

# Зміст

## ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ ТА ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ГІПЕРТЕНЗІЇ (ESC/ESH) 2018 Р. ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	4
---	---

## ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ В. Й. Целуйко, О. В. Радченко .....	8
ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	26

## ЛЕКЦІЇ, ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ПЕТЛЬОВІ ДІУРЕТИКИ В ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ І. О. Дудар .....	28
--	----

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ – ЧИ Є АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦІЙНІЙ ТЕРАПІЇ? Я. В. Корост .....	32
---	----

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ Т. М. Бенца .....	37
--	----

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ Є. Х. Заремба, В. М. Карпляк, М. М. Вірна, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба.....	50
--	----

## АЗБУКА ДІАГНОСТИКИ

СКРОМНА ЧАРІВНІСТЬ ГІСТОЛОГІЇ Ю. Б. Чайковський, С. Б. Герашенко, О. І. Дельцова, Л. М. Сокурєнко.....	57
---	----

## ПІРАМІДА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

ТРЕТІЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ДОКАЗОВИЙ КОНСЕНСУС З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ (ЧАСТИНА 2) .....	62
--	----

## ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ГРОШІ НА ВІПЕР, АБО СКІЛЬКИ ВИТРАЧАЮТЬ УКРАЇНЦІ НА ЛІКИ З НЕДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ? .....	74
--	----

ЯКОЮ МОВОЮ ДОЗВОЛЕНО МАРКУВАТИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ ПРОДУКЦІЮ? .....	75
--	----

В УКРАЇНІ ОЧІКУЄТЬСЯ ВЧАСНА ПОЯВА ТРЬОХ ВАКЦИН ВІД ГРИПУ .....	75
--	----

УРЯД ПРИЙНЯВ РЯД НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.....	76
--	----

ПРОФЕСІЯ ЯК ЖИТТЯ .....	77
-------------------------	----



«Ліки України»  
7 (223) 2018

Науково-практичний журнал  
для лікарів та провізорів

Заснований у 1996 р.  
Видання відновлено у 2006 р.  
за ініціативи В.В. Шафара  
Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Чайковський Ю.Б.

### Редакційна рада

Алієва Е. (Азербайджан), Бабак О.Я., Барна О.М., Біловол О.М.,  
Бережний В.В., Ветютнева Н.О., Висоцька О.І., Вороненко Ю.В.,  
Гойда Н.Г., Горгадзе О.Р. (Грузія), Журавльова А.В., Заболотний Д.І.,  
Зіменковський Б.С., Зогуля І.С., Іванов Д.Д., Караченцев Ю.І.,  
Коритнюк Р.С., Крудю Д. (Молдова), Кузнецова С.М., Лизогуб В.Г.,  
Маньковський Б.М., Медведь В.І., Пиріг Л.А., Тронько М.Д.,  
Фадєєнко Г.Д., Фещенко Ю.І., Харченко Н.В., Целуйко В.Й.,  
Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Шунько Є.Є., Чекман І.С.

Відається за наукової підтримки Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Журнал включено до наукометричної бази даних Google Scholar, «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням  
з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України  
Протокол №8 від 11.09.2018 р.

### Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586/РР  
від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим.  
Ціна договірна

Замовлення №209  
Підписано до друку: 13.09.2018 р.

Адреса редакції та видавця:  
03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45.  
тел. (044) 246-09-60, 246-09-61  
e-mail: info@health-medix.com  
www.health-medix.com

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»:  
04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.  
Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів  
несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу  
(українською, російською, англійською).  
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню  
на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах  
з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі  
в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів  
дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело  
і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Літературний редактор: Трохимець Л.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Начальник відділу реклами: Дірдовський І.

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2018  
© ТОВ «МЕДІКС ГРУП», 2018

КИЇВ  
ТОВ «МЕДІКС ГРУП»  
2018



## «Medicine of Ukraine»

7 (223) 2018

Scientific and practical journal for physicians  
and pharmacologists

Founded in 1996  
Restored in 2006 upon an initiative of V.V. Shafar  
Is published 10 times a year

**Chief editor:** Ju.B. Chaikovsky

### Editorial Council

E. Alieva (Azerbaijan), O.J. Babak, O.M. Barna, O.M. Bilovol, V.V. Bereznyi, N.O. Vefiutneva, O.I. Vysotska, Ju.V. Voronenko, E.R. Giorgadze (Georgia), N.H. Hoida, L.V. Zhuravliova, D.I. Zabolotnyi, B.S. Zimenkovskiy, I.S. Zozulica, D.D. Ivanov, Yu.I. Karachentsev, R.S. Korytniuk, D. Crudu (Moldova) S.M. Kuznetsova, V.G. Lyzogub, B.M. Man'kovskiy, V.I. Medved', L.A. Pyrih, M.D. Tron'ko, H.D. Fadleyenko, Yu.I. Feschchenko, N.V. Kharchenko, V.J. Tseluiko, V.V. Shapovalov, Je.Je. Shun'ko, V.O. Shapovalova, I.S. Chekman

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik  
National medical academy of post-graduate education  
Ministry of health of Ukraine,  
O.O. Bogomolets National Medical University

Journal is included into the Google Scholar, Dzhherelo

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical  
and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P.L. Shupik National medical academy  
of post-graduate education Ministry of health of Ukraine  
Minutes № 8 of 11.09.2018

### Prepay Index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»

Certificate of state registration  
of a legal entity KV №20786-10586PR  
of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine  
Circulation 12 000 issues  
negotiated price

order № 209  
date of going to print 13.09.2018

Editorial office and publisher address:  
03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv  
Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61  
E-mail: info@health-medix.com  
www.health-medix.com

Published in LLC «Drukarnia«Litera»  
04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material.  
Articles are published in the original language (Ukrainian, Russian, English).

Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at  
specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects.  
May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles,  
illustrations, advertisements or other materials without express written permission  
from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

**Head of the publications department:** Ya. Korost

**Production editor:** D. Motruk

**Literary editor:** L. Trokhymets

**Design and layout:** LLC «Medix Group»

**Head of advertising department:** I. Dirdovskiy

**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicine of Ukraine», 2018  
© LLC «MEDIX GROUP», 2018

KYIV  
LLC «MEDIX GROUP»  
2018

# Contents

## EUROPEAN RECOMMENDATIONS

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT ARTERIAL HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGISTS AND THE EUROPEAN SOCIETY FOR HYPERTENSION (ESC / ESH) 2018 SELECTED PROVISIONS .....	4
---	---

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYNCOPE V. Y. Tseluyko, O. V. Radchenko .....	8
TEST TASKS FOR SELF-CONTROL CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME) .....	26

## LECTURES, ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

LOOP DIURETICS IN THE TREATMENT OF EDEMA SYNDROME I. O. Dudar .....	28
TREATMENT FOR HYPERCHOLESTEROLAEMIA – IS THERE AN ALTERNATIVE TO TRADITIONAL THERAPY? Ya. V. Korost .....	32
RATIONAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA T. M. Bentsa .....	37
PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF METABOLIC TREATMENT FOR PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE E. H. Zarembo, V. M. Karplyak, M. M. Virna, O. V. Zarembo-Fedchyshyn, O. V. Zarembo .....	50

## ABC DIAGNOSTIC

### MODEST CHARM OF HISTOLOGY

Yu.B. Tchaikovsky, S.B. Gerashchenko, OI Dieltsova, L. M. Sokurenko .....	57
---	----

## EVIDENCE BASED MEDICINE PYRAMID

THIRD EUROPEAN EVIDENCE-BASED CONSENSUS ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS. PART 2 .....	62
--	----

## LECTURES, ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

THROWING MONEY TO THE WIND, OR HOW MUCH DO UKRAINIANS WASTE ON MEDICATIONS WITHOUT PROVEN EFFICIENCY? .....	74
IN WHICH LANGUAGE IS IT PERMITTED TO LABEL PHARMACEUTICAL PRODUCTS? .....	75
ITIMELY DELIVERY OF THREE ANTI-FLU VACCINES IS EXPECTED IN UKRAINE .....	75
THE GOVERNMENT HAS ADOPTED A NUMBER OF NORMATIVE DOCUMENTS IN THE FIELD OF HEALTH PROTECTION .....	76
PROFESSION AS A LIFE .....	77



# Європейські рекомендації

# Рекомендації з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) 2018 р.

## Вибрані положення

### 8.1 Резистентна гіпертензія

#### 8.1.1 Визначення резистентної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія визначається як резистентна до лікування у тих випадках, коли рекомендовані терапевтичні підходи не забезпечують зниження систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) до рівня < 140 мм рт. ст. і/або < 90 мм рт. ст. відповідно, при підтвердженні відсутності адекватного контролю АТ методами добового амбулаторного або домашнього моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у пацієнтів із підтвердженою прихильністю до лікування. Рекомендовані терапевтичні підходи повинні включати відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням трьома або більшою кількістю препаратів у оптимальних або таких, що найкраще переносяться, дозах, яке повинно включати діуретики, як правило, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II, та блокатори кальцієвих каналів. Необхідно також виключити псевдорезистентну артеріальну гіпертензію (див. нижче) і вторинну артеріальну гіпертензію.

Дослідження поширеності резистентної гіпертензії обмежені різноманітністю визначень та діагностичних критеріїв, що використовуються. За даними різних досліджень, поширеність резистентної гіпертензії у пацієнтів, що отримують антигіпертензивне лікування, складає від 5 до 30 %.

Після застосування більш суворого визначення (див. вище) і виключення причин псевдорезистентної гіпертензії (див. розділ 8.1.2), справжня поширеність резистентної гіпертензії, ймовірно, становить < 10 % пацієнтів, які отримують лікування. Пацієнти з резистентною гіпертензією мають підвищений ризик розвитку гіпертензивного поліорганного ураження (ГПУ), хронічної хвороби нирок (ХХН) та серцево-судинних подій.

#### 8.1.2 Псевдорезистентна гіпертензія

Перед встановленням остаточного діагнозу резистентної гіпертензії необхідно оцінити і виключити декілька можливих причин псевдорезистентної гіпертензії.

1. Низька прихильність до призначеного медикаментозного лікування є частою причиною псевдорезистентної гіпертензії і буває у < 50 % пацієнтів, у яких проводиться моніторинг прихильності до лікування і прийому препаратів, і має пряму залежність від кількості призначених препаратів.

2. Феномен білого халата (підвищені рівні АТ спостерігаються при офісному вимірюванні, тоді як результати ДМАТ свідчать про адекватний контроль тиску в позаофісних умовах) також часто трапляється у таких пацієнтів, тому перед встановленням остаточного діагнозу резистентної гіпертензії рекомендують підтвержувати офісну гіпертензію проведенням ДМАТ.

3. Погана техніка та якість офісного вимірювання АТ, наприклад використання манжети недостатнього розміру, порівняно з окружністю плеча, може призводити до хибного фіксування підвищених рівнів АТ.

4. Підвищена кальцифікація плечової артерії, особливо у людей похилого віку.

5. Лікарська інерція, що призводить до використання недостатніх доз або нерациональних комбінацій антигіпертензивних препаратів.

Інші причини резистентної гіпертензії

1. Різноманітні фактори способу життя, такі як ожиріння або значне збільшення ваги, надмірне споживання алкоголю, вживання великої кількості натрію (солі).

2. Прийом судинозвужувальних препаратів, або ж препаратів, що затримують натрій, медикаментів, призначених для лікування інших хвороб, деяких препаратів трав або вживання рекреаційних препаратів (кокаїн, анаболічні стероїди тощо) (табл. 1).

3. Обструктивне апное під час сну (зазвичай, але не завжди, асоційоване з ожирінням).

4. Невизначені форми вторинної гіпертензії.

5. Розвинене гіпертензивне поліорганне ураження, зокрема хронічна хвороба нирок або склероз великих артерій.

Розвиток резистентної гіпертензії асоціюється з такими факторами як старший вік (особливо > 75 років), чоловіча стать, негроїдна раса, вищі початкові рівні АТ при встановленні діагнозу гіпертензії, найвищі рівні АТ, що виникають протягом життя пацієнта, часті амбулаторні візити до лікаря, ожиріння, діабет, атеросклеротичні захворювання та ГПУ, ХХН, рівень 10-річного ризику за Фремінгемською шкалою > 20 %.

#### 8.1.3 Діагностичні підходи при резистентній гіпертензії

Встановлення діагнозу резистентної гіпертензії потребує наявності детальної інформації з наступних питань.

1. Детальний анамнез, що включає особливості способу життя, рівні споживання алкоголю і харчової солі, супутній прийом препаратів та інших речовин, історія сну.

2. Види і дозування антигіпертензивних препаратів.

3. Фізикальне обстеження, з особливим фокусуванням уваги на виявленні гіпертензивного поліорганного ураження та ознак вторинної гіпертензії.

4. Підтвердження резистентності до лікування шляхом застосування позаофісного вимірювання АТ (наприклад, ДМАТ).

5. Проведення лабораторних тестів для визначення електролітних порушень (гіпокаліємія), супутніх факторів ризику (діабет),

Табл. 1. Резистентна гіпертензія: характеристики, вторинні причини та сприятливі фактори (адаптовано)

Характеристики пацієнтів з резистентною гіпертензією	Причини вторинної резистентної гіпертензії	Препарати та речовини, що можуть викликати підвищення АТ
<b>Демографічні характеристики</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вік (особливо &gt;75 років)</li> <li>Ожиріння</li> <li>Частіше трапляється у людей негроїдної раси</li> <li>Надлишкове вживання в їжу солі (натрію)</li> <li>Високі початкові рівні АТ і хронічний характер неконтрольованої гіпертензії</li> </ul>	<b>Часті причини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Первинний гіперальдостеронізм</li> <li>Атеросклероз ниркових артерій</li> <li>Апноє під час сну</li> <li>ХХН</li> </ul>	<b>Рецептурні препарати</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оральні контрацептиви</li> <li>Симптомімітичні препарати (напр. протинабрякові препарати у складі комплексних протизастудних ліків)</li> <li>Нестероїдні протизапальні засоби</li> <li>Циклоспорин</li> <li>Еритропоетин</li> <li>Стероїди (напр. преднізолон та гідрокортизон)</li> <li>Деякі протипухлинні препарати</li> </ul>
<b>Супутні захворювання</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ГПУ: гіпертрофія лівого шлуночка та/або ХХН</li> <li>Діабет</li> <li>Атеросклеротичне ураження клапанів</li> <li>Підвищена жорсткість аорти або ізольована систолічна гіпертензія</li> </ul>	<b>Нечасті причини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Феохромоцитома</li> <li>Фібром'язова дисплазія</li> <li>Коарктація аорти</li> <li>Хвороба Кушинга</li> <li>Гіперпаратиреодизм</li> </ul>	<b>Нерецептурні препарати</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рекреаційні препарати (напр. кокаїн, амфетаміни, анаболічні стероїди)</li> <li>Надлишкове вживання локриці</li> <li>Препарати трав (напр. ефедрин або ма хуанг)</li> </ul>

ушкодження органів (розвинена дисфункція нирок) та вторинної гіпертензії.

6. Підтвердження прихильності до антигіпертензивного лікування.

Пацієнтів слід обстежити на предмет наявності можливих причин вторинної гіпертензії, особливо первинного альдостеронізму або атеросклерозу ниркових артерій. Це особливо важливо у пацієнтів похилого віку або пацієнтів з ХХН. Необхідно брати до уваги можливу погану прихильність до лікування, однак визначити її в умовах рутинної клінічної практики може бути непросто. Деякі методи дослідження прості у використанні, але мають обмежену діагностичну цінність (наприклад, стандартизовані опитувальники), тоді як інші, такі як скринінг вмісту препаратів у сечі або крові, є набагато ефективнішими, однак все ще широко не доступні. Інші методи включають вимірювання АТ після підтвердженого прийому препарату, що широко використовується під час проведення клінічних досліджень, але може бути складним для застосування в рутинній клінічній практиці.

#### 8.1.4 Лікування резистентної гіпертензії

Ефективне лікування складається з комбінації змін способу життя (особливо зменшення споживання натрію (солі)), припинення прийому речовин, що впливають на рівень АТ, і послідовного додавання антигіпертензивних препаратів до початкової потрійної терапії. Загалом, з метою спрощення схеми та покращення прихильності до лікування, рекомендована поступова заміна всіх призначених препаратів на ліки з простішим режимом лікування та статистично доведеною ефективністю. Оптимальне медикаментозне лікування резистентної гіпертензії вивчене недостатньо.

До найефективніших підходів належать додаткове застосування діуретиків з метою зниження переважаності об'ємом, разом із зменшенням споживання солі, особливо у пацієнтів з ХХН. Контроль АТ може бути покращений шляхом збільшення дози діуретиків, які вже застосовує пацієнт, або ж шляхом заміни їх на потужніші тіазидоподібні діуретики (хлорталідон або індапамід). У тих випадках, коли очікувана швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) складає <30 мл/хв тіазидні/тіазидоподібні діуретики слід замінити на петльові діуретики. Хоча при резистентній гіпертензії у деяких випадках може спостерігатися

зниження АТ при збільшенні дози діуретиків, які вже приймає хворий, більшість пацієнтів потребують призначення додаткових препаратів. Зростає кількість доказів того, що терапія четвертої лінії повинна включати в себе блокування біологічних ефектів альдостерону шляхом застосування препаратів – антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон у дозі до 50 мг/добу), як було показано у дослідженні PATHWAY 2 та підтверджено даними інших досліджень та їх мета-аналізу.

Не всі пацієнти добре переносять спіронолактон через його антиандрогенні побічні ефекти, що призводять до болючості грудей та гінекомастії (приблизно у 6%), порушення статевої функції у чоловіків та менструальних порушень у жінок. Більше того, ефективність та безпечність спіронолактону при лікуванні резистентної гіпертензії не були доведені у пацієнтів із вираженим порушенням функції нирок.

Таким чином, використання спіронолактону при лікуванні резистентної гіпертензії зазвичай повинно бути обмежене пацієнтами з ШКФ  $\geq 45$  мл/хв та концентрацією калію у плазмі  $\leq 4,5$  ммоль/л. Відразу після початку лікування та, як мінімум, щорічно у майбутньому необхідно монітувати рівні електrolітів та ШКФ. Теоретично, альтернативна спіронолактону додаткова діуретична терапія (коли спіронолактон не переноситься через андрогеноподібні побічні ефекти) може включати препарат – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон (50–100 мг/добу). Нещодавно у дослідженні PATHWAY 2 було доведено, що амілорид (у дозі 10–20 мг/добу) має таку ж ефективність у зниженні АТ, як і спіронолактон (у дозі 25–50 мг/добу). Наголошувалося, що ті ж самі перестороги при застосуванні цих препаратів слід взяти до уваги у пацієнтів зі зниженим рівнем ШКФ та базальним рівнем вмісту калію  $>4,5$  ммоль/л.

У дослідженні PATHWAY 2 як альтернатива спіронолактону також вивчалось застосування бісопрололу (5–10 мг/добу) або ж доксазозину з модифікованим вивільненням (4–8 мг/добу). Жоден із цих препаратів не виявився таким же ефективним, як спіронолактон, але вони значно зменшували рівень АТ, порівняно з плацебо, при додаванні їх до базової терапії резистентної гіпертензії. Таким чином, бісопролол та доксазозин можуть застосовуватися для лікування резистентної гіпертензії у випад-

ках, коли спіронолактон протипоказаний або не переноситься пацієнтами. Прямі вазодилататори, такі як гідралазин або міноксидил, застосовуються рідко, оскільки вони можуть спричинити виражену затримку рідини та тахікардію.

Нові антигіпертензивні препарати (донори оксиду азоту, антагоністи вазопресину, ангібітори синтетази альдостерону, інгібітори нейтральної ендопептидази та антагоністи ендотеліну) перебувають у фазі досліджень (табл. 2).

**Таблиця 2.** Резистентна гіпертензія

Рекомендації	Клас	Рівень
<p>Артеріальна гіпертензія визначається як резистентна до лікування (резистентна гіпертензія) у таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимальні дозування (або ж такі дози, що найкраще переносяться) препаратів, що застосовуються згідно з відповідною лікувальною стратегією, яка повинна включати діуретик (зазвичай інгібітор АПФ або блокатор рецепторів альдостерону разом з блокатором кальцієвих каналів та тіазидним або тіазидоподібним діуретиком) не забезпечують клінічне зниження САТ і ДАТ до рівня &lt; 140 мм рт. ст. і/ або &lt; 90 мм рт. ст. відповідно та</li> <li>• Відсутність адекватного контролю АТ підтверджена методами ДМАТ та</li> <li>• Після виключення різноманітних причин псевдорезистентної гіпертензії (особливо поганої прихильності до лікування) та вторинної гіпертензії</li> </ul>	I	C
<p>Рекомендоване лікування резистентної гіпертензії:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перегляд способу життя, особливо обмеження споживання солі</li> <li>• Додавання низьких доз спіронолактону до наявної терапії</li> <li>• Або додавання інших діуретичних препаратів, у випадках непереносимості спіронолактону, таких як еплеренон, амілорид, вищі дози тіазидних або тіазидоподібних діуретиків, або ж петльових діуретиків</li> <li>• Або додавання біспрололу чи доксазозину</li> </ul>	I	B

**Модератор:**  
**кафедра кардіології**  
**та функціональної**  
**діагностики ХМАПО**



# ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 6/2018

УДК 616.12 009.86 079.4

В. Й. ЦЕЛУЙКО, О. В. РАДЧЕНКО

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

## Диагностика и лечение синкопальных состояний

### Резюме

В лекции приведены современные представления о причинах развития, диагностике, лечении и прогностическом значении синкопальных (обморочных) состояний, которые встречаются почти у половины населения. Потенциальная опасность при обмороках зависит от причины, а риск для жизни в большей степени обусловлен возможными последствиями падения, особенно при некоторых видах профессий. Однако у больных с заболеваниями сердца наличие обмороков повышает риск внезапной смерти. Поэтому важной задачей является выявление среди пациентов с синкопальными состояниями больных с нарушениями структуры и функции сердца. В лекцию включены основные положения ЕОК 2018 г.

**Ключевые слова:** обморок, кратковременная потеря сознания, вазовагальный обморок, рефлекторный обморок, ортостатическая гипотензия, сердечный обморок, внезапная сердечная смерть, электрофизиологическое исследование, мониторинг ЭКГ, тилт-тест, массаж каротидного синуса, кардиостимуляция, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Обморок (синкопе) – это кратковременная потеря сознания (КПС) вследствие церебральной гипоперфузии, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным полным восстановлением сознания. Гипоперфузия в данном случае является ключевым механизмом, так как определяет причину потери сознания – уменьшение доставки крови к головному мозгу.

К кратковременной потере сознания нетравматического генеза относятся:

- **Синкопе** (рефлекторный обморок, ортостатическая гипотензия, кардиальный);
- **Эпилептические приступы** (генерализованные: тонические, клонические, тонико-клонические, атонические);
- **Психогенная** (психогенный псевдоскоп (ППС), психогенные неэпилептические припадки);
- **Редкие причины** (подключичный синдром обкрадывания, вертебробазиллярная ТИА, субарахноидальное кровоотечение, цианотичные периоды задержки дыхания).

### Классификация и патофизиология обморока и кратковременной потери сознания

Ниже представлена патогенетическая классификация основных причин обморока. Они представляют собой большую группу заболеваний, имеющих сходные проявления, но отличающихся по степени риска. Основное значение имеет снижение системного АД, которое сопровождается ухудшением церебрального кровотока. Для полной потери сознания достаточно внезапного прекращения церебрального кровотока всего на 6–8 с. Обморок развивается при падении систолического АД

до 50–60 мм рт. ст. на уровне сердца, то есть 30–45 мм рт. ст. на уровне мозга в вертикальном положении. Известно, что системное АД определяется величиной сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), быстрое снижение как АД, так и ОПСС, может привести к обмороку, однако может наблюдаться комбинация этих двух факторов, хотя их относительный вклад может отличаться. На рисунке 1 представлены патогенетические механизмы синкопальных состояний (в центре схемы низкое АД и общая гипоперфузия мозга вследствие низкого ОПСС и низкого сердечного выброса).

### Классификация обмороков\*

#### Рефлекторный (нейрогенный) обморок

- **Вазовагальный:**
  - ортостатический вазовагальный обморок – в положении стоя, значительно реже – сидя;
  - эмоциональный – провоцируется страхом, болью (соматической или висцеральной), инструментальным обследованием, боязнью крови.
- **Ситуационный:**
  - при мочеиспускании; стимуляции желудочно-кишечного тракта (глотании, дефекации); кашле, чихании; физической нагрузке; другие (смех, игра на духовых инструментах).
- **Синдром каротидного синуса**
- **Неклассифицируемые формы:**
  - без продромального периода и / или явных триггеров и / или атипичные проявления.

#### Обморок, обусловленный ортостатической гипотензией (ОГ)

Причины ортостатической гипотензии различны и она может усугубляться неадекватным венозным возвратом во время физических упражнений (ОГ, вызванная физической нагрузкой), после



еды (постпрандиальная гипотензия) и длительного пребывания в лежачем положении (дезадаптация).

- Лекарственно-индуцированная ОГ (наиболее распространенная причина ОГ) – прием вазодилаторов, диуретиков, фенотиазина, антидепрессантов.
- Гиповолемия – кровотечение, диарея, рвота и др.
- Первичная вегетативная недостаточность (нейрогенная ОГ) – чистая вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви.
- Вторичная вегетативная недостаточность (нейрогенная ОГ): сахарный диабет, амилоидоз, повреждение спинного мозга, аутоиммунная вегетативная нейропатия, паранеопластическая вегетативная нейропатия, почечная недостаточность.

**Кардиогенный обморок имеет различные причины, наиболее частыми из которых являются нарушения ритма и проводимости сердца**

**Аритмия как основная причина:**

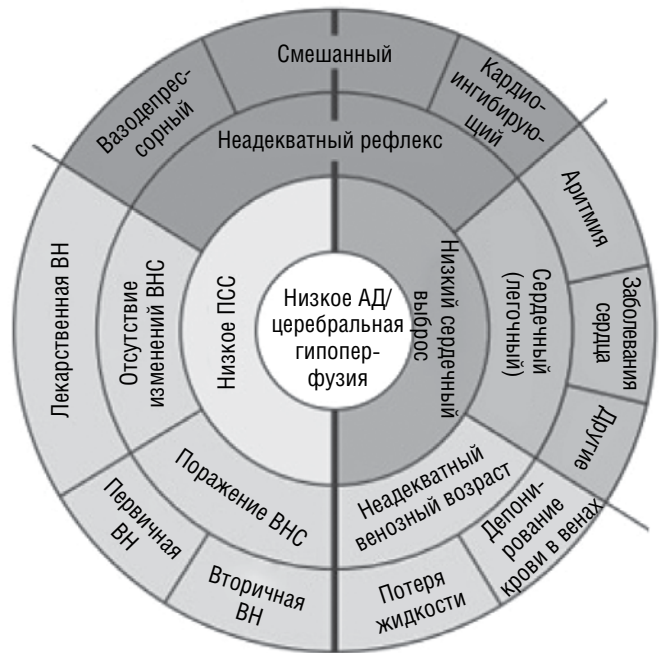
- брадикардия:
  - дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии / тахикардии);
  - нарушения AV-проводения
- тахикардия:
  - наджелудочковая;
  - желудочковая.

**Органическая патология сердца** – аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда / ишемия, гипертрофическая кардиомиопатия, образования в сердце (миксома предсердия, злокачественные опухоли, тромбы и др.), заболевания перикарда / тампонада, врожденные аномалии коронарных сосудов, дисфункция искусственного клапана.

Низкое или неадекватное общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) может быть следствием аномальной рефлекторной активности (следующее кольцо на рис. 1), которая вызывает вазодилатацию и брадикардию и проявляется вазодепрессорным, кардиодепрессорным или смешанным рефлекторным обмороком (верхняя часть наружного кольца на рис. 1).

Другими причинами низкого или неадекватного общего периферического сосудистого сопротивления являются функциональные или структурные нарушения функции вегетативной нервной системы (ВНС) в виде лекарственно-индуцированной, первичной или вторичной вегетативной недостаточности (ВН) (внешнее кольцо на рис. 1).

При вегетативной недостаточности симпатические вазомоторные нервы не способны повысить общее периферическое сосудистое сопротивление в ответ на переход в вертикальное положение. Гравитационная нагрузка, в сочетании с вазомоторной недостаточностью, приводит к венозному депонированию крови ниже диафрагмы, умень-



■ Обморок при ОГ ■ Рефлекторный обморок ■ Кардиогенный шок

**Рис. 1.** Патофизиологическая классификация синкопальных состояний

**Примечание.** ВН – вегетативная недостаточность, ВНС – вегетативная нервная система, ОГ – ортостатическая гипотензия, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление.

шению венозного оттока и, следовательно, снижению сердечного выброса.

Существует четыре основные причины низкого сердечного выброса. Первая – это рефлекс, вызывающий брадикардию, известный как рефлекторный обморок кардиоингибиторного типа.

Вторая причина – кардиоваскулярного генеза, вследствие аритмий и структурной патологии, включая эмболию сосудов малого круга кровообращения и легочную гипертензию. Третья причина заключается в неадекватном венозном возврате вследствие снижения ОЦК или венозного депонирования. Наконец, хронотропная и инотропная некомпетентность вследствие вегетативного отказа могут нарушить сердечный выброс.

Три основные группы обмороков – рефлекторные, вследствие ортостатической гипотензии (ОГ) и кардиогенные – представлены снаружи круговой диаграммы на рисунке 1, при этом рефлекторные обмороки и обмороки вследствие ОГ охватывают две основные патофизиологические категории.

**Несинкопальные формы (реальные или мнимые, кажущиеся) временной потери сознания**

В эту группу включены только те формы эпилепсии, при которых теряется нормальный двигательный контроль, поэтому пациенты могут падать. Это тонические, клонические, тонико-клонические и атонические приступы, которые могут быть классифицированы как первичные или вторичные.

\*Клинические проявления всех видов обмороков, особенно рефлекторных и при ОГ, более выражены при наличии следующих факторов: медикаментозно индуцированного снижения АД, вследствие вазодилатации или гиповолемии, употребления алкоголя, гиповолемии (кровотечение, низкое потребление жидкости, диарея, рвота), заболеваний легких, провоцирующих снижение поступления кислорода в головной мозг, влияния окружающей среды (температурный стресс).

**Психогенная КПС** состоит из двух форм: одна напоминает эпилептические припадки (психогенные неэпилептические припадки), а вторая, без грубых движений, похожа на обморок (психогенный псевдосинкоп).

Редкие формы КПС в большинстве случаев достаточно клинически различимы, чтобы быть явно не обморочными. И вертебробазилярные ТИА, и синдром подключичного обкрадывания связаны с очаговыми неврологическими признаками. Субарахноидальное кровотечение может протекать с коротким эпизодом потери сознания, но связанная с ним внезапная головная боль является отличительным признаком. При цианотичных периодах задержки дыхания первичным механизмом является экспираторное апноэ с гипоксией. В таблице 1 перечислены основные состояния, которые могут быть ошибочно приняты за обморок.

## Диагностика

### Первоначальная оценка

Клинические особенности, характеризующие КПС, обычно выясняются при сборе анамнеза у пациента или очевидцев. Прежде всего, необходимо определить, была ли действительно кратковременная потеря сознания, и для первоначальной оценки нужно ответить на ключевые вопросы:

1. Была ли кратковременная потеря сознания?
2. В случае КПС – синкопального или несинкопального генеза?
3. В случае подозрения на обморок – какова этиология?
4. Есть ли доказательства, свидетельствующие о высоком риске сердечно-сосудистых событий или смерти?

КПС имеет четыре специфические характеристики: кратковременность, аномальная двигательная регуляция, отсутствие реакций и амнезия на период потери сознания.

Кратковременная потеря сознания, вероятно, является обмороком, когда имеются признаки и симптомы, специфичные для рефлекторного обморока, обморока из-за ортостатической гипотензии или сердечного обморока, и отсутствуют признаки и симптомы, характерные для других форм КПС (травма головы, эпилептические припадки, психогенные КПС и / или другие редкие причины).

Детальный анализ жалоб и анамнеза позволяет врачу провести дифференциальную диагностику обморока от других форм КПС примерно в 60 % случаев.

**Отправной точкой диагностической оценки КПС является первоначальная оценка обморока, которая состоит из:**

- тщательного изучения анамнеза в отношении настоящих и предыдущих приступов, а также сбора свидетельств очевидцев, лично или по телефону;
- физикального осмотра, включая измерения АД лежа на спине и стоя;
- электрокардиограммы (ЭКГ).

После оценки этих данных принимается решение о целесообразности проведения дополнительных методов исследования:

- немедленный мониторинг ЭКГ при подозрении на аритмогенную причину синкопе;
- эхокардиограмма при известном заболевании сердца или наличии данных, указывающих на структурные изменения сердца;
- Массаж каротидного синуса (МКС) у пациентов старше 40 лет;
- тест с наклоном, когда есть подозрение на обморок из-за ОГ или рефлекторный обморок;
- анализы крови при клинических показаниях, например, гематокрит или гемоглобин при подозрении на кровотечение, сатурация и анализ газового состава крови при подозрении на гипоксию, уровень тропонина, когда подозре-

**Таблица 1.** Состояния, которые могут быть ошибочно приняты за обморок

Состояние	Признаки
Сложные парциальные судороги, отсутствие эпилепсии	Нет падений, пациент не отвечает на раздражители, после приступа – амнезия
Психогенный псевдообморок или псевдокома	Продолжительность мнимой потери сознания может длиться от нескольких минут до нескольких часов; высокая частота возникновения, иногда несколько раз в сутки
Падение без КПС	Отвечает на раздражители, нет амнезии
Катаплексия	Падение с периферическим параличом, отсутствие ответа на раздражители, амнезия впоследствии не развивается
Внутричерепное или субарахноидальное кровотечение	Сознание теряется не сразу, а постепенно. Сопровождается сильной головной болью или неврологической симптоматикой
Вертебробазилярная ТИА	Всегда есть очаговые неврологические проявления и симптомы; как правило, не сопровождается потерей сознания; если сознание утрачено, то продолжается обычно дольше, чем КПС
Каротидная ТИА	При каротидной ТИА сознание не теряется, но есть выраженные очаговые неврологические признаки и симптомы
Синдром подключичного обкрадывания	Ассоциирован с очаговыми неврологическими признаками
Метаболические расстройства, включая гипогликемию, гипоксию, гипервентиляцию с гиперкапнией	Продолжительность гораздо больше, чем при КПС, сознание может быть нарушено, а не утрачено
Интоксикация	Продолжительность гораздо больше, чем при КПС, сознание может быть нарушено, а не утрачено
Остановка сердечной деятельности	Потеря сознания, нет спонтанного восстановления
Кома	Продолжительность значительно больше, чем при КПС

*Примечание.* ТИА – транзиторная ишемическая атака, КПСС – кратковременная потеря сознания.

вается синкопе, связанный с кардиальной ишемией, или D-димера при подозрении на легочную эмболию и т. д.

В рекомендациях ЕОК 2018 приведена следующая таблица диагностических критериев (табл. 2).

Если диагноз определен или очень вероятен, рекомендованы дальнейшая оценка и лечение (если таковое возможно). Прочие дополнительные диагностические признаки, которые могут подтвердить диагноз при первоначальном обследовании перечислены в таблице 3.

После уточнения возможной причины и характера обморока необходимо провести стратификацию риска и определить дальнейшую тактику ведения больного на основании ответов на три ключевых вопроса:

1. Есть ли серьезная причина, которая может быть идентифицирована?

2. Каков риск серьезного исхода?

3. Должен ли пациент быть госпитализирован?

В таблице 4 приведены основные критерии для стратификации риска.

**Таблица 2.** Диагностические критерии при первичной оценке

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Рефлекторный обморок и ОГ</b>		
Вазовагальный обморок диагностируют, если обморок сопровождается болью, страхом, развивается в положении стоя, ассоциируется с типичным прогрессирующим продромальным периодом (бледность, потоотделение и / или тошнота)	I	C
Ситуационный рефлекторный обморок диагностируют, если обморок возникает во время или непосредственно после воздействия специфического триггера	I	C
Обморок, индуцированный ОГ, диагностируют, если он развивается в положении стоя и сопровождается ОГ	I	C
При отсутствии вышеперечисленных критериев рефлекторный обморок и ОГ следует считать вероятными, если признаки, которые подтверждают рефлекторный обморок или ОГ, имеются, а симптомы, характерные для кардиального обморока, отсутствуют	IIa	C
<b>Кардиогенный обморок</b>		
Аритмогенный обморок диагностируют, если на ЭКГ фиксируют: • персистирующую синусовую брадикардию <40 уд./мин или синусовые паузы >3 с при сохраненном сознании и отсутствии физических тренировок • АВ-блокаду 2 (Мобитц II) или 3 степени • альтернирующую блокаду левой и правой ножек пучка Гиса • желудочковую или пароксизмальную СВТ • эпизоды нестойкой полиморфной желудочковой тахикардии и удлинённый / короткий интервал QT; или • нарушение функции пейсмекера или ИКД с кардиальными паузами	I	C
Кардиогенный обморок, связанный с ишемией миокарда, диагностируется, если он сопровождается объективными проявлениями острой ишемии миокарда с / без инфаркта миокарда	I	C
Обморок, обусловленный органическими кардиопульмональными заболеваниями, диагностируется, если развивается у пациентов с пролабирующей миксомой предсердия, шаровидным тромбом левого предсердия, выраженным аортальным стенозом, легочным эмболом или острой аневризмой аорты	I	C

Стратификация риска важна по двум причинам – она позволяет:  
1) распознать пациентов с вероятным низким риском, которые не требуют госпитализации;

2) распознать больных с высоким сердечно-сосудистым риском, требующих срочного дообследования, что может потребовать госпитализации.

У пациентов высокого риска чаще встречаются заболевания сердца. Структурные заболевания сердца и первичные нарушения электрической активности являются основными факторами риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и общей смертности у пациентов с обмороком. Пациенты с низким уровнем риска чаще имеют рефлекторный обморок и, соответственно, хороший прогноз. ОГ ассоциируется с вдвое большим риском смерти из-за тяжести сопутствующих заболеваний, по сравнению с общей популяцией.

Приблизительно 50 % (от 12 до 86 %) пациентов, которые поступают в отделение неотложной помощи (ОНП) с обмороком, госпитализируют. Результаты исследований свидетельствуют, что в течение последующих 7–30 дней 0,8 % пациентов умирают, 6,9 %

**Таблица 3.** Клинические признаки, которые могут подтвердить диагноз при первоначальном обследовании

#### Рефлекторный обморок

- Длительный анамнез рецидивирующих обмороков, особенно у лиц <40 лет
- Возникновение обморока после появления неприятного запаха, звука или боли
- Длительное пребывание в положении стоя
- Возникновение обморока во время еды
- Пребывание в многолюдном и / или душном месте
- Активация вегетативной нервной системы перед обмороком: бледность, потливость и / или тошнота / рвота
- Возникает при повороте головы или давлении на каротидный синус (при опухлях, бритье, ношении тугих галстуков)
- Отсутствие заболеваний сердца

#### Обморок, обусловленный ОГ

- Во время или после пребывания в положении стоя
- Длительное пребывание в вертикальном положении
- Пребывание в положении стоя после физической нагрузки
- Постпрандиальная гипотензия
- Временная взаимосвязь с инициацией приема / изменением дозы вазопрессорных препаратов или диуретиков, приводящих к гипотензии
- Наличие вегетативной нейропатии или паркинсонизма

#### Кардиогенный обморок

- Возникает во время нагрузки / пребывания в положении лежа
- Внезапное появление сердцебиения перед обмороком
- Отягощенный семейный анамнез по внезапной сердечной смерти в молодом возрасте
- Наличие органической патологии сердца / коронарных артерий
- Данные ЭКГ, подтверждающие аритмогенный обморок:
  - бифасцикулярная блокада (определяется как полная блокада ЛНПГ или блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней или задней ветви ЛНПГ)
  - другие нарушения внутрижелудочковой проводимости (длительность QRS  $\geq 0,12$  с)
  - АВ-блокада I степени или 2 степени Мобитц I со значимым удлинением интервала PR
  - бессимптомная выраженная синусовая брадикардия (40–59 уд./мин) или фибрилляция предсердий с ЧСС 40–50 уд./мин при отсутствии приема медикаментов, обладающих отрицательным хронотропным действием
  - нестойкая желудочковая тахикардия
  - экстрасистолия
  - удлинённые или короткие интервалы QT
  - синдром ранней реполяризации
  - элевация сегмента ST с 1-м морфологическим типом в отведениях V1–V3 (синдром Бругада)
  - Отрицательный зубец T в правых грудных отведениях, эпсилон-волны, подтверждающие аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка
  - гипертрофия левого желудочка, свидетельствующая о гипертрофической кардиомиопатии

**Таблиця 4.** Признаки високого и низкого риска у пациентов с обмороками при первичном обследовании в отделении неотложной помощи

Синкопальное событие	
<b>Низкий риск</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ассоциировано с типичным продромальным периодом для рефлекторного обморока (головокружение, чувство жара, потливость, тошнота, рвота)</li> <li>После внезапного появления неприятного звука, запаха или боли</li> <li>После длительного пребывания в состоянии стоя в многолюдном душном месте</li> <li>Во время еды / в постпрандиальный период</li> <li>Триггер – кашель, дефекация, мочеиспускание</li> <li>При повороте головы или давлении на каротидный синус (опухоль, бритве, тугой галстук)</li> <li>При принятии положения стоя из лежачего / сидячего положения</li> </ul>	
<b>Высокий риск</b>	
<p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Внезапное появление дискомфорта в грудной клетке, одышки, абдоминальной или головной боли</li> <li>Обморок во время нагрузки / в положении лежа</li> <li>Внезапное появление ощущения сердцебиения непосредственно перед обмороком</li> </ul> <p><b>Малые (высокий ассоциирован только с органической патологией сердца или патологическими изменениями на ЭКГ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Нет тревожных симптомов или короткого (&lt;10 с) продромального периода</li> <li>Отягощенный семейный анамнез по внезапной сердечной смерти в молодом возрасте</li> <li>Обморок в состоянии сидя</li> </ul>	
<b>Медицинский анамнез</b>	
<p><b>Низкий риск</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Длительный анамнез (годы) повторяющихся обмороков с аналогичными проявлениями низкого риска</li> <li>Отсутствие органической патологии сердца</li> </ul> <p><b>Высокий риск</b></p> <p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелая органическая патология или заболевания коронарных артерий (сердечная недостаточность, низкая фракция выброса или перенесенный инфаркт миокарда)</li> </ul>	
<b>Объективный осмотр</b>	
<p><b>Низкий риск</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Норма при физикальном осмотре</li> </ul> <p><b>Высокий риск</b></p> <p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Необъяснимое снижение систолического АД &lt;90 мм рт. ст. в ОНП</li> <li>Признаки гастроинтестинального кровотечения при ректальном обследовании</li> <li>Персистирующая брадикардия (&lt;40 уд./мин) при сохраненном сознании и отсутствии физических тренировок</li> <li>Недиагностированный систолический шум</li> </ul>	
<b>Электрокардиограмма</b>	
<p><b>Низкий риск</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Норма</li> </ul> <p><b>Высокий риск</b></p>	
<p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Изменения на ЭКГ, характерные для острой ишемии</li> <li>АВ-блокада 2 (Мобитц II) и 3 степени</li> <li>Медленная фибрилляция предсердий (ЧСС &lt;40 уд./мин)</li> <li>Персистирующая синусовая брадикардия (ЧСС &lt;40 уд./мин) или повторяющаяся синоатриальная блокада, или синусовые паузы &gt; 3 с при сохраненном сознании и отсутствии физических тренировок</li> <li>Блокада ножек пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, гипертрофия желудочков, зубцы Q характерные для ишемической болезни сердца или кардиомиопатии</li> <li>Стойкая / нестойкая желудочковая тахикардия</li> <li>Дисфункция имплантированного устройства (пейсмекера или ИКД)</li> <li>Синдром Бругада, тип I</li> <li>Подъем сегмента ST с I типом в отведениях V1-V3 (синдром Бругада)</li> <li>QT &gt; 460 мс в 12 отведениях ЭКГ, что указывает на синдром удлинения QT</li> </ul>	<p><b>Малые (высокий риск только при наличии упоминаний в анамнезе об аритмогенном обмороке)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>АВ-блокада 2 степени (Мобитц I) и 1 степени со значительным удлинением PR-интервала</li> <li>Бессимптомная синусовая брадикардия (40–50 уд./мин) или медленная фибрилляция предсердий (ЧСС 40–50 уд./мин)</li> <li>Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия или фибрилляция предсердий</li> <li>Преждевременные QRS комплексы</li> <li>Короткий интервал QT (≤340 мс)</li> <li>Атипичный синдром Бругада</li> <li>Отрицательные T-зубцы в правых грудных отведениях, элипсон-волны, указывающие на аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка</li> </ul>

– имеют нефатальные тяжелые осложнения в ОНП и 3,6 % имеют осложнения в отдаленный период.

