах і багатьох інших конфліктах стала розробка нових операцій, інструментарію, засобів знеболення, фіксуючих пристроїв та апаратів.

У їх розробці разом із хірургами загального профілю взяли участь спочатку дантисти, зубні лікарі, а потім і вітчизняні хірурги-стоматологи. Можна перерахувати безліч гідних фахівців країни, починаючи з М.І. Пирогова, Ю.К. Шимановського, які створили і розвивали на практиці в середині XIX ст. новий тоді важливий напрям: щелепно-лицьова хірургія. Водночас на підставі свого досвіду і вивчення досвіду війн у Європі вони ще в 1855 р. радили створити в університетах кафедри військово-польової хірургії.

Це віддзеркалилося у стажуванні в 1901 р. з щелепно-хірургії в Німеччині майбутнього першого завідувача кафедри в Києві М.Й. Шапіро, створенні близько 1910 р. щелепного відділення в Київському військово-шпиталі, у 1919 р. — стоматологічного факультету з кафедрою хірургії щелеп і порожнини рота, в назві якої вже тоді зазначено два фахи. До 1931 р. хірургічна стоматологія в колишньому СРСР і УРСР зокрема сформувалася остаточно, і в її складі знаходилася щелепно-лицьова хірургія. Відомі завідувачі кафедри того часу — М.Й. Шапіро, С.Н. Вайсблат, М.Б. Фабрикант та деякі інші мали високу підготовку із загальної хірургії, отриману на лікувальних та стоматологічних факультетах/дентальних школах. Відтак стоматологи забезпечували потреби клініки із щелепно-лицьової хірургії, працюючи в мирній і навіть у час Великої Вітчизняної війни 1941–1945 рр. в якості загальних хірургів у медико-санітарних батальйонах і військових шпиталях, на викликах до хворих з щелепно-лицьовими травмами санітарною авіацією тощо, бо були заздалегідь добре підготовлені до загальної військово-польової хірургії.

Завдяки клінічним потребам у 1943 р. були створені великі спеціалізовані щелепно-лицьові відділення і шпиталі на 200–500 ліжок, де працювали переважно хірурги-стоматологи, тому якість лікування поранених стала помітно кращою. До 1960–1965 рр. майже в усіх обласних лікарнях СРСР, у тому числі УРСР, створено щелепно-лицьові відділення, які здебільшого сором'язливо називали тоді «стоматологічними» відділеннями або відділеннями «хірургічної стоматології», хоча в них виконували повний спектр щелепно-лицьових операцій: лікували запальні процеси, пошкодження, доброякісні і злоякісні пухлини, вроджені і набуті вади обличчя, небажані косметичні зміни обличчя та шиї.

Тут виник серйозний юридичний дисонанс, який ніхто тоді так і не вирішив, — стоматологи були зобов'язані проводити операції на шиї, що рятують життя (трахеотомія, перев'язка сонної артерії, розкриття флегмон шиї тощо), але не мали на це юридичного права, бо це вже інша анатомічна ділянка — шия, а не порожнина рота, де вони тільки і мали право працювати. І чи нададуть вони хірургічну допомогу і врятують життя хворому, чи не нададуть її і хворий загине — в обох випадках лікар був винен і міг бути покараний або за надання, або за ненадання такої спеціалізованої допомоги.

Свою роль у цьому у скрутних економічних умовах країни зіграла і думка деяких відомих лікарів, що «стоматологи годуються від лікування, видалення і протезування зуба, тому інша спеціальність їм не потрібна».

Відтак, завершуючи опис еволюції розвитку хірургічної стоматології, О.І. Євдокімов робить наступний висновок: *«Усе ж є тенденція виділити щелепно-лицьову хірургію в особливу дисципліну, пов'язану більше з клінікою загальнохірургічних хвороб, ніж з клінікою хірургічної стоматології. Такий поділ не може вважатися правильним ні з педагогічної, ні з клінічної, ні з організаційної точки зору. Досвід клініки хірургічної стоматології включає в коло своєї оперативної і лікувальної діяльності всі види щелепно-лицьової патології, говорить проти виділення стоматологічної та щелепно-лицьової хірургії»*. Ця думка відомого вченого, лікаря, керівника, організатора, педагога стала тоді основою для збереження такого положення в організації медицини країни на довгі роки.

Дійсно, на початку XX ст. в Росії та СРСР була необхідність визначення і введення стоматології, в тому числі хірургічної, в загальну систему вітчизняної медицини, в перелік лікарських спеціальностей.

Однак розвиток медицини в цілому і хірургії зокрема, поява сучасних можливостей знеболування, розширення обсягу операцій, розробка та впровадження нових ліків, апаратів, пристроїв, інвентарю все більше вели до зростання відмінностей між характером роботи амбулаторного хірурга-стоматолога і роботою щелепно-лицьового хірурга. Особливо це стало помітним, коли фахівці з Києва почали з 1964 р. брати участь у з'їздах і публікаціях за кордоном, переважно в країнах — членах Варшавського договору, вступати в професійну асоціацію цих країн, куди приймали хірургів-стоматологів. Але подекуди у країнах Європи з Першої світової війни практично і юридично вже існувала медична спеціальність «щелепно-лицьова хірургія».

У той самий час при підготовці зарубіжних клінічних ординаторів зіставлення навчальних програм і планів з підготовки хірурга-стоматолога на стоматологічних факультетах у вищих медичних навчальних закладах України ще до 1991 р. показало їх повну відповідність і достатню повноту та якість підготовки студентів з щелепно-лицьової хірургії, як і в інших розвинутих країнах світу. Це давало право в дипломі зарубіжного клінічного ординатора, який навчався в Україні і повертався працювати додому, за його бажанням і дозволом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України після 1991 р. вказувати спеціальність «щелепно-лицьова хірургія».

Розпад СРСР, з одного боку, певною мірою зруйнував професійні зв'язки, з іншого — дав можливість самостійного розвитку, розширення міжнародних професійних контактів і вдосконалення щелепно-лицьової хірургії в Україні. Особливо це було помітно в діяльності стаціонарів і кафедр хірургічної стоматології стоматологічних факультетів університетських міст — Києва, Харкова, Одеси, Полтави, Львова та ін.

У 1992 та 1993 р. в Україну, Київ, двічі приїздив Президент (1990–1992 рр.) Європейської асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів (European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery — EACMFS) професор Рудольф Фріс (Rudolf Fries), Австрія. Він прочитав дві лекції, запросив спеціалістів з України та країн СНД до співпраці і вступу до EACMFS, участі в конгресі 1992 р. в Інсбруку (там були присутні делегації з України, Росії, Литви, Молдови, Вірменії та інших країн СНД: Ю.Й. Бернадський, О.І. Неробеев, Н.О. Плотніков, Є.Г. Матякін, В.О. Маланчук та ін.). 23.06.1993 р. Р. Фріс взяв участь в організаційних зборах зі створення Української асоціації черепно-щелепно-лицьових хірургів.

У 1992 та 1994 р. делегації з України вперше взяли участь у конгресах EACMFS (Інсбрук, Гаага). У 1992 р. членом Ради EACMFS від України став В.О. Маланчук, у 1992–1993 рр. членами EACMFS та Міжнародної асоціа-

ції оральних та щелепно-лицьових хірургів (International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons — IAOMFS) стали 18 професорів з України (Г.І. Семенченко, Ю.Й. Бернадський, О.М. Солнцев, О.Є. Малевич, В.І. Вакуленко, В.О. Маланчук, В.С. Процик, В.І. Куцевляк, Г.П. Рузін, О.В. Рибалов, А.Ф. Коваленко, Л.В. Харьков, Ю.Ф. Григорчук, Ю.В. Вовк, В.Г. Центіло, І.В. Бердюк, І.С. Черкашин та ін.). Вони почали отримувати профільний журнал, інформацію щодо подій в асоціації, розвитку науки.

У 1994 р. у «Білу книгу» ЕАСМФС з питань освіти надані дані щодо стану щелепно-лицьової хірургії в Україні (В.О. Маланчук); в Конфедерацію національних асоціацій від України увійшли професори Л.В. Харьков і В.І. Куцевляк та асистент В.О. Маланчук. 12.01.1996 р. в Україні створена Українська асоціація черепно-щелепно-лицьових хірургів (УАЧЩЛХ), біля витоків якої стояли її почесний президент, професор Ю.І. Бернадський, доктор медичних наук В.О. Маланчук, професор Г.П. Рузін, професор В.С. Процик, професор В.Г. Центіло, провідні спеціалісти України і численні колеги. Відомі фахівці з Європи та України стали її почесними засновниками (рис. 3).

Рисунок 3 Засновники УАЧЩЛХ



а



б

а) 1-й ряд: В.О. Маланчук, Ю.В. Вовк, Ю.Й. Бернадський, О.В. Рибалов, В.І. Куцевляк, 2-й ряд: В.Г. Центіло, Г.П. Рузін, В.С. Процик, Л.М. Яковенко, Є.Д. Бабов (Київ, 12.01.1996 р.); б) емблема УАЧЩЛХ.