Рекомендации по ведению обмороков в отделении неотложной помощи приведены в таблицах 5, 6.

## Диагностические тесты

### Массаж каротидного синуса

Гиперчувствительность каротидного синуса характеризуется длительностью желудочковой паузы >3 с и / или снижением систолического АД >50 мм рт. ст. Для пациентов в возрасте до 40 лет гиперчувствительность каротидного синуса является скорее исключением. Наличие обморока в анамнезе и его воспроизведение с помощью массажа КС определяется как синдром КС, в таких обстоятельствах массаж каротидного синуса обычно показывает период асистолии >6 с; положительный массаж КС без истории обморока определяется как гиперчувствительность каротидного синуса. Гиперчувствительность каротидного синуса у пациентов с необъяснимым обмороком может быть неспецифической находкой, поскольку она присутствует у менее 40 % пожилых людей и должна использоваться с осторожностью для диагностики механизма обморока. Массаж КС должен выполняться у пациентов в положении лежа на спине и в вертикальном положении, а также с непрерывным мониторингом ЭКГ и АД. Рекомендации представлены в таблице 7.

Несмотря на то, что неврологические осложнения очень редки, риск провокации ТИА с помощью массажа предполагает, что массаж КС следует выполнять осторожно у пациентов с предыдущим ТИА, инсультом или известным стенозом сонных артерий >70 %.

### Ортостатические пробы

Переход из горизонтального положения в вертикальное приводит к перераспределению крови от грудной клетки к нижним конечностям и брюшной полости, что приводит к снижению венозного возврата и сердеч-

ного выброса (табл. 8). В отсутствие компенсационных механизмов падение АД может приводить к обмороку. В настоящее время существует три диагностических метода оценки реакции на изменение положения тела: активное стояние, пассивная ортостатическая проба (head up tilt) и 24-часовой амбулаторный мониторинг АД.

#### Активное стояние

Этот тест используется для диагностики различных типов ортостатической непереносимости. Классическая ОГ определяется как устойчивое снижение систолического АД  $\geq 20$  мм рт. ст., диастолического АД  $\geq 10$  мм рт. ст. или постоянное снижение систолического АД до абсолютного значения  $< 90$  мм рт. ст. в течение 3 минут активного стояния или наклона головы не менее 60 градусов. Это определение ОГ отличается от консенсуса 2011 года – добавлен порог 90 мм рт. ст., абсолютный порог САД 90 мм рт. ст. важен, особенно у пациентов с АД  $< 110$  мм рт. ст. Изолированное падение ДАД бывает очень редко, и его клиническая значимость для диагноза ОГ ограничена.

В случаях гипертонии в положении лежа на спине должно быть снижение систолического АД  $\geq 30$  мм рт. ст.

Прирост ЧСС при ортостазе у пациентов с нейрогенной ОГ замедлен или отсутствует (обычно не  $> 10$  уд./мин), но сохранен или даже увеличивается при анемии или гиповолемии. Рекомендации по проведению ортостатической пробы представлены в таблице 9.

#### Тилт-тест (пассивная ортостатическая проба)

Тилт-тест был внедрен в клиническую практику в 1986 г. С тех пор было разработано немало протоколов проведения данного теста, в которых оговаривались изначальные параметры обеспечения устойчивости, длительность, тилт-угол, способ поддержки, фармакологические провокации. Наиболее часто используется методика нагрузки нитроглицерином (300–400 мкг сублингвально) после 20-минутной безмедикаментозной фазы и тест с низкой дозой изопроterenола, введенного внутривенно.

При этом дозу постепенно повышают с целью увеличения средней ЧСС приблизительно на 20–25 % от исходного уровня (обычно  $\leq 3$  мкг/мин). Регистрация видеозаписи при выполнении теста позволяет объективно оценить клинические признаки, связанные с АД и ЧСС, и помогает определить относительный вклад брадикардии и гипотензии в обморок. Рекомендации по проведению тилт-теста представлены в таблице 10.

## Оценка вегетативной функции

#### Маневр Вальсальвы

Существует убедительное доказательство того, что отсутствие перерегулирования АД и отсутствие увеличения ЧСС во время пробы является патогномичным для нейрогенных ОГ, возникающих при первичной и вторичной вегетативной недостаточности, и степень гипотензии и / или отсутствие компенсации во время форсированного выдоха обычно коррелирует со степенью вегетативной дисфункции и связанных с ней симптомов. Напротив, выраженное снижение АД сверх того, что обычно ожидается во

**Таблица 5.** Лечение обморока в отделении неотложной помощи

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентов с низким риском, которые вероятно перенесли рефлекторный / ситуационный обморок или обморок, обусловленный ОГ, рекомендуется выписать из ОНП	I	B
Пациентам с высоким риском рекомендуется проводить раннее интенсивное и немедленное обследование в отделении обмороков или в палате интенсивного наблюдения ОНП (при ее наличии) или госпитализировать их	I	B
Рекомендуется наблюдать за состоянием пациентов, не имеющих ни высоких, ни низких факторов риска, в условиях ОНП или отделения обмороков, вместо госпитализации	I	B
Шкала стратификации риска может использоваться для определения риска в ОНП	IIb	B

*Примечание. Диагностические и лабораторные исследования, такие как рентгенография грудной клетки, компьютерная томография мозга, рутинная гематология крови, биохимия, D-димер и сердечные маркеры имеют низкую диагностическую ценность и влияние на стратификацию риска пациентов с обмороком и не должны регулярно использоваться, если это не является необходимо для клинической оценки*

**Таблица 6.** Пациенты с обмороком высокого риска: критерии пребывания в отделении неотложной помощи и / или отделении обмороков, по сравнению с необходимостью госпитализации в больницу

Начальное лечение в ОНП и / или быстрая доставка в отделение обмороков	Необходимость госпитализации в больницу
<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стабильная, известная структурная болезнь сердца</li> <li>• Тяжелое хроническое заболевание</li> <li>• Обморок во время работы</li> <li>• Обморок в положении лежа или сидя</li> <li>• Обморок без продрома</li> <li>• Сердцебиение во время обморока</li> <li>• Неадекватная синусовая брадикардия или синоатриальный блок</li> <li>• Подозрение на неисправность устройства или неправильное вмешательство</li> <li>• Преждевременные комплексы QRS</li> <li>• СВТ или пароксизмальная фибрилляция предсердий</li> <li>• ЭКГ, предполагающая наследуемые аритмогенные нарушения</li> <li>• ЭКГ, предполагающая аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка</li> </ul>	<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Любое потенциально серьезное существующее заболевание, которое требует лечения</li> <li>• Травма, вызванная обмороком</li> <li>• Необходимость дальнейшей срочной оценки и лечения, если нет других способов (например, блок наблюдения) ЭКГ-мониторинг, эхокардиография, стресс-тест, электрофизиологическое исследование, ангиография, неисправность устройства и т. д.</li> <li>• Необходимость лечения обморока</li> </ul>

**Таблица 7.** Массаж каротидного синуса

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Показания</b>		
Массаж каротидного синуса показан пациентам $> 40$ лет с обмороками неизвестной этиологии и рефлекторным механизмом	I	B
<b>Диагностические критерии</b>		
Синдром каротидного синуса диагностируется, если массаж каротидного синуса вызывает брадикардию (асистолию) и / или гипотензию, способствуя появлению спонтанных симптомов с клиническими признаками, характерными для обморока рефлекторного генеза	I	B

**Таблиця 8.** Асоціація ортостатическої непереносимості і ортостатическої гіпотензії

		Наличие обморочных и ортостатических жалоб	
		Характерны для ОГ: обморок и пресинкопе возникают в стоячем положении, отсутствуют в лежачем и менее выражены или отсутствуют в сидячем; преимущественно по утрам; в сидячем или лежачем положении есть необходимость в посторонней помощи; жалобы могут возникать сразу после тренировки, после еды или при высоких температурах; нет «автономной активации»	Вероятны для ОГ: имеются не все признаки, характерные для ОГ
Измерение АД лежа и стоя	Симптоматическое аномальное падение АД	Обморок происходит из-за ОГ (класс I)	Обморок, скорее всего, вызван ОГ (класс IIa)
	Бессимптомное аномальное падение АД	Обморок, скорее всего, вызван ОГ (класс IIa)	Обморок может быть вызван ОГ (класс IIb)
	Нет аномального падения АД	Не доказан	Не доказан

**Таблиця 9.** Рекомендації і особливості проведення ортостатическої проби у пацієнтів з синкопе

Рекомендації	Клас	Уро-вень
<b>Показання</b>		
Періодическе вимірювання АД і ЧСС при допомозі сфінгоманометра в положенні лежачого / стоя в течение 3 минут показано при первичном обследовании больного с обмороком	I	C
Неперервне неінвазивне моніторингове вимірювання АД і ЧСС може бути корисним, якщо передбачаються короткочасні зміни АД, характерні для вихідної ОГ	IIb	C
<b>Діагностическі критерії</b>		
Обморок, викликаний ОГ, діагностується, якщо має місце зниження систолічного АД, по порівнянню з вихідними показателями, на $\geq 20$ мм рт. ст. або діастолічного АД $\geq 10$ мм рт. ст., або зниження систолічного АД $< 90$ мм рт. ст., що призводить до появи спонтанних симптомів	I	C
Необхідно урахувати ймовірність обморочного ОГ, якщо має місце бессимптомное зниження систолічного АД, по порівнянню з вихідними значеннями, на $\geq 20$ мм рт. ст. або діастолічного АД на $\geq 10$ мм рт. ст., або зниження систолічного АД $< 90$ мм рт. ст., а симптоми (по анамністическим даним) відповідають ОГ	IIa	C
Обморок из-за ОГ следует считать вероятным, когда имеется симптоматическое снижение систолічного АД от $\geq 20$ мм рт. ст., або діастолічного АД $\geq 10$ мм рт. ст., або зниження систолічного АД $< 90$ мм рт. ст., и не все признаки (из анамнеза) типичны для ОГ	IIa	C
Следует рассмотреть вероятность синдрома постуральной ортостатической тахикардии, если при проведении ортостатической пробы ЧСС возрастает ( $> 30$ уд./мин или до $> 120$ уд./мин в течение 10 мин пребывания в положении стоя) при отсутствии ОГ, провоцирующей появление спонтанних симптомів	IIa	C
Обморок, обусловленный ОГ, следует считать вероятным, если имеет место бессимптомное снижение систолічного АД на $\geq 20$ мм рт. ст. от вихідного значення, або діастолічного АД на $\geq 10$ мм рт. ст., або зниження систолічного АД $< 90$ мм рт. ст., а симптоми (по анамністическим даним) менее характерны для ОГ	IIb	C

время форсированного выдоха, но нормальный хронотропный ответ во время пробы, могут возникать у пациентов с подозрением на ситуационный обморок (при кашле, игре на духовых инструментах, пении, у тяжелоатлетов).

#### Глибоке дихання

В физиологических условиях ЧСС возрастает во время вдоха и снижается во время выдоха. Вариабельность частоты ритма во время глубокого дыхания (т. н. индекс выдоха/вдоха, или E/I)

**Таблиця 10.** Рекомендації по проведенню тилт-тесту

Показання к проведенню тилт-тесту	Клас	Уро-вень
Тилт-тест следует провести пациентам с предполагаемым рефлекторным обмороком, ОГ, синдромом постуральной ортостатической гипотензии или психогенным псевдообмороком	IIa	B
Тилт-тест следует провести в обучающих целях пациентам для распознавания симптомов и изучения физических приемов	IIb	B
<b>Діагностическі критерії</b>		
Рефлекторный обморок, ОГ, синдромом постуральной ортостатической гипотензии и психогенный псевдообморок следует считать вероятными, если проведение тилт-тесту вызовет появление симптомов с характерными циркуляторными проявлениями перечисленных состояний	IIa	B
<b>Дополнительные диагностическі критерії</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Отрицательный результат теста не исключает диагноз рефлекторного обморочного;</li> <li>Появление обморочного во время исследования свидетельствует о наличии гипотензивной восприимчивости, которая может быть не только при рефлекторном обмороке, но и при других причинах синкопе, включая некоторые формы сердечного обморочного. Концепция гипотензивной восприимчивости, а не диагноз, имеет важное практическое значение, поскольку наличие или отсутствие склонности к гипотензии играет важную роль в руководстве к кардиостимуляционной терапии у пациентов с рефлекторным синкопе и при назначении гипотензивной терапии людям пожилого возраста с обморочным;</li> <li>Положительный сердечно-ингибирующий ответ на тест с большой вероятностью указывает на асистолический спонтанный синкопе, что имеет значение для терапевтической тактики при кардиостимуляции. И наоборот, наличие положительного вазодепрессорного, смешанного или даже отрицательного ответа не исключает наличия асистолии во время спонтанного обморочного;</li> <li>Тилт-тест может быть полезен для дифференциации обморочного от аномальных движений при эпилепсии;</li> <li>Тилт-тест может иметь значение для отличия обморочного от падений;</li> <li>Тилт-тест может быть полезен для дифференциации обморочного от психогенного псевдосинкопе. При подозрении на ППС тилт-тест предпочтительно следует проводить вместе с мониторингом ЭЭГ;</li> <li>Нормальная ЭЭГ помогает подтвердить диагноз. В отсутствие ЭЭГ для подтверждения диагноза будет полезна видеозапись;</li> <li>Тилт-тестирование не должно использоваться для оценки эффективности лечения препаратами.</li> </ul>		

составляет  $\geq 15$  ударов в минуту у здоровых лиц в возрасте старше 50 лет. Доказано, что снижение или отсутствие вариабельности указывает на парасимпатическую дисфункцию.

#### Другие тесты определения автономных функций

Для оценки сердечно-сосудистой симпатической функции используют и другие тесты:

- расчет отношения (коэффициента) 30:15 (изменение ЧСС при вставании). У здоровых людей ЧСС при вставании возрастает быстро (максимальная цифра отмечается после

15-го удара сердечного сокращения) и затем снижается после 30-го удара. Отношение между интервалом R-R на 15-м ударе и интервалом R-R на 30-м ударе обозначается как «отношение 30:15», или коэффициент «30:15». В норме он равен 1,04 и более; 1,01–1,03 – пограничный результат; 1,00 – недостаточность вагальных влияний на сердце;

- холодовой прессорный тест;
- проба с локальной статической нагрузкой (динамометрия);
- устный счет.

Однако значение этих тестов не доказано.

## Суточный амбулаторный и домашний мониторинг артериального давления

Для диагностики и контроля лечения гипертензии все чаще используется 24-часовой амбулаторный мониторинг АД (АМАД) и мониторинг домашнего АД (ДМАД).

Имеются убедительные доказательства того, что ОГ у пациентов с вегетативной недостаточностью часто ассоциируется с недостаточным снижением АД в ночное время (суточный профиль non-dipping) или ночной гипертензией (суточный профиль reverse-dipping, когда ночью цифры АД выше, чем днем), с соответствующими терапевтическими и прогностическими последствиями. Рекомендации относительно проведения тестов для оценки вегетативной функции у пациентов с обмороками приведены в таблице 11.

## Электрокардиографический мониторинг (неинвазивный и инвазивный)

**Мониторинг в стационаре** (в постели или телеметрия)

Показан пациентам с клиническими признаками высокого риска (см. табл. 6), с предположительно аритмическим обмороком, особенно если он выполняется сразу же после обморока.

**Холтеровское мониторирование**

Поскольку у большинства пациентов симптомы редки, истинная ценность холтеровского мониторирования в выявлении электрокардиографических причин обморока может составлять всего 1–2%. Значение холтеровского мониторирования увеличивается при частых обмороках.

**Имплантируемые регистраторы (имплантируемые петлевые регистраторы)**

Результаты исследований показали, что первоначальная имплантация петлевого регистратора обеспечила увеличение определения диагноза в 3,7 раза, по сравнению с обычной стратегией, и, что ИПР более рентабельна, чем обычная стратегия.

Кроме выявления причин необъяснимого обморока, имплантация ПР исследована в случаях:

- наличия бифасцикулярной блокады НПГ с пароксизмальной AV блокадой;
- в случаях подозрения на эпилепсию, когда лечение было неэффективным: из 62% зарегистрированных атак в 26% случаев выявлена аритмогенная причина;
- при необъяснимых падениях: атаки были зарегистрированы

**Таблица 11.** Рекомендации по проведению тестов для оценки вегетативной функции у пациентов с обмороками

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Проба Вальсальвы</b>		
Пробу Вальсальвы следует провести для оценки вегетативной функции у пациентов с предполагаемой нейрогенной ОГ	IIa	B
Пробу Вальсальвы следует провести для подтверждения тенденции к гипотензии, включая некоторые формы ситуационных обмороков, например, кашель, игра на духовых инструментах, пение, занятия тяжелой атлетикой	IIb	C
<b>Проба с глубоким дыханием</b>		
Пробу с глубоким дыханием следует провести для оценки вегетативной функции у пациентов с предполагаемой нейрогенной ОГ	IIa	B
<b>Другие функциональные вегетативные тесты</b>		
Другие функциональные вегетативные тесты (коэффициент 30:15, проба с холодным давлением, тест с продолжительным сжатием кисти в кулак, проба с устным счетом) могут использоваться для оценки функции вегетативной системы у пациентов с предполагаемой ОГ	IIb	C
<b>АМАД</b>		
АМАД рекомендуется для диагностики ночной гипертензии у пациентов с вегетативной недостаточностью	I	B
Следует рассмотреть целесообразность АМАД для диагностики и мониторинга степени ОГ и гипертензии в положении лежа на спине в повседневной жизни у пациентов с вегетативной недостаточностью	IIa	C
Проведение АМАД и мониторинга АД в домашних условиях следует рассмотреть с целью диагностики патологического снижения АД во время эпизодов, указывающих на ортостатическую непереносимость	IIb	C
<b>Дополнительные диагностические критерии</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когда возможно воспроизведение ситуации триггера у пациентов с подозрением на ситуационный обморок (например, кашель, глотание, смех, игра на духовом инструменте, тяжелая атлетика) необходимо провести измерение ЧСС и АД;</li> <li>• Влияние возраста и пола следует учитывать при интерпретации тестов автономных функций;</li> <li>• Соблюдение некоторых вегетативных функциональных тестов может быть ограничено у пациентов с деменцией. Пациенты с тремором или паркинсонизмом могут не выполнить тест с локальной статической нагрузкой. Холодовой прессорный тест может быть неудобным для пациентов с явлениями Рейно.</li> </ul>		

ИПР у 70% пациентов, при этом аритмическая причина выявлена у 14%;

- ГКМП, аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, первичных электрических заболеваний сердца.

### Диагностические критерии

Золотой стандарт для диагностики аритмического синкопе – наличие корреляции между симптомами и изменениями ЭКГ (табл. 12). Наличие бессимптомных значимых аритмий, определяемых как длительная асистолия  $\geq 3$  с, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (СВТ  $>160$  уд./мин) или желудочковая тахикардия (ЖТ) – считаются диагностической находкой.

С другой стороны, отсутствие задокументированной аритмии во время синкопального эпизода позволяет исключить аритмию как механизм обморока. При симптомных и значимых бессимптомных аритмиях необходимо проводить специфическое лечение для профилактики синкопальных рецидивов.

Таблиця 12. Рекомендації по ЕКГ-мониторингу при синкопе

Показання	Клас	Уро-вень
Незамедлительный внутрибольничный мониторинг (в кровати или телеметрия) показан пациентам с высоким клиническим риском	I	C
Проведение холтеровского мониторинга следует рассмотреть у пациентов с частыми обмороками или пред-обмороком ( $\geq 1$ эпизодов в неделю)	IIa	B
Следует рассмотреть целесообразность применения внешних петлевых регистраторов вскоре после события у пациентов, у которых интервал между возникновением симптомов составляет $\leq 4$ недели	IIa	B
ИПР показана на ранней стадии оценки пациентов с рецидивирующими обмороками неясного происхождения, при отсутствии критериев высокого риска и с высокой вероятностью повторения синкопе в течение срока службы устройства	I	A
ИПР показана пациентам с критериями высокого риска, у которых всесторонняя оценка не обнаружила причин обморока или не привела к определенному лечению, и у которых нет стандартных показаний для первичной профилактики посредством ИКД или кардиостимулятора	I	A
ИПР следует рассматривать у пациентов с предполагаемым или диагностированным рефлекторным обмороком с частыми или тяжелыми синкопальными эпизодами	IIa	B
ИПР можно рассматривать у пациентов, у которых подозревалась эпилепсия, но лечение оказалось неэффективным	IIb	B
ИПР может быть рассмотрена у пациентов с необъяснимыми падениями	IIb	B
Диагностические критерии		
Аритмогенный обморок диагностируется, если обнаруживается корреляция между обмороком и аритмией (бради- или тахикардия)	I	B
При отсутствии обморока, аритмический обморок следует считать вероятным, когда выявляются периоды АВ-блокады второй (Mobitz II) или третьей степени или желудочковая пауза $>3$ с (за исключением, возможно, тренированных людей молодого возраста во время сна или при часто контролируемой фибрилляции предсердий) или быстрая пролонгированная пароксизмальна СВТ или ЖТ	IIa	C

## Видеозапись при подозрении на синкопе

### Внутрибольничная видеозапись

Видеоэлектроэнцефалограмма дает самый высокий уровень диагностической точности при психогенных неэпилептических приступах. При психогенных обмороках видео также может играть важную роль. Добавление видеозаписи к тилт-тесту дает возможность объективно и многократно анализировать клинические признаки в отношении АД и ЧСС, тем самым помогая отличить вазовагальный обморок от психогенного псевдосинкопе.

### Запись домашнего видео

Домашние видеозаписи (с помощью технологии смартфонов) очень полезны для изучения признаков приступа при всех формах кратковременной потери сознания.

В случаях диагностической неопределенности следует настоятельно рекомендовать пациентам и их родственникам записывать приступы, если это возможно. Домашние видеозаписи предоставляют доказательства сложных приступов – эпилептические припадки, вызванные синкопе (табл. 13).

## Электрофизиологическое исследование

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) показано в следующих конкретных клинических ситуациях.

### Бессимптомная синусовая брадикардия: подозрение на остановку синусового узла, как причину обморока

Относительно высокая вероятность брадикардического синкопе, когда имеется бессимптомная синусовая брадикардия ( $<50$  уд./мин) или синоатриальная блокада, обычно задокументированные с помощью 12-канальной ЭКГ или при мониторинговании.

### Обморок при бифасцикулярной блокаде ножек пучка Гиса (угрожаемая высокая степень атриовентрикулярной блокады)

Пациенты с бифасцикулярной блокадой и обмороком имеют более высокий риск развития АВ-блокады высокой степени. Удлинение интервала HV  $\geq 70$  мс или индуцирование АВ-блокады второй или третьей степени путем стимуляции или фармакологического стресса (аймалин, прокаинамид или дезопирамид), идентифицируют группу с более высоким риском развития АВ-блокады. По результатам исследований, положительное ЭФИ в более 80 % случаев дало положительное прогностическое значение для идентификации пациентов, у которых впоследствии развилась АВ-блокада.

Результаты ЭФИ следует оценивать осторожно, так как примерно у трети пациентов с отрицательным ЭФИ, которым имплантировали петлевой регистратор, при дальнейшем наблюдении развивалась преходящая или постоянная АВ-блокада.

### Предполагаемая тахикардия

У пациентов с обмороком, которому предшествует внезапное сердцебиение, предположительно за счет СВТ или ЖТ, электрофизиологическое исследование (ЭФИ) может указать на точный механизм, что особенно значимо при лечебной катетерной абляции.

У пациентов с предшествующим инфарктом миокарда и сохраненной ФВ ЛЖ, индукция устойчивой мономорфной ЖТ может доказать причину синкопе, тогда как индукция фибрилляции желудочков считается неспецифической находкой. Рекомендации по проведению ЭФИ приведены в таблице 14.

## Эндогенный аденозин и другие биомаркеры

Сердечные биомаркеры, такие как тропонин и натрийуретический пептид В-типа, используют для дифференциальной диагностики обмороков кардиальной и некардиальной этиологии и выявления структурных заболеваний сердца.

Таблиця 13. Рекомендації по проведению видеореєстрації при передполагаемому обморку

Рекомендації	Клас	Уро-вень
Рекомендується проведення домашньої видеореєстрації спонтанного події. Вчителі повинні поощряти пацієнтів і їх родичів до виконання видеореєстрації спонтанних подій в домашніх умовах	IIa	C
Додавання видеозаписі для тилт-тесту може бути рекомендовано з метою збільшення надійності клінічного спостереження індукційного події	IIb	C



Таблица 14. Рекомендации по проведению электрофизиологического исследования пациентам с синкопе

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Показания</b>		
Проведение ЭФИ показано пациентам с обмороками и ранее перенесенным инфарктом миокарда, если симптомы остаются необъяснимыми после неинвазивного обследования	I	B
Пациентам с обмороком и бифасцикулярной блокадой пучка Гиса рекомендуется ЭФИ в случае, если причина обморока остается необъяснимой после неинвазивного обследования	IIa	B
Пациентам с обмороком и асимптоматической синусовой брадикардией назначение ЭФИ целесообразно в случае, если несколько неинвазивных диагностических процедур (т.к. ЭКГ-мониторинг), не выявили корреляции между синкопальным событием и брадикардией	IIb	B
У пациентов с обмороком, которому предшествует внезапное и кратковременное сердцебиение, целесообразно рассматривать ЭФИ, когда генез обморока остается необъяснимым после неинвазивного обследования	IIb	C
<b>ЭФИ-терапия</b>		
Показана установка пейсмекера пациентам с необъяснимым обмороком и бифасцикулярной блокадой ножек пучка Гиса при исходной длительности HV-интервала $\geq 70$ мс, AV блокаде II–III степени при инкрементной предсердной стимуляции или фармакологическом провокационном тесте	I	B
Пациентам с обмороком неизвестной этиологии и предшествующим инфарктом миокарда или кардиосклерозом индукцию устойчивой мономорфной ЖТ рекомендуется проводить в соответствии с текущими положениями руководства ESC по желудочковым аритмиям	I	B
Пациентам без органической патологии сердца с обмороками, которым предшествует внезапное и кратковременное сердцебиение, рекомендуется проведение ЭФИ с индукцией пароксизма СВТ или ЖТ, провоцирующего гипотензию или спонтанные симптомы, в соответствии с настоящими положениями руководства ESC	I	C
У пациентов с обмороком и бессимптомной синусовой брадикардией следует рассмотреть целесообразность установления кардиостимулятора при удлинении корригированного времени восстановления функции синусового узла	IIa	B
<b>Дополнительные диагностические критерии</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• В целом, в то время как положительное ЭФИ прогнозирует причину обморока, отрицательное исследование не может исключить аритмический обморок и дальнейшая оценка является оправданной;</li> <li>• Индукция полиморфной ЖТ или фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ДКМП не может считаться диагностической причиной обморока;</li> <li>• ЭФИ, как правило, не используется у пациентов с обмороком, нормальной ЭКГ, без сердечной патологии и без сердцебиения.</li> </ul>		

### Тест с аденозином (трифосфат) и определение его концентрации в плазме

Пуринергическую сигнальную систему, включающую аденозин и его рецепторы, было предложено исследовать при обмороках неясной этиологии без продрома. Низкий уровень аденозина в плазме ассоциирован с пароксизмальной AV-блокадой или синдромом каротидного синуса, тогда как высокий уровень наблюдается у пациентов с гипотензивной / вазодепрессивной тенденцией и вазовагальными синкопе. Провокационный тест с аденозинтрифосфатом (АТФ) используется при отборе подходящих кандидатов для установки кардиостимулятора, т. к. выявляет чувствительность к аденозину и склонность к пароксизмальному кардиоингибированию.

### Сердечно-сосудистые биомаркеры

Уровень некоторых сердечно-сосудистых биомаркеров повышается при вегетативной дисфункции, лежащей в основе обморока, так, наблюдается повышение вазопрессина, эндотелина-1 и N-terminal pro-B-типе натрийуретического пептида при ОГ, тогда как предсердный натрийуретический пептид может быть снижен при постуральном посттахикардическом синдроме. В настоящее время использование сердечно-сосудистых биомаркеров в диагностике синкопе только изучается, но не доказано.

### Эхокардиография

У пациентов с подозрением на сердечные заболевания эхокардиография подтверждает либо опровергает кардиальную причину синкопе и очень важна для стратификации риска (табл. 15).

### Нагрузочное стресс-тестирование

Нагрузочное тестирование должно проводиться у пациентов с эпизодами обморока во время или вскоре после напряжения. Обморок может происходить во время или сразу после нагрузки. Эти две ситуации следует рассматривать отдельно.

Обморок, возникающий во время нагрузки, вероятно, вызван кардиальной причиной (хотя в некоторых случаях это может быть проявлением чрезмерной рефлекторной вазодилатации), тогда как обморок, возникающий после физической нагрузки, почти всегда возникает по рефлекторному механизму (табл. 16).

### Коронароангиография

У пациентов с обмороком и стенозом коронарных артерий чрезкожное коронарное вмешательство не связано со значительным снижением повторных госпитализаций по поводу синкопе и должно проводиться при подозрении на ишемию или инфаркт миокарда (табл. 17).

### Лечение

#### Общие принципы лечения обморока

Общая схема лечения основана на стратификации риска и выявлении конкретных механизмов, когда это возможно (рис. 2). Следует учитывать следующие три общих принципа:

- эффективность терапии, направленная на предотвращение рецидива синкопе, во многом определяется механизмом синкопе, а не его этиологией. Брадикардия – частый механизм

обморока. Кардиостимуляція є наймогутнішою терапією при брадикардії, але її ефективність зменшується при наявності гіпотензії (табл. 17). Більш складною задачею є лікування обморока внаслідок гіпотензивного рефлексу або ОГ, оскільки специфічна терапія менш ефективна;

- зазвичай терапія для запобігання рецидивам відрізняється від терапії основного захворювання. Пацієнтам с

високим ризиком ВСС вимагається ретельна оцінка індивідуального ризику;  
- синкопальні рецидиви часто зникають спонтанно після медичної оцінки навіть при відсутності специфічної тера-

**Таблиця 15.** Рекомендації по проведенню ехокардіографії пацієнтам з синкопе

Рекомендації	Клас	Уровень
<b>Показання</b>		
ЕхоКГ показана для діагностики та стратифікації ризику у пацієнтів з передбачуваними органічними захворюваннями серця	I	B
Показано проведення двохмерної та доплер-ЕхоКГ в час навантаження в положенні стоя, сидячи або лежачи, для виявлення провокаційної обструкції виносячого тракту лівого шлуночка у пацієнтів з ГМКП, обмороками в анамнезі, спровокованими низьким піковим миттєвим градієнтом тиску в виносящем тракту лівого шлуночка <50 мм рт. ст.	I	B
<b>Діагностичні критерії</b>		
Аортальний стеноз, обтуруючі опухліди або тромби в серці, тампонада перикарда, розшарування (диссекція) аневризми аорти є найбільш ймовірними причинами обморока, якщо при ЕхоКГ виявлені типові ознаки цих захворювань	I	C
<b>Додаткові діагностичні критерії</b>		
У окремих пацієнтів з обморком, передісторично із-за органічного захворювання серця, але не діагностованого при проведенні ЕхоКГ, слід розглянути комп'ютерну томографію або МРТ.		

**Таблиця 16.** Рекомендації по проведенню проби з фізичною навантаженням у пацієнтів з рефлекторним обморком

Рекомендації	Клас	Уровень
<b>Показання</b>		
Проба з навантаженням показана пацієнтам, у яких обморок виникає безпосередньо на фоні або одразу після навантаження	I	C
<b>Діагностичні критерії</b>		
Обморок, викликаний АВ-блокадою 2–3 ступеня, діагностується, якщо АВ-блокада виникає в час навантаження, навіть без обморока	I	C
Рефлекторний обморок діагностується, якщо обморок виникає безпосередньо одразу після навантаження в умовах вираженої гіпотензії	I	C
<b>Додаткові діагностичні критерії</b>		
В поточний час немає даних на користь стандартного використання навантажувальних тестів у пацієнтів з обморком.		

**Таблиця 17.** Рекомендації по проведенню коронарографії пацієнтам з синкопе

Коронароангіографія		
Рекомендації	Клас	Уровень
<b>Показання</b>		
У пацієнтів з обморками показаннями для проведення коронароангіографії слід розглянути такі ж, як для хворих без обморока	IIa	C



**Рис. 2.** Діагностична оцінка і схема лікування обморока

**Таблиця 18.** Очікувана частота повторного обморока з постійним кардіостимулятором в різних клінічних умовах

Клінічні умови	Очікувана 2-літня частота повторного обморока при кардіостимуляції
Обморок внаслідок установленної брадикардії та відсутності гіпотензивного механізму	Висока ефективність (<5 % частота повторення)
Обморок внаслідок установленної брадикардії та пов'язаного з нею гіпотензивного механізму	Умеренная ефективність (частота рецидива 5–25 %)
Обморок внаслідок підозріння на брадикардію та пов'язаний з нею гіпотензивний механізм	Низкая ефективність (частота рецидива >25 %)

**Таблиця 19.** Стратегія лікування рефлекторного обморока



пии; в целом, синкопе повторяется у <50 % пациентов в течение 1–2 лет (табл. 18).

## Лечение рефлекторного обморока

Несмотря на доброкачественное течение, повторяющийся и непредсказуемый рефлекторный обморок требует лечения. Краеугольным камнем для этих пациентов является нефармакологическое лечение, включающее образование, изменение образа жизни и уверенность в отношении доброкачественности своего состояния. Дополнительное лечение может потребоваться у пациентов с тяжелыми формами обмороков, у которых последние влияют на качество жизни, подвергают риску травмирования, возникают во время деятельности высокого риска (например, у водителей, машинных операторов, летчиков, спортсменов и т. д.).

### Изменения образа жизни и необходимость просветительной работы

Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, существует консенсус, что осведомленность и изменение образа жизни оказывают большое влияние на уменьшение рецидива синкопе (т. е. необходимо избегать триггеров и ситуаций, например, обезвоживания, душных переполненных помещений, перегревания, подавление кашля и т. д.), раннее распознавание продромальных симптомов, чтобы без промедления принять сидячее или лежащее положение, или активировать маневры противодействия). Также рекомендуется увеличить потребление жидкости, поваренной соли в дозе 120 ммоль/сутки.

В таблице 19 представлена схема практического пути решения для рефлекторного обморока (основанного на анамнезе и тестах пациента) в соответствии с возрастом, тяжестью обморока и его клинической формы у пациентов молодого возраста. <40 лет, а также пациентов пожилого возраста – старше 60 лет (от 40 до 60 лет включительно). Степень тяжести рефлекторного обморока указана в тексте. Продолжительность продрома в значительной степени субъективна и неточна. Значение  $\leq 5$  с ограничивает аритмичный обморок от рефлекторного; у пациентов без структурного заболевания сердца продолжительность >10 с может разграничить рефлекторный обморок от сердечного обморока.

На практике продром «отсутствует или очень короток», означает, что недостаточно времени для действия пациента, чтобы сесть или лечь. Заголовок «фенотип низкого АД» идентифицирует пациентов с хроническими низкими значениями АД (в общем, систолическое АД около 110 мм рт. ст., у которых есть четкая история ортостатической непереносимости и ортостатического вазовагального обморока). Группа «доминантное кардиоингибирование» идентифицирует пациентов, у которых клинические признаки и результаты тестов показывают, что за обморок в основном отвечает внезапное кардиоингибирование.

### Упражнения физического противодействия

Изометрические сокращения мышц увеличивают сердечный выброс и артериальное давление перед рефлекторным обмороком. Физические упражнения ногами или руками показали свою эффективность, позволили избежать или задержать потерю сознания в большинстве случаев. К сожалению, они не могут использоваться у пациентов с короткими или отсутствующими продромами и менее эффективны у пациентов старше 60 лет.

### Тилт-тренировки

Так называемая тренировка наклона (тилт-тренировка – состоит из постепенно увеличивающихся периодов принудительного вертикального стояния) была предложена для уменьшения рецидивов обморока у пациентов молодого возраста с рецидивирующими вазовагальными симптомами, вызванными ортостатическим стрессом. Однако эффективность этой методики не имеет достаточных доказательств.

### Фармакологическая терапия

Фармакологическую терапию можно рассматривать у пациентов, у которых есть рецидивирующий обморок, несмотря на обучение и изменение образа жизни, включая обучение физическим упражнениям. Многие препараты были протестированы в лечении рефлекторного обморока, но в большей части с отрицательными результатами.

### Флудрокортизон

Флудрокортизон, увеличивая реабсорбцию натрия в почках и увеличивая объем плазмы, может противодействовать физиологическому каскаду, приводящему к ортостатическому вазовагальному рефлексу. Механизм действия можно сравнить с действием солевого раствора, препарат оказался эффективным в исследованиях с проведением тилт-теста.

Флудрокортизон не должен использоваться у пациентов с гипертензией или сердечной недостаточностью. Имеются умеренные доказательства того, что флудрокортизон может быть эффективным в снижении синкопальных рецидивов у пациентов молодого возраста с низким нормальным значением артериального АД и без сопутствующих заболеваний.

### Альфа-агонисты

Альфа-адреномиметики (этилэфрин и мидодрин) используются с целью вазоконстрикции периферических сосудов при рефлекторном обмороке. Однако получены спорные результаты многочисленных исследований об эффективности альфа-агонистов в снижении синкопальных рецидивов у пациентов с ортостатической формой вазовагального синкопе.

### Бета-блокаторы

Предполагалось, что бета-блокаторы уменьшают степень активации механорецепторов желудка из-за их отрицательного инотропного эффекта при рефлекторном обмороке. Эта теория не подтвердилась по результатам клинических исследований. Следует подчеркнуть, что бета-блокаторы могут усилить

- Ожидается перекрест между подгруппами.
- В отдельных случаях стимуляция может использоваться у пациентов в возрасте <40 лет.
- В отдельных случаях флудрокортизон может быть использован у пациентов старше 60 лет (но не может быть рекомендован из-за отсутствия достаточных доказательств в исследованиях).
- Мидодрин можно применять в любом возрасте, даже если существующие исследования проводились у пациентов молодого возраста.
- Пациенты с коротким или отсутствующим продромом должны обследоваться, чтобы идентифицировать лежащий в основе механизм и подобрать лечение.
- Иногда стратегию имплантации петлевых регистраторов следует также учитывать у пациентов в возрасте <40 лет.