Відтоді зроблено величезний обсяг багатопланової організаційної і практичної роботи, спеціальність у країні почала швидко розвиватися. У 1995 р. кафедрою Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця була радикально перероблена, доповнена новими темами й апробована програма з хірургічної стоматології (та щелепно-лицьової хірургії) для студентів відповідно до вимог і стану спеціальності в розвинутих країнах Європи та світу. Потім програма підтримана професорами О.В. Рибаловим і Г.П. Рузіним і затверджена МОЗ України у 1997 р., 2002 р. та подальших роках, ухвалена на загальних зборах завідувачів профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів України у 2000 р. У період 1995–1997 рр. в країні почали розвиватися клітинні, цифрові технології, 3D-друк, біомеханіка, біотехнології та інші напрями як частина регенеративної медицини в щелепно-лицьовій хірургії.

Більшість кафедр хірургічної стоматології в Україні доповнили свою назву, включивши в неї «... і щелепно-лицьової хірургії». В НМУ імені О.О. Богомольця опорною кафедрою МОЗ України видано національний підручник з фаху у двох томах (2011 р.), інші нові численні підручники, посібники і монографії державною й англійською мовами, які отримали визнання не тільки в Україні, а й за кордоном.

З 1998 р. в Україні проведено близько 100 щорічних міжнародних з'їздів, конференцій і конгресів з проблем щелепно-лицьової хірургії, дентальної імплантації, стоматології. У 2006 р. частина нової програми щодо черепно-щелепно-лицьової хірургії була рецензована в ЕАСМФС і визнана однією з кращих в Європі.

У 2003 р. членами-кореспондентами АМН України за ініціативою Президента АМН академіка О.Ф. Возіанова вперше стали 3 стоматологи (планувався лише один): К.М. Косенко (терапевт) і 2 щелепно-лицьові хірурги — Л.В. Харьков і В.О. Маланчук. У 2016 р. за підтримки президента Національної АМН (НАМН) України академіка В.І. Цимбалюка рішенням загальних зборів НАМН змінила назву «Одеський науково-дослідний інститут стоматології» на сучасну: Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України». У 2017 р. вперше серед стоматологів за час існування країни хірург-стоматолог (щелепно-лицьовий хірург) А.В. Рибачук, голова Ради молодих вчених НАМН України, отримала премію Президента України для молодих вчених.

У 2019 р. група із 7 стоматологів за поданням Державного комітету з присвоєння Державних премій України (голова — академік Б.Є. Патон) Указом Президента України від 13.01.2020 р. № 4/2020 вперше за всю історію в 50 років отримала Державну премію України в галузі науки і техніки: 3 терапевти-стоматологи (С.А. Шнайдер, О.В. Деньга, І.П. Мазур), 3 щелепно-лицьові хірурги (В.О. Маланчук, А.М. Лихота, А.В. Рибачук) і 1 ортодонт (М.С. Дрогомирецька), які представляли провідні профільні державні і громадські науки і педагогічні установи Києва (НМУ імені О.О. Богомольця, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Українська військово-медична академія) і Одеси (ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України», Одеський національний медичний університет), провідні фахові асоціації (Асоціація стоматологів України, УАЧЩЛХ, Асоціація ортодонтів України та ін.).

І хоча з 1995 р. у більшості країн СНД ввели фах «щелепно-лицьова хірургія», але, що парадоксально, цієї важливої спеціальності, незважаючи на всі наведені приклади, в Україні станом на 01.04.2021 р. ще не існувало, а з 1850 р. щелепно-лицьових ліжок в Україні за період 1991–2020 рр. залишилося близько 1300.

Тому саме час звернутися до назви нашої публікації. Дійсно, цей непростий шлях і численні активні дії зайняли період з 1992 до 2021 р. (а це — 29 років!), коли спеціальність «щелепно-лицьова хірургія» була нарешті прийнята в Україні досвідченим міністром охорони здоров'я, який мав значний досвід державотворення, М.В. Степановим (наказ МОЗ України від 23.04.2021 р. № 799) і загально-визнана як реально існуюча, успішно працююча і потрібна в Україні, особливо сьогодні.

Початок цього шляху покладено ще в 1992–1993 рр. на засіданнях завідувачів профільних кафедр на чолі з професором Ю.І. Бернадським і президентом ЕАСМФС 1990–1992 рр. професором Р. Фрісом. Останні роки ХХ ст., та й початок поточного часто характеризувалися відмовами в розгляді або затвердженні обґрунтованих вимог, що аргументовано викладені в численних відповідних документах, неодноразово поданих до МОЗ України, зокрема підтримкою введення цього фаху керівниками 9 вищих медичних закладів освіти і 17 управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій України (1998 р.).

Але навесні 1993 р. за рішенням керівників медичної галузі Києва і Київського медичного інституту було зруйновано перший комплексний стоматологічний і щелепно-лицьовий центр (на 60 ліжок) Київського медичного інституту на вул. Зоологічній, який ефективно працював як зразок для країн Європи і СРСР у 1963–1993 рр. Втім, зараз немає потреби аналізувати і шукати причини цього, бо основний потрібний Україні результат вже отримано, хоча державний центр щелепно-лицьової хірургії ще не створено, зруйноване треба відновити, а автори тієї помилкової події відомі.

У той самий час великим і багатообіцяючим кроком було ініціювання окремого доручення Кабінету Міністрів



Україні від 29.12.1999 р. № 28531/96 до МОЗ України (підпис віцепрем'єр-міністра, академіка Національної академії наук України В.П. Семиноженка, усне розпорядження першому заступнику міністра 29.12.1999 р.) щодо введення зазначеної спеціальності і створення державного центру щелепно-лицьової хірургії як клінічної бази головної кафедри країни; отримано обіцянки від міністра.

У результаті створена робоча група з метою «...опрацювання матеріалів щодо впровадження спеціальності щелепно-лицьової хірургії та посади щелепно-лицьового хірурга» (наказ МОЗ України від 19.01.2000 р. № 9-АДМ підписав заступник міністра В.Л. Весельський) у складі професорів В.І. Вакулєнка, В.О. Маланчука, О.Є. Малевича, О.В. Рибалова, Г.П. Рузіна та завідувача щелепно-лицьового відділення Херсонської обласної клінічної лікарні М.А. Лук'яненка. Ця група розробила і подала до МОЗ України необхідні документи для Кабінету Міністрів України (вх. № 22/59 від 09.03.2000 р.). Але в січні 2000 р. знову змінився міністр МОЗ України (замість Р.В. Богатирьової став В.Ф. Москаленко), і знову новим міністром, окрім наказу про створення робочої групи в зазначеному складі для підготовки документів для практики, нічого не зроблено.

Пізніше створено пункт № 7 доручення Президента України № 1-1/103 від 31.01.2003 р. щодо перегляду номенклатури лікарських спеціальностей з упровадженням необхідних і сучасних (трансплантології, щелепно-лицьової хірургії, пластичної хірургії, дитячої гематології та ін.), але і тоді позитивного результату не отримано.

У 2019 р. практичній щелепно-лицьовій хірургії і першій профільній кафедрі в Україні виповнилося 100 років; отримано вітання від колег, президента ЕАСМФС Жана-Поля Менінго (Jean-Paul Meningaud). У 2020 р. Україна включена в перелік країн ІАОМФС, де можуть стажуватися щелепно-лицьові хірурги з усіх країн світу, що є свідченням визнання у світі високого професійного рівня нашої хірургії. Однак і після таких досягнень жодних рішень і дій з боку МОЗ України не було. Знову ж таки, зараз немає необхідності розбиратися в питанні, чому так сталося. Можливо, занадто часто змінювалися міністри охорони здоров'я і не встигали розбиратися в купі проблем, серед яких була і наша. Але величезне значення мали також активні дії і спілкування з чиновниками МОЗ України, Київської міської державної адміністрації професора В.О. Маланчука, який у 2002–2005 рр. працював у Адміністрації Президента України завідувачем відділу з питань охорони здоров'я, та ін.

Проте такий довгий шлях нарешті успішно пройдений, але, на жаль, провідні фахівці, професори Г.І. Семенченко, Ю.І. Бернадський, В.І. Вакулєнка, О.Є. Малевич, О.В. Рибалов, В.І. Куцевляк, Є.В. Гоцко, С.І. Черкашин та деякі інші, які були у витоків початку роботи з упровадження спеціальності, багато зробили для реалізації задуманого, не дійшли до завершального етапу цього тривалого шляху (рис. 4).