брадикардию при синдроме каротидного синуса. Существует достаточное количество доказательств, в соответствии с результатами нескольких клинических исследований, того, что бета-блокаторы не подходят для уменьшения синкопальных рецидивов.

**Другие препараты**

Изучалась эффективность применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин); бензодиазепина и метопролола; аналогов соматостатина (октреотид), однако их влияние должным образом не доказано.

У пациентов с низкоаденозиновым фенотипом (низкий уровень циркулирующего аденозина в крови) с рецидивирующим внезапным синдромом (пресинкопе) отмечено исчезновение симптомов и значительное уменьшение длительных асистолических пауз под воздействием неселективного антагониста рецепторов аденозина – теофиллина.

Фенотип низкого норадреналина. Ингибиторы транспорта норадреналина (рибоксетин и сибутрамин) приводят к избирательному увеличению симпатического тонуса во время стресса путем подавления обратного захвата норадреналина в симпатических нейрональных синапсах у пациентов с вазовагальным обмороком.

Абляция ганглиозного сплетения. Радиочастотная абляция вагусных ганглиев, расположенных близко к синусовому узлу и AV-узлу, убирает вагусное эфферентное влияние во время вазовагального синкопе, о чем сообщалось в некоторых наблюдательных исследованиях. Однако имеющихся данных недостаточно для подтверждения эффективности абляции блуждающих ганглиев.

**Сердечная стимуляция**

Постоянная электрокардиостимуляция (ЭКС) может быть эффективной, если асистолия является доминирующей особенностью рефлекторного обморока. На рисунке 3 приведены показания для ЭКС.

Получены достаточные доказательства того, что при двухкамерной кардиальной стимуляции уменьшается количество реци-



**Рис. 3.** Резюме показаний к стимуляции у пациентов с рефлекторным обмороком

дивов обмороков, в тех случаях, когда установлена корреляция между клиническими симптомами и ЭКГ у пациентов в возрасте ≥40 лет.

**ЭКС у пациентов с синдромом каротидного синуса**

Учитывая результаты исследований, Экспертная группа проголосовала за понижение рекомендации для стимуляции у пациентов с синдромом каротидного синуса из класса I (2013 г.) до класса IIa.

Несмотря на отсутствие больших РКИ, имеются достаточные доказательства того, что следует рассмотреть вопрос о двухкамерной кардиостимуляции у пациентов с синкопальными рецидивами с доминирующим кардиоингибирующим синдромом каротидного синуса.

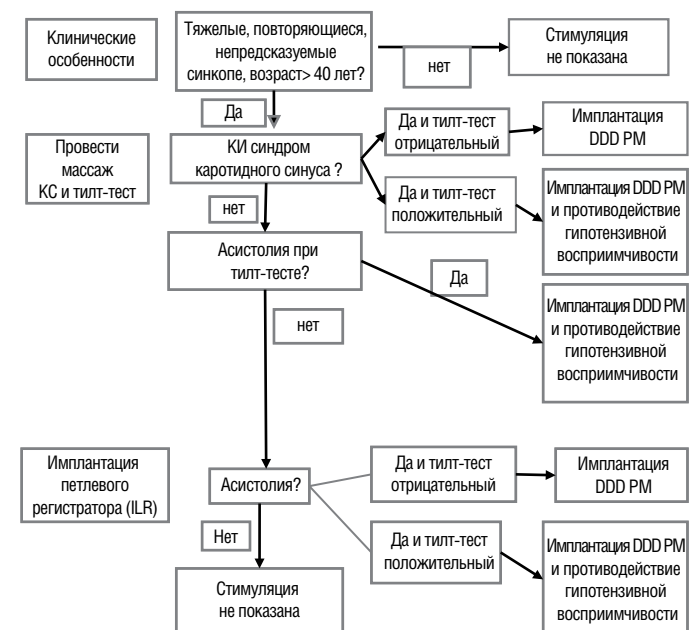
**ЭКС у пациентов с индуцированным вазовагальным обмороком при тилт-тесте**

Эффективность стимуляции у пациентов с тилт-индуцированным вазовагальным обмороком изучалась в пяти многоцентровых РКИ.

Из-за противоречивых результатов рандомизированных исследований предполагаемое преимущество двухкамерной стимуляции у данной группы пациентов слабо доказано. Существует расхождение во мнениях среди экспертов. Напротив, существует определенное согласие в отношении того, что стимуляция не показана пациентам с некардиоингибирующим тилт-положительным ответом и дальнейшие тесты (например, ИПР) гарантируют документирование механизма спонтанного рефлекса.

**ЭКС у пациентов с аденозин-чувствительным обмороком**

Имеются слабые доказательства того, что двухкамерная кардиальная стимуляция может быть полезна для уменьшения рецидивов обморока у пациентов с клиническими особенностями аденозинчувствительного обморока. Документация о возможной брадиаритмии при спонтанном обмороке остается предпочтительным критерием для ЭКС (рис. 4).



**Рис. 4.** Стимуляция при рефлекторном обмороке: путь решения

## Рекомендации по лечению рефлекторного обморока

**Обучение и модификация образа жизни** – всем пациентам следует объяснить суть заболевания, успокоить, объяснить риск рецидива и необходимость избегать воздействия специфических триггеров и ситуаций (Класс I, B).

**Отмена / коррекция гипотензивной терапии** – следует рассмотреть целесообразность коррекции / отмены гипотензивной терапии у пациентов с вазопрессорным обмороком, если это возможно (Класс IIa, B).

### Использование физических методов

- Изометрические физические маневры напряжения следует рекомендовать пациентам в возрасте <60 лет с продромальным периодом (Класс IIa, B).
- Следует рассмотреть целесообразность проведения тилт-тренинга у пациентов молодого возраста (Класс IIb, B).

### Фармакологическая терапия

- Флудрокортизон может быть рекомендован молодым пациентам с ортостатической формой вазовагального обморока с низкими / нормальными значениями АД, не имеющим противопоказаний к приему этого препарата (Класс IIb, B).
- Мидодрин может быть рекомендован пациентам с ортостатической формой вазовагального обморока (Класс IIb, B).
- β-Адреноблокаторы не показаны (Класс III, A).

### Кардиостимуляция

- Может быть показана с целью уменьшения рецидивов обмороков у пациентов старше 40 лет с зафиксированной симптоматической асистолической паузой (паузами) >3 с или бессимптомной паузой (паузами) >6 с, обусловленными арестом синусового узла, АВ-блокадой или их комбинацией (Класс IIa, B).
- С целью уменьшения рецидивов обморока у пациентов с кардиоингибирующим синдромом каротидного синуса в возрасте старше 40 лет и частыми рецидивами непредсказуемых обмороков (Класс IIa, B).
- С целью уменьшения рецидивов обморока у пациентов с тилт-индуцированной асистолией старше 40 лет и частыми рецидивами непредсказуемых обмороков (Класс IIb, B).
- С целью уменьшения рецидивов обморока у пациентов с клиническими признаками аденозинчувствительного обморока (Класс IIb, B).
- Кардиостимуляция не показана при отсутствии подтвержденного кардиоингибирующего рефлекса (Класс III, B).

## Лечение при ортостатической гипотензии и ортостатической непереносимости

Всем пациентам следует объяснить диагноз, успокоить, объяснить риск рецидива и необходимость избегать воздействия специфических триггеров и ситуаций (Класс I, C).

- Показано адекватное потребление жидкости и соли (Класс I, C).
- Следует рассмотреть целесообразность коррекции / отмены гипотензивных препаратов (Класс IIa, B).

- Может быть показана изометрическая нагрузка (Класс IIa, C).
- Следует рассмотреть целесообразность использования абдоминального бандажа и / или лечебно-профилактических чулок для уменьшения венозного застоя (Класс IIa, B).
- Может быть рекомендован сон с приподнятым головным концом кровати (>10°) (Класс IIa, C).
- При персистировании симптомов может рекомендоваться мидодрин (Класс IIa, B) или флудрокортизон (Класс IIa, C).

## Обучение пациентов и модификация образа жизни

Объяснение пациентам характера их состояния в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни приводит к заметному улучшению ортостатических симптомов, хотя повышение АД относительно невелико (10–15 мм рт. ст.). Амбулаторные записи уровня АД могут помочь в выявлении нарушений суточного профиля, определить гипертензию в положении лежа и в ночное время на фоне терапии.

### Оптимизация гидратации и потребления поваренной соли

Увеличение объема внеклеточной жидкости является важной целью при ортостатической гипотензии / непереносимости. При отсутствии артериальной гипертензии пациентам рекомендуется потреблять достаточное количество воды (до 2–3 л) и 10 г поваренной соли в сутки. Сообщается, что быстрый прием холодной воды эффективен при ортостатической непереносимости и постпрандиальной гипотензии.

### Отмена / снижение приема вазоактивных препаратов

В нескольких исследованиях проведена оценка взаимосвязи вазоактивных лекарственных средств (антигипертензивные средства, нитраты, диуретики, нейролептические антидепрессанты, дофаминергические препараты) с ОГ и падениями. Показано, что интенсивная антигипертензивная терапия, т. е. применение более высоких доз и увеличение количества антигипертензивных (трех и более) препаратов, или снижение АД ниже целевого <140/90 мм рт. ст. является значительным предиктором развития ОГ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов, по сравнению с бета-блокаторами и тиазидными диуретиками, в меньшей степени вызывают ортостатическую гипотензию.

### Изометрические приемы контрадавления

Изометрические приемы контрадавления для предотвращения обморока, такие как скрещивание ног и приседания, рекомендованы пациентам с наличием продромальных симптомов при ОГ.

### Абдоминальный бандаж и компрессионные чулки

Гравитационное венозное скопление крови у пациентов пожилого возраста можно лечить с помощью брюшного бандажа и компрессионных чулков.

### Сон с приподнятой головой

Сон с поднятой головой (>10°) приводит к уменьшению притока крови к сосудам головного мозга, тем самым активируется локальная ауторегуляция кровотока и происходит адаптация

церебральных сосудов к условиям гипоперфузии, что позволяет избежать острого перераспределения крови при утреннем вставании. Сон с приподнятой головой предотвращает ночную полиурию и снижает ночную гипертензию.

### Мидодрин

$\alpha$ -Агонист мидодрин является полезным дополнением к терапии первой линии у пациентов с хронической вегетативной недостаточностью, но не рассматривается в качестве монотерапии. Мидодрин достоверно повышает артериальное давление, как в положении лежа на спине, так и в вертикальном положении, и улучшает симптомы ортостатической гипотензии. Положительные эффекты мидодрина перевешивают нежелательные.

### Флуорокортизон

Флуорокортизон (0,1–0,3 мг один раз в сутки) является минералокортикоидом, который стимулирует удержание натрия в почках и увеличивает объем крови. Положительные эффекты флуорокортизона перевешивают нежелательные.

### Дополнительные методы лечения

Дополнительные и редко используемые виды терапии отдельно или в комбинации включают десмопрессин у пациентов с ночной полиурией, октреотид при постпрандиальной гипотензии, эритропоэтин при анемии, пиридоистигмин, использование трости, частое дробное питание и специальные упражнения для ног и мышц живота, особенно плавание.

Дроксидола – предшественник норадреналина, является центральным и периферическим альфа/бета-агонистом, одобрен FDA США для лечения симптоматической нейрогенной ортостатической гипотензии. Однако для подтверждения эффективности дроксидолы при долгосрочном использовании фактических данных недостаточно.

## Сердечные аритмии как первичная причина обморока

### Обморок из-за нарушения синоатриальной (СА) или AV-проводимости

Современные стратегии ведения пациентов с обмороком вследствие брадикардии суммированы на рисунке 5.



Рис. 5. Показания к стимуляции у пациентов с обмороком вследствие брадикардии

### Слабость синусового узла

Кардиостимуляция показана, и доказана ее эффективность, при заболевании синусового узла, когда интермиттирующий синусовый арест или СА-блокада зарегистрированы на ЭКГ во время спонтанного обморока. При заболевании СУ у пациентов часто наблюдаются длительные синусовые паузы после прекращения тахикардии, синдром брадикардии–тахикардии из-за аномально длительного времени, необходимого для восстановления функции больного СУ. Постоянная стимуляция не влияет на выживание.

Если нет корреляции между симптомами обморока и ЭКГ, несмотря на адекватную стимуляцию, обмороки повторяются примерно у 15–28 % пациентов в течение 5 лет. Это связано с частой ассоциацией вазодепрессорного рефлекторного механизма с заболеванием СУ.

### Нарушение атриовентрикулярной AV-проводимости

ЭКС показана для лечения обморока, связанного с симптоматической AV-блокадой (рис. 4).

### Блокада ветвей НПП и необъяснимый обморок

Наличие бифасцикулярной блокады (полная блокада ЛНПП или сочетание блокады ПНПП с блокадой передней ветви ЛНПП или задней ветви ЛНПП) свидетельствует о том, что причиной обморока может быть полная AV-блокада. Тем не менее, меньше половины пациентов с бифасцикулярной блокадой и обмороком имеют окончательный диагноз AV-блокады, аналогичный процент имеет окончательный диагноз рефлекторного обморока, и примерно в 15 % причина остается необъяснимой. Доказана слабая эффективность стратегии эмпирической стимуляции.

Стратегия лечения пациентов с необъяснимым обмороком и бифасцикулярной блокадой суммированы на рисунке 6.

### Обморок вследствие тахикардии

Необходимо соблюдение современной стратегии лечения пациентов с обмороком вследствие тахикардии:

СВТ: катетерная абляция (Класс I) или антиаритмическая терапия (Класс IIa).

ЖТ: катетерная абляция (Класс I); имплантация кардиовертера-дефибриллятора (Класс I, Класс IIa) или антиаритмическая терапия (Класс IIa).

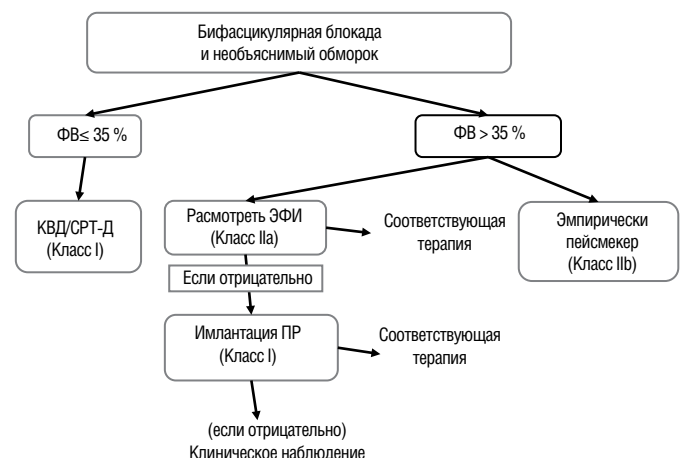


Рис. 6. Терапевтический алгоритм для пациентов с необъяснимым обмороком и бифасцикулярной блокадой

**Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (СВТ)**

У пациентов пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия, типичное трепетание предсердий и эктопическая тахикардия ассоциируются с обмороком, катетерная абляция является методом первого выбора. У этих пациентов роль лекарственной терапии ограничена.

**Пароксизмальная желудочковая тахикардия (ЖТ)**

Обморок из-за развития тахикардии *torsade de pointes* не является чем-то необычным и возникает в результате приема препаратов, удлиняющих интервал QT. Лечение состоит в немедленном прекращении приема данных средств.

Катетерная абляция или медикаментозная терапия рекомендуются пациентам с обмороком вследствие ЖТ в присутствии или отсутствии органических сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы предотвратить рецидив синкопе.

**Рекомендации по лечению обмороков вследствие аритмии****Брадикардия**

- Кардиостимуляция показана, если подтверждена связь между обмороком и симптоматической брадикардией, обусловленной:
  - синдромом слабости синусового узла (I, B);
  - истинной АВ-блокадой (I, B);
- Кардиостимуляция показана пациентам с интермиттирующей / пароксизмальной АВ-блокадой 2–3 степени (включая фибрилляцию предсердий с замедленной проводимостью желудочков), несмотря на отсутствие документального подтверждения зависимости между появлением симптомов и данными ЭКГ (I, C);
- Следует рассмотреть целесообразность кардиостимуляции, если взаимосвязь между обмороком и бессимптомной дисфункцией СУ менее доказана (IIa, C);
- Кардиостимуляция не показана пациентам с необратимыми причинами брадикардии (III, C).

**Бифасцикулярная блокада пучка Гиса**

- Кардиостимуляция показана пациентам с обмороком, блокадой пучка Гиса и положительными результатами ЭФИ или ИПР-подтвержденной АВ-блокадой (I, B);
- Кардиостимуляция может быть показана пациентам с необъяснимым обмороком и бифасцикулярной блокадой пучка Гиса (IIb, B).

**Тахикардия**

- Катетерная абляция показана пациентам с обмороком, обусловленным СВТ/ ЖТ с целью предотвращения рецидивов обморока (I, B);

- ИКД показана пациентам с обмороком, обусловленным ЖТ и ФВЛЖ  $\leq 35\%$  (I, A);
- ИКД показана пациентам с обмороком и ранее перенесенным инфарктом миокарда, у которых при проведении ЭФИ индуцируется ЖТ (I, C);
- ИКД может быть рекомендован пациентам с ФВЛЖ  $>35\%$  и рецидивирующими обмороками, индуцированными ЖТ, если катетерная абляция и фармакологическая терапия оказались не эффективными или не проводились (IIa, C);
- Следует рассмотреть возможность назначения антиаритмической терапии, включая препараты для контроля частоты пульса, пациентам с обмороками, обусловленными СВТ / ЖТ (IIa, C).

**Лечение при органических сердечных, кардиопульмональных заболеваниях и окклюзионных поражениях магистральных сосудов**

Сердечный обморок может наблюдаться у пациентов с тяжелым аортальным стенозом, острым инфарктом миокарда / ишемией, ГКМП, при объемных образованиях в сердце (миома предсердий, шаровидный тромб и т. д.), заболеваниях перикарда / тампонаде, врожденной аномалии коронарных артерий, дисфункции протеза клапана, легочной эмболии, острой диссекции аорты, легочной гипертензии. Наличие органических заболеваний сердца не означает, что они являются причиной обморока. Некоторые из этих пациентов имеют типичный рефлекторный обморок; другие, например, вследствие нижнего инфаркта миокарда или аортального стеноза, при которых основное сердечное заболевание может играть роль в запуске или потенцировании рефлекторного механизма, и, наконец, органическая патология сердца может быть субстратом для нарушений проводимости, суправентрикулярной аритмии или желудочковых аритмий, которые вызывают обморок.

Целью лечения при обмороке, вторичном по отношению к органическим сердечным заболеваниям, является не только предотвращение синкопального рецидива, но и лечение основного заболевания и снижение риска смерти.

**Лечение необъяснимого обморока (неизвестной этиологии) у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти**

Главная задача при обмороке неизвестной этиологии у пациентов с высоким риском ВСС состоит в клинической оценке соответствия пациентов критериям имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Обмороком неизвестной этиологии считается обморок, который не соответствует ни одному из диагностических критериев. При наличии признаков, описанных в данном разделе, обморок неизвестной этиологии принято считать аритмическим. Если же механизм, лежащий в основе возникновения обморока, не связан с аритмией, лечение пациентов с высоким риском ВСС такое же, как и пациентов без обморока.

- Эффективность стимуляции в предотвращении рецидива синкопе зависит от наличия связи между симптомами синкопе и брадикардией (при отсутствии гипотензивной восприимчивости);
- Менее половины пациентов с бифасцикулярной блокадой и обмороком имеют подтвержденные доказательства аритмии, как причины кардиального обморока. Рекомендуется провести дополнительные исследования (например, массаж каротидного синуса, ЭФИ или ИПР), чтобы спровоцировать / задокументировать механизм обморока, прежде чем принять решение имплантировать кардиостимулятор или выбрать правильную терапию;
- Пациентам пожилого возраста с бифасцикулярной блокадой и необъяснимым синкопе может улучшить состояние эмпирическая имплантация кардиостимулятора, особенно если обморок непредсказуем (без или с коротким продромальным периодом) или произошел в положении лежа на спине или во время напряжения;
- ИКД предотвращает ВСС, но может не предотвратить обморок из-за рецидива ЖТ. Таким образом, когда обморок связан с ЖТ (в том числе, когда диагноз устанавливается путем индукции ЖТ во время ЭФИ), вначале следует выполнить катетерную абляцию (если это возможно), а затем имплантировать кардиовертер-дефибриллятор.

Предположительно причиной обморока являются транзиторные желудочковые тахикардии (пароксизмальная ЖТ или фибрилляция желудочков), которые могут быть не зарегистрированными из-за своей кратковременности.

**Показання к постановке имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора для пациентов с необъяснимым синкопе и систолической дисфункцией левого желудочка**

- ІКД рекомендується для зменшення випадів ВСС у пацієнтів з симптоматическою серцевою недостаточністю (НУНА клас II–III) і ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  після  $\geq 3$  місяців оптимальної терапії, передбачаєма виживаємость которых составляет  $\geq 1$  года с хорошим функциональным статусом (I, A).
- ІКД следует рассматривать у пацієнтів с необъяснимым синкопе с систолическою дисфункцией без текущих показаний к ІКД для зменшення ризика внезапной смерти (IIa, C).
- Вместо ІКД, ИПР может быть рассмотрена у пацієнтів с рецидивирующими эпизодами синкопе с систолическою дисфункцией, которые не имеют показаний для ІКД (IIb, C).

## Список использованной литературы

1. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. Lange [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – No. 39 (21). – P. 1883–1948.
2. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Moya, R. Sutton, F. Ammirati [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – No. 30 (21). – P. 2631–2671.
3. Unnecessary hospitalization and related harm for patients with low-risk syncope / J. V. Canzoniero, E. Afshar, H. Hedian [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. – No. 175. – P. 1065–1067.
4. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department / G. Costantino, B. C. Sun, F. Barbic [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – No. 37. – P. 1493–1498.
5. Syncope Unit: rationale and requirement—the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society / R. A. Kenny, M. Brignole, G. A. Dan [et al.] // Europace 2015 – No. 17 – P. 1325–1340.
6. Outcomes in presyncope patients: a prospective cohort study / V. Thiruganasambandamoorthy, I. G. Stiell, G. A. Wells [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2015. – No. 65. – P. 268–276.e6.
7. Comparison of 1-day emergency department observation and inpatient ward for 1-day admissions in syncope patients / A. M. Grossman, K. A. Volz, N. I. Shapiro [et al.] // J. Emerg. Med. – 2016. – No. 50. – P. 217–222.
8. Assessment of a structured management pathway for patients referred to the Emergency Department for syncope: results in a tertiary hospital / A. Ungar, F. Tesi, V. M. Chisciotti [et al.] // Europace. – 2016. – No. 18. – P. 457–462.
9. Safety and tolerability of Tilt Testing and Carotid Sinus Massage in the octogenarians / A. Ungar, G. Rivasi, M. Rafanelli [et al.] // Age Ageing 2016. – No. 45. – P. 242–248.
10. Ricci F. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment / F. Ricci, R. De Caterina, A. Fedorowski // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – No. 66. – P. 848–860.
11. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis / J. Sroubek, V. Probst, A. Mazzanti [et al.] // Circulation. – 2016. – No. 133. – P. 622–630.
12. Adenosine and clinical forms of neurally-mediated syncope / R. Guieu, J. C. Deharo, J. Ruf [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015 – No. 66 – P. 204–205.
13. Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / SPRINT Research Group, J. T. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – No. 373. – P. 2103–2116.
14. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope / M. Brignole, D. Solari, M. Iori [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – No. 13. – P. 1151–1154.
15. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram / M. Brignole, R. Guieu, M. Tomaino [et al.] // Heart Rhythm 2017. – No. 14. – P. 234–239.
16. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature / T. Aksu, T. E. Gul er, S. Bozyel [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2017. – No. 45. – P. 33–41.
17. Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study / M. Brignole, F. Arabia, F. Ammirati [et al.] // Europace. – 2016. – No. 18. – P. 1427–1433.
18. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study / G. Baron-Esquivias, C. A. Morillo, A. Moya-Mitjans [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – No. 70. – P. 1720–1728.
19. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs / E. Mossello, M. Pieraccioni, N. Nesti [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. – No. 175 – P. 578–585.
20. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission / C. Y. McLachlan, M. Yi, A. Ling, D. L. Jardine // Jardine Intern Med. J. – 2014. – No. 44. – P. 633–638.
21. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with Dementia: Syncope and Dementia (SYD) study / A. Ungar, C. Mussi, A. Ceccofiglio [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2016. – No. 64. – P. 1567–1573.
22. Syncope causes transient focal neurological symptoms / D. J. Ryan, J. A. Harbison, J. F. Meaney [et al.] // Q.J.M. – 2015. – No. 108. – P. 711–718.

## Резюме

### Діагностика та лікування синкопальних станів

В. Й. Целуйко, О. В. Радченко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

У лекції наведені сучасні уявлення про причини розвитку, діагностику, лікування та прогностичне значення синкопальних (непритомних) станів, які трапляються майже у половини населення. Потенційна небезпека при непритомності залежить від причини, а ризик для життя більшою мірою обумовлений можливими наслідками падіння, особливо при деяких видах професій. Однак у пацієнтів із захворюваннями серця наявність непритомності збільшує ризик раптової смерті. Тому важливим завданням є виявлення серед пацієнтів з синкопальними станами хворих з порушеннями структури і функції серця. До лекції включено основні положення ЕОК 2018 р.

**Ключові слова:** непритомність, короткочасна втрата свідомості, вазовагальна непритомність, рефлекторний обморок, ортостатична гіпотензія, серцева непритомність, раптова серцева смерть, електрофізіологічне дослідження, моніторинг ЕКГ, тилт-тест, масаж каротидного синуса, кардіостимуляція, імплантований кардіовертер-дефібрилятор.

## Summary

### Diagnosis and treatment of syncope

V. Y. Tseluyko, O. V. Radchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The lecture presents modern ideas about the causes of development, diagnosis, treatment and prognostic significance of syncopal (syncope) conditions, which occur in almost half of the population. The potential risk of syncope depends on the cause, and the risk to life is largely due to the possible consequences of the fall, especially in certain types of occupations. However, in patients with heart disease, the presence of syncope increases the risk of sudden death. Therefore, an important task is to identify among patients with syncopal conditions of patients with impaired structure and function of the heart. The lecture included the main provisions of the ESC 2018.

**Key words:** syncope, transient loss of consciousness, vasogagal syncope, reflex syncope, orthostatic hypotension, cardiac syncope, sudden cardiac death, electrophysiological examination, ECG monitoring, tilt test, carotid sinus massage, pacing, implantable cardioverter defibrillator.

*Наличие обморока увеличивает смертность независимо от его причины. Таким образом, обморок является фактором риска опасных для жизни событий. Решение о внедрении ИКД или завершении исследования имплантацией ПР у пациентов с необъяснимым обмороком зависит от глобальной клинической оценки состояния пациента, потенциальной пользы и вреда от такой терапии, а также наличия другого риска факторов ВСС.*



## Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 6/2018



**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології та функціональної діагностики ХМАПО

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

### Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

#### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

#### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

#### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

#### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

Ваш підпис \_\_\_\_\_

#### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

#### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

## Тестовые вопросы для самоконтроля

**1. Показаниями к постоянной электрокардиостимуляции являются:**

- а) миграция наджелудочкового водителя ритма;
- б) полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- в) АВ-блокада II степени II типа с приступами Морганьи–Адамса–Стокса;
- г) все ответы правильные.

**2. Синкопальные состояния аритмогенной природы вероятны при следующей патологии:**

- а) блокада правой ножки пучка Гиса;
- б) блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса;
- в) персистирующая синусовая брадикардия <40 уд./ мин. или синусовые паузы > 3;
- г) AV-блокада I степени.

**3. Какие из перечисленных ниже состояний ассоциируются с высоким риском внезапной смерти у пациентов с обмороками?**

- а) недостаточность аортального клапана;
- б) гипертрофическая кардиомиопатия;
- в) артериальная гипертензия.

**4. Неинвазивные обследования, которые следует использовать в первую очередь у больных с заболеваниями сердца и синкопальными состояниями:**

- а) пассивный ортостатический тест (tilt-test);
- б) электрофизиологическое исследование;
- в) массаж каротидного синуса;
- г) суточное мониторирование ЭКГ.

**5. Синкопальные состояния характеризуются:**

- а) продолжительностью потери сознания от нескольких минут и более;
- б) продолжительностью потери сознания от нескольких секунд до минуты;
- в) дизартрией;
- г) двигательной атаксией конечностей и походки.

**6. Провоцирование желудочковой тахикардии типа «пируэт» и аритмогенных обмороков вероятно при использовании следующих лекарственных препаратов:**

- а) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- б) бета-адреноблокаторы;
- в) антиаритмические препараты (амиодарон, соталол);
- г) антагонисты рецепторов ангиотензина II.

**7. При персистировании обмороков, обусловленных ортостатической гипотензией, рекомендована фармакологическая терапия:**

- а) атенолол;
- б) кофеин;
- в) мидодрин или флудрокортизон;
- г) вазопрессин.

**8. Наиболее вероятной причиной обмороков у лиц без признаков поражения сердца является:**

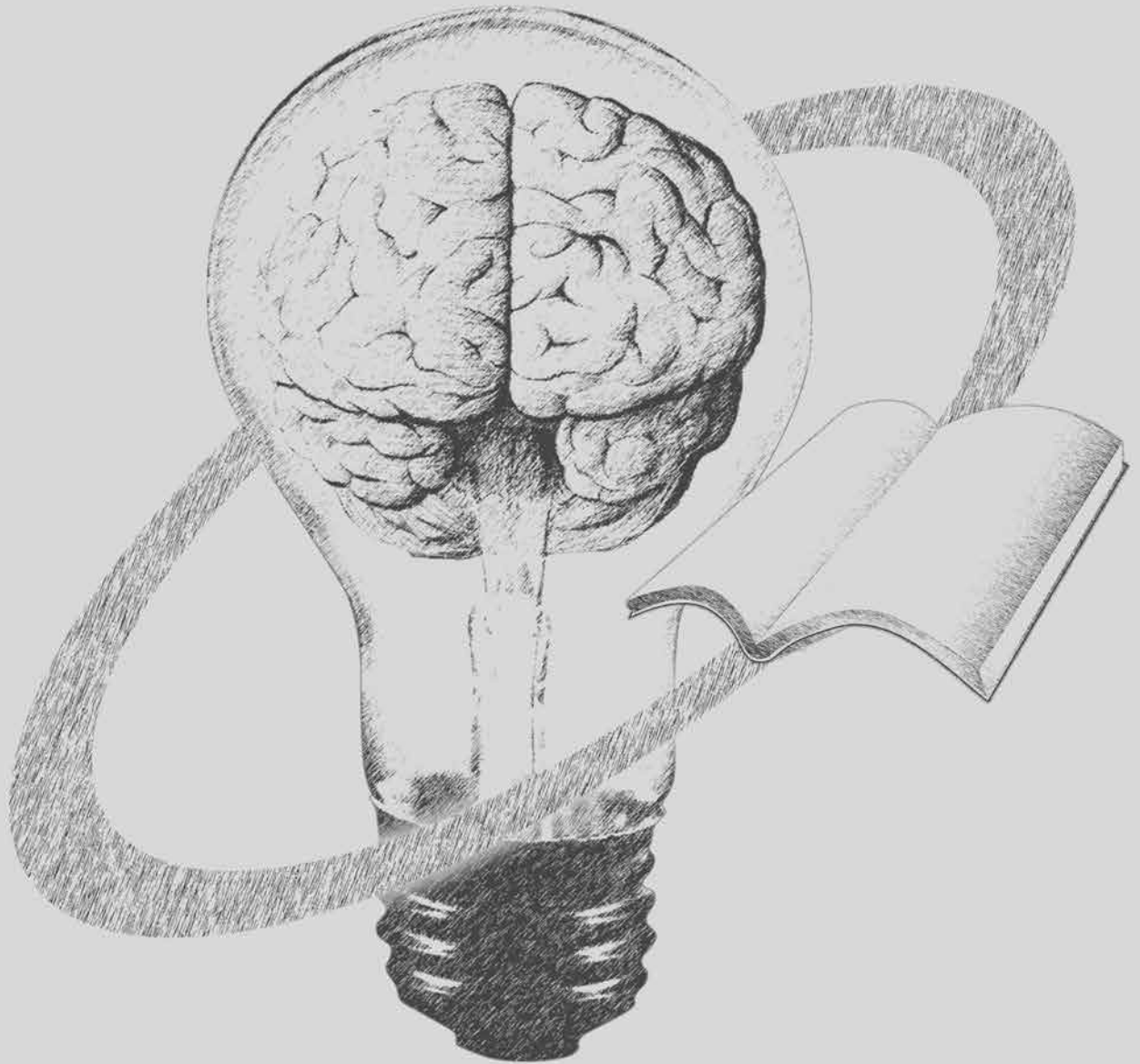
- а) дисфункция синусового узла;
- б) ортостатическая гипотензия;
- в) желудочковая тахикардия;
- г) нарушение АВ-проведения.

**9. Проведение ЭФИ рекомендуется в случае, если причина обморока остается необъяснимой после неинвазивного обследования:**

- а) пациентам с обмороком и полной блокадой правой ножки пучка Гиса;
- б) пациентам с обмороком и бифасцикулярной блокадой пучка Гиса;
- в) пациентам с обмороком и блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса.

**10. Результат массажа каротидного синуса считается положительным, если возникает:**

- а) асистолия более 1,5 с;
- б) снижение артериального давления более чем на 30 мм рт. ст.
- в) асистолия более 3 с.



Лекції,  
оригінальні дослідження,  
клінічні випадки

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5.

І. О. ДУДАР

/ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна/

## Петльові діуретики в лікуванні набрякового синдрому

### Резюме

На сьогодні для лікування набрякового синдрому, який виникає при різних захворюваннях, широко застосовують петльові діуретики. У статті проведено порівняння найпоширеніших петльових діуретиків – фуросеміду, буметаніду і торасеміду, висвітлено особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки, клінічної ефективності при нирковій і серцевій недостатності та при цирозі печінки. Показано, що ефекти петльових діуретиків дозозалежні й дозу слід регулювати залежно від сечогінної відповіді.

**Ключові слова:** набряковий синдром, петльові діуретики, фуросемід, буметанід, торасемід, сечогінна відповідь

Набряки в клінічній практиці трапляються часто, особливо при захворюваннях нирок (гостра та хронічна хвороба нирок за умови виникнення нефротичного та нефритичного синдромів), серця (хронічна серцева недостатність), печінки (цироз, захворювання печінки з розвитком печінковоклітинної недостатності та порушенням альбумінсинтезувальної функції), варикозній хворобі нижніх кінцівок та тромбозі глибоких вен гомілок, лімфостазі тощо. Петльові діуретики блокують  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  котранспортну систему в мембрані епітелію товстого сегмента висхідної частини петлі Генле, внаслідок чого зменшується реабсорбція натрію та хлору, істотно збільшуються натрійурез, калійурез, дещо меншою мірою підвищується виведення кальцію та магнію, збільшується виділення уратів, особливо на початкових етапах застосування петльових діуретиків. Як наслідок, відбувається досягнення прискореного діурезу, а також нормоволемії у пацієнтів, які мають набряки. Петльові діуретики мають високу білкову спорідненість і, таким чином, потрапляють у сечу переважно через секретію в проксимальних канальцях, а не шляхом клубочкової фільтрації [1].

Для петльових сечогінних препаратів залежить від дози, значною мірою визначається швидкістю, з якою діуретик надходить до місця впливу (рис. 1) [2]:

- посилення діурезу не відбувається при дуже низьких дозах;
- поступове зростання діурезу досягається при підвищених дозах;
- у подальшому досягається плато, при якому навіть підвищення дози не приводить до подальшого підвищення діурезу; ця доза називається максимальною ефективною дозою, яка збільшується при зниженні функції нирок.

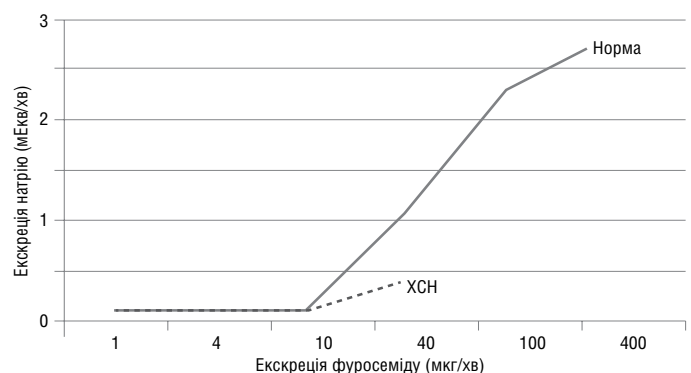
Braiter D. C. та співавтори встановили зв'язок між швидкістю екскреції фуросеміду та збільшенням екскреції натрію у здорових добровольців (суцільна лінія) та у хворих з серцевою недостатністю (пунктирна лінія). Збільшення діурезу не відбувається, поки не буде досягнута гранична швидкість виведення фуросеміду. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) демонстрували відносну резистентність при даній швидкості виведення сечогінного засобу.

Найпоширеніші петльові діуретики – фуросемід, буметанід і торасемід, які є сульфаніламідними похідними. Кожен із цих препаратів має свої особливості фармакокінетики та фармакодинаміки. Буметанід та торасемід мають біодоступність 80–100 %, натомість біо-

доступність фуросеміду залежить від індивідуальних особливостей організму пацієнта та супутніх захворювань і складає 10–100 %. У хворих на ниркову недостатність, серцеву недостатність або цироз печінки біодоступність торасеміду, як правило, понад 90 %. Ефективність торасеміду залишається незмінною при прийомі їжі, на відміну від фуросеміду і буметаніду. Пероральний прийом зумовлює найвищий рівень концентрації цих діуретиків у сироватці крові протягом 1–2 годин, однак торасемід має найдовший період напіврозпаду – близько 3,5 години, порівняно з одно- і двогодинним періодом буметаніду і фуросеміду відповідно. Етакринову кислоту використовують рідко, оскільки вона може бути більш ототоксичною, ніж сульфаніламідні діуретики у високих дозах, її відносна нерозчинність робить її внутрішньовенне введення проблемним.

### Максимальна ефективна доза

Дослідження на суб'єктах з нормальною функцією нирок вказують на те, що діуретична відповідь починається при дозі 10 мг фуросеміду, при цьому максимальний ефект спостерігається при внутрішньовенному введенні дози 40 мг [2]. При пероральному прийомі максимальна доза, як правило, вдвічі перевищує внутрішньовенну дозу (80 мг), оскільки біодоступність при пероральному вживанні фуросеміду становить лише близько 50 %, хоча й існує значна різноманітність у



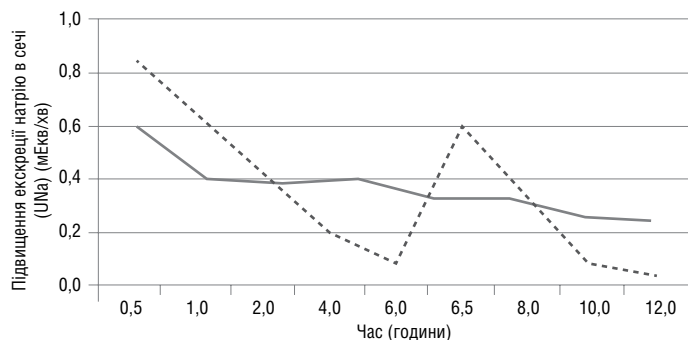
**Рис. 1.** Динаміка натрійурезу в здорових осіб та у хворих на хронічну серцеву недостатність [2]

ступені біодоступності. Rudy D. із співавторами вивчали ефективність петльових діуретиків залежно від способу введення та кількості доз у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) (рис. 2). Безперервна інфузія збільшила натрійурез на 30 %, порівняно з болюсним введенням. Однак, натрійуретична реакція з часом зменшувалась за використання обох схем. Наприклад, при болюсному введенні препарату пік натрійуретичної реакції на другу дозу був на 25 % меншим, ніж при першому введенні.

Еквівалентні максимальні дози – 1 мг для буметаніду і 15–20 мг – для перорального або внутрішньовенного введення торасеміду, оскільки ці препарати майже повністю абсорбуються. Всі петльові діуретики дають зіставну відповідь, якщо їх призначають в еквівалентних дозах. Перевищення максимальних доз може призвести до різних реакцій, в тому числі й до зниження діурезу, а також може збільшити ризик побічних ефектів. Максимальна ефективність діуретичної дози відрізняється у пацієнтів з серцевою недостатністю, розвиненим цирозом або нирковою недостатністю. У цих умовах зменшена ниркова перфузія (і, отже, знижена доставка препарату до нирок), зменшена проксимальна секреція (через збереження конкуруючих аніонів при нирковій недостатності) та підвищена активність механізмів, що підтримують рівень натрію (наприклад, ренін-ангіотензин-альдостеронова система), що при монотерапії або при комбінації сечогінних препаратів може зменшити сечогінний ефект (див. рис. 1).

Максимальними ефективними внутрішньовенними дозами при вказаних захворюваннях є наступні [2]: при цирозі з відносно нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) – 40 мг фуросеміду, 1 мг буметаніду або 10–20 мг торасеміду; при серцевій недостатності з відносно нормальною ШКФ – 40–80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду; при нефротичному синдромі з відносно нормальною ШКФ – 120 мг фуросеміду, 3 мг буметаніду або 50 мг торасеміду; при ХХН збільшення дози залежить від ступеня зниження ШКФ [2, 4]: при ХХН 3 стадії (ШКФ <60 >30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) – 80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду, при ХХН 4–5 стадій (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) – 200 мг фуросеміду, 8–10 мг буметаніду або 50–100 мг торасеміду; при олігоанурії у хворих з гострим ураженням нирок ці дози можуть бути скориговані шляхом збільшення до 500 мг фуросеміду внутрішньовенно (ввести протягом 30–60 хв) [2].

Кліренс буметаніду збільшується при нирковій недостатності. В результаті нормальне співвідношення дози фуросемід / буметанід знижується з 40 : 1 до приблизно 20 : 1 [5].



**Рис. 2.** Натрійурез при болюсному та безперервному введенні буметаніду. Ефект першої та другої доз [3]

*Примітка.* Підвищення екскреції натрію в сечі (UNa) після внутрішньовенного введення буметаніду при безперервній інфузії (суцільна лінія) та при болюсному введенні (пунктирна лінія) у пацієнтів з ХХН.

Пацієнти з тяжкою та нестабільною серцевою недостатністю часто потребують первинної внутрішньовенної терапії петльовими діуретиками, оскільки комбінація падіння інтестинальної перфузії та набряку слизової оболонки сприяють істотному уповільненню всмоктування препаратів, і, як наслідок, збільшують тривалість надходження лікарського засобу до нирок [6]. Після видалення надлишкової рідини та стабілізації серцевих функцій стає можливим їх пероральне застосування [6]. Більш повільна абсорбція препарату також характерна для пацієнтів з цирозом [7], при цьому надмірно швидкий діурез може бути небезпечним для цих хворих.

Пацієнти з вираженою гіпосальбумінемією, навпаки, погано реагують на внутрішньовенне введення петльових діуретиків. Припускають, що діурез може бути посилений шляхом внутрішньовенного введення петльового діуретика разом з альбуміном, що сприяє створенню діуретико-альбумінових комплексів, які підвищують рівень секреції діуретика в тубулярний простір. Проте ефективність такого підходу не доведена.

## Вибір петльового сечогінного засобу для хворих із серцевою недостатністю (СН)

Петльові діуретики мають досить тривалу історію використання при лікуванні серцевої недостатності, їх з успіхом застосовують як при хронічній СН, так і для лікування її гострих форм. Доступні обмежені дані щодо порівняльної ефективності різних петльових діуретиків при СН. Фуросемід – найпоширеніший петльовий сечогінний засіб. Однак за певних обставин пероральне застосування торасеміду або буметаніду може бути більш ефективним, ніж пероральний прийом фуросеміду, що пов'язано з низькою та нестабільною біодоступністю фуросеміду (від 10 до 100 %) [8, 9]. Як наслідок, може бути більша відповідь на пероральний прийом торасеміду або буметаніду, які більш передбачувано абсорбуються [10, 11]. Перевага перорального торасеміду над фуросемідом була доведена в наступних двох дослідженнях.

- У відкритому рандомізованому дослідженні за участі 234 пацієнтів з СН, які отримували фуросемід або торасемід у середньодобових дозах 136 мг і 72 мг відповідно [10]. Первинна кінцева точка реадмісії СН протягом одного року була значно нижчою у хворих, які приймали торасемід, порівняно з хворими, які лікувалися фуросемідом (17 % проти 32 %). Використання торасеміду знижує ризик госпіталізації, що може бути економічно ефективним, незважаючи на більш високі витрати на лікування [13].
- Постмаркетингове дослідження за участі 1377 пацієнтів з серцевою недостатністю II–III ступеня (за класифікацією NYHA) виявило значно нижчу смертність впродовж одного року серед тих, хто отримував торасемід негайної форми вивільнення в дозі 10 мг/добу, порівняно з тими, хто отримував фуросемід у дозі 40 мг/добу або інші діуретики (2,2 % проти 4,5 %) [14]. Це дослідження не було рандомізованим, проте в ньому отримано переконливі докази зниження рівня смертності, і сьогодні TORIC (TORIC – Torasemide In Congestive Heart Failure) залишається в центрі дискусії з приводу позитивного впливу торасеміду негайної форми вивільнення саме на показники зниження ризику загальної смертності (на 51,5 %), зниження серцево-судинної смертності (на 59,7 %), а також істотне поліпшення функціональ-

ного статусу пацієнтів, які приймали торасемід, порівняно з іншими діуретиками.

Літературні дані стосовно порівняльної ефективності буметаніду та фуросеміду більш обмежені [12]. На сьогодні триває дискусія щодо ефективності звичайної та пролонгованої форм торасеміду. Існують роботи, в яких розглядається можливий негативний вплив «пікоподібного» натрійурезу на епітелій ниркових каналців на фоні прийому петльових діуретиків. Порівняння стосується двох форм торасеміду: звичайної форми вивільнення і сповільненого вивільнення [15, 16]. Думка авторів ґрунтується на власних дослідженнях та експериментальній роботі Roson M. I., який на здорових щурах показав, що гостре переважання натрієм сприяє виникненню у нирках тварин імунного тубулоінтерстиціального запалення [17]. Слід зазначити, що гостре ураження тубулоінтерстиціальної тканини є одним із патогенетичних механізмів виникнення гострої хвороби нирок. На сьогодні відомо, що усі петльові діуретики, як і інші сульфаніламідні, можуть викликати реакції гіперчутливості, які зазвичай проявляються у вигляді шкірного висипу, або рідко – як гострий інтерстиціальний нефрит, подібний до тих, що виникають при призначенні інших сульфаніламідних препаратів. Окремим питанням є ризик алергічної реакції на петльові діуретики у пацієнтів з відомою алергією на сульфаніламідний антибактеріальний препарат. Є мінімальні докази алергічної перехресної реакції між сульфаніламідними, антибактеріальними та неантибактеріальними препаратами. Очікувані алергічні реакції, за даними Strom B. L., Schinnar R., Apter A. J. et al., пов'язані зі схильністю до алергічних реакцій, а не зумовлені перехресною реакцією між сульфаніламідними [18].

З експериментальними роботами складно сперечатися, однак історія успішного застосування петльових діуретиків сягає 1964 року, коли був синтезований фуросемід, і на сьогодні усі побічні ефекти його застосування добре вивчені. Клінічне порівняльне дослідження, що проводилося в країні-виробнику бренду Торасемід SR, не показало переваг цього препарату над торасемідом звичайної форми вивільнення, а позитивний вплив торасеміду негайного вивільнення на міокардіальний фіброз та ХСН для торасеміду SR не встановлені [19].

Крім того, в окремих публікаціях як маркер тубулоінтерстиціального ураження нирок внаслідок застосування діуретиків з різним періодом напіввиведення розглядають збільшення виведення з сечею білка THP (Tamm-Horsfall protein), іншими словами – уромодуліну (УМ). Слід зазначити, що уромодулін синтезується виключно в товстому висхідному сегменті петлі Генле [20]. Це нерозчинний глікопротеїн, липкі, клеєподібні властивості молекули якого, ймовірно, важливі для підтримки водонепроникної цілісності товстого висхідного сегмента петлі Генле; крім того, ці молекули зв'язують та нейтралізують різні об'єкти, як-то кристали, бактерії, білки та екзосоми, які можуть з'являтися у сечі [20, 21]. Уромодулін полегшує активацію буметанід-чутливого транспортера  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$  [22] та калієвих каналів ROMK [23] і регулює їх функцію. Як правило, уромодулін пов'язує з рідкісними генетичними хворобами – аутосомними домінантними тубулоінтерстиціальними хворобами нирок (АДТХН), що характеризуються прогресуючим зниженням функцій нирок та аутосомно-домінантним типом спадковості [24]. Однією із найпоширеніших видів АДТХН є уромодулінова хвороба нирок (УМХ), обумовлена мутаціями в гені УМ, що кодує уромодулін (також відомий як білок Тамм-Хорсфала). На додаток до прогресуючої хронічної хвороби нирок (ХХН) цей розлад характери-

зується подагрою, що виникає в ранньому віці (іноді навіть у підлітковому) у більшості хворих. УМХ є найпоширенішим підтипом, що припадає на більшість випадків АДТХН. Раніше цю хворобу називали медулярною кістозною хворобою нирок 2 типу, сімейною ювенільною гіперурикемічною нефропатією та уромодулін-асоційованою ХХН.

З метою вивчення патогенезу УМХ та окремих її симптомів, а також ролі уромодуліну в прогресуванні ХХН, проведені дослідження, які показали кореляцію між ШКФ, масою нирок та рівнем екскреції уромодуліну. Було показано, що сечовий уромодулін може бути біомаркером маси та функції тубулярного апарату нирок, насамперед, маркером впливу цукрового діабету та гіперглікемії на ниркові каналці. Підкреслимо, що об'єм сечовивипускання та екскреція електrolітів вливаються на екскрецію уромодуліну, що може спотворити зв'язок між ним і функцією каналців [25]. Вивчення рівня уромодуліну у сироватці крові хворих на ХХН показало, що, незалежно від причини ХХН, рівень уромодуліну високо корелює з ШКФ та може бути, як і ШКФ, маркером ушкодження нирок [26, 27]. Рівень УМ підвищується пропорційно рівню креатиніну сироватки крові. Вважають, що регуляція синтезу і секреції УМ у сироватці крові може бути одним із напрямів комплексної ренопротекції. Слід підкреслити, що УМ є небезпечною для нирки речовиною тільки за умов зворотного тубулогломерулярного току рідини або надмірної клітинної секреції. В цих випадках його липкість та неприродність перебування в інтерстиціальній тканині може стимулювати імунну запальну реакцію, яка супроводжується ураженням тубулоінтерстицію та розвитком ХХН. Порівняльне дослідження звичайної та пролонгованої форм торасеміду хоча і показало різний рівень екскреції УМ, однак добові показники екскреції УМ залишалися в межах норми, незалежно від застосованої форми діуретика; крім того, в роботі не констатована динаміка рівнів УМ у сироватці крові, що не дозволяє проаналізувати ризики нефротоксичної дії з ураженням тубулоінтерстиціальної тканини. Підвищення концентрації натрію в сечі внаслідок переважання сіллю або застосування будь-яких діуретиків може спричинити запальну реакцію в нирках шляхом підвищення гіпоксії, гіперосмолярності, внутрішньоклітинного зневоднення, підвищення продукції ROS, активації NF- $\kappa$ B, приросту *міоген-активованих протейніназ*. Однак вивчення натрійурезу при застосуванні двох форм торасеміду не показало достовірної різниці. Тільки лонгітудинальні дослідження функції нирок можуть прояснити дане питання.

## Висновки

Ефекти петльових діуретиків дозозалежні: екскреція натрію значною мірою визначається швидкістю, з якою діуретик доставляється до місця своєї дії – каналців нирки. Відсутність додаткового діурезу спостерігається при застосуванні дуже низьких доз, тоді як збільшення ефекту забезпечується застосуванням більш високих доз. Зрештою досягається плато, при якому підвищення дози не приводить до подальшого збільшення діурезу; ця доза називається максимальною ефективною дозою. Пацієнти з нормальною функцією нирок можуть відреагувати як мінімум на 10 мг фуросеміду, максимальний ефект спостерігається при введенні 40 мг фуросеміду внутрішньовенно. Вищі дози дають менший (або сумнівно більший) діурез, але підвищують ризик побічних ефектів. Еквівалентна доза буметаніду становить 1 мг, торасеміду – від 15 мг до 20 мг перорально або внутрішньовенно.

Ефективна сечогінна доза при внутрішньовенному введенні фуросеміду повинна подвоюватися при пероральному застосуванні, оскільки його біодоступність складає лише близько 50 %, до того ж, існує значна варіабельність ступеня біодоступності цього препарату при пероральному прийомі. Тому дозу слід регулювати залежно від сечогінної відповіді; оцінку біодоступності використовують лише як керівництво для початкової терапії. Найефективніша діуретична доза у пацієнтів з набряками при цирозі печінки, серцевій недостатності, нефротичному синдромі або нирковій недостатності відрізняється: при цирозі з відносно нормальною ШКФ – 40 мг фуросеміду, 1 мг буметаніду або 10–20 мг торасеміду; при серцевій недостатності з відносно нормальною ШКФ: 40–80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду; при нефротичному синдромі з відносно нормальною ШКФ – 120 мг фуросеміду, 3 мг буметаніду або 50 мг торасеміду; при ХХН збільшення дози залежить від ступеня зниження ШКФ: при ХХН 3 стадії – 80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду, при ХХН 4–5 стадій – 200 мг фуросеміду, 8–10 мг буметаніду або 50–100 мг торасеміду; при олігоанурії у хворих з гострим ураженням нирок ці дози можуть бути підвищені до 500 мг фуросеміду внутрішньовенно (ввести протягом 30–60 хв). На сьогодні не доведено переваг торасеміду SR над торасемідом IR.

Петльові діуретики, як сульфанілами, рідко можуть бути причетними до виникнення гострого тубулярного запалення, яке розглядається як алергічна реакція та може бути пов'язане з перехресною гіперчутливістю. Уромодулін сироватки крові на сьогодні вважають одним із багатьох маркерів ХХН, його корекція в майбутньому може розглядатися як один із напрямків ренопротекції.

## Список використаної літератури

- Ellison D. H. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again / D. H. Ellison // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – № 23. – P. 623–643.
- Brater D. C. Use of diuretics in patients with renal disease / D. C. Brater, J. R. Voelker // *Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension (Contemporary Issues in Nephrology)*. Bennett W. M., McCarron D. A. Eds. – New York: Churchill Livingstone, 1987. – Vol. 17.
- Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy / D. W. Rudy, J. R. Voelker, P. K. Greene [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1991. – № 115 (5). – P. 360–366.
- Brater D. C. Response to furosemide in chronic renal insufficiency: rationale for limited doses / D. C. Brater, S. A. Anderson, D. Brown-Cartwright // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1986. – № 40 (2). – P. 134–139.
- Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency / J. R. Voelker, D. Cartwright-Brown, S. Anderson [et al.] // *Kidney Int.* – 1987. – № 32. – P. 572–578.
- Bumetanide and furosemide in heart failure / D. C. Brater, B. Day, A. Burdette, S. Anderson // *Kidney Int.* – 1984. – № 26. – P. 183–189.
- Furosemide absorption in patients with cirrhosis / M. J. Fredrick, D. C. Pound, S. D. Hall, D. C. Brater // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1991. – № 49. – P. 241–247.
- Brater D. C. Diuretic therapy / D. C. Brater // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 387–395.
- Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure / D. L. Vargo, W. G. Kramer, P. K. Black [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – № 57. – P. 601–609.
- Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure / M. D. Murray, M. M. Deer, J. A. Ferguson [et al.] // *Am. J. Med.* – 2001. – № 111 (7). – P. 513–520.
- Torsemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life / K. Müller, G. Gamba, F. Jaquet, B. Hess // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2003. – № 5 (6). – P. 793–801.
- Wargo K. A. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? / K. A. Wargo, W. M. Banta // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – № 43. – P. 1836–1847.
- Young M. Torsemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure / M. Young, G. L. Plosker // *Pharmacoeconomics.* – 2001. – № 19 (6). – P. 679–703.
- Cosin J. TORIC investigators. Torsemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosin, J. Diez // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2002. – № 4 (4). – P. 507–513.
- Арупонов Г. П. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) / Г. П. Арупонов, Л. Г. Оганезова, Д. О. Драгунов // *ЖСН.* – 2012. – № 4 (72). – P. 222–227.
- Арупонов Г. П. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия / Г. П. Арупонов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // *Клиническая нефрология.* – 2013. – № 5. – С. 1–8.
- Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats / M. I. Roson, S. Cavallero [et al.] // *Kidney International.* – 2006. – № 70. – P. 1439–1447.
- Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics / B. L. Strom, R. Schinnar, A. J. Apter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 349. – P. 1628–1635.
- Effects of Prolonged Release Torsemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded End Point, Active Controlled Study / The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics. – 2011. Sept. – Vol. 33, Iss. 9. – P. 1204–1213.e3.
- Hoyer J. R. Tamm-Horsfall glycoprotein: ultrastructural immunoperoxidase localization in rat kidney / J. R. Hoyer, S. P. Sisson, R. L. Vernier // *Lab. Invest.* – 1979. – № 41. – P. 168–173.
- Serafini-Cessi F. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance / F. Serafini-Cessi, N. Malagolini, D. Cavallone // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2003. – № 42. – P. 658–676.
- Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner / K. Mutig, T. Kahl, T. Saritas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – № 286. – P. 30200–30210.
- Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function / A. Renigunta, V. Renigunta, T. Saritas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – № 286. – P. 2224–2235.
- Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families / C. Stavrou, M. Koptides, C. Tombazos [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – № 62. – P. 1385–1394.
- Bleyer J. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! / J. Bleyer, S. Knoch // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – № 11 (1) – P. 6–8. DOI: 10.2215/CJN.12201115 PMID: PMC4702239
- Kontsentratsiya seromoduulinu z korelyuyuchym klitkovym fil'tratsiyeyu u khvorykh z khronichnym zakhvoryuvannyam / Danuta Fedak, Marek Kuźniewski, Andrzej Fugiel [et al.] // *Pol'ska arkhiv vnutrishn'oyi medytsyny.* – 2016. – № 126 (12).
- The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function / Andreas Leiberer; Axel Muendlein; Christoph H. Saely [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2018. – № 36 (1). – P. 110–118.

## Резюме

### Петлевые диуретики в лечении отеочного синдрома

И. А. Дударь

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, Украина /

На сегодня для лечения отеочного синдрома, возникающего при различных заболеваниях, широко применяют петлевые диуретики. В статье проведено сравнение наиболее распространенных петлевых диуретиков – фуросемида, буметанида и торасемида, освещены особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, клинической эффективности при почечной и сердечной недостаточности, а также при циррозе печени. Показано, что эффекты петлевых диуретиков дозозависимы и дозу следует регулировать в зависимости от мочеочного ответа.

**Ключевые слова:** отеочный синдром, петлевые диуретики, фуросемид, буметанид, торасемид, мочеочный ответ

Статья найдшла: 30.07.2018

## Summary

### Loop diuretics in the treatment of edema syndrome

I. O. Dudar

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Today, loop diuretics are widely used to treat edema syndrome that occurs in various diseases. The article compares the most common loop diuretics – furosemide, bumetanide and torasemide, features of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficiency in renal, heart failure and cirrhosis of the liver. It is shown that the effects of loop diuretics are dose-dependent and the dose should be adjusted depending on the diuretic response.

**Key words:** edema syndrome, loop diuretics, furosemide, bumetanide, torasemide, diuretic response

Received: 30.07.2018

УДК 616.12 - 616.153.922

Я. В. КОРОСТ

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

## Лікування гіперхолестеринемії – чи є альтернатива традиційній терапії?

### Резюме

Атеросклеротичне ураження судин призводить до розвитку та прогресування таких хвороб як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гостре порушення мозкового кровообігу тощо. Для лікування атеросклерозу та його клінічних проявів використовують традиційні медикаментозні методи лікування (застосування статинів) та інші лікувальні препарати, які впливають на різні ланки патогенезу атеросклеротичного процесу. Здатність знижувати рівень холестерину мають такі речовини рослинного походження як фітостерини, полікосанол. Ці речовини, а також амінокислота метіонін, входять до складу препарату Холестол. Холестол показаний як доповнення до гіполіпідемічної терапії, а також як стартова терапія гіперхолестеринемії.

**Ключові слова:** гіперхолестеринемія, фітостерини, полікосанол, метіонін

Уже понад 50 років вчені володіють інформацією щодо взаємозв'язку між ліпідним складом крові та розвитком атеросклерозу. Атеросклеротичне ураження судин призводить до розвитку та прогресування таких хвороб як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гостре порушення мозкового кровообігу тощо. Саме тому щороку проводяться дослідження, метою яких є розробка нових та удосконалення вже відомих методів зниження рівня ліпідів крові.

Дослідження крові для визначення рівня загального холестерину та його фракцій входить до переліку обов'язкових обстежень пацієнтів з групи ризику розвитку серцево-судинних захворювань на первинному рівні медичної допомоги. Лікарі вдало користуються шкалою визначення загального серцево-судинного ризику SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – Систематична оцінка коронарного ризику), яка була запропонована Європейським товариством кардіологів, як наслідок проведених проспективних досліджень у 12 країнах Європи. Згідно з цією шкалою, загальний ризик визначається за імовірністю досягнення кінцевої точки – смерті від серцево-судинних захворювань, протягом найближчих 10 років. Особливістю цієї шкали є те, що за її допомогою оцінюють ризик розвитку не лише ішемічної хвороби серця, а й інших захворювань, патогенетично пов'язаних з атеросклерозом. Згідно зі шкалою SCORE враховують п'ять факторів ризику: модифіковані та немодифіковані. До перших належать підвищений систолічний артеріальний тиск, куріння та рівень холестерину в крові. Немодифіковані, тобто ті, на які не можна вплинути, це вік (від 40 до 65 років) і стать.

У лікаря є можливість знизити ризик виникнення або прогресування серцево-судинних захворювань, впливаючи на один із модифікованих факторів.

Фактори ризику розвитку атеросклерозу, зокрема захворювання судин, що супроводжуються ущільненням їх стінки та зву-

женням просвіту, також поділяють на дві групи: кориговані та некориговані (необоротні).

До коригованих факторів належать:

- артеріальна гіпертензія;
- куріння;
- надмірна маса тіла, ожиріння;
- низька фізична активність;
- цукровий діабет;
- підвищений рівень загального холестерину;
- підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ);
- знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

До некоригованих факторів належать:

- вік;
- стать;
- обтяжена спадковість.

На сьогоднішній день, завдяки постійному навчанню лікарів та доступності для пацієнтів інформації стосовно доцільності контролю за рівнем ліпідів у крові, вдається досягти зменшення смертності внаслідок серцево-судинних подій.

Боротьба з гіперліпідемією є заходом первинної профілактики, яка доцільна у всіх пацієнтів, що входять до групи ризику. З прогностичної точки зору важливим є підвищення рівнів загального холестерину та тригліцеридів і зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові. Характерно, що кожен з цих варіантів порушень ліпідного складу крові має здатність посилювати дію іншого, тобто у разі поєднання гіперхолестеринемії із зниженням ЛПВЩ або з гіпертригліцеридемією ризик розвитку атеросклеротичного ураження збільшується в декілька разів. Тому, щоб скоригувати рівень ліпідів, необхідно впливати на всі його показники, досягаючи цільових рівнів.



# ХОЛЕСТОЛ

Фітостерини – L-метіонін – Полікосанол

- ✓ Нормалізує рівень холестерину<sup>1,2</sup>
- ✓ Знижує рівень тригліцеридів<sup>3</sup>
- ✓ Відновлює печінку<sup>4</sup>
- ✓ Покращує мікроциркуляцію<sup>5</sup>
- ✓ Нормалізує білковий і жировий обмін

## Турбується про судини Береже печінку



**Ваше Здоров'я - наше Натхнення!**

## РЕЛАКСЕН НІЧ

60 капсул у флаконі

Хміль (квітка).....	200 мг
Валеріани (корінь).....	400 мг
Пасифлора (квітка).....	400 мг
Липа (квітка).....	10 мг
Меліса (листя й квіти).....	10 мг

Застосовують при:

- ✓ нервовості, викликаній стресом, перетомою;
- ✓ виснаженні нервової системи;
- ✓ утрудненому засинанні.

Дорослі: приймати по 1-2 капсули перед сном, або за потребою.



## ДІГЕСТ 365

30 капсул у флаконі

Амілаза.....	1200 МО
Протеаза.....	300 МО
Лактаза.....	200 МО
Ліпаза.....	50 МО
Целюлаза.....	10 МО

Застосовують при:

- ✓ функціональній диспепсії;
- ✓ переїданні;
- ✓ вживанні алкоголю;
- ✓ зміні харчування, у подорожі.

Дорослі й старші діти: застосовують по 1-2 капсули перед кожним прийманням їжі, усього до 6 капсул на добу.

Дітям 3-12 років, застосовувати до 4 капсул на добу.



## ПРОБІОКС

30 капсул у флаконі

Lactobacillus rhamnosus.....	3,0 x 10 <sup>9</sup> КУО
Lactobacillus paracasei .....	2,7 x 10 <sup>9</sup> КУО
Lactobacillus acidophilus.....	0,3 x 10 <sup>9</sup> КУО
Lactobacillus bulgaricus.....	10 x 10 <sup>6</sup> КУО
Streptococcus thermophiles.....	6,0 x 10 <sup>6</sup> КУО

Всього не менше 6,0 x 10<sup>9</sup> КУО до закінчення терміну придатності

Застосовується при:

- ✓ інфекційній діареї;
- ✓ антибіотикоасоційованій діареї;
- ✓ зниженні імунітету.

Дітям від 1 до 6 років приймати 1 капсулу 1 раз на добу.

Дітям від 6 до 12 років приймати 1-2 капсули 1 раз на добу.

Дорослим і дітям від 12 років приймати 1-3 капсули 1 раз на добу.



## КОМБІФОЛ

60 пігулок у флаконі

Вітамін В <sub>6</sub> .....	100 мг
Вітамін В <sub>12</sub> .....	500 мкг
Вітамін В <sub>9</sub> (фолієва кислота).....	800 мкг

Застосовують при:

- ✓ підвищеному рівні гомоцистеїну;
- ✓ нейропатіях (радикуліти, неврити, невралгії);
- ✓ дефіциті вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> (фолієвої кислоти), В<sub>12</sub>.

Дорослі й діти з 12 років приймають по 1 пігулці 1 раз на добу.



Для лікування атеросклерозу та його клінічних проявів (ішемічної хвороби серця, гострих або хронічних порушень мозкового кровообігу, артеріальної гіпертензії, аневризми аорти, облітеруючих захворювань нижніх кінцівок тощо) використовують традиційні медикаментозні методи лікування (застосування статинів) та інші лікувальні препарати, які впливають на різні ланки патогенезу атеросклеротичного процесу. До лікарських засобів, які традиційно застосовують для лікування атеросклерозу, належать статини, нікотинова кислота, фібрати, секвестранти жовчних кислот. Їх використання має деякі обмеження, оскільки тривала холестеринознижувальна терапія може провокувати виникнення деяких побічних ефектів, а також має перелік протипоказань до застосування. На жаль, у кожного лікаря, який призначає препарати для нормалізації рівня ліпідів у крові, трапляються випадки, коли інтенсивність проявів побічних ефектів значно переважає лікувальний ефект. Інколи негативні наслідки прийому препаратів групи статинів виникають вже на перших тижнях лікування, змушуючи достроково його припинити.

До найчастіших побічних ефектів, які виникають при використанні традиційної гіпохолестеринемічної терапії, належать:

- біль у животі;
- нудота / блювання;
- діарея / метеоризм;
- підвищення рівня гомоцистеїну;
- фотосенсибілізація та інші види алергічних реакцій;
- міопатії;
- підвищення рівня глюкози в крові натще;
- неврологічні порушення (головний біль, судоми, нервозність, порушення сну);
- тромбоемболії;
- анемія / тромбоцитопенія тощо.

Відомо, що майже 5% пацієнтів мають ризик виникнення такого важкого ускладнення статинотерапії як міопатія, яка проявляється болем (слабкістю) та дискомфортом у м'язах при рухах або при пальпації.

Ці небажані ефекти лікування статинами, які значно обмежують їх використання, змушують лікаря шукати альтернативний варіант, який відповідав би вимогам якості та ефективності. Необхідно пам'ятати про протипоказання до лікування статинами, до яких належать порушення функції печінки (гострі або хронічні форми захворювань), підвищення рівня трансаміназ більше, ніж в 3 рази, захворювання жовчного міхура (холестази), хронічний панкреатит, вік до 18 років, вагітність і годування груддю тощо. У хворих, які мають декілька захворювань та приймають препарати інших груп, використання статинів необхідно обмежити, оскільки можуть виникнути небажані прояви взаємодії ліків. Особливо це стосується пацієнтів похилого віку, адже вони зазвичай, окрім ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби, мають низку супутніх захворювань (цукровий діабет, неврологічні захворювання тощо).

## Полікосанол – рослинний засіб для зниження холестерину

На сьогодні відомі речовини, які мають дію, подібну до дії статинів, однак не спричиняють побічних ефектів та мають рослинне

походження. Їх застосування може бути доцільним, коли гіперхолестеринемія потребує негайного втручання, а традиційні лікарські засоби протипоказані.

Однією з таких речовин є полікосанол – суміш первинних аліфатичних спиртів, які виділені з воскової маси цукрової тростини. Основним компонентом цієї маси є октакосанол. Полікосанол, за даними досліджень, показаний для лікування гіперхолестеринемій II типу за класифікацією Фредріксона, а саме:

- Підтип IIa – дисліпідемія, що характеризується підвищенням рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ;
- Підтип IIb – комбінована дисліпідемія за рахунок підвищення загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ та тригліцеридів.

Особливості фармакологічної дії полікосанолу наступні:

1. Забезпечує тривале та відчутне дозозалежне зниження рівнів загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, а також підвищення рівня холестерину ЛПВЩ.
2. Знижує рівень тригліцеридів, незалежно від дози застосування.
3. Зменшує рівень холестерину не лише в сироватці крові, а й у тканинах організму: печінці, серці та жировій тканині.
4. Знижує агрегацію тромбоцитів шляхом впливу на синтез простагландину, не погіршуючи при цьому показників коагуляції.
5. Запобігає виникненню атеросклеротичних змін та тромбозу в судинах.
6. Запобігає потовщенню інтими судин та проліферації міоцитів.
7. Має антиоксидантну дію, що проявляється в запобіганні окисненню ЛПНЩ.

Зниження рівнів загального холестерину та його фракцій відбувається шляхом пригнічення синтезу холестерину в момент між утворенням в печінці ацетату та мевалонової кислоти; остання є проміжним продуктом при утворенні холестерину. Важливо, що полікосанол не має безпосереднього впливу на пригнічення ГМГ-КоА редуктази, на відміну від статинів. Також він здатен до стимуляції розпаду холестерину ЛПНЩ у гепатоцитах шляхом активації ліпази.

Полікосанол – це безпечний та ефективний засіб, який може бути використаний з метою зниження одного з найвагоміших факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця – гіперхолестеринемії. З цієї метою полікосанол використовують у дозі 5 – 20 мг/добу, якої достатньо для стійкого гіпохолестеринемічного ефекту.

## Полікосанол з погляду доказової медицини

При лікуванні гіперліпідемій необхідно оцінювати ризик можливих побічних ефектів та ефективність лікарських засобів, які здатні знижувати рівень холестерину. Також варто зважати на доведену ефективність препарату, його участь у клінічних дослідженнях. Вплив полікосанолу на зниження рівня ліпідів крові було вивчено в понад 60 дослідженнях, проведених у різних країнах. Існує дослідження щодо залежності ефекту в зниженні холестерину від дози полікосанолу, в якому було підтверджено його значну ефективність в дозі від 5 до 20 мг/добу в зниженні рівнів холес-

терину ЛПНЩ, загального холестерину, відношення холестерину ЛПНЩ до холестерину ЛПВЩ. Ефект полікосанолу проявляється впродовж перших 6–8 тижнів після початку застосування препарату. У випадку щоденного прийому полікосанолу в дозі 10 мг рівень холестерину ЛПНЩ знижується на 20–25 % впродовж перших 6 місяців лікування. Якщо ж доза полікосанолу становить 20 мг на добу, то рівень холестерину ЛПНЩ знижується на 25–30 %, а рівень холестерину ЛПВЩ підвищується на 15–25 % через 2 місяці після початку лікування [3]. Тобто полікосанол має дозозалежну ефективність у зниженні рівня холестерину та його «шкідливих» фракцій. Також відомо, що ця речовина зберігає однаково виражений гіпохолестеринемічний ефект при тривалому прийомі в дозі 10 мг; окрім цього, прийом полікосанолу впродовж навіть 2–3 років не призводить до виникнення побічних явищ або зниження клінічного ефекту.

Полікосанол також проходив дослідження у порівнянні зі статинами, метою якого було оцінити лікувальний ефект обох груп препаратів [4, 5]. При застосуванні 10 мг полікосанолу у хворих на цукровий діабет II типу у порівнянні з використанням аторвастатину в дозі 10 мг, було виявлено, що обидва препарати зменшували рівні холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів [4]. Однак полікосанол показав додаткові переваги з точки зору пригнічення агрегації тромбоцитів, а також не мав негативного впливу на печінку. Також полікосанол порівнювали з ловастатином у дослідженні, в якому обидва засоби застосовувалися впродовж 8 тижнів у дозі 10 мг та 20 мг на добу відповідно. Внаслідок прийому кожного з лікарських засобів відбулося зниження рівня холестерину ЛПНЩ, при цьому на фоні прийому полікосанолу рівень холестерину ЛПВЩ підвищився більше, ніж на 17 %, порівняно з початковими показниками, на відміну від хворих, які приймали ловастатин. Також полікосанол не спричинив підвищення рівня трансаміназ та креатинфосфокінази в сироватці крові. У схожому дослідженні застосування полікосанолу в порівнянні з правастатином в однакових дозах (10 мг/добу) також було виявлено, що в групі полікосанолу відбулася більш значна зміна відсоткового співвідношення рівня холестерину ЛПНЩ до ЛПВЩ, за рахунок підвищення рівня ЛПВЩ. Побічні ефекти при цьому відмічали у пацієнтів, які приймали правастатин, зокрема, підвищилися рівні аланін- та аспартатамінотрансферази.

Таким чином, ефективність полікосанолу та статинів є однаковою, також вони мають високий профіль безпеки, навіть при тривалому прийомі. Безпечність полікосанолу також вивчали в клінічних дослідженнях. Зокрема, частота припинення застосування полікосанолу внаслідок виникнення його побічних ефектів була такою ж, або нижчою, ніж у хворих, які приймали плацебо. Лише 0,2 % пацієнтів, які приймали полікосанол, припинили лікування цим препаратом до закінчення дослідження, порівняно з 0,6 % пацієнтів, які приймали плацебо. При порівняльних дослідженнях полікосанолу з іншими препаратами, що знижують рівень ліпідів, було виявлено, що припинення прийому полікосанолу через виникнення побічних ефектів реєструвалося у 0,9 % пацієнтів, порівняно з 4,4 % пацієнтів інших груп (тих, які приймали статини або фібрати тощо). В одному з наймасштабніших досліджень переносимості полікосанолу, в якому взяли участь 27 879 пацієнтів, були отримані такі результати: при прийомі полікосанолу

впродовж місяця лише 86 пацієнтів відмітили появу небажаних побічних реакцій (0,31 %) і тільки 22 пацієнти відмовилися від прийому препарату через виникнення імовірних побічних ефектів (0,08 %). Отже, полікосанол є безпечним з погляду виникнення побічних ефектів, при цьому він має доведений виражений гіпохолестеринемічний ефект [9].

## Роль фітостеринів з погляду зниження рівня ліпідів

Окрім полікосанолу, здатність знижувати рівень холестерину мають також такі речовини рослинного походження, як фітостерини. Фітостерини є групою речовин, які містяться в рослинах та мають структуру, близьку до хімічної будови гормонів. Вони мають численні біологічні властивості, зокрема імуномодульовальну, антиоксидантну дію, органопротекторний вплив тощо. Організм людини отримує фітостерини лише з їжею або за допомогою лікарських засобів. Зниження холестерину за допомогою фітостеринів було вивчено в клінічних дослідженнях, які показали їх позитивний вплив на зменшення холестерину ЛПНЩ. Фітостерини здатні конкурентно зв'язуватися з жовчаними кислотами в кишечнику, що запобігає всмоктуванню холестерину. Окрім того, ці речовини активізують деякі ліпази та прискорюють розщеплення й виведення холестерину в печінці. Завдяки подібності своєї структури із холестерином, фітостерини зв'язуються з ЛПНЩ, запобігаючи утворенню більш атерогенної сполуки. Фітостерини, при регулярному потрапленні в організм, здатні знижувати рівень холестерину ЛПНЩ та загального холестерину в середньому на 10–15 %.

## Холестол – ефективний засіб для контролю над рівнем ліпідів

У разі лабораторно підтвердженого порушення ліпідного складу крові, для запобігання розвитку або прогресуванню серцево-судинних захворювань, необхідно призначити ліпідознижувальну терапію. При застосуванні традиційної терапії можливе виникнення побічних ефектів; також реєструється достатньо низький комплаєнс при призначенні статинів, фібратів та інших лікарських засобів. Тому в арсеналі лікаря повинен бути альтернативний лікарський засіб, який здатен ефективно нормалізувати рівень ліпідів та має високий профіль безпеки. На сьогодні з цією метою використовують Холестол – препарат із натуральних продуктів, які використані в максимально збалансованому дозуванні. Таблетка Холестолу не містить барвників, алергенів та інших шкідливих домішок (наприклад, діоксиду титану). Основними компонентами Холестолу є фітостерини (80 % бета-ситостеролу, кампестеролу й стигмастеролу) – 400 мг, L-метіонін – 40 мг та полікосанол (віск цукрового очерету) – 5 мг. Кожен з компонентів Холестолу пройшов клінічні дослідження, має доведену терапевтичну ефективність. Полікосанол та фітостерини, які входять до складу препарату, знижують рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, окрім цього, вони підвищують концентрацію холестерину ЛПВЩ. Важливою для нормалізації ліпідного складу крові речовиною є ще один компонент Холестолу – незамінна амінокислота метіонін, яка бере участь у відновленні клітинних

мембран, сповільненні старіння шкіри за рахунок впливу на синтез колагену, утворенні хрящової тканини, виведенні важких металів, має дезінтоксикаційну, антиоксидантну дію, імуномодулювальний ефект та інші. Добова потреба метіоніну для організму людини становить 2–4 г, при підвищених фізичних навантаженнях ця потреба збільшується, а також залежить від способу життя людини. Якщо в організмі людини є дефіцит метіоніну, це може проявлятися появою набряків, слабкістю в м'язах, порушеннями функції печінки, захворюваннями серцево-судинної (атеросклероз) системи та шлунково-кишкового тракту. При прийомі однієї таблетки холестолу відчутно змінюється ліпідний склад крові (зупиняється процес атерогенезу), а також стимулюється імунна відповідь організму, нормалізується робота серцево-судинної, нервової системи, шлунково-кишкового тракту тощо. При цьому, навіть за умов тривалого прийому, ризик виникнення побічних ефектів залишається дуже низьким.

## Висновки

З метою зниження ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій, а також для запобігання захворюваності на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу, порушення мозкового кровообігу, рекомендований контроль за рівнем холестерину та його фракцій, а також вчасне реагування на порушення ліпідного обміну. При наявності протипоказань або непереносимості традиційних лікарських засобів для зниження холестерину рекомендується використовувати препарат рослинного походження Холестол. Його основні компоненти (фітостерини, полікосанол та метіонін) мають наступні клінічні ефекти:

- Знижують рівень тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ;
- Підвищують рівень ХС ЛПВЩ;
- Підтримують постійний нормальний рівень холестерину;
- Підтримують функції печінки при її ураженнях (цирозі, токсичному гепатиті тощо);
- Покращують реологічні властивості крові;

## Резюме

### Лечение гиперхолестеринемии – есть ли альтернатива традиционной терапии?

Я. В. Корост

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Атеросклеротическое поражение сосудов приводит к развитию и прогрессированию таких болезней как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и других. Для лечения атеросклероза и его клинических проявлений используют традиционные медикаментозные методы лечения (применение статинов) и другие лекарственные препараты, которые влияют на различные звенья патогенеза атеросклеротического процесса. Способность снижать уровень холестерина имеют такие вещества растительного происхождения как фитостерин, поликосанол. Эти вещества, а также аминокислота метионин, входят в состав препарата Холестол. Холестол показан как дополнение к гиполипидемической терапии, а также в качестве стартовой терапии гиперхолестеринемии.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, фитостерин, поликосанол, метионин

Стаття надійшла: 30.08.2018

- Запобігають запальним процесам в ендотелії;
- Корегують метаболічні порушення.

Завдяки своїм терапевтичним ефектам Холестол показаний як доповнення до гіполіпідемічної терапії, за умов її неефективності внаслідок застосування статинів або фібрів, а також як стартова терапія гіперхолестеринемії. Холестол є засобом для первинної або вторинної профілактики атеросклерозу, гострих серцево-судинних подій (геморагічного інсульту, інфаркту міокарда), його прийом доцільний також при лікуванні ішемічної хвороби серця, порушень периферійного кровообігу, захворювань гепатобіліарної системи.

## Список використаної літератури

1. Kevin C. Maki. Lipid-altering effects of a dietary supplement tablet containing free plant sterols and stanols in men and women with primary hypercholesterolaemia: a randomized, placebo-controlled crossover trial / Kevin C. Maki, Andrea L. Lawless, Matthew S. Reeves // *Int. J. Food. Sci. Nutr.* – 2012. – No. 63 (4). – P. 476–482.
2. Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study / P. Casas Agustench, M. Serra [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012. – No. 107 (12). – P. 1766–1775.
3. Gouni-Berthold I. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent / I. Gouni-Berthold, H. K. Berthold // *Am. Heart. J.* – 2002. – No. 143. – P. 356–365.
4. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus / G. Castaño, L. Fernández, R. Mas [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2003. – No. 23 (10). – P. 639–650.
5. Therapeutic Effects of Policosanol and Atorvastatin against Global Brain Ischaemia-Reperfusion Injury in Gerbils / V. Molina, Y. Ravelo [et al.] // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2013. – No. 75 (6). – P. 635–641.
6. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts / R. Menendez, L. Fernandez, A. Del Rio [et al.] // *Biol. Res.* – 1994. – No. 27 – P. 199–203.
7. Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers / S. Valdes, M. L. Arzuazabala, D. Carbajal [et al.] // *Intern. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1996. – No. 16. – P. 67–72.
8. Rodriguez M. D. Evaluation of peri- and post-natal toxicity of Policosanol in rats / M. D. Rodriguez, H. Garcia // *Teratog Carcinog Mutagen.* – 1998. – No. 18 (1). – P. 1–7.
9. Janikula. M. Policosanol: A New Treatment for Cardiovascular Disease? / M. Janikula // *Alternative Medicine Review.* – Vol. 7, No. 3. – P. 203–217.
10. Sosnowska B. The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease / B. Sosnowska, P. Penson, M. Banach // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2017. – No. 7 (Suppl 1). – P. S21–S31.