01.03.2021 р. міністр охорони здоров'я України М.В. Степанов прийняв професора В.О. Маланчука і професора О.А. Голубовську (завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, головний епідеміолог МОЗ України під час епідемії COVID-19), і знову до МОЗ України подані обґрунтування щодо введення фаху. Після тривалого і ґрунтовного спілкування, ознайомлення з документами і реальним станом речей міністр підтримав наші багаторічні зусилля та доручив створити в країні спеціальність «щелепно-лицьова хірургія», виділити в Університетській клініці НМУ імені О.О. Богомольця, яка щойно передана університету, ліжка для хворих щелепно-лицьового профілю, де має працювати профільна кафедра хірургічної стоматології і щелепно-лицьової хірургії (опорна кафедра МОЗ України).

Документи погоджені в Кабінеті Міністрів України, і 23.04.2021 р. міністр охорони здоров'я України М.В. Сте-

Рисунок 4 Сприяли введенню фаху «щелепно-лицьова хірургія»: віцепрем'єр-міністр України, академік НАН України В.П. Семиноженко, член-кореспондент НАМН України В.О. Маланчук, міністр охорони здоров'я України М.В. Степанов, професор О.А. Голубовська



панов підписав наказ МОЗ України № 799 щодо введення в реєстр медичних спеціальностей нової спеціальності — «щелепно-лицьова хірургія». За процедурою документи затверджено в Міністерстві юстиції України. Це — чудовий подарунок народу і медицині України, всім медикам, практикам і науковцям до 180-ліття НМУ імені О.О. Богомольця, 25-річчя існування профільної асоціації та 7 з'їзду УАЧЩЛХ 14.05.2021 р. у Києві.

Звичайно, попереду багато роботи зі структурування фаху, питань вдосконалення системи надання допомоги населенню з щелепно-лицьової хірургії, практичного вдосконалення освіти для отримання лікарями цієї складної спеціальності, поліпшення клінічної роботи, створення сучасних клінічних і наукових установ, узгодження юридичних моментів, розвитку міжнародної діяльності та ін.

Сьогодні здається, що повне практичне здійснення задуманого після юридичного оформлення спеціальності, раціональна колективна практична доробка і втілення в життя правильних первинних документів, задумів і матеріалів надасть нові можливості в реалізації численних завдань і планів розвитку повністю узаконеної в Україні спеціальності — щелепно-лицьової хірургії, непересічне унікальне значення якої постійно показує саме життя.

ЕАСМФС у 2020 р. відзначила свій перший 50-літній ювілей. До цієї події з усіх профільних асоціацій країн Європи були зібрані дані щодо історії розвитку і стану спеціальності в кожній із країн; надала інформаційний звіт за 2 роки на засіданні Ради асоціації і УАЧЩЛХ. Усе це, а також рекомендації щодо підготовки щелепно-лицьових хірургів в Європі, надруковано в ювілейних історичних довідкових книжкових виданнях, які розповсюджені на XXVI Конгресі ЕАСМФС, що проходив 27–30.10.2022 р. у Мадриді. Отримала цю інформацію і українська делегація, що, безперечно, буде використано в практичній роботі і сприятиме подальшому розвитку спеціальності.

І тоді, як написано в гімні щелепно-лицьових хірургів України ще у 2010 р., повною мірою здійсниться мрія багатьох поколінь щелепно-лицьових хірургів і хірургів-стоматологів України:

*«І нехай важливе місце обличчя хірургії
отримає хірургія обличчя!».*

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

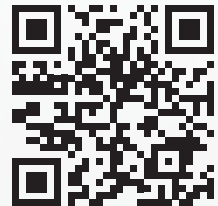
Надіслати рукопис і отримати відповіді на всі запитання, пов'язані з публікацією (можливість публікації, терміни, результати рецензування, оплата тощо):

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

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ



Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ



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 – інгібітор натрій залежного ко-транспортера глюкози 2 типу.
 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, рестрації після підсвічення 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 (дапагліфозин).¹ Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропрандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакологічна група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень – як монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зменшеною фракцією викиду. **Хронічна хвороба нирок:** Лікарський засіб Форксіга 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 дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність:** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. **Хронічна хвороба нирок:** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-SKD дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіга 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 лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції:** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були гентільні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування:** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрозна контрольована ефективність дапагліфозину зменшується, 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 гіпотензивної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гіпотензивного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Зважаючи на механізм дії дапагліфозину збільшує ризик діурезу, що може привести до помірного зникнення артеріальної тканини, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, 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 кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути поз'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пілопелюфриту або уросекосу може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурунє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього тримістрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчено. **Діти:** Безпека та ефективність дапагліфозину 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. **Рестрації після підсвічення 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 ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. **Примітання:** 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 зниження побічної реакції чи випадки відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запрокрити відповідальності за фармакологія) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вiber'ять мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Заміти, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вiber'ять 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 звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.