## Summary

### Treatment for hypercholesterolaemia – is there an alternative to traditional therapy?

Ya. V. Korost

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Atherosclerotic vascular lesions lead to the development and progression of diseases such as arterial hypertension, ischemic heart disease, acute cerebrovascular accident and others. For the treatment of atherosclerosis and its clinical manifestations, traditional medical methods of treatment (use of statins) and other therapeutic agents that have an effect on various parts of the pathogenesis of the atherosclerotic process are used. The ability to lower cholesterol has the following substances of plant origin, such as phytosterols, policosanol. These substances, as well as the amino acid methionine, are part of the Cholestol. Cholestol is indicated as an adjunct to hypolipidemic therapy, as well as a start-up therapy for hypercholesterolaemia.

**Key words:** hypercholesterolaemia, phytosterols, policosanol, methionine

Received: 30.08.2018

УДК 616.12-009.7:616.839]-085.225.1/.2-085.214]-085

Т. М. БЕНЦА

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина/

## Рациональные подходы к диагностике и лечению нейроциркуляторной дистонии

### Резюме

В статье представлены данные о медико-социальной значимости проблемы нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Актуальность проблемы связана с существенным увеличением распространенности функциональных сердечно-сосудистых заболеваний, которые были зарегистрированы в последние годы. НЦД наиболее часто поражает молодых людей трудоспособного возраста, страдающих от системного нейrogenного дисбаланса в организме. Заболевание отрицательно влияет на качество жизни. Диагноз НЦД обычно устанавливается пациентам молодого и зрелого возраста, которые не имеют органической патологии и предъявляют различные соматические жалобы: на головокружение, головную боль, нарушение сна, сердцебиение, одышку и т. п. Представлены и проанализированы современные возможности лечения больных НЦД.

**Ключевые слова:** нейроциркуляторная дистония, диагностика, лечение

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) – полиэтиологическое функциональное заболевание сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежат расстройства нейроэндокринной регуляции с множественными и разнообразными клиническими симптомами, возникающими или усугубляющимися на фоне стрессовых воздействий, отличающееся доброкачественным течением и благоприятным прогнозом.

Еще в 1867 году британский врач W. Mclean назвал «раздраженным сердцем» комплекс характерных жалоб и преходящих расстройств, наблюдаемых им у некоторых больных. Первое же описание данного патологического состояния связано с именем врача армии северян Da Costa, который в 1871 году во время Гражданской войны в США обратил внимание на появление у солдат симптомокомплекса в виде боли в области сердца, вялости, слабости, названного затем в его честь синдромом Да Коста. В последующем этот синдром имел множество названий, что создало определенную путаницу в понимании сущности данной патологии: синдром усилия, раздраженное сердце, солдатское сердце, беспорядочная деятельность сердца, военная усталость, снарядный шок, нервное сердце, соматическая психогенная кардиоваскулярная (астеническая) реакция, вазомоторный невроз, вегетативная дисфункция, вегетативно-эндокринная кардиопатия. Группой американских военных врачей во главе с Б. Оппенгеймером в 1918 году был введен в практику термин «нейроциркуляторная астения» для обозначения состояния, идентичного астеническому неврозу (неврастении) с висцеральной симптоматикой, сфокусированной на сердце. В 1950 году Г. Ф. Ланг среди болезней нейрогуморального аппарата, регулирующего кровообращение, выделил сердечно-сосудистые расстройства неврогенной природы. Термин «нейроциркуляторная дистония» предложен Н. Н. Савицким в 1952 году. Кроме того, употребляется ряд тер-

минов, являющихся по существу, частным проявлением НЦД – это «тонзиллокардиальный синдром», «дисоварияльная (дисгормональная) кардиопатия», «гиперкинетический синдром». Зарубежные коллеги применяют или общий термин «необъяснимые с медицинской точки зрения симптомы», или, в зависимости от эмоциональных расстройств, – «генерализованное тревожное расстройство», «соматоформное расстройство», «паническое расстройство» и т. п. [19, 20]. Однако чаще в качестве диагноза звучат конкретные термины, обозначающие доминирующий симптом, например «некоронарные боли», «гипервентиляционный синдром», «синдром хронической усталости», «хронические головные боли напряжения» и т.п.

В МКБ-10, утвержденной ВОЗ, рубрика F45.3 включает группу заболеваний, протекающих с нарушением нервной регуляции системы кровообращения и обозначенных как «соматоформная вегетативная дисфункция». [17]. При этом выделяют два типа больных в зависимости от предъявляемых ими жалоб. К первому типу относят пациентов с жалобами общевегетативного характера, объективными признаками вегетативного раздражения в виде сердцебиения, повышенной потливости и покраснения кожи, тремора кистей рук, страхов, беспокойства относительно возникшего нарушения здоровья и не характерными для поражения конкретного органа или системы. Ко второму типу относятся пациенты с жалобами неспецифического, изменчивого характера на быстро проходящие боли во всех участках тела («болит все»), ощущение жара, повышенной усталости, вздутие живота, которые соотносятся с поражением какого-либо органа или системы. Именно к данной рубрике отнесены заболевания, обозначенные как кардиальный невроз, синдром Да Коста, гастроневроз, нейроциркуляторная астения, психогенные формы (аэрофагия, навязчивый кашель, дизурия, метеоризм, икота, глубокое частое дыхание, т. е. гипервентиляция, учащенное мочеиспускание).

ние), вазомоторный невроз, нарушения ритма сердца психогенного происхождения.

В алфавитном указателе болезней и травм МКБ-10 сказано, что «нейроциркуляторная дистония, астения» должны относиться к рубрике F45.3. Это дает врачам право на постановку диагноза НЦД при соответствующей клинической симптоматике.

**Эпидемиология.** Функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы широко распространены, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, в популяции их отмечают в 25–80 % наблюдений. В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний НЦД составляет 32–50 %. Заболевают чаще в молодом и зрелом возрасте (18–40 лет), преимущественно женщины. НЦД в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у подростков, юношей составляет 75 % [2].

**Этиология.** В развитии НЦД, как правило, играют роль несколько этиологических факторов одновременно и в большинстве случаев не удается выделить ведущий и второстепенный факторы.

**Факторы риска:**

- острые и хронические психоэмоциональные и социально-бытовые стрессовые ситуации;
- перенесенная острая и рецидивирующая носоглоточная инфекция;
- воздействие физических и химических факторов (гиперинсоляция, повышенная температура окружающей среды, ионизирующая радиация, вибрация и другие вредные производственные факторы);
- хроническая алкогольная и табачная интоксикация;
- гиподинамия;
- дисгормональные расстройства, наблюдающиеся в пубертатном и зрелом возрасте;
- умственное и физическое переутомление;
- черепно-мозговая травма.

Основное значение имеет длительное психоэмоциональное напряжение, вызванное значительными острыми и хроническими стрессовыми ситуациями вследствие затруднения социальной адаптации.

**Предрасполагающие к развитию НЦД факторы:**

- наследственно-конституциональные особенности организма, в частности функциональная недостаточность или чрезмерная реактивность структур головного мозга, регулирующих деятельность вегетативной нервной системы;
- психологические особенности личности;
- плохие социально-экономические условия;
- образ жизни и отдыха (неупорядоченный режим труда и отдыха, ненормированный рабочий день, недостаточный сон, частые ночные смены и дежурства и т. п.).

Важно подчеркнуть, что при уже существующей НЦД предрасполагающие факторы могут стать пусковыми в развитии обострения заболевания.

**Патогенез.** Функциональные расстройства реализуются в виде нарушений функции вегетативной нервной системы, которая оказывает регулирующее действие на систему кровообращения через симпатический и парасимпатический отделы. Под влиянием этиологических факторов происходит дезинтеграция нейро-

гормональной метаболической регуляции на уровне коры головного мозга, лимбической зоны и гипоталамуса, что приводит к дисрегуляции функции автономной нервной системы в целом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в частности, изменению нейроэндокринной реактивности, системы микроциркуляции и функции эндотелия. Установлена связь стресса с маркерами воспаления, включая активность молекул адгезии.

**Важнейшие звенья патогенеза,** ответственные за появление основных клинических симптомов НЦД:

- нарушение корково-гипоталамических и гипоталамо-висцеральных взаимоотношений;
- чрезмерная симпатoadреналовая стимуляция с клиническими эффектами гиперкатехоламинемии;
- повышенная реактивность периферических вегетативных образований, ответственных за функции внутренних органов;
- трофические, обменные и регуляторные нарушения функций внутренних органов, обусловленные их чрезмерной стимуляцией или изменением нейроэндокринной регуляции.

Больные с НЦД представляют группу риска, так как у них впоследствии часто развиваются органические заболевания сердечно-сосудистой системы – гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

**Классификация.** В Украине принята классификация НЦД, согласно которой выделяют следующие типы:

- кардиальный (включает кардиалгический и аритмический варианты);
- гипертензивный;
- гипотензивный;
- смешанный.

НЦД по кардиальному типу по МКБ-10 соответствует кардиальному неврозу. У этих больных вегетативные расстройства, проявляющиеся преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы, сопровождаются кардиалгией и нарушениями ритма сердца (чаще всего синусовой тахикардией и экстрасистолической аритмией). Гипертензивный и гипотензивный типы НЦД соответствуют нейроциркуляторной астении по МКБ-10. Эти состояния характеризуются изменениями АД в сторону повышения или снижения в результате стрессовых перегрузок, метеозависимости и т. д. Повышение АД кратковременное, не более 160/100 мм рт. ст., его нормализация происходит без медикаментозного или немедикаментозного вмешательства.

Смешанный тип НЦД характеризуется сочетанием кардиального невроза с существенными колебаниями сосудистого тонуса – гипотензией или транзиторной (преимущественно систолической) гипертензией.

**Клиника.** Несоответствие между выраженностью жалоб и скудностью изменений при объективном исследовании считается типичным для НЦД.

Выделяют наиболее характерные и часто встречающиеся клинические синдромы, к которым относятся:

- кардиалгический;
- гиперкинетический;
- расстройства сердечного ритма и автоматизма;
- изменения и выраженная лабильность АД;
- респираторный (синдром дыхательных расстройств);

- синдром вегетативных расстройств;
- вегетососудистые кризы;
- астеноневротический синдром.

**Кардиалгический синдром** наблюдается у 80–100 % больных НЦД. К возможным механизмам кардиалгии относят расстройства тонуса коронарных артерий сердца, гипервентиляцию, гиперкатехоламинемия, раздражение сердечных симпатических сплетений.

Характерные особенности *кардиалгического синдрома* при НЦД:

- разнообразный характер боли в области сердца – больные описывают их как ноющие, колющие, давящие, жгучие, саднящие, грызущие; иногда кардиалгии воспринимаются как ощущение инородного тела в грудной клетке, вызывающего сдавление, стеснение в груди;
- различная интенсивность боли в области сердца – от несильных, до мучительных, невыносимых, лишаящих сна и отдыха (по мнению больных, сон нарушен из-за ощущения постоянной интенсивной боли);
- разнообразная локализация – у большинства больных боль локализуется в области верхушки сердца, но нередко наблюдается прекардиальная, парастеральная локализация; некоторые больные ощущают боль под левой лопаткой, иногда ниже левой подключичной области, между лопаток; бывает загрудинная боль; может наблюдаться мигрирующий характер боли;
- продолжительность боли различна – от нескольких секунд до многих часов и даже дней; нередко больные характеризуют боль как постоянную; следует отметить, что чаще всего боль появляется постепенно, однако у некоторых больных она бывает внезапной, пароксизмальной;
- иррадиация боли различна, однако у большинства больных наблюдается иррадиация в левую руку, реже – в левую половину шеи;
- условия возникновения боли разнообразны, у большинства больных отмечается четкая связь возникновения кардиалгий с психоэмоциональными стрессовыми ситуациями, неблагоприятной психологической обстановкой на работе или в семье, умственным и физическим перенапряжением, иногда с приемом алкоголя, переменой погоды, с предменструальным периодом; нарушения сна также могут быть причиной появления кардиалгий;
- своеобразный ритмический рисунок боли – исчезновение или значительное уменьшение кардиалгий при отвлечении внимания больного (например, выполнение какого-либо неотложного дела, проведение приятного мероприятия, общение с приятными для пациента людьми) и возобновление боли в области сердца при возвращении больного в обычную, привычную повседневность, или когда больной остается наедине с самим собой и начинает вновь детально анализировать свои ощущения в области сердца;
- особый характер связи кардиалгии с физической нагрузкой – в отличие от стенокардии, боль в области сердца возникает не во время, а после физической нагрузки или длительной ходьбы. Физическая нагрузка у некоторых больных

может даже уменьшить интенсивность боли. Многие больные способны продолжать физическую нагрузку даже при наличии боли в области сердца;

- эмоциональный статус больного во время кардиалгии – обычно боли при НЦД сопутствуют тревога, беспокойство, плохое настроение, депрессия, ощущение нехватки воздуха, многие больные испытывают чувство страха смерти;
- отсутствие купирующего эффекта нитроглицерина и значительное уменьшение или прекращение боли в области сердца после приема валидола, корвалола, валокордина, настойки валерианы и других седативных средств;
- изменчивость восприятия боли (остроты, интенсивности, локализации, распространенности), наблюдающаяся в течение дня.

Кардиалгия на фоне гипертонуса симпатической нервной системы сопровождается беспокойством, повышением уровня АД, тахикардией, ознобом, бледностью кожи, снижением температуры тела.

Кардиалгия на фоне активации парасимпатической нервной системы сопровождается брадикардией, снижением уровня АД, гиперемией кожи лица.

**Гиперкинетический синдром.** Для больных НЦД характерно существенное увеличение минутного объема сердца, преимущественно за счет ударного объема. Одновременно общее периферическое сопротивление значительно снижается.

Основные клинические проявления гиперкинетического синдрома – это жалобы на сердцебиение, которое не всегда сопровождается увеличением ЧСС при объективном исследовании. Больные часто отмечают также «толчки» в области сердца, пульсацию сосудов шеи или головы, «замирание», «проваливание», «остановку» сердца. ЧСС колеблется от 80 до 130 в 1 мин. Пульс учащается при волнении, изменении положения тела, гипервентиляции, в положении стоя. Ощущения «замирания» и «остановки» сердца часто связаны с желудочковой экстрасистолой. Особенностью этих экстрасистол является то, что они появляются в покое, чаще к концу рабочего дня, после физической нагрузки (а не на высоте нагрузки, как при стенокардии), при эмоциональных стрессах. Физическая нагрузка приводит к уменьшению частоты экстрасистол либо к полному их исчезновению.

При осмотре границы сердца, как правило, не изменены, а тоны звучные. Иногда выслушивается систолический шум над верхушкой или в области основания сердца. Признаки застойной сердечной недостаточности не выявляются.

**Синдром изменений и лабильности АД.** К признакам НЦД относятся повышение АД и его чрезвычайная лабильность. Повышение АД может быть спонтанным или чаще в виде неадекватной реакции на эмоциональное напряжение, физическую нагрузку, гипервентиляцию и переход из горизонтального положения в вертикальное. В большинстве случаев АД повышается до уровня, соответствующего пограничной артериальной гипертензии, однако у некоторых больных кратковременные подъемы АД достигают и более высоких величин. При пробе с задержкой дыхания АД повышается на 20–25 мм рт. ст. и больше. При наличии этих симптомов диагностируют НЦД по гипертоническому типу.

У ряда больных наблюдается склонность к пониженному АД, что принято обозначать как НЦД по гипотоническому типу. Особенностью такого состояния являются нормальные цифры АД в покое и снижение их при нагрузке. В развитии этих нарушений при НЦД большая роль принадлежит снижению тонуса периферических вен, что приводит к депонированию в них крови и уменьшению возврата венозной крови к сердцу. Этим можно объяснить обморочные состояния у таких больных при физическом напряжении, изменении положения тела, болевых раздражениях, волнении.

**Синдром дыхательных нарушений** наблюдается часто – более чем в 85 % случаев. Больные оценивают свои ощущения как одышку, но при детальном расспросе оказывается, что это скорее ощущение неудовлетворенности дыханием, которое возникает как при физической нагрузке, так и в покое. Часто они отмечают чувство кислородной недостаточности, нехватку воздуха, удушье, невозможность сделать глубокий вдох, тягостное ощущение в области трахеи или верхней части грудины. При осмотре определяется частое поверхностное дыхание, которое в покое, во время рассказа о своем заболевании, прерывается глубокими вздохами. Иногда на фоне нарушенного дыхания развивается обморок.

В основе такого расстройства дыхания лежит гиперadreналиемия. При этом учащение дыхания может быстро приводить к нарушению контроля за ним со стороны мозга, в результате чего дыхание становится плохо управляемым, а увеличение содержания остаточного воздуха в легких приводит к неэффективности легочной вентиляции.

Могут наблюдаться **нарушения функционирования гастроинтестинальной системы**: диспептические или дискинетические нарушения без признаков органической патологии. Больные жалуются на тошноту, сухость во рту, диспепсию, понос или запор, урчание или боль в животе, метеоризм, нарушение аппетита.

Для больных с НЦД характерны **вегетативные расстройства**, которые проявляются жалобами на повышенную потливость, ощущение озноба. В ряде случаев выявляются длительные (более 2–3 недель) периоды субфебрильной температуры, причем характерна монотонная температурная кривая, без существенных колебаний температуры тела в утренние и вечерние часы. При этом изменений со стороны клинического анализа крови не наблюдается, биохимические исследования не выявляют признаков воспаления. Отсутствуют инфекционные заболевания или хронические очаги инфекции. При объективном исследовании состояние больных оценивается как удовлетворительное, хотя иногда наблюдается повышение температуры тела до фебрильной.

У большинства больных НЦД отмечается выраженная метеозависимость. Она чаще всего проявляется головной болью, постоянной или типа мигрени, которая провоцируется перепадами атмосферного давления. Могут отмечаться артралгия, миалгия, совпадающие по времени с обострением других вегетативных расстройств.

Нередко у больных появляются отеки лица и кистей рук по утрам и ног к вечеру, причиной которых являются расстройства

микроциркуляции, отек клеток. Развитие отеков может совпадать с психоэмоциональными стрессами, вегетативными кризами, предменструальным периодом. При клиническом обследовании обнаруживаются акроцианоз, похолодание конечностей, мраморность кожи, потливость ладоней, стоп и подмышечных ямок.

**Астенический синдром** проявляется слабостью, повышенной утомляемостью. Характерны фиксация внимания на собственных ощущениях, тревожность, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, кардиофобия, снижение физической работоспособности.

Депрессия при НЦД вторична. Ее следует отличать от маскированной (первичной), когда сама депрессия «маскируется» разнообразными соматоневрологическими нарушениями.

Частыми и наиболее клинически значимыми проявлениями НЦД являются вегетативные кризы (у 64 % больных), которые возникают обычно внезапно, чаще ночью, во время сна или при пробуждении.

*Для симпатoadrenalового криза (1 тип) характерны:*

- ощущение тревоги, безотчетного страха;
- сильная головная боль, ощущение пульсации в голове;
- неприятные ощущения или боль в области сердца;
- повышение АД;
- мириаза;
- сильное ощущение сердцебиения, тахикардия, перебои в работе сердца;
- бледность и сухость кожи;
- озноб с тремором, гипертермия.

Криз заканчивается внезапно, сопровождается полиурией, выделением мочи с низким удельным весом, общей слабостью.

*Для вагоинсулярного (парасимпатического) криза (2 тип) характерны:*

- слабость, головокружение, тошнота;
- артериальная гипотензия;
- ощущение замирания и перебоев в работе сердца, брадикардия;
- нарушение дыхания, ощущение нехватки воздуха;
- легкое головокружение, ощущение «проваливания»;
- влажность и гиперемия кожи, повышенная потливость;
- дисфункция пищеварительного тракта;
- выраженная послекризисовая астения.

*Смешанный криз (3 тип) сочетает симптомы симпатoadrenalового и вагоинсулярного кризов.*

По тяжести течения кризы подразделяют на:

- Легкий – с преимущественной моносимптоматикой, выраженными вегетативными нарушениями продолжительностью 10–15 мин;
- Средней тяжести – с полисимптоматикой, выраженными вегетативными нарушениями продолжительностью от 15–20 мин до 1 ч, с выраженной послекризисовой астенией в течение 24–36 ч;
- Тяжелый полисимптомный криз – с тяжелыми вегетативными расстройствами, гиперкинезами, судорогами продолжительностью более 1 ч, с послекризисовой астенией на протяжении нескольких дней.



## Диагностика

На ЭКГ у большинства пациентов патологических изменений не выявляют, иногда отмечаются неспецифические изменения зубца Р, нередко – расстройства функции автоматизма и возбудимости (синусовая тахикардия, миграция водителя ритма, политопная экстрасистолия), а также суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

Частота экстрасистолической аритмии у пациентов с НЦД колеблется от 3 до 30 %. Экстрасистолы часто возникают в покое, особенно ночью, а также под воздействием эмоциональных факторов.

У некоторых больных (от 2 до 50 %) на ЭКГ выявляют неспецифические изменения зубца Т:

- зубец Т асимметричный, неправильной формы, с отлогим нисходящим и более крутым восходящим коленом, нередко двугорбый, двухфазный;
- «гигантские» зубцы Т в правых грудных отведениях;
- при повторной регистрации ЭКГ возможна спонтанная разнонаправленная динамика зубцов Т;
- несоответствие отрицательного зубца Т и болевого синдрома;
- стабильность изменений зубца Т при многолетних наблюдениях;
- отрицательные зубцы Т не группируются в отведениях, указывающих на поражение известного коронарного бассейна;
- лабильность отрицательного зубца Т в зависимости от приема пищи, дыхания, положения тела, менструального цикла (часто становится отрицательным в предменструальный период), приема симпатолитиков.

При выявлении изменений зубца Т диагностическое значение имеют следующие **ЭКГ-пробы**:

**С гипервентиляцией:** форсированное дыхание в течение 35–45 с. Проба считается положительной при повышении ЧСС на 50–100 % и появлении отрицательных зубцов Т преимущественно в грудных отведениях (у 75 % больных НЦД);

**Ортостатическая:** запись ЭКГ производят в положении больного лежа, затем через 10 мин после перехода в вертикальное положение. Проба считается положительной при повышении ЧСС, инверсии положительных зубцов Т и углублении отрицательных зубцов Т в грудных отведениях (у 52 % больных НЦД);

**Калиевая:** пробу выполняют утром натощак, пациент принимает 6–8 г калия хлорида в 50 мл чая, запись ЭКГ производят повторно через 40 мин и 1,5 ч. Проба считается положительной при реверсии исходно отрицательных зубцов Т (у 74 % больных НЦД);

**Проба с блокаторами бета-адренорецепторов:** запись ЭКГ производят через 60 и 90 мин после приема 60–120 мг пропранолола. Проба считается положительной при реверсии отрицательных зубцов Т и увеличении вольтажа уплощенных зубцов Т (у 49 % больных НЦД);

**Проба с дозированной физической нагрузкой** при НЦД имеет следующие особенности: толерантность к физической нагрузке ниже, чем в норме; быстрое и неадекватное повышение ЧСС (более чем на 50 % от исходной на 1–2 минуте выполнения нагруз-

ки); восстановительный период сопровождается длительной (20–30 мин) остаточной тахикардией.

Состояние тонуса вегетативной нервной системы исследуют с помощью специальных анкет (опросников), заполняемых пациентом, а также схемы, заполняемой врачом, которые позволяют выявить объективные признаки вегетативной дисфункции.

Маркером вегетативной дисфункции является нарушение суточных ритмов деятельности сердечно-сосудистой системы, определяемое при изучении вариабельности ритма сердца при непрерывной регистрации ЭКГ (холтеровское мониторирование) и расчетом временных и частотных показателей.

Основой диагностики НЦД является исключение всех органических заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференцируют НЦД от целого ряда заболеваний:

- ИБС – типичные сжимающие за грудиной боли появляются во время физической нагрузки, купируются нитроглицерином, а при проведении ВЭМ-пробы или теста частой предсердной стимуляции отмечается типичная «ишемическая» депрессия сегмента ST.
- Миокардит – увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной функции миокарда, нарушения ритма и проводимости, неспецифические изменения зубца Т. Кроме того, для данного заболевания нехарактерны вегетативно-сосудистые кризы, а также полиморфизм симптомов.
- Ревматическую лихорадку и ревматические пороки исключают при отсутствии прямых признаков порока (выявляются с помощью аускультации и эхокардиографии). При НЦД отсутствуют острофазовые показатели, показатели нарушений иммунной реактивности, суставной синдром, признаки активной фазе ревматической лихорадки.
- Кардиомиопатии (без заметной кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности) исключают после проведения эхокардиографии.

**Лечение** следует начинать с формирования правильного образа жизни, нормализации режима труда и отдыха. Пациентам необходимы сбалансированное питание, нормальный сон, исключение употребления алкоголя и курения. При наличии вредных факторов и интоксикаций, связанных с профессиональным трудом, необходимо полное их исключение.

Комплексное лечение при НЦД должно включать психотерапевтическое воздействие, медикаментозное лечение, физиотерапию, лечебную физкультуру.

Основным немедикаментозным лечебным мероприятием является рациональная психотерапия и аутотренинг для уменьшения стресса, достижения психологического комфорта и облегчения возврата к нормальному психологическому функционированию пациента. Выраженным лечебным эффектом обладают различные релаксационные методики (диафрагмальное дыхание, мышечное расслабление), а также психологические тренинги с элементами рациональной психотерапии (построение визуальных образов, обучение навыкам решения проблем).

Положительный эффект при психоэмоциональном переутомлении оказывает повышение физической активности: регулярная

ходьба, дозированные физические тренировки в тренажерном зале, плавание. Респираторный синдром хорошо поддается лечению дыхательной гимнастикой.

При выявленном инфекционном факторе проводят лечение очагов хронической инфекции, а также общеукрепляющую терапию (поливитаминные, адаптогены растительного происхождения: настойка женьшеня, экстракт элеутерококка, настойка аралии, настойка заманихи).

При очевидных гормональных расстройствах у женщин им назначают половые гормоны.

Для медикаментозного лечения используют валидол, комбинированные лекарственные средства, в составе которых присутствует фенобарбитал, ментол, настойку корня валерианы, ландыша, боярышника, пустырника, красавки. Также эффективным для коррекции астеноневротического синдрома является использование препаратов с доказанным влиянием на энергетический потенциал клеток в пользу его восстановления. Например, Витанго на основе Розалина, который обладает двойным действием: нормализует уровень АТФ и убирает истощение, усталость; за счет нормализации уровня гормонов стресса корректирует вегетативный дисбаланс. Прием данного препарата по 2 таб. в день в течение 2 недель обеспечивает стабильный положительный клинический эффект.

Средствами выбора при терапии НЦД являются транквилизаторы, которые оказывают анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие, уменьшают невротическую симптоматику, обладают седативным действием.

Транквилизаторы (феназепам, диазепам, хлордиазепоксид) вызывают выраженный антифобический эффект, у больных исчезают эмоциональная напряженность, постоянная фиксация внимания на симптомах заболевания, ощущение тревоги, плохое настроение, раздражительность, нарушения сна.

При выраженной психической астенизации, повышенной утомляемости, слабости, умеренных вегетативных расстройствах хороший эффект дает диазепам в низких дозах или Витанго из группы природных адаптогенов. Витанго убирает астенизацию и вегетативный дисбаланс, действует уже после приема первой таблетки без риска развития зависимости или синдрома отмены.

При выраженной ипохондрии, стойком снижении настроения, кардиофобии со страхом смерти, вегетативных пароксизмах симпатoadреналового типа улучшить состояние удастся путем применения диазепама или феназепама в средних или относительно высоких дозах.

Поскольку НЦД является довольно длительно протекающим заболеванием с периодическими кризами, для коррекции психоэмоциональных нарушений у таких пациентов необходимо подобрать безопасный, но эффективный препарат с доказанным противотревожным и антидепрессивным действием, который подходит для длительного приема. Например, как новый анксиолитик – Лазея на основе Силексана, с доказанным противотревожным действием, эффект которого сопоставим с лоразепамом (синтетический бензодиазепиновый транквилизатор) и пароксетином (синтетический антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина). Лазея удобна в

приеме – достаточно 1 капсулы на ночь. И, что особенно важно для работающего пациента, – препарат не приводит к нежелательной седации днем.

Применение антидепрессантов должно быть дифференцированным. В случае тревожной, агитированной депрессии показан amitриптилин по 50–75 мг/сут, при астенических формах депрессии – имипрамин по 50–100 мг/сут. При выраженных ипохондрических явлениях назначают алимемазин (тримепразин) по 20–40 мг/сут, тиоридазина гидрохлорид по 30–50 мг/сут. Применяют также циталопрам, флуоксетин, пароксетин. Дозы антидепрессантов следует титровать, начиная с малых (1/2 таблетки на прием) и постепенно повышая до оптимальных. По мере уменьшения депрессии дозу антидепрессанта снижают.

В соответствии с данными утвержденного Унифицированного клинического протокола первичной медицинской помощи, раздел 4.2.1 (приказ МЗ Украины № 1003 от 25.12.2014 г.), при легкой или умеренной степени депрессии целесообразно воспользоваться природным антидепрессантом Нейроплантом, обогащенным гиперфоринном, без необходимости подбора дозы, риска возникновения синдрома отмены и набора массы тела (как в случае применения антидепрессантов), который подходит для длительной терапии. Лечение продолжается около 4–6 недель. Режим приема Нейропланта – по 1 таб. 3 раза в день.

Патогенетической терапии НЦД наиболее соответствует применение блокаторов бета-адренорецепторов, назначение которых входит в перечень обязательных медицинских услуг у больных с симпатoadреналовыми кризами и тахикардией (приказ МЗ Украины №436 от 03.07.2006 г.).

Показания для назначения блокаторов бета-адренорецепторов:

- тахикардия >90 уд/мин в покое и неадекватное повышение ЧСС до >120 уд/мин при перемещении в вертикальное положение, при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, приеме пищи;
- частые вегетососудистые пароксизмы;
- пароксизмальные болевые синдромы;
- склонность к повышению АД;
- экстрасистолия или пароксизмальные нарушения ритма (пароксизмы суправентрикулярной тахикардии);
- низкая толерантность к физической нагрузке в сочетании со склонностью к тахикардии и повышению АД.

Наиболее часто применяется пропранолол 40–120 мг/сут, дозу подбирают индивидуально, в зависимости от уровня АД, частоты пульса, индивидуальной переносимости. Можно использовать атенолол 25–50 мг/сут или метопролол 50–100 мг/сут. Курс лечения бета-адреноблокаторами длится от 2 недель до 5–6 месяцев, в среднем 1–2 месяца. После достижения терапевтического эффекта дозу снижают в 2–3 раза. В периоды значительного улучшения или нормализации состояния бета-адреноблокаторы можно отменить.

Астенический синдром может уменьшиться под воздействием блокаторов бета-адренорецепторов, кроме того, курсами назначают адаптогены, витамины группы В.

# ТВОЙ СПАСИТЕЛЬ ОТ РАЗРУШИТЕЛЬНОЙ СИЛЫ ТРЕВОГИ!



## Платье в стиле «Лазея»:

- Эффектно, как Лоразепам;<sup>2,4</sup>
- Вернет уверенность в себе;<sup>1,7</sup>
- Нет больше напряженного ожидания;<sup>1,3,6,8</sup>
- Без риска зависимости, синдрома отмены;<sup>9</sup>
- Без ненужной седации днем.<sup>2,4,6,10</sup>



1. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 2. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 3. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 4. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 5. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 6. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 7. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 8. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 9. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 10. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14.

# ДВЕ ТАБЛЕТКИ В ДЕНЬ – ТВОЙ ЗАРЯД НА ДЕНЬ!



## Платье в стиле «Витанго»:

- Убирает стресс и истощение;
- Действует с первой таблетки;
- Не вызывает привыкания;
- Без риска синдрома отмены;
- Может применяться длительно;
- Всегда под рукой для быстрого подъема сил.



1. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 2. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 3. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 4. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 5. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 6. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 7. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 8. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 9. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 10. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14.

# ВЫРВИСЬ ИЗ КОКОНА! ВЕРНИ КРАСКИ В СВОЮ ЖИЗНЬ!



## Платье в стиле «НЕЙРОПЛАНТ» эффективное как современные антидепрессанты:

- улучшает настроение<sup>1</sup>;
- возвращает интерес к жизни<sup>2</sup>;
- повышает работоспособность<sup>3</sup>;
- уменьшает психоэмоциональное напряжение<sup>4</sup>;
- улучшает интеллектуальные способности<sup>5</sup>.



1. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 2. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 3. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 4. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 5. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14.

# КОГДА ХОРОШИЙ СОН, ТО И ДЕНЬ УДАЧНЫЙ!



## Все говорят Вам:

- Хорошо выглядишь  
Посетила косметолога?
- Нет. Просто выспалась!

## Платье в стиле «ДОРМИПЛАНТ»:

- при различных нарушениях сна;
- без постсомнических нарушений;
- физиологически нормализует сон;
- успокаивает;
- Вы бодры с утра!



1. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 2. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 3. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 4. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14. 5. Бондаренко В.С., Сидра А., Мельниченко В. Взаимодействие снотворных средств при лечении тревожных расстройств. Фармакоэпидемиология и клиническая фармакология. 2012; 17(1): 10-14.

При НЦД с симпатоадреналовими кризами обов'язателна психотерапія в поєднанні с блокаторами бета-адренорецепторів в ефективних дозах с анксиолітиками.

Ноотропні препарати уліцшають енергетическі процеси с кровообіжженіе мозга, підвишають устійчівість к гіпоксії, активіують інтелектуальні функції, уліцшають пам'ят, что особливо важно для больных НЦД, займаюцїхся умственной діяльністю. Показані при наліччі признаків адинамії, астенії, іпохондріческіх нарушеній. Онї могуť быť применені как вспомогателные средства при лечении депрессій, резистентных к антидепрессантам. Пирацетам назначают по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 4–8 недель.

Цереброангіокорректоры нормалізуюť мозговое кровообращеніе, что положительно влияет на функциональное состояние лімбической зоны мозга с гипоталамуса. Назначеніе этих средств особенно целесообразно при ангиодистонических головных болях, головокруженіи, шейном остеохондрозе. Применяют винпоцетин по 0,005–0,01 г 3 раза в день или циннаризин по 0,025–0,05 г 3 раза в день в течение 1–2 месяцев.

В период ремиссии возможно снижение дозы препаратов, включая психотропные средства, и даже полная их отмена. Со временем потребность в длительном приеме лекарственных средств исчезает, их назначают лишь в период обострения.

Чтобы избежать полипрагмазии у пациентов с НЦД предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным полимодальным действием. Это лекарственные средства, которые уліцшають мозговую кровоток и микроперфузію тканей мозга со стабилизацией сосудистого тонуса, и, в то же время, обладают нейротрофическим и нейропротекторным действием на нейроны. Среди таких препаратов выделяется давно известный бренд Мемоплант – стандартизированный экстракт EGb 761. Применяют его по 1 таб. 3 раза в день. Средняя продолжительность курса лечения составляет 3 месяца.

Благоприятный эффект оказывают физиотерапевтические процедуры: электросон, лечебные ванны (хвойные, кислородные, азотные, жемчужные), циркулярный, веерный или контрастный душ. Применяют магнитотерапію, инфракрасную лазеротерапію, аэроіонотерапію, тепловые процедуры (аппликации парафина с озокерита), грязелечение. Показаны иглорефлексо-терапия с массаж.

Лечебная физкультура повышает адаптационные способности организма, позволяет тренировать систему кровообращения, нервную систему с скелетные мышцы. При выраженной астенизации с низкой толерантностью к физической нагрузке наряду с ЛФК назначают адаптогены на длительное время.

**Прогноз** при НЦД благоприятный, поскольку не развиваются жизнеопасные осложнения. Тем не менее, у больных с выраженными симптомами качество жизни снижается, что требует постоянного врачебного наблюдения.

Развитию НЦД препятствует здоровый образ жизни с достаточными физическими нагрузками, правильное воспитание в семье, борьба с очаговой инфекцией; у женщин – регулирование гормональных нарушений в период климакса. Необ-

ходимо избегать чрезмерных физических с психоэмоциональных нагрузок (стрессов), а также ограничить прием алкоголя с курение.

## Список использованной литературы

1. Абрамович С. Г. Физические методы лечения больных нейроциркуляторной дистонией / С. Г. Абрамович, А. В. Машанская // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 106–112.
2. Аникина Е. А. Распространенность, факторы риска с клиническое течение синдрома вегетативной дисфункции / Е. А. Аникина, И. М. Балабина // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 23–27.
3. Беленков Ю. Н. Вегетативная дисфункция сердца / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганова // Кардиология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 1158–1168.
4. Бова А. А. Нейроциркуляторная дистония или соматоформная вегетативная дисфункция? / А. А. Бова // Медицинские новости. – 2006. – № 7. – С. 11–13.
5. Бурчинский С. Г. Седативные средства в фармакотерапии вегетативной дисфункции / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2012. – № 7 (284). – С. 38–39.
6. Вейн А. М. Вегетативные расстройства / А. М. Вейн. – М.: МИА, 2005. – С. 413–430.
7. Дюкова Г. М. Синдром вегетативной дистонии: современный взгляд на диагностику с терапію / Г. М. Дюкова // Эффективная фармакотерапія. – 2017. – № 3. – С. 62–68.
8. Нейроциркуляторная дистония: патогенез, диагностика, лечение / НейроNews. – 2017. – № 3 (87). – С. 16–18.
9. Нейроциркуляторная дистония: трудный диагноз, трудные пациенты, сложное лечение // Здоров'я України. – 2016. – № 4 (39). – С. 40–41.
10. Педак А. А. Психические с психосоматические расстройства в клинике врача общей практики – семейной медицины / А. А. Педак. – Николаев: Иллион, 2011. – 695 с.
11. Повереннова И. Е. Вегетативная дисфункция – актуальная проблема современности. Современная терапия с профилактика вегето-сосудистой дистонии / И. Е. Повереннова, А. В. Захаров // Ремедиум. – 2014. – № 8 (128). – С. 17–21.
12. Проблема нейроциркуляторной дистонии в практике семейного врача: место афобазола в патогенетической терапии / М. Н. Кочуева, Г. И. Кочуев, Я. Ю. Самбург [и др.] // Семейная медицина. – 2014. – № 1 (51). – С. 28–33.
13. Психокордиология / А. Б. Смуглевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов. – М.: МИА, 2005. – 776 с.
14. Скворцов В. В. Нейроциркуляторная дистония: актуальные вопросы диагностики с лечения / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, О. В. Орлов // Лечащий врач. – 2008. – № 5. – С. 21–25.
15. Латфуллин И. А. Нейроциркуляторная дистония: диагноз или синдром? / И. А. Латфуллин // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 59–61.
16. Маколкин В. И. Нейроциркуляторная дистония: миф или реальность? / В. И. Маколкин // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 62–65.
17. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия: <http://www.mkb10.ru.7>
18. Несукай Е. Г. Нейроциркуляторная дистония / Е. Г. Несукай, В. Н. Коваленко // Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 908–913.
19. ABC of medically unexplained symptoms / ed. by C. Burton. – BMJ Books, 2013 – P. 12–18.
20. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013. – 991 p.
21. Fink P. Classification of somatization с functional somatic symptoms in primary care / P. Fink, M. Rosendal, F. Olesen // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 39 (9). – P. 772–781.
22. Frolova N. L. Neurocirculatory asthenia: psychoautonomic features с treatment possibilities / N. L. Frolova, L. S. Chutko, S. Iu. Surushkina // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. – 2012. – Vol. 112 (12). – P. 51–54.
23. Rozanski A. The epidemiology, pathophysiology с management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology / A. Rozanski, J. A. Blumenthal, K. W. Davidson // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 637–651.
24. The non-medicamentous methods for the prevention с treatment of the patients presenting with neurocirculatory asthenia с concomitant enhanced meteosensitivity / A. I. Uyanaeva, Y. Y. Tupitsyna, E. A. Turova [et al.] // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. – 2017. – Vol. 94 (5). – P. 4–9.
25. Wittstein I. S. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress / I. S. Wittstein, D. R. Thieman, J. A. Lima // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (6). – P. 539–548.

## Резюме

### Раціональні підходи до діагностики та лікування нейроциркуляторної дистонії

Т. М. Бенца

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. А. Шупика, Київ, Україна

У статті представлені дані про медико-соціальну значущість проблеми нейроциркуляторної дистонії (НЦД). Актуальність проблеми пов'язана з суттєвим збільшенням поширення функціональних серцево-судинних захворювань, які були зареєстровані за останні роки. НЦД найчастіше трапляється у молодих людей працездатного віку, які страждають від системного нейrogenного дисбалансу в організмі. Захворювання негативно впливає на якість життя. Діагноз НЦД зазвичай встановлюють пацієнтам молодого і зрілого віку, без органічної патології, які мають різні соматичні скарги: на запаморочення, головний біль, порушення сну, серцебиття, задишку тощо. Представлені та проаналізовані сучасні можливості лікування хворих на НЦД.

**Ключові слова:** нейроциркуляторна дистонія, діагностика, лікування

## Summary

### Rational approaches to the diagnosis and treatment of neurocirculatory dystonia

T. M. Bentsa

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents the data about the medical and social significance of the problem neurocirculatory dystonia (NCD). The relevance of the problem stated in the article comes from the significant increase in the prevalence of the functional cardiovascular disorders having been documented during the past years. The NCD has the most frequently affects the young people of the working age suffering from the systemic neurogenic imbalance in the organism. The disease has a negative effect on the quality of life. This disorder is usually diagnosed in young and mature patients, who do not have any organic pathology and present various somatic complaints such as dizziness, headache, sleep disturbances, palpitations, shortbreathing, etc. The modern possibilities of therapy in patients with NCD have been presented and analyzed.

**Key words:** neurocirculatory dystonia, diagnostics, treatment



Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація кардіологів України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

# **XIX НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ**

**26–28 вересня 2018 р., м. Київ**

**Інформаційне повідомлення № 2**

**МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:**  
**НСК «Олімпійський»**  
**вул. Велика Васильківська, 55**  
**м. Київ**

# Вельмишановний(а) колего!

**Запрошуємо Вас взяти участь у XIX Національному конгресі кардіологів України 26–28 вересня 2018 року, м. Київ**

**Початок роботи Конгресу 26 вересня о 9.00**  
**Урочисте відкриття 26 вересня о 17.30**



*Представлена на Конгресі програма є спільним результатом роботи провідних учених нашої країни.*

*Засідання Конгресу, що проходять одночасно в 9 залах, будуть присвячені найактуальнішим темам сучасної кардіології та зможуть зацікавити лікарів різних спеціальностей.*

- Останні рекомендації європейських товариств та їх впровадження у вітчизняну практику будуть представлені на пленарних та секційних засіданнях, науково-практичних симпозиумах, круглих столах.
- Спільне засідання аритмологів країн Східної та Центральної Європи. Що нового у веденні аритмій серця у 2018.
- Спільне засідання Європейського товариства з атеросклерозу, Українського товариства з атеросклерозу та Польської ліпідної асоціації.
- Спільна сесія Асоціації кардіологів України та Судинного дослідницького інституту легень (Велика Британія).
- Питання коморбідності будуть розглянуті з фахівцями суміжних спеціальностей: неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами, акушерами-гінекологами.
- Школа практикуючого лікаря.
- Для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» буде прочитано курс лекцій «Кардіологія для сімейних лікарів» та курс «Базисні основи аритмології».
- Поділяться досвідом вчені з Німеччини (G. Nickenig), Іспанії (Borja Ibanez), Великої Британії (S.G. Haworth, Dr. S. Gibbs), Словаччини (R. Hatala), Польщі (M. Vanach, M. Chudzik, Dr. S. Darocha), Білорусі (acad. A. G. Mroczek, A. Chasnoits), Литви (J. Celutkienė).
- Буде проведено конкурс молодих вчених, його переможці отримають тревел-грант (оплата проїзду, проживання в готелі, а також безкоштовна реєстрація).
- Під час Конгресу відбудеться симпозиум, присвячений старту в Україні нової глобальної ініціативи «Go red for women» ([www.goredforwomen.org](http://www.goredforwomen.org)).

## РЕЄСТРАЦІЯ

Онлайн реєстрація здійснюється на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua) до 24 вересня 2018 року. Після 24 вересня реєстрація буде доступна тільки у місці проведення конгресу.

Онлайн реєстрація включає в себе можливість відвідувати наукові сесії, виставкову площу, придбати пакет з інформаційними матеріалами конгресу (конгрес-портфель, наукова програма, збірник тез, методичні рекомендації, стандарти діагностики та лікування, сертифікат учасника, ручка).

Вартість матеріалів Конгресу:

- до 24 вересня – 400 грн.
- у місці проведення – 500 грн.

### I. Як попередньо зареєструватися?

1. Зайти на сайт [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)
2. У розділі «Новини» вибрати пункт «Онлайн реєстрація».
3. Заповнити форму.
4. Отримати персональний реєстраційний код.

### II. Оплата

#### БАНКІВСЬКІ РЕКВІЗИТИ

Отримувач платежу: Громадська організація «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ПРЕВЕНТИВНОЇ КАРДІОЛОГІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ»

ЄДРПОУ 39910379

Р/р 26003013050432

МФО 320627 в ПАТ «СБЕРБАНК»

Призначення платежу: інформаційні матеріали Конгресу кардіологів 2018 (П.І.Б.), реєстраційний номер.

Програму XIX Національного конгресу кардіологів можна переглянути при підключенні до wi-fi, вибравши опцію «програма», або завантажити із сайту [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

**Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09**

**E-mail: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com) Сайт: [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)**

Конгрес проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 334 УкрІНТІ від 30.06.2017 р. заходів, затверджених на 2018 р. МОЗ та НАМН України.

## Генеральні партнери Конгресу

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»  
BAYER (Німеччина)  
SERVIER (Франція)

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»  
ДАРНИЦЯ (Україна)  
BOEHRINGER INGELHEIM (Німеччина)

TAKEDA (Японія)  
ARTERIUM (Україна)  
NOVARTIS (Швейцарія)

## Головні партнери Конгресу

Київський вітамінний завод (Україна)

КУСУМ ФАРМ (Україна)

AstraZeneca (Велика Британія)

## Партнери Конгресу

MEDOCHEMIE LTD (Кіпр), GRINDEX (Латвія), ACINO (Швейцарія), ЮPIЯ-ФАРМ (Україна), НВФ МІКРОХІМ (Україна), GEDEON RICHTER (Угорщина), OLFA (Латвія), САНДОЗ (Німеччина/Швейцарія), СОНА-ФАРМ (Україна), PRO.MED.CS Praha a.s. (Чехія), ЗДРАВО (Україна), D-r REDDY'S (Індія), ЮТАС (Україна), Борщагівський ХФЗ (Україна), ІРСА (Індія), Aspen (Україна), World Medicine (Велика Британія), «Алвоген Україна», WOERWAG PHARMA (Німеччина), MICROLIFE (Швейцарія)



Науково-практична конференція  
Асоціації ревматологів України

*Інформаційне повідомлення №1*

**РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ  
І СПОРІДНЕНІ З НИМ ХВОРОБИ:  
ЛОКАЛЬНІ ТА СИСТЕМНІ УРАЖЕННЯ.  
СТРАТЕГІЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО  
ЛІКУВАННЯ**

*18–19 жовтня 2018 р., м. Київ*

**МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:**

м. Київ,  
готель «Русь»  
вул. Госпітальна, 4

***[www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)***





Вельмишановний(а) колего!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі  
Науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України  
**«Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби:  
локальні та системні ураження.  
Стратегія персоніфікованого лікування»**

Конференція проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 335 УкрІНТІ від  
30.06.2017 р. заходів, затверджених на 2018 р. МОЗ та НАМН України

**ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ  
НАПРЯМКИ КОНФЕРЕНЦІЇ**

- Ревматоїдний артрит – стандарти та можливості персоніфікованого лікування
- ЮРА: еволюція менеджменту від дітей до дорослих
- Анкілозивний спондиліт: від ранньої діагностики до реабілітації
- Сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів та НПЗЗ при ревматоїдному артриті
- Проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях
- Псоріатичний артрит: глобальна оцінка суглобового апарату (ентезити, дактиліти, шкірні прояви). Нові можливості біологічних агентів
- Коморбідні стани при ревматоїдному артриті
- Розбір складних клінічних випадків
- Питання ревмоортопедії та реабілітації
- Конкурс молодих вчених
- Стендові доповіді

Повна наукова програма буде розміщена за 1 місяць до початку конференції на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

**Місце проведення Конференції**

Готель «Русь», м. Київ, вул. Госпітальна, 4  
Проїзд до готелю «Русь» – станції метро «Палац Спорту», «Кловська»

**Умови участі для делегатів та гостей**

Організаційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах, отримання програмних матеріалів, відвідання виставки.

**ФОРМА УЧАСТІ**

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ ТЕЗ**

1. Тези оформляються на 1 стор. (А4), шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 інтервал. Мови українська, російська, англійська.
2. Структура тез:  
назва публікації (ЗАГОЛОВНИМИ літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто;
3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; мето-

ди дослідження; отримані висновки, результати; (усі абриви-атури повинні розшифровуватися).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)

В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІдніпро1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІдніпро2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

**Увага!** Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

**Обов'язково вказати, чи бажаєте Ви зробити стендову доповідь.**

Тези приймаються до 10 вересня 2018 р. включно за електронною адресою: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com) (з приміткою – на Конференцію Асоціації ревматологів України – тези доповідей або стендова доповідь).

**До уваги авторів:** усі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, що не відповідають вищевказаним вимогам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

**Конкурс молодих вчених (усні доповіді)**

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 10.09.2018 р. з поміткою – «На конкурс молодих вчених» Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)

**АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:**

03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска» НАМНУ Оргкомітет конференції:  
**тел. для довідок:** 249-70-03, **факс:** 249-70-03, 275-42-09  
**E-mail:** [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)  
**Сайт:** [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

УДК 616.12-005.4-085

Є. Х. ЗАРЕМБА, В. М. КАРПЛЯК, М. М. ВІРНА, О. В. ЗАРЕМБА-ФЕДЧИШИН, О. В. ЗАРЕМБА

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

## Патогенетичне обґрунтування застосування метаболічної терапії у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

### Резюме

У статті наведено результати вивчення клінічного перебігу, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму в хворих на хронічні форми ІХС після використання в комплексному лікуванні метаболічної терапії (мексикору).

Обстежено 84 хворих на стабільну стенокардію I-III ФК. Серед хворих було 57 (67,9 %) чоловіків і 27 (32,1 %) жінок, середній вік яких становив  $47,5 \pm 9,4$  років. Відповідно до поставленої мети хворі були поділені на 2 групи: I група (n=45) отримувала базисну терапію та мексикор, II група (n=39) – базисну терапію відповідно до чинних стандартів. Контрольну групу склали 13 практично здорових осіб.

Комплексне лікування з використанням метаболічної терапії покращує клінічний перебіг захворювання, показники ліпідограми та варіабельності серцевого ритму.

**Ключові слова:** хронічна ІХС, стабільна стенокардія, ліпідний спектр крові, варіабельність серцевого ритму, мексикор, метаболічна терапія

З початку другої половини минулого століття і сьогодні в Україні причиною понад половини смертей є хвороби системи кровообігу (ХСК). Перше місце серед них належить ішемічній хворобі серця (ІХС), її поширеність серед осіб працездатного віку складає 34,9 %, захворюваність – 26,8 %, і щорічно зростає. Смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення [1]. З огляду на це, оптимізація діагностики та лікування ІХС з метою запобігання розвитку ускладнень набуває соціального та медичного значення.

Незважаючи на досягнуті в останні десятиліття успіхи в профілактиці та лікуванні ІХС, вона й дотепер залишається актуальною проблемою сучасної кардіології, що зумовлено високою поширеністю, інвалідизацією та смертністю переважно серед осіб працездатного віку. Найчастіше зустрічаються хронічні форми ІХС, зокрема стабільна стенокардія напруги [3–5]. Наявність стабільної стенокардії напруги в 2,5 рази збільшує ризик смерті та госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС). За даними ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» АМН України, 62 % хворих зі стабільною стенокардією напруги оцінюють якість свого життя як незадовільну, у 17 % не виявлено нападів стенокардії, у 50 % хворих спостерігають 2 і більше нападів протягом тижня [6].

Результати лікування ІХС тривалий час розглядали тільки з погляду покращення гемодинаміки. Дія традиційних лікарських засобів спрямована, переважно, на зниження потреби міокарда в кисні або на збільшення його надходження. Лікарські засоби, які впливають на гемодинамічні зміни, вважають ефективними при зменшенні нападів стенокардії, без оцінки захисту клітин міокарда від ішемічних змін [5, 8, 9]. Серцева діяльність спрямована на безперервне енергопостачання тканин організму, що здійснюється шляхом постачання кисню і поживних речовин безпосередньо до

клітин, що функціонують. Водночас стан серця, що є енергоспоживчим органом, значною мірою залежить від енергопостачання. Ішемія міокарда виникає при наявності дисбалансу між енергопостачанням міокарда та його метаболічними змінами [9].

В останні роки в комплексному лікуванні хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги все більша увага стали приділяти застосуванню кардіопротективних препаратів. При цьому кардіопротектори розглядають не як альтернативу традиційним антиангінальним засобам, а як вагомим доповнення до них, що дозволить поліпшити клінічний перебіг хвороби і якість життя хворих. Актуальним залишається вибір оптимального метаболічного засобу, який впливає на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, здійснює мембраностабілізуючу дію, зменшує метаболічні та функціональні зміни під час розвитку ішемії.

Одним із найперспективніших антигіпоксантив, враховуючи особливості його фармакологічної дії, слід визнати 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексикор). Принциповою відмінністю мексикору від інших міокардальних цитопротекторів (триметазидину, мідронату) є його здатність прямо підвищувати енергосинтезувальну функцію мітохондрій шляхом збільшення доставки та споживання сукцинату ішемізованими клітинами, реалізацією феномена швидкого окиснення янтарної кислоти сукцинатдегідрогеназою, а також активацією мітохондріального дихального ланцюга, що зумовлює швидкий ресинтез аденозинтрифосфату (АТФ) [10, 12–14]. Мексикор має виражену антиоксидантну активність завдяки вмісту емоксипіну [3, 12], його використання дозволяє істотно зменшити клінічні прояви окисидантного стресу, одного з найважливіших патогенетичних факторів ІХС [10, 11]. Емоксипін є «скевенджером» (поглиначем) з широким спектром біологічної дії: інгібує вільнорадикальне окиснення, активно взаємодіє з пере-

кисними радикалами ліпідів, гідроксильними радикалами пептидів, стабілізує клітинні мембрани [10, 11, 14].

**Мета дослідження** – покращити ефективність лікування хворих на хронічні форми ІХС шляхом вивчення клінічного перебігу, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму хворих, у комплексному лікуванні яких використовується метаболічна терапія.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 84 хворих на хронічні форми ІХС, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги Львова. Рандомізацію пацієнтів проводили в порядку поступлення хворих до стаціонару. У дослідження увійшли пацієнти зі стабільною стенокардією напруги I–III ФК. Не включали у дослідження пацієнтів з порушеннями ритму, ендокринною патологією (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози тощо), новоутвореннями, нирковою, печінковою та дихальною недостатністю.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з класифікацією та номенклатурою основних серцево-судинних захворювань, що відповідають Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду, яка набула чинності для статистичного кодування в Україні з 1999 р. Діагноз стабільної стенокардії напруги встановлювали згідно з протоколами надання медичної допомоги хворим зі стабільною ІХС (Наказ № 152 МОЗ України від 02.03.2016).

Серед хворих було 57 (67,9 %) чоловіків і 27 (32,1 %) жінок, середній вік пацієнтів становив  $47,5 \pm 9,4$  роки. Стабільну стенокардію I ФК діагностовано у 19 (22,6 %), II ФК – у 57 (67,9 %), III ФК – у 8 (9,5 %) пацієнтів. Тривалість захворювання до 1 року була у 7 (8,3 %) хворих, від 1 до 5 років – у 24 (28,6 %), від 5 років до 10 років – у 37 (44,1 %), більше 10 років – у 16 хворих (19 %).

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження пацієнти були поділені на 2 групи: I група (основна) – 45 хворих на ІХС, які, крім базисної терапії, отримували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексикор) згідно з розробленою методикою; II група (порівняння) – 39 хворих на ІХС, які отримували базисну терапію згідно з існуючими стандартами. Контрольну групу склали 13 практично здорових осіб. Критерієм включення в цю групу була відсутність соматичної патології, перенесених вірусних і застудних захворювань протягом останніх трьох місяців, задовільні результати дослідження загального аналізу крові, сечі, ЕКГ.

Мексикор застосовували за запропонованою нами методикою: 200–400 мг 2 рази на день внутрішньом'язово протягом 8–10 днів, потім, впродовж наступних 30 днів амбулаторного лікування, по 300 мг на добу per os.

Обстеження хворих проводили згідно з розробленим нами протоколом. Враховували скарги при госпіталізації хворого в стаціонар, анамнез захворювання та життя, дані об'єктивного дослідження, результати лабораторних (ліпідограма) та додаткових методів обстеження (варіабельність серцевого ритму). Дослідження проводили двічі: перший раз – при госпіталізації хворого в стаціонар; другий раз – через 40–42 дні після проведеного лікування (1–12 днів – стаціонарне лікування, 30 днів – спостереження у поліклініці). Збір венозної крові у обстежених хворих проводили зранку натще. Напередодні виключали прийом жирної їжі, алкоголю, куріння, фізичне навантаження (біг, швидкий підйом по сходах), емоційне збудження.

Визначення загального холестерину та фракцій ліпідів здійснювали з застосуванням ферментного методу на аналізаторі ФП-900 (Фінляндія) у лабораторії КМК ЛШМД (Львів). Аналізували наступні показники ліпідограми: загальний холестерин (ЗХ); холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вираховували за формулою Фрідвальда:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2$ ; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ); тригліцериди (ТГ); коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А. Н. Клімова:  $\text{КА} = \text{ЗХ} - \text{ХС ЛПНЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}$ .

Оцінку ВСР здійснювали методом ритмокардіографії на діагностичному комплексі «Поліспектр-ритм-8» (Іваново, Росія, 2002) з реєстрацією та аналізом 5-хвилинних записів ЕКГ за II стандартним відведенням.

Результати опрацьовували на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Excel, SPSS 10.0 for Windows. Достовірність результатів оцінювали за допомогою методів непараметричної статистики та t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням мексикору кількість ангінозних нападів у пацієнтів зменшилася на 32,1 % ( $p < 0,01$ ), тоді як після базисної терапії зменшення кількості нападів СС становило 2,1 % і було статистично недостовірним (табл. 1).

**Таблиця 1.** Динаміка клінічних проявів у хворих на стабільну стенокардію напруги процесі лікування

Показники	I група хворих (n=45) базисна терапія + мексикор		II група хворих (n=39) базисна терапія	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість нападів СС за тиждень	7,09±0,97	4,81±0,28**	7,04±1,03	6,89±0,72
Граничне навантаження, Вт	77,06±5,04	96,40±6,26*	76,30±4,09	81,26±6,48
Доза нітросорбїду, мг/добу	38,03±3,44	24,76±1,58***	37,83±3,19	34,99±3,58
САТ, мм рт. ст.	150,08±6,16	138,30±5,49	156,9±5,86	149,38±6,24
ДАТ, мм рт. ст.	106,43±5,50	82,25±4,68**	108,4±5,74	96,34±5,44

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$ ; 2. \*\* –  $p < 0,01$ ; 3. \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність різниці показників порівняно з даними до лікування.

Добова доза нітратів у групі хворих, які отримували комплексну терапію, знизилася після лікування на 34,9 % ( $p < 0,001$ ), а толерантність до фізичного навантаження підвищилася, на що вказує збільшення на 20,1 % ( $p < 0,01$ ) граничного навантаження під час ВЕМ. САТ у результаті комплексного лікування знизився на 7,9 %, ДАТ – на 22,7 % ( $p < 0,01$ ). Через місяць після базисної терапії показники АТ суттєво не відрізнялися від вихідних величин.

В результаті комплексного лікування досягнута позитивна клінічна динаміка – досягнуто зниження функціонального класу стабільної стенокардії: більше ніж у половини хворих (67,6%) замість II ФК був визначений I ФК, а у 66,6% - замість III - II ФК. У II групі хворих перехід стабільної стенокардії з II ФК до I ФК становив 38,7% випадків. Погіршення у вигляді підвищення ФК стабільної стенокардії у хворих з III ФК не спостерігалось.

При аналізі показників ліпідного обміну в хворих на хронічну ІХС виявлено виражені зміни ліпідограми при поступленні в стаціонар у обох досліджуваних групах. Вони характеризувалися підвищенням рівня ЗХС на 29,2–29,6 % ( $6,54 \pm 0,58$ ,  $p < 0,05$ ;  $6,52 \pm 0,62$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ на 45,9–46,3 % ( $4,75 \pm 0,37$ ,  $p < 0,001$ ;  $4,71 \pm 0,57$ ,  $p < 0,001$ ), ТГ на 30,9–31,9 % ( $2,01 \pm 0,07$ ,  $p > 0,05$ ;  $2,04 \pm 0,26$ ,  $p > 0,05$ ), КА перевищував показники норми більше ніж у 3 рази ( $6,43 \pm 0,62$ ,  $p < 0,01$ ;  $6,33 \pm 0,85$ ,  $p < 0,01$ ). Рівень ХС ЛПВЩ до лікування в I групі був знижений на 38,0 % ( $0,88 \pm 0,061$ ;  $p < 0,001$ ), у II – на 37,3 % ( $0,89 \pm 0,057$ ;  $p < 0,001$ ), порівняно з показниками здорових осіб.

Після лікування рівень загального холестерину в хворих, які приймали комплексну терапію, знизився на 32,4 % ( $4,42 \pm 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), а у пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, на 11,3 % ( $5,78 \pm 0,95$ ,  $p > 0,05$ ). Отже, позитивна динаміка була наявна в обох групах, проте отримані результати були достовірними, порівняно з даними до лікування, лише у I групі хворих

на ІХС, які приймали 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (табл. 2).

Позитивну динаміку ХС ЛПНЩ відмічено у хворих на стабільну стенокардію в обох групах: у I групі зниження становило 46,53 % ( $2,54 \pm 0,34$ ,  $p < 0,001$ ), у II групі – 17,6 % ( $3,88 \pm 0,57$ ,  $p > 0,05$ ), але достовірними зміни були лише в I групі. Отже, застосування цитопротектора мексикор сприяє зниженню рівня найбільш атерогенної фракції ліпідів – ХС ЛПНЩ.

Після лікування підвищення показника ХС ЛПВЩ у I групі становило 15,4 % ( $1,04 \pm 0,057$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як у II групі цей показник підвищився на 9,2 % ( $0,98 \pm 0,068$ ,  $p > 0,05$ ).

Показник ТГ мав більш виражену тенденцію до нормалізації у групі хворих, які отримували мексикор – його рівень знизився на 12,9 % ( $p < 0,05$ ). У групі порівняння (II група) рівень ТГ знизився лише на 5,4 % ( $p > 0,05$ ). Отримані результати дозволяють стверджувати, що цитопротекторна терапія має виражений вплив на зниження рівня ТГ у хворих на ІХС.

Показник КА в групі хворих, які отримували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, знизився в 2 рази ( $p < 0,01$ ). Після базисної терапії КА знизився на 22,7 % ( $p > 0,05$ ), проте отримані показники виявилися недостовірними.

При вивченні показників ВСР у хворих на ІХС до лікування виявлено підвищення тону симпатичної ланки вегетативної нервової системи (достовірне зниження характеристик SDNN, рNN50%, спектра високих частот – HF, підвищення спектра низьких частот – LF і симпато-парасимпатичного балансу (LF/HF)).

Після лікування у першій групі хворих, які додатково отримували мексикор, значення SDNN підвищилось на 37,0 % ( $132,46 \pm 3,23$ ,  $p < 0,001$ ), порівняно з показником до лікування. У хворих групи порівняння, які отримували загальноприйняту терапію, цей показник підвищувався менш інтенсивно, на 16,2 % ( $103,22 \pm 4,32$ ,  $p < 0,01$ ) (табл. 3).

**Таблиця 2.** Показники ліпідного спектра крові в хворих на стабільну стенокардію в процесі лікування

Показники	I група хворих (n=45) базисна терапія + мексикор		II група хворих (n=39) базисна терапія	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,54±0,58	4,42±0,35*	6,52±0,62	5,78±0,95
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,75±0,37	2,54±0,34***	4,71±0,57	3,88±0,57
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,88±0,061	1,04±0,057*	0,89±0,057	0,98±0,068
ТГ, ммоль/л	2,01±0,07	1,75±0,05*	2,04±0,26	1,93±0,32
КА	6,43±0,62	3,25±0,38**	6,33±0,85	4,89±0,72

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$ ; 2. \*\* –  $p < 0,01$ ; 3. \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність різниці показників порівняно з даними до лікування.

**Таблиця 3.** Динаміка показників варіабельності серцевого ритму в хворих на стабільну стенокардію напруги в процесі лікування

Показники	I група хворих (n=45) базисна терапія + мексикор		II група хворих (n=39) базисна терапія	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
SDNN, мс	83,45±3,08	132,46±3,23***	86,54±4,01	103,22±4,32**
рNN, 50%	13,42±1,25	23,69±2,04***	14,43±1,31	16,06±1,92
LF, мс <sup>2</sup>	1783,84±54,41	1212,51±47,82***	1813,58±49,19	1624,19±39,78**
HF, мс <sup>2</sup>	438,68±41,66	801,54±32,52***	445,81±40,96	641,54±39,28**
LF/HF	4,07±0,48	1,51±0,44***	4,06±0,51	2,53±0,42*

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$ ; 2. \*\* –  $p < 0,01$ ; 3. \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність різниці показників порівняно з даними до лікування.

# Мексикор®

Метаболічний цитопротектор

## ЕНЕРГОЗБЕРІГАЮЧА АКТИВНІСТЬ



ВИРОБЛЕНО  
В УКРАЇНІ



Показники кількості пар сусідніх серцевих циклів, які відрізнялися між собою більш ніж на 50 мс (pNN 50 %) змінилися в обох групах хворих, достовірно підвищення відмічено в хворих, які приймали мексикор. Після лікування підвищення показника становило 43,4 % (23,69±2,04, p<0,001). У хворих, при лікуванні яких застосували загальноприйнятую терапію, підвищення показника становило 13,0 % (16,06±1,92; p>0,05).

Достовірно збільшення параметра pNN 50 % можна розцінювати як процес відновлення механізмів нейронального контролю, що визначається в коливанні добових RR-інтервалів, а також у змінах високочастотних і низькочастотних спектральних компонентів.

При аналізі змін показників LF у хворих зі стабільною стенокардією встановлено посилення симпатичного контролю ВНС на серцеву діяльність. При поступленні в стаціонар рівень LF перевищив показник практично здорових осіб на 37,75 % (1783,84±54,41, p<0,001). Після проведеного лікування рівень LF достовірно знизився в усіх хворих: на 10,15 % (1624,19±39,78, p<0,01) при застосуванні базисної терапії та на 32,02 % (1212,51±47,82; p<0,001) при виборі мексикору.

Показники HF у хворих обох груп при госпіталізації в стаціонар були знижені (438,68±41,66, p<0,001; 445,81±41,66, p<0,001). Після застосування мексикору в хворих встановлено достовірно підвищення цього показника на 45,32 % (801,54±32,52, p<0,001). У хворих, яким проводили базисну терапію, результати були менш вираженими – рівень HF у них підвищився на 30,58 % (641,54±39,28, p<0,01).

Показники симпто-парасимпатичного балансу (LF/HF) при поступленні в стаціонар в обох групах хворих були підвищеними за рахунок хвиль короткого періоду (LF) (4,07±0,48, p<0,001; 4,06±0,51, p<0,001). У процесі лікування після застосування метаболічної терапії з використанням мексикору виявлено зниження симпатикотонії на 62,89 % (1,51±0,44, p<0,001). Після загальноприйнятої терапії показники симпто-парасимпатичного балансу змінювалися в тому ж напрямку, але отримані результати були менш вираженими – зниження рівня LF/HF становило 37,68 % (2,53±0,42, p<0,05).

Таким чином, у хворих на стенокардію спостерігається підвищення тону симпатичної ланки вегетативної нервової системи (зниження показників SDNN і pNN50%, підвищення LF і LF/HF) і зниження спектра високих частот (HF), які характеризують парасимпатичну регуляцію серцевого ритму. Комплексне лікування хворих на стенокардію з використанням мексикору сприяє зниженню активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи шляхом підвищення величини SDNN (p<0,05) і pNN50% (p<0,05), зниження показника LF (p<0,05) та підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС, збільшення показника HF (p<0,05) та нормалізації симпто-парасимпатичного балансу (співвідношення LF/HF, p<0,05). Описані вище ефекти, безумовно, мають позитивний характер і можуть бути обумовлені як безпосереднім покращенням метаболізму в ішемізованому міокарді, що веде до відновлення парасимпатичного тону, так і антиоксидантною активністю мексикору – зменшенням шкідливої дії пероксидів на синусовий вузол і провідну систему серця в умовах транзиторної ішемії та реперфузії.

## Висновки

1. Застосування метаболічної терапії (мексикору) в комплексному лікуванні ефективніше, ніж загальноприйнята базисна терапія, усуває клінічні прояви хвороби, зокрема больовий та астеновегетативний синдроми, зменшує кількість ангінозних нападів, задишки та відчуття нестачі повітря, підвищує толерантність до фізичного навантаження, що дозволяє зменшити добову дозу медикаментозних засобів.

2. Застосування мексикору в комплексному лікуванні хворих з хронічними формами ІХС сприяє корекції метаболічного балансу функції ендотелію та зниженню рівня найбільш атерогенної фракції ліпідогрामी – ХС ЛПНЩ.

3. Застосування мексикору сприяє зниженню активності симпатичної та активації парасимпатичної ланок ВНС, нормалізує співвідношення високочастотних і низькочастотних складових спектра в хворих на стабільну стенокардію напруги, що сприяє покращенню клінічної ефективності лікування, зниженню ризику розвитку ускладнень та сприятливому прогнозу захворювання.

4. Комплексна терапія з використанням метаболічної терапії (мексикору) успішно застосовується при лікуванні хворих на ІХС з метою покращення клінічного перебігу, корекції показників ліпідогрामी, варіабельності серцевого ритму.

## Список використаної літератури

1. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ, 2016. – 111 с.
2. Денисюк В. І. Доказова внутрішня медицина : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк. – Вінниця : ДП «Державна картографічна фабрика», 2011. – 928 с.
3. Мексикор – новий підхід к терапії серцево-судинистих захворювань / В. Ю. Полумисков, А. П. Голиков, С. А. Бойцов [и др.] // Агрокурорт. – 2006. – № 2 (24). – С. 20–32.
4. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.] : метод. рекомендации. – ЗГМУ, 2006. – 13 с.
5. Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию. Часть 1 / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2011. – № 1 (33) – С. 6–19.
6. Пархоменко А. Н. Особенности ведения больных со стенокардией напряжения в условиях реальной амбулаторной практики в Украине: результаты многоцентрового скринингового исследования / А. Н. Пархоменко // Укр. кардіол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 9–13.
7. Лутай М. І. Лікування стабільної стенокардії : методичні рекомендації / М. І. Лутай. – Київ, 2012. – 28 с.
8. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention; Rehabilitation / Z. Reiner, A. L. Catapano // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.
9. Гиріна О. Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця / О. Гиріна, А. Глушенко // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 13–15.
10. Опыт использования препарата мексикор в комплексном лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / А. А. Ханюков, Е. Д. Егудина, Л. И. Новоженина [та ін.] // Мистецтво лікування. – 2016. – № 7–8. – С. 30–33.
11. Вакалюк І. П. Ефективність застосування мексикору у відновному лікуванні хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда / І. П. Вакалюк, Ю. С. Ковтун // Ліки України. – 2010. – № 2 (138). – С. 58–62.
12. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора / Л. Н. Сернов, Л. Д. Смирнов,

- Г. И. Шапошникова, Н. Н. Гуранова // Клинич. исследования лекарств. средств в России. – 2004. – № 1. – С. 24–28.
13. Метаболический цитопротектор мексикор – новый подход к лечению кардиологической патологии / В. Ю. Полумисков, А. П. Голиков, М. М. Лукьянов [и др.] // Мед. совет. – 2007. – № 1. – С. 46–51.
  14. Михин В. П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. / В. П. Михин. // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 2. – С. 33–40.
  15. Заремба Є. Х. Ефективність метаболічної терапії в лікуванні ішемічної хвороби серця / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, В. М. Карпляк // Сімейна медицина. – 2011. – № 3. – С. 102–104.
  16. Заремба Є. Х. Вплив цитопротектора на показники ліпідного обміну та С-реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу серця / Є. Х. Заремба, В. М. Карпляк // Лікарська справа. – 2012. – № 7. – С. 97–100.
  17. Заремба Є. Х. Вплив мексикору на показники варіабельності серцевого ритму у хворих зі стенокардією / Є. Х. Заремба, В. М. Карпляк // Ліки України. – 2011. – № 6 (152). – С. 110–113.

## Резюме

### Патогенетическое обоснование применения метаболической терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца

Е. Ф. Заремба, В. М. Карпляк, М. М. Вирна, А. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

В статье приведены результаты изучения клинического течения, липидного спектра крови и вариабельности сердечного ритма у больных хроническими формами ИБС после использования метаболической терапии (мексикора) в комплексном лечении.

Обследовано 84 больных стабильной стенокардией I–III ФК. Среди больных было 57 (67,9 %) мужчин и 27 (32,1 %) женщин, средний возраст которых составил 47,5±9,4 лет. Согласно поставленной цели больные были поделены на 2 группы: I группа (n=45) получала базисную терапию и мексикор; II группа (n=39) – базисную терапию в соответствии с действующими стандартами. Контрольную группу составили 13 практически здоровых лиц.

Комплексная терапия с использованием метаболической терапии улучшает клиническое течение заболевания, показатели липидограммы и вариабельности сердечного ритма.

**Ключевые слова:** хроническая ИБС, стабильная стенокардия, липидный спектр крови, вариабельность сердечного ритма, мексикор, метаболическая терапия

## Resume

### Pathogenetic substantiation of metabolic treatment for patients with ischemic heart disease

E. H. Zaremba, V. M. Karplyak, M. M. Virna, O. V. Zaremba-Fedchyshyn, O. V. Zaremba

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents the results of the study of the clinical course, the lipid profile of the blood and the variability of the cardiac rhythm in patients with chronic forms of coronary heart disease after using metabolic therapy in the complex treatment.

84 patients with stable angina pectoris I–III FC were examined. Among patients, 57 (67.9 %) men and 27 (32.1 %) women, whose average age was 47.5±9.4 years. According to the goal, the patients were divided into 2 groups: the I group (n=45) received basic therapy and mexicore; Group II (n=39) – baseline therapy according to existing standards. The control group consisted of 13 practically healthy persons.

Integrated therapy using metabolic therapy improves the clinical course of the disease, lipidogram rates and heart rate variability.

**Key words:** chronic coronary artery disease, stable angina pectoris, lipidogram, heart rate variability, mexicore, metabolic therapy



Азбука діагностики



УДК 611.018

Ю. Б. ЧАЙКОВСЬКИЙ<sup>1</sup>, С. Б. ГЕРАЩЕНКО<sup>2</sup>, О. І. ДЕЛЬЦОВА<sup>2</sup>, Л. М. СОКУРЕНКО<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна/

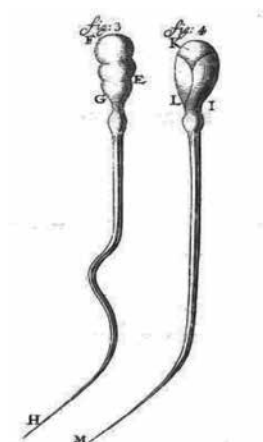
## Скромна чарівність гістології

### Резюме

В античні часи та в епоху Відродження людське тіло вважалося ідеалом краси. Ще в V ст. до н.е. скульптор Поліклет із Аргоса пояснював це визначеними ним пропорціями. У XV ст. геніальний Леонардо да Вінчі доводив, що людське тіло прекрасне, тому що відповідає законам симетрії та принципу золотого перетину.

У XX ст. ідеали пропорцій людського тіла переглядалися приблизно кожні 15–20 років. За цей період уявлення про красу значно змінювалися. Проте незмінним залишалося твердження: «Людське тіло – прекрасне». Однак повернімося у кінець XVI – початок XVII ст., коли декілька учених (серед них Ганс і Захарій Янсени, Ганс Ліпперсгей, Галілео Галілей), зачарованих красою зоряного неба (макросвіту), створили перші телескопи. Коли ж вони зазирнули у мікросвіт, він виявився не менш прекрасним: плавні лінії, досконалі форми, доцільні розміри та ретельно скомпонована раціональність вмісту. Розумієш, що за цією красою стоїть абсолютний прагматизм матінки-природи (рис. 1, 2).

Новий метод дослідження закономірно привів до появи нової науки, яку в 1819 році з «легкої руки» німецького вченого Р. Майєра почали називати гістологією.



**Рис. 1.** Сперматозоїди, якими їх побачив Антоні ван Левенгук у 1657 році. Не може не вражати філігранність будови цих клітин, кожна частина яких (зокрема наявність джгутика) покликана до швидкого (від 3–6 мм до 8–10 см за хвилину) переміщення у рідинах [1]



**Рис. 2.** Зображення міокарда із «Орега Опіпа» (1719) Антоні ван Левенгука. Спостерігаються анастомози між кардіоміоцитами. Дивовижна структура, яка зі скрупульозністю годинникового механізму забезпечує одночасне скорочення мільйонів кардіоміоцитів протягом усього життя людини [2]

Барвники не використовувалися для дослідження клітин аж до середини XIX ст. Гістологи могли розрізнити різні частини клітини лише за відмінностями їхніх показників заломлення світла. А останні мало відрізнялися один від одного. Першими почали застосовувати основні барвники (кармін, гематоксилін), пізніше – кислі (еозин, кислий фуксин). Зрештою застосування різних барвників дозволило чітко виявляти різні компоненти клітин і тканин. А різні кольори стали ще однією прикрасою гістологічних препаратів (рис. 3).

Гістохімічні методи дозволили поглянути на клітини з іншого кута зору – побачити, в яких структурах тканин знаходяться ті або інші речовини, де проявляється більша або менша активність певних ферментів, що надало гістологічним препаратам більше смислової чарівності (рис. 4).

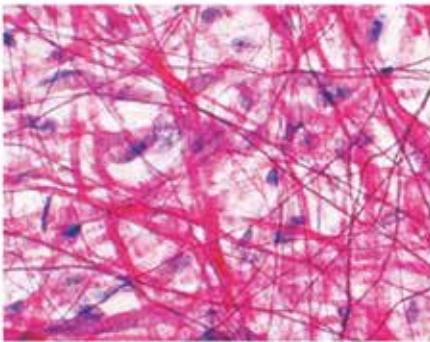
Розширення арсеналу методів світлової мікроскопії (фазовий контраст, поляризаційна, темнопольова, флуоресцентна, конфокальна мікроскопія тощо) роззброїло найупертіших скептиків щодо природної витонченості мікроструктур людського організму.

Нову сторінку в гістологічній техніці було відкрито завдяки розробці імпрегнації структур нервової системи солями важких металів. Це дозволило глибше проникнути в таємниці нервової системи і ще раз переконатися в сенсі та досконалості поєднання структури із функцією (рис. 5). Сучасні гістологічні методики покликані на молекулярному рівні розрізнити різні типи нейронів і гліоцитів.

Справжнім проривом у гістології стало застосування методів трансмісійної, а згодом і сканувальної електронної мікроскопії. На ультрамікроскопічному рівні знову спостерігаємо нерукотворне мистецтво гістологічного майстра (рис. 6).

Якщо людина – це витвір біологічного мистецтва і неперевершене творіння матінки-природи, то чи виконується всеохоплюючий принцип золотого перерізу на мікроскопічному рівні? Так, цей принцип має місце в багатьох випадках. От деякі приклади.

Кожен завиток спіралі ДНК має 34 ангстрем у довжину і 21 ангстрем у ширину, а співвідношення цих двох чисел дорівнює 1:1,619, що дуже близько до золотого перерізу 1:1,618 [10].



**Рис. 3.** Сполучна тканина сосочкового шару дерми шкіри нагадує килим. Ядра клітин забарвлені у синій колір гематоксиліном, цитоплазма і колагенові волокна – у рожевий еозинном, еластичні волокна – у коричневий орсеїном [3]

Особливість бронхів полягає в їхній асиметричності: лівий головний бронх довший, правий – коротший. Було встановлено, що ця асиметричність спостерігається і в розгалуженнях бронхів наступних порядків, аж до термінальних бронхіол (рис. 8). Причому співвідношення довжини коротших і довших бронхів відповідає золотому перерізу і дорівнює 1: 1,618 [11].

Завитка внутрішнього вуха демонструє гармонійність (рис. 9), оскільки має форму мушлі, що відповідає логарифмічній спіралі [9].

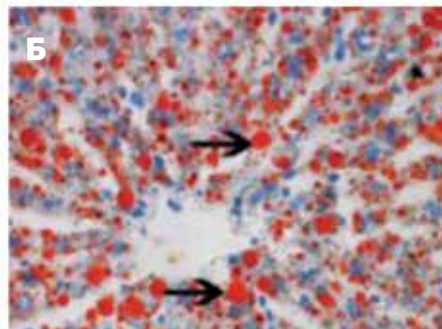
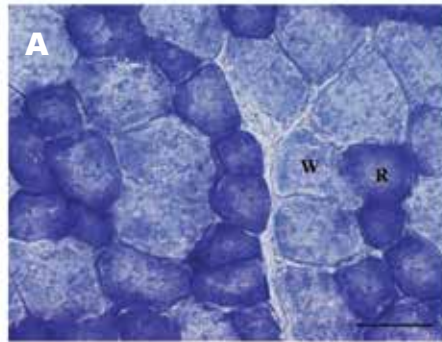
Серед художників є чимало зачарованих гістологією. Вони передають красу гістологічної будови тканин у своїй інтерпретації. Виразні образи клітин, тканин і органів навіть стають прикрасами інтер'єрів (рис. 10).

В Україні картини з гістологічних препаратів пише художниця Оксана Левченя-Константиновська, використовуючи оригінальну техніку (рис. 11А).

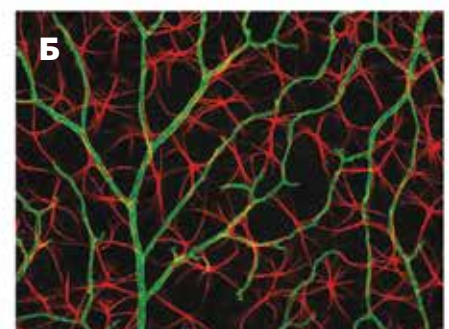
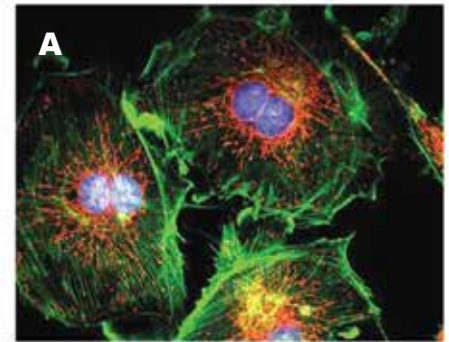
Треба сказати, що й серед студентів-медиків є чимало закоханих у витончену гістологічну артструктуру (рис. 11Б). На кафедрі гістології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця стіни навчальних кімнат прикрашені рисунками студентів.

В останні роки краса мікроскопічних клітинних форм, оцінена дизайнерами, оселилася в нашому побуті та повсякденному житті (рис. 12).

Насамкінець хочеться процитувати видатного нейрогістолога П. Ріо-Ортега, який у 1933 році пише: «Гістологія є екзотичною стравою, але може бути огидною, як доза ліків, для студента, який зобов'язаний її вивчати ... Якщо приймається у великих дозах, її неможливо перетравити, але після повторних дегустацій невеликими порціями стає цілком приємною і навіть викликає залежність. Той, хто має вишукану чутливість до художніх проявів, оцінить те, що гістологічній науці притаманні естетичні емоції» [23].



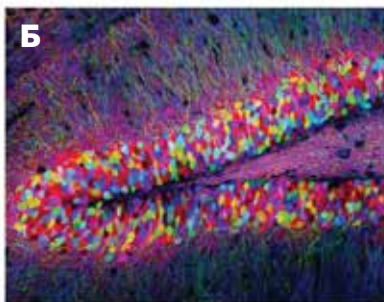
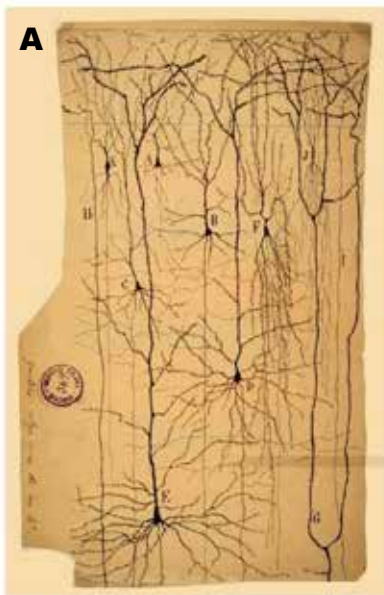
**Рис. 4.** Препарати органів являють собою мозаїку. А – скелетний м'яз: активність сукцинатдегідрогенази висока у так званих червоних (R) і низька – в білих (W) м'язових волокнах. Б – печінка. Нейтральні жири (стрілки) забарвлені в помаранчево-червоний колір суданом IV [4]



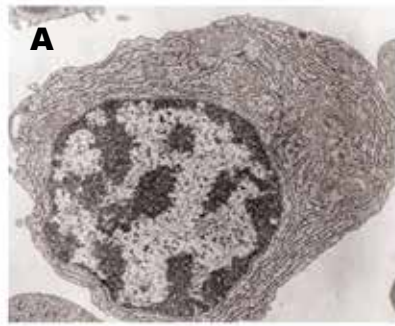
**Рис. 5.** Клітини як витвори мистецтва [5]. А – імунофлуоресцентна мікроскопія ендотеліоцитів: ДНК забарвлена у блакитний колір, мітохондрії – у червоний, актинові філаменти – у зелений. Б – конфокальна мікроскопія сітківки: астроцити забарвлені у червоний колір, кровоносні судини – у зелений.

## Список використаної літератури

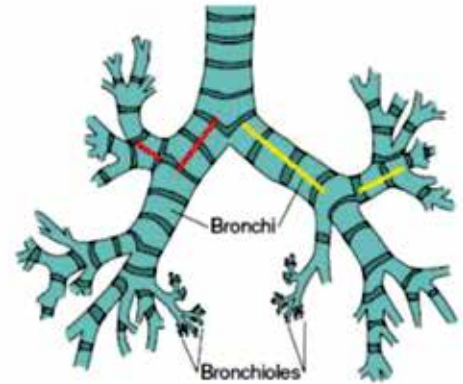
- <https://www.sciencesource.com/CS.aspx?VP3=SearchResult&ITEMID=SS2186820&POPUPID=20PEBWXVVD0W&POPUPPN=20>.
- <https://www.sciencesource.com/CS.aspx?VP3=DamView&WS=SearchResults&VBID=20PESQ5KMSXDH&RW=976&RH=467>.
- <https://iblog.dearbornschools.org/renkomanatomy/2015/11/01/connective-tissue/>.
- [http://kpfu.ru/portal/docs/F\\_233752331/4.zanyatie.pdf](http://kpfu.ru/portal/docs/F_233752331/4.zanyatie.pdf).
- <https://biomolecula.ru/articles/metody-v-kartinkakh-mikroskopiia>.
- <https://biomolecula.ru/articles/metody-v-kartinkakh-neirobiologiiia>.
- Lichtman J.W., Livet J., Sanes J.R. A technicolour approach to the connectome // Nat. Rev. Neurosci. – 2008. – Vol. 9. – P. 417–422.
- [https://www.google.com.ua/search?q=plasma+cells+electron+microscopy++images&rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwj\\_uGLmLrZAhWSZlAKHUsUC\\_0QsAQIKQ&biw=976&bih=418#imgdii=G61sXwE225zsVM:&imgcr=AkQ0Hrftn7wfCM](https://www.google.com.ua/search?q=plasma+cells+electron+microscopy++images&rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwj_uGLmLrZAhWSZlAKHUsUC_0QsAQIKQ&biw=976&bih=418#imgdii=G61sXwE225zsVM:&imgcr=AkQ0Hrftn7wfCM).
- [https://www.google.com.ua/search?q=respiratory+epithelium+scanning+electron+microscopy+images&rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjvr\\_qwnlrZAhXFa1AKHbHGcVYQsAQIKQ&biw=976&bih=418#imgdii=6\\_GmpzMo2uSlmM:&imgcr=AWc-NpVK9NFyM](https://www.google.com.ua/search?q=respiratory+epithelium+scanning+electron+microscopy+images&rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjvr_qwnlrZAhXFa1AKHbHGcVYQsAQIKQ&biw=976&bih=418#imgdii=6_GmpzMo2uSlmM:&imgcr=AWc-NpVK9NFyM).
- <https://f.rutlib4.com/book/26538/p/103>.
- <https://www.ayurvedaplus.ru/articles/218/253040/>.
- [https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&biw=1024&bih=445&tbm=isch&sa=1&ei=bPR2WtLmlcuN0gWg0JWADA&q=bronchi+and+rachioles+images&aq=%D0%B8%D0%BA%D1%89%D1%82%D1%81%D1%80%D1%88+images&gs\\_l=psy-ab.1.1.0i19k1j0i8i13i30i19k1.2665975.2675182.0.2679704.25.20.0.0.0.210.2537.0j18j1.19.0...0...1c.1.64.psy-ab.8.12.1.669...0j0i13k1j0i13i30k1j0i13i30i19k1j0i7i30i19k1j0i7i30k1j0i13i5i30i19k1.0.efc3VjR3-0#imgcr=9yAtX5vRGOJYTM](https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&biw=1024&bih=445&tbm=isch&sa=1&ei=bPR2WtLmlcuN0gWg0JWADA&q=bronchi+and+rachioles+images&aq=%D0%B8%D0%BA%D1%89%D1%82%D1%81%D1%80%D1%88+images&gs_l=psy-ab.1.1.0i19k1j0i8i13i30i19k1.2665975.2675182.0.2679704.25.20.0.0.0.210.2537.0j18j1.19.0...0...1c.1.64.psy-ab.8.12.1.669...0j0i13k1j0i13i30k1j0i13i30i19k1j0i7i30i19k1j0i7i30k1j0i13i5i30i19k1.0.efc3VjR3-0#imgcr=9yAtX5vRGOJYTM).
- [https://www.google.com.ua/search?q=cochlea+of+finner+tear+images&rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwj68o\\_XmYzZAhWCaVAKHTFIDgQsAQIJA&biw=976&bih=418#imgcr=zrWRuUBHlk2IBM](https://www.google.com.ua/search?q=cochlea+of+finner+tear+images&rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwj68o_XmYzZAhWCaVAKHTFIDgQsAQIJA&biw=976&bih=418#imgcr=zrWRuUBHlk2IBM).
- [https://www.etsy.com/listing/548800942/mitochondria-histology-watercolor-print?ga\\_order=most\\_relevant&ga\\_search\\_type=all&ga\\_view\\_type=gallery&ga\\_search\\_query=histology%20art&ref=sr\\_gallery-1-16](https://www.etsy.com/listing/548800942/mitochondria-histology-watercolor-print?ga_order=most_relevant&ga_search_type=all&ga_view_type=gallery&ga_search_query=histology%20art&ref=sr_gallery-1-16).



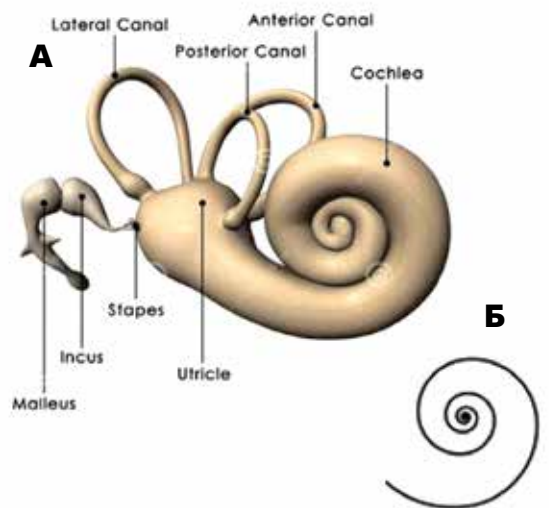
**Рис. 6.** Препарати структурних компонентів нервової системи. А – пірамідні нейрони кори великого мозку: чудове мереживо, рисунок С. Рамон-і-Кахала (1899). Імпрегнація нітратом срібла [6]. Б – зубчаста звивина гіпокампа: молекулярно-біологічна методика Brainbow (2008) надає можливість забарвити різні нейрони в різні кольори (до 100 кольорів) [7]



**Рис. 7.** Електронні мікрофотографії. А – трансмісійна електронна мікроскопія плазматичної клітини: майже досконале мереживо гранулярної ендоплазматичної сітки, яка забезпечує інтенсивну секрецію антитіл [8]. Б – кольорова сканувальна електронна мікроскопія респіраторного епітелію: 3D-зображення надає препарату особливого шарму [9]



**Рис. 8.** Бронхіальне дерево: умовна довжина червоних ліній дорівнює 1, відповідних їм жовтих – 1,618 [12]



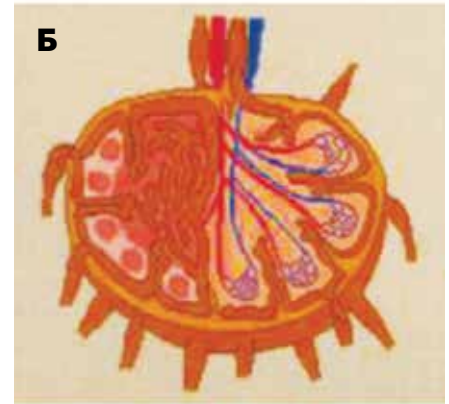
**Рис. 9.** А – завитка внутрішнього вуха: розмір її витків поступово збільшується, але форма залишається незмінною. Приріст радіусу на одиницю довжини окружності постійний [13]. Б – логарифмічна спіраль



**Рис. 10.** А – скелетна м'язова тканина [14]; Б – мітохондрії [15]; В – епідерміс [16]

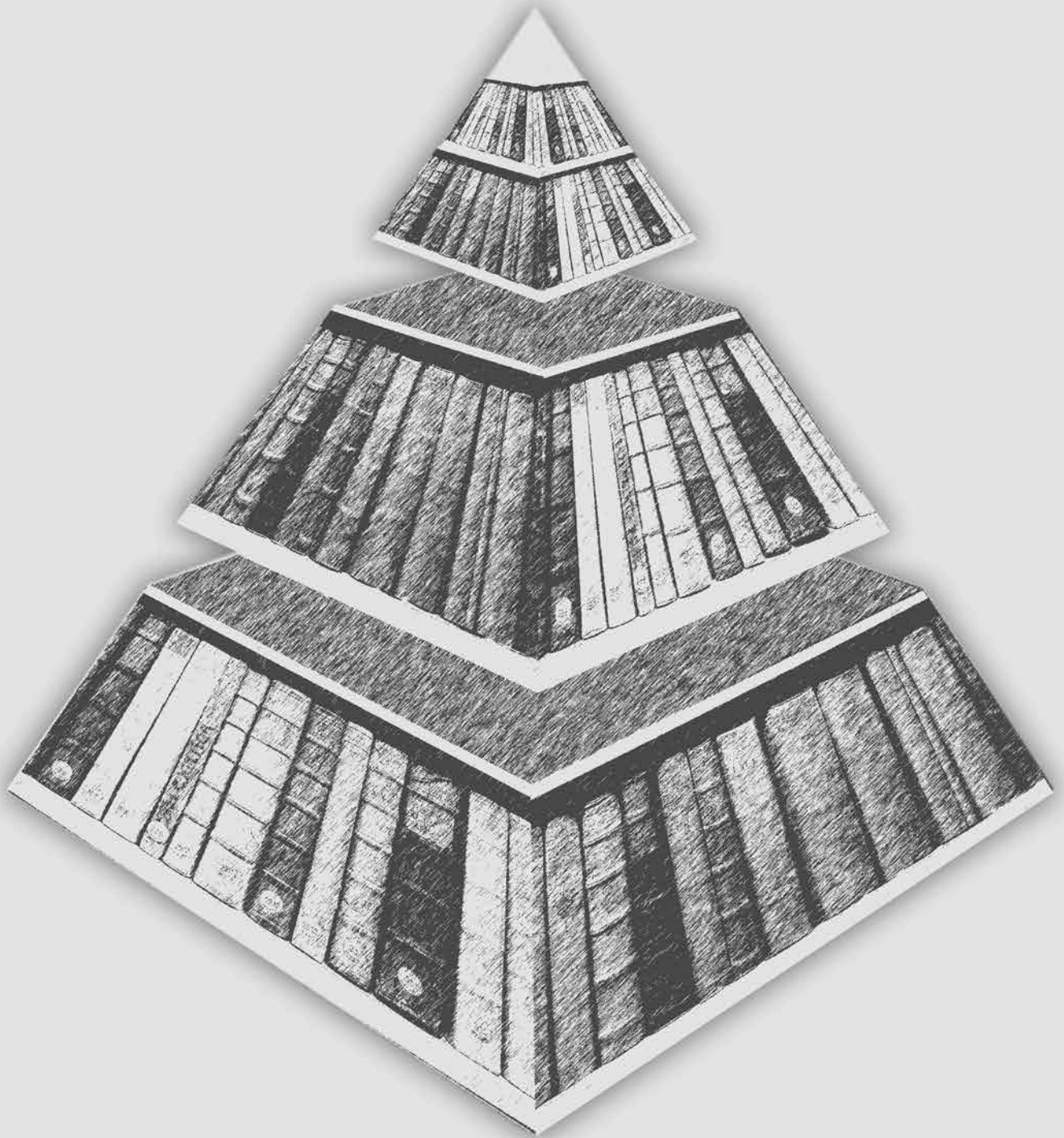


**Рис. 11.** А – картини О. Левчені-Константиновської на виставці у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, вересень 2016 р. Б – лімфатичний вузол: робота студента Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Романа Цахло (вишивка хрестиком)



**Рис. 12.** Гістологічні мотиви. А – шовковий шарф із зображенням хрящової тканини [17]; Б – чашки з гістологічними мотивами [18]; В – футболка демонструє різні методи забарвлення печінки [19]; Г – тарілки з зображеннями різних гістологічних структур [20]; Д – гістологічний брелок [21]; Е – гістологічний манікюр [22]

15. <https://www.etsy.com/listing/559779746/epidermis-watercolor-print-science-art>.
16. [https://www.etsy.com/listing/534329720/skeletal-muscle-fiber-watercolor-print?ga\\_order=most\\_relevant&ga\\_search\\_type=all&ga\\_view\\_type=gallery&ga\\_search\\_query=histology%20art&ref=sr\\_gallery-1-10](https://www.etsy.com/listing/534329720/skeletal-muscle-fiber-watercolor-print?ga_order=most_relevant&ga_search_type=all&ga_view_type=gallery&ga_search_query=histology%20art&ref=sr_gallery-1-10).
17. <https://anatomyboutique.com/products/histology-silk-scarf-cartilage?variant=53009677651>.
18. <https://www.pinterest.com/pin/166844361172722453/>.
19. [https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&biw=992&bih=418&ibm=isch&sa=1&ei=oQp7WwXLB8rlwQKAqr-IDw&q=histology+in+T-shirts+images&gs\\_l=psy-ab.3...15713.39020.0.40437.21.21.0.0.0.0.234.2717.2j18j1.21.0...0...1c.1.64.psy-ab.0.8.1129...0i19k1j0i7i30k1j0i7i30i19k1j0i8i7i30i19k1j0i13i30i19k1.0.i5c32gehxt8](https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&biw=992&bih=418&ibm=isch&sa=1&ei=oQp7WwXLB8rlwQKAqr-IDw&q=histology+in+T-shirts+images&gs_l=psy-ab.3...15713.39020.0.40437.21.21.0.0.0.0.234.2717.2j18j1.21.0...0...1c.1.64.psy-ab.0.8.1129...0i19k1j0i7i30k1j0i7i30i19k1j0i8i7i30i19k1j0i13i30i19k1.0.i5c32gehxt8).
20. <http://www.medinart.eu/works/emily-evans/>.
21. [https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL\\_ruUA764UA764&biw=992&bih=418&ibm=isch&sa=1&ei=Lg17Wpe5JcnHwALzpaewDA&q=histology+in+key+chain+images&oq=histology+in+key+chain+images&gs\\_l=psy-ab.3...22387.26123.0.29978.9.9.0.0.0.136.967.3j6.9.0...0...1c.1.64.psy-ab.0.0.0...0.i-989JSrLR0](https://www.google.com.ua/search?rlz=1C1NHXL_ruUA764UA764&biw=992&bih=418&ibm=isch&sa=1&ei=Lg17Wpe5JcnHwALzpaewDA&q=histology+in+key+chain+images&oq=histology+in+key+chain+images&gs_l=psy-ab.3...22387.26123.0.29978.9.9.0.0.0.136.967.3j6.9.0...0...1c.1.64.psy-ab.0.0.0...0.i-989JSrLR0).
22. <http://www.tracesofpolish.com/2014/10/histology-nails.html>.
23. del Rio-Hortega P. Art and artifice in the science of histology // Histopathology. – 1993. – Vol. 22. – P. 515–525.



# Піраміда доказової МЕДИЦИНИ

Фернандо Магро, Паоло Джіончетті, Рамі Еліакім, Сандро Ардізоне, Алессандро Армуцці, Мануель Баррейро-де-Акоста, Йохан Буріш, Кристина Б. Геше, Аїлса Л. Харт, Пітер Хіндрікс, Корд Лангнер, Джиммі К. Лімді, Жанлука Пелліно, Едіта Загорович, Тім Райне, Маркус Харборд, Флоріан Рідер

/Європейська організація з вивчення хвороби Крона та колітів (ЕССО)/

## Третій Європейський доказовий Консенсус з діагностики та лікування виразкового коліту\*(продовження)\*\*

### ЧАСТИНА 2

#### Розділ 4. Гістопатологічне дослідження

##### 4.1. Загальні відомості

Гістопатологічне дослідження використовують для діагностики, оцінки активності захворювання і виявлення внутрішньоепітеліальних новоутворень (дисплазії) та раку. У цьому розділі представлені витяги та оновлення Настанови з гістопатології ЕССО.

##### 4.2. Мікроскопічні особливості

ВК – це хронічний запальний процес, обмежений слизовою оболонкою. Досліджувалася велика кількість мікроскопічних змін та ознак, вони можуть бути поділені на чотири основні категорії: зміни архітекtonіки слизової оболонки, насиченість клітинами (целюлярність) базальної мембрани (lamina propria), інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами і епітеліальна аномалія.

Додаткову детальну інформацію про мікроскопічні особливості, зокрема про їх чотири основних категорії, можна знайти в Додаткових матеріалах, що доступні на онлайн ресурсі ЕССО-ГСС.

##### Положення ЕССО 4А

З метою встановлення точного діагнозу виразкового коліту при проведенні біопсії потрібно взяти як мінімум по два біоптати з хоча б п'яти ділянок товстої (включно із прямою) та сліпої кишок (EL2)

##### Положення ЕССО 4В

Під час проведення і оцінки біопсії необхідно враховувати клінічну інформацію, включаючи ендоскопічні дані, тривалість захворювання та поточне лікування. Зразки тканин повинні бути негайно зафіксовані шляхом занурення в буферний розчин формаліну або еквівалентний розчин перед їх транспортуванням (EL5)

##### 4.3. Мікроскопічні особливості – оцінка діагнозу

###### 4.3.1. Початкова стадія захворювання

Не всі мікроскопічні ознаки, притаманні ВК, спостерігаються на початковій стадії хвороби; деформація крипт наявна лише у близько 20 % пацієнтів протягом 2 тижнів після перших симптомів коліту. Таким чином, найскладнішим є питання диференціювання з інфекційним колітом (гострий самообмежений коліт), який характеризується збереженою архітектонікою крипт та ознаками гострого запалення.

##### Положення ЕССО 4С

Наявність базального плазмодитозу є найбільш ранньою діагностичною ознакою і має найвищу прогностичну цінність для діагностики виразкового коліту (EL3). Збережена архітектоніка крипт та відсутність дифузної інфільтрації слизової оболонки запальними клітинами не виключають наявності виразкового коліту на ранній стадії. Повторне проведення біопсії через деякий час може допомогти при диференційній діагностиці та уточненні остаточного діагнозу за рахунок появи додаткових ознак (EL5)

Осередковий або дифузний базальний плазмодитоз визнано найбільш ранньою ознакою з найвищим прогностичним значенням для діагностики ВК. Він спостерігається у 38 % пацієнтів протягом 2 тижнів після першої маніфестації симптомів. У цей період характерною є картина осередкового базального плазмодитозу, яка у кінцевому підсумку може перетворитися на дифузний плазмодитоз протягом перебігу захворювання. Значно поширені деформація крипт або слизової оболонки, атрофія слизової оболонки; нерівна або ворсинчаста слизова оболонка розвивається пізніше, під час еволюції захворювання (принаймні через 4 тижні після презентації хвороби).

###### 4.3.2. Розгорнута клінічна картина захворювання

##### Положення ЕССО 4D

Мікроскопічно діагноз «виразковий коліт» встановлюють при наявності комбінації таких ознак як поширене порушення архітекtonіки крипт та атрофія слизової оболонки, дифузний запальний інфільтрат lamina propria з проникненням через слизову оболонку з базальним плазмодитозом, а також із активним запаленням, що призводить до запалення та абсцесів крипт (EL2)

Точна кількість ознак, необхідних для встановлення діагнозу ВК, ще не визначена. Точний діагноз ВК встановлюють приблизно в 75 % випадків, коли наявні два-три з чотирьох наступних критеріїв: значна деформація архітекtonіки і форми крипт; значне зниження щільності крипт; нерівність поверхні; виражене дифузне запалення слизової оболонки при відсутності справжніх гранулом.

##### Положення ЕССО 4Е

Зниження градієнта вираженості запалення від дистальних до проксимальних відділів сприяє діагностиці виразкового коліту (EL5). Лікування може змінити класичний розподіл картини запалення. Усвідомлення цих пов'язаних із лікуванням ефектів є важливим для уникнення діагностичних помилок при оцінці матеріалів біопсії у пацієнтів, що отримують лікування (EL3)

У нелікованих пацієнтів з ВК спостерігається типова картина безперервного запалення, що починається в прямій кишці і поши-

\* ECCO Guideline/Consensus Paper Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – P. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.

\*\* Продовження, початок читайте у попередньому номері журналу, Ліки України № 5–6 (221–222).

рюється проксимально з поступовим зниженням тяжкості. Перехід між запаленою та нормальною слизовою оболонкою різкий. Однак можуть спостерігатися і нетипові картини поширення запалення.

При тривалому захворюванні ступінь залучення кишечника зменшується протягом природної еволюції захворювання або після ефективної терапії. Гістологічні дані можуть свідчити про нетипові ознаки, такі як зміна від безперервного до осередкового запалення та / або відновлення слизової оболонки прямої кишки (щадна ректальна форма). Усвідомлення цих морфологічних особливостей важливе для уникнення встановлення неправильного діагнозу, зокрема помилкової зміни діагнозу на хворобу Крона.

#### Положення ECCO 4F

У спокійній фазі хвороби слизова оболонка все ще може мати ознаки архітектурного пошкодження та відновлення, а також зникнення базального плазмодитозу з одночасним збільшенням насиченості клітинами (целюлярності) слизової оболонки. Активне запалення зазвичай не спостерігається (EL3)

Фаза спокою (або клінічно неактивна фаза) хвороби характеризується відсутністю активного запалення, тобто відсутністю збільшення рівня нейтрофілів у слизовій оболонці, тоді як ознаки хронічного ураження слизової оболонки, такі як деформація крипт та їх атрофія, а також метаплазія клітин Панета, можуть зберігатися.

Гістологічне загоєння слизової оболонки характеризується зникненням архітектурних деформацій крипт та запального інфільтрату. Однак у слизовій оболонці все ще можуть з'являтися деякі ознаки стійкого пошкодження, наприклад зменшена щільність крипт разом з їх розгалуженням та атрофією (скороченням). Зниження активності регенерації епітелію як правило зменшує рівень виснаження муцину, тобто веде до відновлення рівня муцину у епітеліальних клітинах.

#### 4.4. Мікроскопічні ознаки активності перебігу захворювання

#### Положення ECCO 4G

Гістологічне загоєння відрізняється від ендоскопічного загоєння слизової оболонки. Гістологічні ознаки запалення можуть зберігатися у випадках ендоскопічно спокійного захворювання і пов'язані з небажаними наслідками (EL2)

Під час лікування запалення слизової оболонки зникає; тож матеріали біопсії можуть бути використані для визначення стадії хвороби – спокійна чи активна, а також для оцінки ступеня активності перебігу захворювання. З цієї метою були запроваджені різні бальні системи оцінювання, зокрема, для використання під час клінічних досліджень. На даний час не існує стандартного визначення гістологічної ремісії або «гістологічного загоєння слизової оболонки». Як наслідок, визначення патологічної ремісії також відрізняються – від залишкового запалення з постійними архітектурними порушеннями до нормалізації слизової оболонки товстої кишки.

Кілька гістологічних особливостей, таких як епітеліальне ушкодження в асоціації з нейтрофілами, стійка дифузна інфільтрація (целюлярність) lamina propria з проникненням в слизову оболонку із базальним плазмодитозом та / або наявністю базальних скупчень лімфоцитів або велика кількість еозинофілів було

пов'язано з суттєвим ризиком рецидиву. Потенційне значення гістопатологічних досліджень для прогнозування рецидивів і для адекватного оцінювання рівня запалення може впливати на тактику лікування.

Гістологічне загоєння слизової оболонки відрізняється від ендоскопічного. У кількох дослідженнях повідомили про вищу чутливість гістологічного діагнозу, причому мікроскопічний аналіз дає можливість встановити більш серйозні діагнози, ніж ті, що підозрюються при ендоскопії. Гістологічні та ендоскопічні оцінки активності тісно корелюють у тяжких та неактивних випадках хвороби, однак при діагностиці легких форм захворювання виникають значні помилки. Значення гістопатологічного дослідження як (первинної чи вторинної) кінцевої точки в оцінці активності захворювання часто є недооціненим у клінічних випробуваннях.

#### 4.5. Мікроскопічні ознаки – верхній відділ шлунково-кишкового тракту

У дітей та підлітків з діагнозом ВК можуть спостерігатися прояви неспецифічного та фокального гастриту мінімального або слабого ступеня.

## Розділ 5. Позакишкові прояви

Надані витяги та оновлення Керівництв ECCO з ПКП та анемії.

#### 5.1. Анемія

Анемія є поширеним станом при ВК, вона зустрічається у 21 % всіх пацієнтів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. Спрощена схема оцінки потреби у залізі (за Dignass та співавт.)

Гемоглобін, г/дл	Вага тіла < 70 кг	Вага тіла > 70 кг
10–12 (жінки) 10–13 (чоловіки)	1000 мг	1500 мг
7–10	1500 мг	2000 мг

#### 5.1.1. Встановлення діагнозу анемії

#### Положення ECCO 5A (Положення 1D за Dignass та співавт.)

Діагностичні критерії дефіциту заліза залежать від ступеня запалення. У пацієнтів без клінічних, ендоскопічних або біохімічних ознак активного захворювання рівень сироваткового феритину <30 мкг/л вважається характерним критерієм (EL2). За наявності запалення рівень феритину до 100 мкг/л все ще може відповідати залізодефіциту (EL4)

#### Положення ECCO 5B (Положення 1E за Dignass та співавт.)

За наявності біохімічних або клінічних ознак запалення діагностичними критеріями анемії хронічного захворювання є рівень феритину у сироватці >100 мкг/л і насичення трансферину <20 %. Якщо рівень феритину у сироватці знаходиться у діапазоні 30–100 мкг/л, імовірно є поєднання справжнього дефіциту заліза і анемії хронічних захворювань (EL2)

Найчастішими формами анемії при ВК є залізодефіцитна анемія (ЗДА), анемія хронічного захворювання та їх комбінація. Вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна або фолієводефіцитна, гемолітична анемія, а також анемія, індукована прийомом лікарських препаратів, зустрічаються значно рідше, але про них не слід забувати. Анемія визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як зниження гемоглобіну в крові до концентрації <12 г/дл (120 г/л) у жінок і <13 г/дл (130 г/л) у чоловіків. Усі пацієнти з ВК повинні пройти скринінгове обстеження на анемію, цей скринінг має включати розгорнутий

аналіз крові, визначення рівня сироваткового феритину та рівня С-реактивного білка.

Стан анемії повинен досліджуватися з урахуванням таких показників як відносна ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), середній об'єм еритроцита (MCV), кількість ретикулоцитів, повний аналіз крові (FBC), феритин, насиченість трансферину та рівень С-реактивного білка. Насиченість трансферину знижується як при ЗДА, так і при запаленні. Рівень трансферинових рецепторів у плазмі зростає із збільшенням дефіциту заліза і не змінюється під впливом запалення. Якщо причина анемії залишається незрозумілою, подальші лабораторні дослідження повинні включати визначення рівня вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти, гаптоглобіну та лактатдегідрогенази (див. положення 1С за Dignass та співавт.).

### 5.1.2 Лікування анемії, асоційованої з виразковим колітом

#### Положення ЕССО 5С (Положення 2А за Dignass та співавт.)

У всіх випадках виразкового коліту, що супроводжується залізодефіцитною анемією, рекомендоване застосування препаратів заліза (ЕЛ1)

Детальну інформацію про застосування препаратів заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти та про переливання крові можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

### 5.2. Артропатія

Ураження суглобів є другим найпоширенішим ПКП при ВК, що зустрічається приблизно у 20% всіх пацієнтів. Виділяють аксіальний та периферійний артрит.

#### Положення ЕССО 5D (Положення 2D за Harbord та співавт.)

Діагноз периферійної артропатії та / або ентезиту, пов'язаних із виразковим колітом, встановлюють на підставі наявності ознак запалення і виключення інших специфічних форм артриту (ЕЛ3)

#### 5.2.1. Периферійна артропатія

Класифікація периферійної артропатії була запропонована, але досі не затверджена. Периферійна артропатія I типу є паціартикулярною, як правило вражає менш ніж п'ять великих суглобів і характеризується асиметричністю ураження. Цей артрит є гострим і самообмеженим, він пов'язаний з активним кишковим захворюванням. Периферійна артропатія II типу є симетричною та поліартикулярною, зазвичай вражає більш ніж п'ять малих суглобів, не залежить від активності ВК і може тривати місяцями й роками.

#### Положення ЕССО 5Е (Положення 2В за Harbord та співавт.)

Діагноз аксіального спондилоартриту встановлюють на основі клінічних проявів запального болю в спині і даних магнітно-резонансної томографії або рентгенографічних ознак сакроілеїту (ЕЛ2)

#### 5.2.2. Аксіальна артропатія

Аксіальна артропатія включає в себе сакроілеїт та спондиліт. Діагностика анкілозуючого спондиліту (АС) проводиться відповідно до модифікованих Римських критеріїв. МРТ вважають золотим стандартом діагностики, оскільки вона може виявляти ознаки запалення до моменту появи ураження кісток і до того часу, коли вони стають видимі на звичайній рентгенограмі.

#### 5.2.3. Лікування артропатії, пов'язаної з виразковим колітом

Метою лікування ВК-асоційованого артриту є зменшення запалення, полегшення болю та запобігання інвалідності. До цього часу не було проведено жодного проспективного контрольованого дослідження у пацієнтів з запальним захворюванням кишечника.

При артриті I типу успішне лікування загострення основного захворювання як правило приводить до зникнення симптомів артриту протягом кількох тижнів. Додатковий позитивний вплив можуть мати сульфасалазин, відпочинок та фізіотерапія.

Пацієнти з артритом II типу зазвичай потребують призначення НПЗП або системних кортикостероїдів для контролю симптомів. Лікувальні рішення для аксіальної артропатії повинні бути узгоджені з ревматологом. Сульфасалазин, метотрексат і азатиоприн вважають неефективними при АС з аксіальними проявами. У пацієнтів з активним АС, стійким до НПЗП, або при непереносимості НПЗП, рекомендовано застосування препаратів – інгібіторів фактора некрозу пухлин (TNF). Ефективність та безпечність інфліксімабу (IFX), адалімумабу та голімумабу при АС доведена. Американським Коледжем ревматології / Асоціацією спондилітів не рекомендоване застосування ніяких конкретних НПЗП як препаратів вибору для зменшення ризику погіршення основного ЗК. Вони рекомендують проводити терапію анти-TNF моноклональними антитілами, хоча і не рекомендують використання конкретного препарату етанерцепт.

### 5.3. Метаболічні порушення кісток

Діагностика остеопорозу базується на денситометрії кісток (T-score < -2.5), яка повинна бути проведена у всіх пацієнтів з постійно активним ВК, особливо якщо вони багаторазово піддаються дії кортикостероїдів або при значній тривалості захворювання. Прийом препаратів кальцію (500–1000 мг/день) і вітаміну D (800–1000 МО/день) рекомендується при зниженні балу T нижче -1.5 (див. положення 3А-3С у Harbord та співавт.). Пацієнти, що отримують системну кортикостероїдну терапію, повинні отримувати кальцій і вітамін D з профілактичною метою. Жінки у постменопаузі, або ті, хто має спонтанні переломи в анамнезі, повинні регулярно отримувати бісфосфонати або інші методи лікування, оскільки це може запобігти подальшій втраті кісткової тканини (див. положення 3В та 3D у Harbord та співавт.).

### 5.4. Шкірні прояви

#### 5.4.1. Вузувата еритема

#### Положення ЕССО 5F (Положення 6А за Harbord та співавт.)

Діагноз вузуватої еритеми встановлюють на підставі клінічних проявів. У нетипових випадках може бути потрібним проведення біопсії шкіри (ЕЛ3). Терапія зазвичай базується на лікуванні основного захворювання – виразкового коліту. Застосування системних стероїдів потрібне у тяжких випадках хвороби (ЕЛ4). Резистентні та рецидивуючі форми можна лікувати імуномодуляторами або анти-TNF (ЕЛ4)

Вузувата еритема зазвичай виникає на розгинальних поверхнях нижніх кінцівок, особливо на передніх ділянках великогомілкової кістки, і має симетричний розподіл. Вона тісно пов'язана з активністю основного захворювання і її лікування в основному полягає в лікуванні ВК. Як правило, потрібне застосування системних стероїдів. У резистентних випадках або у разі частих рецидивів можуть застосовуватися імуномодулятори або анти-TNF.

#### 5.4.2. Гангренозна піодермія

#### Положення ЕССО 5G (Положення 6В за Harbord та співавт.)

Гангренозну піодермію лікують системними кортикостероїдами (ЕЛ4), інфліксімабом (ЕЛ1) або адалімумабом (ЕЛ3) а також місцевими або пероральними інгібіторами кальциневрину (ЕЛ4)

Ураженню гангренозною піодермією часто передують трав-



ми, це явище відоме як патергія. Вогнища ураження найчастіше виникають на гомілкках і ділянках, прилеглих до післяопераційних стом. Кореляція гангренозної піддермії з активністю захворювання є суперечливою. Кортикостероїди (місцеві та / або системні) вважають першою лінією лікування. Довів свою ефективність IFX, терапія адалімумабом приводила до успішних результатів у зареєстрованих випадках, тому анти-TNF лікування повинно бути розглянуте при відсутності швидкої реакції на кортикостероїди. Місцеві або пероральні інгібітори кальциневрину є альтернативним методом лікування, однак перед їх застосуванням необхідно отримати консультацію дерматолога.

Інформацію про синдром Світа та анти-TNF-індуковане запалення шкіри можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

### 5.5. Прояви з боку очей

Епісклерит, як правило, співвідноситься з активністю ВК. Він може минати самостійно, зазвичай добре реагує на місцеві кортикостероїди та НПЗП, призначені паралельно з лікуванням основного ВК. Простий епісклерит не вимагає звернення до офтальмолога і може минати самостійно. Ув'їт має потенційно серйозніші наслідки. Пов'язаний з ВК ув'їт часто буває двостороннім, має безсимптомний початок і значну тривалість. Імовірність прогресування аж до втрати зору потребує термінового звернення до офтальмолога.

Лікування звичайно складається з місцевих або системних кортикостероїдів або НПЗП. Повідомлялося про ефективність імуносупресивних та анти-TNF препаратів у резистентних випадках (див. положення 4А & В в Harbord та співавт.).

### 5.6. Ураження печінки і жовчовивідних шляхів

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є найважливішим станом, що виникає у хворих на ВК. Також часто зустрічаються перихолангіт, стеатоз, хронічний гепатит, цироз печінки та утворення каменів у жовчному міхурі.

Багато препаратів, які використовують для лікування ВК, потенційно можуть мати гепатотоксичний вплив. ПСХ є основним фактором ризику розвитку холангіокарциноми та раку товстої кишки. Магнітно-резонансна холангіографія (МРХ) рекомендується як діагностичний тест у пацієнтів з підозрою на ПСХ. Якщо дані МРХ є нормальними та існує підозра на ПСХ малих проток, слід розглянути проведення біопсії печінки (див. положення 7А-7С в Harbord та співавт.).

Було доведено, що застосування урсодезоксихолевої кислоти покращує рівень печінкових ферментів і зменшує ризик розвитку колоректального раку при ПСХ, а відсутність терапії призводить до скорочення часу до пересадки печінки, розвитку холангіокарциноми або смерті. Однак лікування високими дозами урсодіолу (>20 мг/кг/добу) було пов'язано з гіршими наслідками захворювання і тому його слід уникати.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) залишається процедурою вибору для лікування основних біліарних стриктур. У випадках виражених уражень печінки з печінковою недостатністю єдиною відомою альтернативою є трансплантація печінки (див. положення 7D до 7F в Harbord та співавт.), Рекомендується щорічне або раз на 2 роки проведення спосте-

режної колоноскопії після діагностики ПСХ у пацієнтів з ВК (Див. положення 7G в Harbord та співавт. та 13E в Annesse та співавт.).

Інформацію про панкреатит, венозну тромбоемболію і серцево-легеневі захворювання можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

## Розділ 6. Опортуністичні інфекції

### 6.1. Визначення та фактори ризику

#### Положення ECCO 6A (Положення 2B за Rahier та співавт.)

Ризик опортуністичних інфекцій у пацієнтів з ВК, що отримують лікування імунomodulatory (EL1), особливо комбіноване (EL3), а також у виснажених пацієнтів, підвищений (EL5). Крім того, необхідно враховувати супутні захворювання та серйозні інфекційні захворювання в анамнезі. Вік є незалежним фактором ризику опортуністичних інфекцій (EL3)

Передумови розвитку ОІ класифікують відповідно до вимог Центру контролю за захворюваннями: 1) тяжка імунна депресія; 2) стани, пов'язані з інфікуванням вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ); 3) обмежений імунний дефіцит. Стан ОІ визначається як прогресуюче інфікування мікроорганізмами, які за нормальних умов мають обмежену патогенну здатність. Передумови для ОІ можуть бути зовнішні (медикаментозне лікування, опромінення) або внутрішні (вік, супутні захворювання, виснаження). Пацієнти з ВК не є імуносупресивними, але можуть мати змінену імунну чутливість як наслідок їх медичного лікування (див. положення 2А в Rahier та співавт.). Старший вік є незалежним фактором ризику для ОІ, а також для побічних явищ, пов'язаних з ОІ при ВК.

Прийом кортикостероїдів у дозі більше 20 мг преднізолону щодня протягом більше 2 тижнів збільшує ризик ОІ.

Всі імунomodulatory (ІМ), що використовуються для лікування запального захворювання кишечника, збільшують небезпеку ОІ, а прийом більше ніж одного ІМ за один раз може призводити до підвищення ризику більше ніж у 14 разів. Цей ризик не залежить від дози та типу ІМ, але може змінюватися залежно від віку пацієнта. Монотерапія анти-TNF препаратами подвоює ймовірність ОІ, особливо туберкульозу (ТБ). Однак антиінтегрин-антитіла не показали збільшення ризику ОІ.

### 6.2. Вірусні захворювання

#### 6.2.1. Вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту В (HBV) та ВІЛ

Враховуючи підвищений ризик ОІ під час прийому ІМ, пацієнтам з ВК необхідно рекомендувати проведення тестування на ВІЛ.

#### Положення ECCO 6B (Положення 3B за Rahier та співавт.)

Усі пацієнти із виразковим колітом повинні пройти тестування на HBV (HBsAg, анти-HBAb, анти-HBcAb) під час встановлення діагнозу. У пацієнтів з позитивним HBsAg віремія (HBV-ДНК) також повинна бути визначена кількісно (EL2)

#### Положення ECCO 6C (Положення 3C за Rahier та співавт.)

Вакцинація проти гепатиту В рекомендована для всіх HBV-анти-HBcAb серонегативних пацієнтів з виразковим колітом (EL5). Ефективність вакцинації проти гепатиту В ослаблюється при запальному захворюванні кишечника, ймовірно, під впливом самої хвороби, а також анти-TNF препаратів. Анти-HB імунну відповідь слід оцінювати після вакцинації. Інколи для забезпечення належного імунного захисту необхідно застосовувати більш високі дози імуноізуючого антигену (EL4). У пацієнтів з групи ризику слід моніторувати рівень анти-HB антитіл (EL5)

#### Положення ECCO 6D (Положення 3D за Rahier та співавт.)

До, під час, і принаймні протягом 12 місяців після припинення імунomodulatory лікування HBsAg-позитивні пацієнти повинні отримувати потужні антивірусні препарати (нуклеозид / нуклеотидні аналоги з високим бар'єром до опору) незалежно від ступеня віремії, з метою уникнення розвитку загострення гепатиту В (EL2)

**Положення ЕССО 6Е (адаптовано з положення 3Е за Rahier та співавт.)**

Реактивація прихованого HBV під час лікування ВК імунодепресантами трапляється рідко (EL2). Віремія (ДНК HBV) повинна оцінюватися кожні 2–3 місяці, але протівірусна терапія не рекомендована, крім випадків, коли виявляється HBV-ДНК (EL5)

Серопозитивність не є остаточним протипоказанням до ІМ (див. положення 3F в Rahier та співавт.). Пацієнти з ВК повинні також проходити тестування на HCV-Ab і, у разі позитивного тесту, результат має бути підтверджений виявленням HCV-RНК. ІМ як такі не погіршують перебіг ВІЛ інфекції, за винятком супутньої інфекції, пов'язаної з HBV або ВІЛ, однак вони можуть посилювати токсичний вплив на печінку ліків у HCV-Ab позитивних пацієнтів.

Інформацію про CMV, HSV, VZV, EBV, HPV або вірус грипу можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

**6.3. Паразитарні інвазії та гриби****Положення ЕССО 6F (Положення 6А за Rahier та співавт.)**

Частота реактивації латентного туберкульозу у пацієнтів, що отримували анти-TNF лікування, збільшується, і захворювання перебігає тяжче, ніж у загальній популяції (EL2). Діагностика латентної форми туберкульозу повинна базуватися на поєднанні історії хвороби пацієнта, рентгенографії грудної клітки, проведенні туберкулінового шкірного тесту та тесту на вивільнення гамма-інтерферону, відповідно до локальної практики і національних рекомендацій. Під час діагностики ВК потрібно розглядати необхідність проведення скринінгу на туберкульоз. Скринінг завжди повинен проводитися перед анти-TNF-терапією (EL5). Гамма-інтерферонові проби, ймовірно, доповнюють шкірний туберкуліновий тест і перевагу їм надають при обстеженні БЦДЖ-імунізованих пацієнтів (EL1)

Повторна активація латентного туберкульозу трапляється частіше і має більш тяжкий перебіг у пацієнтів, які отримують анти-TNF препарати, порівняно з загальною популяцією. Хворі з латентним туберкульозом мають отримувати протитуберкульозну терапію перед початком лікування анти-TNF. У пацієнтів з активним ВК і латентним туберкульозом, анти-TNF препарати слід призначати лише після 3 тижнів протитуберкульозної хіміотерапії (див. положення 6В за Rahier та співавт.). У випадку активного туберкульозу протитуберкульозна терапія повинна бути розпочата і анти-TNF лікування припинене щонайменше протягом 2 місяців (див. положення 6С за Rahier та співавт.).

**6.3.2. Бактеріальні інфекції**

Перед початком терапії імуномодульвальними препаратами пацієнтам з ВК повинна бути запропонована вакцинація проти пневмококової інфекції, яка в ідеалі повинна бути проведена за 2 тижні до початку лікування. ІМ-терапія може послабити імунітет до *Streptococcus pneumoniae* після вакцинації з полісахаридом (див. положення 7А та 7В за Rahier та співавт.). Пацієнти з ВК, що приймають ІМ, і у яких розвинулася пневмонія, повинні бути перевірені на наявність пневмококової інфекції та *Legionella pneumophila*.

У пацієнтів, які отримують ІМ, спостерігається більш тяжкий перебіг сальмонельозу при інфікуванні *Salmonella spp.* (див. положення 7Е за Rahier та співавт.). У таких випадках рекомендується утриматися від ІМ-терапії до вилікування від активної інфекції (див. положення 7С – 7Е за Rahier та співавт.).

Прийом ІМ, особливо анти-TNF препаратів, підвищує ризик системних захворювань та уражень центральної нервової системи при інфікуванні *Listeria monocytogenes* (див. положення 7F за

Rahier та співавт.). Те саме стосується системних або шкірних проявів інфекції *Nocardia spp* (див. положення 7G за Rahier та співавт.).

Анти-TNF-терапія повинна бути припинена на час інфекційно-го захворювання. Перед повторним введенням ІМ слід проконсультуватися з лікарем-інфекціоністом.

**Положення ЕССО 6G (адаптовано з положення 7H за Rahier та співавт.)**

Виразковий коліт є незалежним фактором ризику зараження *C. difficile* (EL3)

**Положення ЕССО 6H (Положення 7K за Rahier та співавт.)**

Метронідазол та оральний ванкоміцин мають однакову ефективність при лікуванні *C. Difficile*-асоційованого захворювання легкого та середнього ступенів (EL1). Залишається встановити, чи це стосується також пацієнтів з виразковим колітом. Прийом інших антибіотиків, за можливості, має бути припинений. У випадках тяжкого захворювання ванкоміцин має більшу ефективність у пацієнтів без виразкового коліту (EL1) і тому є препаратом вибору. При *C. Difficile*-асоційованому захворюванні рішення про використання імуномодуляторів повинно базуватися на ретельній оцінці співвідношення ризику і користі та клінічній оцінці (EL4)

ІМ-препарати є незалежними предикторами тяжкого асоціованого з *C. difficile* захворювання. Трансплантація фекальної мікробіоти є безпечною при ВК. Показано, що фідаксоміцин має клінічну ефективність, не гіршу за ванкоміцин, і характеризується меншою частотою рецидивів *C. difficile*.

Крім підвищеного ризику інфікування *C. difficile*, пацієнти з запальним захворюванням кишечника на 33 % частіше страждають на рецидиви цієї інфекції.

Додаткові дані можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

**Розділ 7. Репродуктивна функція****Положення ЕССО 7А (адаптовано з положення 2А за van der Woude та співавт.)**

Немає даних про те, що виразковий коліт впливає на фертильність (EL3). Високий рівень добровільної бездітності у жінок з виразковим колітом вказує на необхідність кращого інформування пацієнтів (EL4)

Вважають, що пацієнти з ВК мають таку ж фертильність, як у загальній популяції, жінки-пацієнтки можуть отримати користь від отримання кращих знань щодо питань, пов'язаних з вагітністю, оскільки вони часто вирішують залишатись бездітними. Вважають, що препарати, які застосовують для лікування ВК, не впливають на дітородну функцію у жінок. Проте сульфазалазин може призводити до зниження кількості сперматозоїдів і їх рухливості. Це ефект має зворотний характер (див. положення 2В за van der Woude та співавт.). Метотрексат (MTX) викликає зворотну олігоспермію і протипоказаний пацієнтам-чоловікам, які прагнуть стати батьками. Дані щодо ефекту лікування анти-TNF препаратами обмежені та дещо суперечливі. Операції зі створення ілеоанального анастомозу у чоловіків можуть призвести до еректильної та еякуляційної дисфункції. Проте, усуваючи запалення, операція часто сприяє загальному збереженню або навіть поліпшенню сексуальної функції (див. положення 7А за van der Woude та співавт.).

Частота успішного запліднення *in vitro* після хірургічного втручання є порівнянною з такою у жінок, що не мають ВК (див. положення 2D за van der Woude та співавт.).

**Положення ЕССО 7В (положення 3А за van der Woude та співавт.)**  
Якщо зачаття відбувається під час ремісії хвороби, то ризик рецидиву такий самий, як і у невагітних жінок (ЕЛ3). Зачаття, що відбувається під час активного перебігу захворювання, підвищує ризик стійкої активності під час вагітності (ЕЛ3). Вагітність може впливати на перебіг виразкового коліту (ЕЛ3)

## 7.1. Вагітність та пологи

### 7.1.1. Вплив на організм матері

Пацієнткам слід рекомендувати зачаття під час ремісії ВК. Для вибору найприйнятнішого способу пологів необхідно проводити спільні консультації з гастроентерологом, хірургом та акушером (див. положення 3В в van der Woude та співавт.).

### 7.1.2. Вплив на організм дитини

**Положення ЕССО 7С (адаповано з положення 4В, 4С та 4Д за van der Woude та співавт.)**

Активність захворювання при зачатті або під час вагітності пов'язана з ризиком передчасних пологів та низькою вагою дитини при народженні (ЕЛ3). Ризик вроджених аномалій у дітей жінок з виразковим колітом, здається, не збільшений (ЕЛ2). Вплив препаратів для лікування виразкового коліту на плід супроводжується низьким ризиком для дитини, крім метотрексату та талідоміду (ЕЛ2)

Додаткову інформацію про вплив на дітей можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

## 7.2. Лікування виразкового коліту під час вагітності

**Положення ЕССО 7Д (Положення 5А за van der Woude та співавт.)**

З метою зниження ризику загострення хвороби під час вагітності необхідно підтримувати належне лікування виразкового коліту у тих пацієнтів, які хочуть зачати дитину (ЕЛ5). Спалахи загострення під час вагітності призводять до високого ризику несприятливих впливів на організм матері та плода. Такі спалахи потребують негайного і якісного лікування з метою запобігання цим ускладненням (ЕЛ3)

Пацієнти з ВК повинні продовжувати прийом ліків після зачаття, щоб уникнути спалахів хвороби та можливих пов'язаних з вагітністю ускладнень (див. положення 5F за van der Woude та співавт.). Завдяки їх профілю безпеки під час вагітності, похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АSА) (переважно уникаючи 5-АSА з дибутилфталатним покриттям) та кортикостероїди слід розглядати як терапію першої лінії у випадку розвитку рецидиву.

Анти-TNF препарати можуть бути вибрані як варіант лікування у конкретних ситуаціях (див. положення 5С).

Призначення сульфазалазину повинно здійснюватися паралельно з високими дозами фолієвої кислоти. Хірургічне лікування ВК під час вагітності може призвести до передчасного її переривання у першому триместрі і передчасних пологів у третьому триместрі вагітності, але продовження захворювання вважають таким, що становить більший ризик для плода (див. положення 5Е в van der Woude та співавт.).

Додаткову інформацію щодо лактації, ендоскопії та візуалізаційних методів можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

## Розділ 8. Нагляд за колоректальним раком при виразковому коліті

### 8.1. Ризик колоректального раку при виразковому коліті

Хоча загальновізнано, що довготривалий ВК асоціюється з підвищеним ризиком колоректального раку (КРР), прогнозовані оцінки ризику значно відрізняються у різних дослідженнях. У 2001

році Eaden та співавт. провів мета-аналіз 116 досліджень і дійшов до висновку, що через 30 років тривалості захворювання сукупний ризик становив 18 %. Інший мета-аналіз показав, що об'єднане SIR (стандартизоване відношення захворюваності) для КРР у хворих на ВК складало 2,4. Однак ризик КРР з часом може знижуватися. Австралійське дослідження показало, що кумулятивна частота виникнення КРР складала 1 % на 10 років, 3 % на 20 років, і 7 % на 30 років. Це може відображати посилення реалізації стратегій нагляду, застосування препаратів, які контролюють запалення більш ефективно, або зміни підходу до підтримувальної терапії або колектомії.

**Положення ЕССО 8А**

Ризик колоректального раку при виразковому коліті є вищим, ніж у загальній популяції. Ризик пов'язаний з тривалістю захворювання (ЕЛ2), ступенем (ЕЛ2), і тяжкою або постійною запальною активністю (ЕЛ2)

Хоча було заявлено, що КРР зустрічається рідко при тривалості захворювання менше 8 років, все ж таки до того часу може розвинути значна кількість пухлин, особливо у пацієнтів, що були у старшому віці на час появи коліту, або у пацієнтів з ПСХ. Пацієнти з поширеним колітом мають найбільший ризик розвитку колоректального раку, тоді як пацієнти з лівобічним колітом – середній рівень ризику. Ризик КРР не збільшується у пацієнтів з ВК із обмеженим ураженням прямої кишки. Варто відзначити, що гістологічне поширення захворювання, навіть без ендоскопічно виражених аномалій, може бути важливою детермінантою ризику колоректального раку.

**Положення ЕССО 8В**

Супутній первинний склерозуючий холангіт (ЕЛ2), а також сімейна історія раку товстої кишки (ЕЛ3) свідчать про додатковий ризик колоректального раку

Найвагомішими факторами ризику, з якими пов'язують розвиток колоректального раку, є ПСХ (з підвищеним абсолютним ризиком до 31 %) та гістологічна активність захворювання. Постзапальні поліпи можуть бути маркерами тяжкості запалення у минулому і також були визнані сильними факторами ризику. Сімейна історія КРР також пов'язана з підвищеним ризиком, хоча за даними різних досліджень він відрізнявся. Jess та співавт. виявили, що чоловіки мали більший ризик розвитку колоректального раку (SIR: 2.6; 95 % CI: 2.2–3.0), ніж жінки (SIR: 1.9; 95 % CI: 1.5–2.3). У багатоваріантному логістичному регресійному аналізі КРР був пов'язаний з чоловічою статтю, тривалістю захворювання, поширеним колітом, супутнім ПСХ, середнім рівнем альбуміну та підвищеним показником CRP-альбуміну.

## 8.2. Спостереження

### 8.2.1. Скринінг і спостереження

З огляду на те, що підвищений ризик КРР пов'язаний з диспластичними змінами слизової оболонки товстої кишки, були розроблені програми спостережної колоноскопії, мета яких – зниження захворюваності і смертності від КРР. Ці програми спостереження передбачають не лише систематичне проведення колоноскопії оцінки, а й перегляд клінічної картини і симптомів у пацієнтів, лікарських препаратів та результатів лабораторних досліджень, а також оновлення особистого та сімейного анам-

незу. На початку цих програм первинна скринінгова колоноскопія проводиться для переоцінки ступеня захворювання та підтвердження відсутності диспластичних уражень.

#### Положення ECCO 8C

Проведення спостережної колоноскопії дозволяє більш раннє виявлення колоректального раку і, відповідно, приводить до покращення прогнозу

#### 8.2.2. Ефективність

Ефективність програм спостереження за допомогою колоноскопії ще має бути оцінена шляхом проведення рандомізованих контрольованих досліджень. Проте велика кількість знайдених випадків вказує на її позитивний вплив. Зменшення захворюваності на КРР, що було продемонстровано в недавніх дослідженнях, може бути доказом її ефективності, хоча й інші потенційні фактори (включаючи покращений контроль за перебігом захворювання) можуть мати відповідний вплив. Системний огляд, у якому аналіз даних був обмежений дослідженнями з контрольною групою, не зміг довести корисний вплив програм спостереження на зменшення смертності, пов'язаної з КРР, у пацієнтів з ВК.

Дві великі групи випадків показали поліпшення виживання при спостереженні за пацієнтами завдяки ранньому виявленню КРР. Три ретроспективних дослідження типу випадок-контроль показали кореляцію між спостережною колоноскопією та зниженням ризику КРР. Чітких даних, які б підтверджували користь від спостережної колоноскопії, все ще недостатньо.

#### 8.2.3. Початкова скринінгова колоноскопія та графіки спостереження

#### Положення ECCO 8D (адаптовано з положення 13D за Anesse та співавт.)

Скринінгова колоноскопія має бути запропонована всім пацієнтам протягом 8 років від моменту появи симптомів хвороби з метою переоцінки ступеня захворювання та виключення дисплазії (EL5)

#### Положення ECCO 8E

У випадках, коли активність захворювання обмежується прямою кишкою, без ознак попереднього або поточного ендоскопічного та / або мікроскопічного запалення в ділянках проксимальніше прямої кишки, включення в програму регулярних спостережних колоноскопій непотрібне (EL2)

#### Положення ECCO 8F

У хворих із супутнім первинним склерозуючим холангітом щорічна спостережна колоноскопія повинна бути проведена після діагностики первинного склерозуючого холангіту, незалежно від активності захворювання ВК, його ступеня та тривалості (EL3)

#### Положення ECCO 8G (адаптовано з положення 13E за Anesse та співавт.)

Постійний нагляд повинен проводитися в усіх пацієнтів, крім хворих з проктитом (EL3). Пацієнти з ознаками високого ризику (наприклад, стриктура або дисплазія, виявлені протягом останніх 5 років, первинний склерозуючий холангіт, поширений коліт з тяжким активним запаленням) повинні отримати наступну спостережну колоноскопію, заплановану протягом 1 року (EL4). Пацієнти з середнім рівнем ризику повинні пройти наступне заплановане спостереження протягом 2 – 3 років. Фактори ризику середнього рівня включають екстенсивний коліт з легким або помірного ступеня активності запаленням, постзапальні поліпи або випадки колоректального раку в сімейному анамнезі у родичів першого ступеня спорідненості, діагностовані у віці 50 років і старше (EL5). Хворі, що не мають факторів ризику ні середнього, ні високого ступеня, повинні проходити наступні спостережні колоноскопії кожні 5 років (EL5)

Додаткову інформацію про фактори ризику колоректального раку з і без дисплазії у матеріалах біопсії можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

### 8.3. Колоноскопія

#### Положення ECCO 8H

Колоноскопичне спостереження найкраще проводити під час ремісії виразкового коліту, тому що інакше складно розрізнити дисплазію та запалення у матеріалах біопсії слизової оболонки (EL5)

Як і при скринінгових колоноскопіях у здорового населення, якість підготовки пацієнтів з ВК до колоноскопії істотно впливає на частоту виявлення ураження. Якісна підготовка кишечника має важливе значення для ефективної спостережної колоноскопії. У випадках, коли наявний надлишок залишків фекалій, необхідно розглядати проведення повторної колоноскопії.

#### Положення ECCO 8I

Колоноскопія спостереження повинна враховувати місцеві вимоги і практики. Хромоендоскопія з цільовими біопсіями доведено збільшує частоту виявлення дисплазії (EL2). Натомість, рандомні біопсії (квадрантичні біопсії через кожні 10 см) і цільові біопсії будь-якого видимого ураження повинні виконуватися, якщо проводиться ендоскопія білого світла (EL3). Якщо є така можливість, рекомендується проведення ендоскопії високої роздільної здатності

Ендоскопічне обладнання, підготовка пацієнтів та методи діагностики за останні роки значно удосконалилися. Обладнання високої роздільної здатності покращує якість зображень і, отже, може поліпшити частоту виявлення дисплазії. У недавньому спостережному дослідженні колітів було показано, що колоноскопія з високою роздільною здатністю покращує виявлення дисплазії, порівняно зі стандартними методами визначення. Було доведено, що цільові біопсії не поступаються рандомним біопсіям за ефективністю виявлення неоплазії під час проведення колоноскопій в рандомізованому контрольованому дослідженні.

Виявлення дисплазії під час спостережної колоноскопії може бути покращене завдяки розпиленню барвників, які висвітлюють тонкі зміни архітектури слизової оболонки кишечника. Використання цієї техніки, а також проведення рандомних біопсій візуально нормальної слизової оболонки мають незначну додаткову цінність, хоча вони і дають змогу оцінити ступінь та поширеність захворювання.

Результати хромоендоскопічних досліджень з використанням метиленового синього або індигокарміну схожі.

Мета-аналіз шести досліджень (1 277 пацієнтів) показав, що, при аналізі кожного індивідуального випадку (кількість хворих, яких необхідно лікувати, (NNT) становила 14,3), різниця у частоті виявлення дисплазії за допомогою хромоендоскопії та ендоскопії білого світла (WLE) становила 7 % (95 % ДІ: 3,2–11,3). Абсолютна різниця у кількості визначених пошкоджень, виявлених за допомогою цільових біопсій, становила 44 % (95 % ДІ: 28,6–59,1), а плоскі ураження становили 27 % (95 % ДІ 11,2–41,9), обидва показники свідчили на користь хромоендоскопії. Інший мета-аналіз, що був орієнтований на визначення діагностичної точності хромоендоскопії в порівнянні з гістологічним дослідженням при виявленні інтраепітеліальної неоплазії, довів, що рівень чутливості хромоендоскопії складає 83,3 %, а рівень специфічності – 91,3 %. Перевага хромоендоскопії, порівняно з ендоскопією білого світла, при виявленні дисплазії також була доведена в реальних дослідженнях за межами клінічних випробувань. Цей факт не змінюється залежно від знань оператора або залежно від наявності ендоскопічного обладнання високої роздільної здатності. На сьогодні

# Салофальк®

## Ефективність та безпека

### Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів<sup>1-3</sup>
- Потужна протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки<sup>1-3</sup>
- Висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86% пацієнтів<sup>1-3</sup>

**Увага!** Тепер в Україні Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту.

Різноманіття лікарських форм при будь-якій локалізації запального процесу для індивідуального підбору ефективного лікування при виразковому коліті та хворобі Крона



<sup>1</sup>Сучасні методи лікування. Фарма АГ. 16075 Київ, Пушкірська вул. Діагн. 35-А, тел.: (044) 401-01-23, факс: (044) 401-01-01. Інформація про ефективність саліцилатів вивільняється повільно в кишечнику пацієнтів з виразковим колітом. Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту. РП № UA-3745-01/02, РП № UA-3745-01/03, РП № UA-3745-01/04. Салофальк супозиторії 500 мг. РП № UA-3745-02/02. Салофальк супозиторії 1000 мг. РП № UA-3745-04/01, РП № UA-3745-04/02. Салофальк супозиторії 250 мг. РП № UA-3745-04/03. Салофальк супозиторії 500 мг. РП № UA-3745-04/04. А controlled-release and extended-release formulation of mesalazine demonstrates better clinical outcome in distal active ulcerative colitis than a slowly delayed release formulation. Gut 2009; 58(3):e11. A-32517100(1-3). Leibel et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; in press. 4. Салофальк. Інструкція для медичного застосування українською мовою.

вузькосмугові методи візуалізації, а також ендомікроскопія, не можуть бути рекомендовані при проведенні скринінгу дисплазії при запальних захворюваннях кишечника.

Додаткову інформацію можна знайти в Додаткових матеріалах, що доступні на ECCO-JCC онлайн.

#### 8.4. Хіміопрофілактика

##### 8.4.1. Месаламін і колоректальний рак

Додаткову інформацію можна знайти в Додатковому матеріалі, доступному на ECCO-JCC онлайн.

##### 8.4.2. Відбір пацієнтів для хіміопрофілактики препаратами похідних 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA)

###### Положення ECCO 8J

Хіміопрофілактика з використанням препаратів месаламіну може зменшити захворюваність на колоректальний рак при виразковому коліті (EL2). Існує недостатньо доказів за або проти хіміопрофілактики препаратами тіопурину

У гніздовому дослідженні типу випадок-контроль когорти CESAME, скоректованому за схильністю до отримання 5-ASA, був проведений субаналіз у хворих на запальне захворювання кишечника з або без тривалого (>10 років) і поширеного (>50 % слизової оболонки кишечника в будь-який час) коліту. Співвідношення захисних шансів було значним для пацієнтів з тривалим поширеним колітом (ОР: 0,5; 95 % ДІ: 0,2–0,9), чого не спостерігалось у інших хворих (ОР: 0,8; 95 % ДІ: 0,3–1,7). Це свідчить про хіміопрофілактичний вплив 5-ASA у пацієнтів з відомими факторами ризику дисплазії або раку.

Однак, дані про ефект хіміопрофілактичного впливу 5-ASA при ВК не обмежуються особами з підвищеним ризиком, що обґрунтовує застосування безперервної хіміопрофілактики з моменту встановлення діагнозу в усіх пацієнтів, крім тих, хто має ізольований проктит.

Додаткову інформацію можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

##### 8.4.3. Імуносупресанти

ІМ (наприклад, тіопурини та MTX) та біологічні препарати (анти-TNF) теоретично або підвищують ризик розвитку колоректального раку через імуносупресію, або здійснюють хіміопрофілактичний вплив за рахунок зниження хронічного запалення слизової оболонки. Інформації щодо MTX або анти-TNF немає, а дані про тіопурини є суперечливими. До них належать опубліковані дослідження, спеціально розроблені для вивчення хіміопрофілактичного ефекту тіопуринів на ризик розвитку колоректального раку при запальному захворюванні кишечника. Недавній мета-аналіз не виявив суттєвого хіміопрофілактичного впливу тіопуринів (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,71–1,06.). Ці дані не змінилися при аналізі підгруп двох популяційних досліджень (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,71–1,06), тринадцяти досліджень у клініках (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,59–1,09), семи когортних досліджень (ОР: 0,93; 95 % ДІ: 0,67–1,28) або восьми досліджень типу випадок-контроль (ОР: 0,83; 95 % ДІ: 0,65–1,08). Нещодавнє спостережне когортне дослідження від групи CESAME показало, що пацієнти з давнім поширеним колітом при терапії тіопурином можуть мати менший загальний ризик колоректального раку, ніж пацієнти, які не отримують лікування тіопуринами (HR: 0,28; 95 % ДІ: 0,1–0,9). Однак на сьогодні немає достатніх доказів за чи проти рекомендації хіміопрофілактики тіопуринами; проте відомо, що

тіопурини можуть збільшити ризик виникнення раку сечовивідних шляхів, гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), мієлодиспластичного синдрому, лімфопроліферативних розладів і немеланомного раку шкіри.

#### 8.4.4. Інші препарати

Додаткову інформацію про інші препарати для хіміопрофілактики можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

#### 8.5. Тактика ведення дисплазії

Терапевтичні рекомендації щодо лікування дисплазії при ВК базуються на макроскопічній картині (поліпоїдна, неполіпоїдна або макроскопічно невидима) і мікроскопічних характеристиках ураження (невизначений, низький ступінь або високий ступінь).

##### 8.5.1. Мікроскопічна картина при дисплазії

Визначення дисплазії, яке широко використовують сьогодні, було запропоновано Ridell та співавт. у 1983 р. Дисплазія визначалася як явно виражена неоплазія епітелію, обмежена базальною мембраною, без вторгнення в lamina propria. Дисплазія є найкращим і найнадійнішим маркером підвищеного ризику злоякісності у пацієнтів з ЗЗК.

Сьогодні дисплазію (інтраепітеліальну неоплазію) зазвичай поділяють за ступенем неопластичного перетворення на три морфологічні категорії: невизначена, низького ступеня (ДНС) або високого ступеня (ДВС). Тим не менш, дисплазія розвивається швидше за прогресивною (безперервною) шкалою, а не в окремих категоріях. Це призводить до значної мінливості в інтерпретації ступеня дисплазії навіть серед досвідчених спеціалістів у сфері шлунково-кишкових патологій. Найвищого рівня узгодженості було досягнуто щодо категорії ДВС та для зразків, які вважають негативними за наявності дисплазії, і значно нижчого – для зразків у невизначеній та ДНС категоріях. Ці обмеження при оцінці дисплазії привели до рекомендації залучення до розгляду результатів гістологічних досліджень другого експерта в галузі шлунково-кишкових захворювань.

###### Положення ECCO 8K

Наявність дисплазії низького та високого ступенів має бути підтверджена незалежним спеціалістом-патологом

##### 8.5.2. Макроскопічна структура дисплазії

У літературі існують певні розбіжності щодо застосування визначень для позначення макроскопічних характеристик диспластичних уражень при ВК. Такі терміни, як «пов'язане з дисплазією ураження або новоутворення» (відомі як «DALM»), аденомоподібні, неаденомоподібні, плоскі, – часто викликають плутанину серед ендоскопістів, оскільки їх використовують для опису великої кількості різних за формою уражень. Тому, відповідно до міжнародного консенсусу SCENIC, цих визначень треба уникати.

Дисплазію, виявлену під час обстеження, поділяють на три категорії: поліпоїдна, неполіпоїдна та ендоскопічно невидима.

Під поліпоїдним ураженням розуміють утворення на ніжці (Паризький тип Ір – прикріплений до слизової оболонки стеблом) або сидяче утворення (Паризький тип Іс – не прикріплений до слизової оболонки стеблом, коли вся основа дотикається до

слизової оболонки), які виступають зі слизової оболонки у просвіті кишки на  $\geq 2,5$  мм. Ці ураження, як правило, доступні для ендоскопічного видалення за допомогою рутинних ендоскопічних методів.

«Неполіпoidні» ураження належать до Паризького типу ІІа (поверхня підвищена на  $< 2,5$  мм), ІІб (пласка – без виступу), ІІс (западаюча), оксамитові осередки, бляшки, нерівномірні шишки та вузлики, бородавкоподібні потовщення, суцільні ураження, стриктури та новоутворення з широкою основою, які можуть бути доступними для видалення за допомогою колоноскопічної поліпектомії. Поліпoidні та неполіпoidні новоутворення розрізняють за їх макроскопічним (ендоскопічним) зовнішнім виглядом. Визначення гістологічних особливостей може бути корисними, хоча обидва види уражень можуть виявитися ідентичними. Ендоскопічно невидима дисплазія означає дисплазію, виявлену при гістологічному дослідженні, при відсутності видимого ураження при колоноскопії.

### 8.5.3. Ведення ендоскопічно видимої (виступаючої) дисплазії

#### Положення ECCO 8L

Для адекватного лікування поліпoidної дисплазії можна проводити поліпектомію за умови, що новоутворення може бути повністю видалене, та немає ніяких доказів неполіпoidної або невидимої дисплазії в іншому місці товстої кишки (EL2)

#### Положення ECCO 8M

Неполіпoidні диспластичні ураження можна лікувати ендоскопічно в окремих випадках. Якщо можна досягти повної резекції; якщо немає ознак неполіпoidної або невидимої дисплазії в будь-яких інших місцях в товстому кишечнику, при цьому необхідно проводити регулярні спостережні колоноскопії ((EL 5).

Усім іншим пацієнтам з неполіпoidною дисплазією повинна бути зроблена колектомія, незалежно від класу дисплазії, виявленого при аналізі біопсії (EL2)

#### Положення ECCO 8N

Поліпи з дисплазією, що виникають проксимально від сегментів із макроскопічним або гістологічним ураженням, вважають спорадичними аденомами і відповідно лікують (EL2)

Поліпoidну дисплазію, що виникає в сегменті кишечника в даний час або раніше, на фоні коліту, можна адекватно лікувати за допомогою поліпектомії та постійного моніторингу. Чотири дослідження показали незначну різницю частоти виявлення поліпів при подальшому моніторингу між пацієнтами з ВК і поліпoidною дисплазією, а також між пацієнтами з ВК та спорадичними аденомами, або між цими двома групами пацієнтів з ВК та контрольною групою пацієнтів зі спорадичними аденомами та без ВК. Нещодавні літературні дані підтримують цю стратегію.

За даними клініки St. Mark's Hospital, Великобританія, дослідження когорти із 172 пацієнтів з ДНС показало, що сукупна частота розвитку ДВС або КРР через 5 років після первинного виявлення поліпoidної дисплазії складала 6 %. Мета-аналіз 10 досліджень, який включав 376 пацієнтів, продемонстрував, що загальна частота КРР після ендоскопічної резекції поліпoidної дисплазії становила 5,3 випадку на 1000 пацієнтів-років під час подальшого спостереження (95 % ДІ: 2,6-10,1 випадку) Таким чином, за умови, що поліпoidне ураження може бути повністю видалене, при відсутності дисплазії по краях зразка, а також за відсутності будь-яких ознак наявності неполіпoidної або невидимої дисплазії в іншому місці товстої кишки, колектомія не є обов'язковою. Важливо отримати матеріали для біопсії безпосередньо з навколишньої

пласкої слизової оболонки, щоб впевнитися у відсутності суміжної дисплазії. Хворі, яким проводиться ендоскопічна резекція поліпів, мають приблизно 10-кратний ризик подальшого розвитку дисплазії. Проведення ретельного моніторингу, бажано із застосуванням хромоендоскопії, рекомендується за 3–6 місяців до відновлення щорічного спостереження. Часткова резекція товстої кишки, при наявності видимої дисплазії, яка не може бути видалена ендоскопічно, або ж наступне спостереження у контексті ДНС також може бути потенційним варіантом лікування.

Неполіпoidна дисплазія є більш зловисною знахідкою. Розвиток цих уражень був нещодавно глибоко вивчений. Автори досліджували 172 пацієнтів з ВК з діагнозом ДНС у когорти спостереження в St Marks Hospital. Кумулятивний рівень розвитку ДВС або КРР через 5 років становив 6,0 % для поліпoidної дисплазії і 65,2 % для неполіпoidної дисплазії. Крім того, неполіпoidна дисплазія була більш схильна до мультифокального ураження, порівняно з поліпoidними ураженнями, і часто прогресувала до синхронного КРР. Ці дані підтверджують результати попередніх досліджень, які свідчили про сильну асоціацію метахронної або синхронної карциноми з неполіпoidною дисплазією, що коливалася від 38 % до 83 %. З цієї причини пацієнтам з ВК та ендоскопічно нерезектабельним неполіпoidним новоутворенням негайно повинна бути проведена колектомія, незалежно від ступеня дисплазії, виявленої при біопсії. На сьогодні не існує досліджень, присвячених визначенню довгострокових перспектив та наслідків у пацієнтів, яким проводилась ендоскопічна резекція неполіпoidних диспластичних новоутворень. Підгруповий аналіз вищезгаданого дослідження Санкт-Марка показав, що у одного з восьми пацієнтів (12,5 %), з тих, кому була проведена ендоскопічна резекція малих неполіпoidних ДНС (всі  $< 1$  см), розвинувся КРР групи А за класифікацією Дюкса з середнім періодом спостереження від 44 місяців. Хоча ці дані слід інтерпретувати з обережністю, з огляду на невелику кількість випадків, це означає, що колектомія може бути не завжди необхідною для підгрупи пацієнтів з діагнозом неполіпoidної дисплазії. Крім того, одне дослідження показало, що пацієнти, найімовірніше, відмовляться від колектомії, якщо їм буде сказано, що у них є дисплазія та існує 20 % ризик розвитку КРР «прямо зараз». Виходячи з цього, незважаючи на відсутність доказів, можна вважати виправданим продовження спостереження, якщо неполіпoidне новоутворення може бути повністю видалене і якщо немає ніяких доказів щодо невидимої або неполіпoidної дисплазії в іншому місці товстої кишки. У всіх випадках має відбуватися повне обговорення всіх даних з пацієнтами, щоб вони були в курсі потенційного ризику та переваги використання будь-якого підходу (ендоскопічна резекція проти колектомії). Знову ж таки, тісний моніторинг, бажано з хромоендоскопією, рекомендується через 3–6 місяців, перед поверненням до річного спостереження. Нарешті, якщо поліпозне новоутворення виникає в ділянці проксимальніше мікроскопічного рівня запалення, без дисплазії у пласкій слизовій оболонці, воно може розглядатися як спорадична аденома і підлягати відповідному лікуванню.

### 8.5.4. Ведення ендоскопічно невидимої дисплазії

Макроскопічно невидима дисплазія – це дисплазія, яка виявляється при проведенні рандомних біопсій при відсутності видимих уражень під час колоноскопії. Складно оцінити її справжній

ризик, оскільки багато «невидимих» диспластичних уражень, про які повідомляли попередні дослідження, були зафіксовані до відеоендоскопічної ери. Цей факт ускладнює розуміння, чи ці ураження дійсно являли собою невидиму дисплазію, чи це були просто маленькі неполіпоїдні ураження, які раніше не були виявлені, але які тепер можна візуалізувати за допомогою новітніх технологій. Проте існують непрямі докази того, що невидима дисплазія стає рідкістю. У огляді 10 проспективних досліджень за Bernstein та співавт., проведеному у довідеоендоскопічні часи (опубліковано в 1994 році), більшість дисплазій була невидимою ( $272/312 = 87\%$ ). Це суперечить останнім даним когортного дослідження St Mark у хворих з ВК, у яких було виявлено ДНС, у якому лише 16 з 172 (9%) мали невидимі дисплазії.

Ці спостереження вказують на те, що більшість випадків невидимої дисплазії, зафіксованих у старих дослідженнях, можливо, являли собою незначні ураження, які неможливо було виявити за допомогою старих ендоскопів. На основі цього спостереження, у випадках, коли дисплазія визначається при рандомній біопсії, необхідно направити пацієнта до ендоскопіста, який має досвід спостереження за запальними захворюваннями кишечника, з метою проведення повторного обстеження, бажано з хромоендоскопією з використанням ендоскопа високої чіткості, щоб визначити, чи ураження є добре обмеженим і може бути видалене та для оцінки синхронної дисплазії.

У недавньому дослідженні St Mark повідомлялося, що частота виявлення для неполіпоїдних уражень була значно вищою при застосуванні хромоендоскопії, порівняно зі стандартною колоноскопією білого світла. Хоча це слід тлумачити з обережністю, з огляду на те, що це дослідження не було спеціальним, проте він підтримує переобстеження цих пацієнтів із застосуванням більш досконалих методів.

Якщо в тій самій ділянці товстої кишки, де вже існує невидима дисплазія, виявляють видиме ураження, пацієнтів потрібно вести належним чином, як описано в розділі 8.5.3. Якщо не виявлено видимого ураження, ведення пацієнтів залежить від ступеня первинної дисплазії. Вважають, що негайний і наступний ризики розвитку КРР у пацієнтів з невидимою ДНС є достатньо високими, щоб рекомендувати їм проведення колектомії (розглянуто в настановах ЕССО від 2012 року).

Рекомендації щодо оптимального ведення пацієнтів з ВК із ендоскопічно невидимими ДНС є більш суперечливими, тому що ризик прогресування до більш розвиненої неоплазії сильно відрізняється у різних літературних джерелах (розглянуто в настановах ЕССО від 2012 року). Його рівні можуть варіювати від низьких, як 3% після 10 років, до високих, як 53% за 5 років з дати початкового виявлення. У недавньому дослідженні St Mark, частота 5-річного прогресування складала 21,9%, що було вище, ніж частота прогресування при поліпоїдних ураженнях (6,0%), але нижче, ніж при неполіпоїдних ураженнях (65,2%).

Оскільки актуальність існуючих доказів є сумнівною і наявні доповіді є суперечливими, на сьогодні не існує достатніх доказів для оцінки балансу ризику та користі від колектомії при ендоскопічно невидимій ДНС. Рішення про проведення колектомії або ж продовження спостереження у пацієнтів з ДНС слід приймати індивідуалізовано і докладно обговорювати за участі пацієнта, гастроентеролога та колоректального хірурга. Колектомія прибере ризик КРР, але якщо пацієнт не бажає її виконувати, рекомендується продовження щорічного спостереження. У Настанові ЕССО з ендоскопії 2013 року рекомендовано проведення повторної хромоендоскопічної колоноскопії з додатковими рандомними біопсіями протягом 3 місяців пацієнтам із підтвердженою ДНС у слизовій оболонці без пов'язаного ендоскопічно видимого ураження.





Офіційні сторінки,  
новини, коментарі

## Гроші на вітер, або скільки витрачають українці на ліки з недоведеною ефективністю?

**Як стверджують експерти, близько 26 % витрачених українцями коштів на ліки в минулому році пішли на ліки з недоведеною ефективністю. Ці дані отримані за результатами дослідження ринку лікарських засобів з недоведеною ефективністю, проведеного за ініціативи ГО «Центр протидії корупції» та за підтримки Міжнародного фонду «Відродження». Результати дослідження представлено 28 серпня 2018 р. в Українському кризовому медіа-центрі.**

Подібні дослідження, на думку Вікторії Тимошевської, директора Програмної ініціативи «Громадське здоров'я» Міжнародного фонду «Відродження», – один із перших кроків до підвищення обізнаності пацієнтів, надання їм інструментів, інформації, щоб зрозуміти, що і пацієнт, і його родина – вони також, у певному сенсі, відповідальні за своє лікування.

За даними дослідження, на сьогодні пацієнти витрачають у середньому 600–800 грн на амбулаторному етапі лікування і 2,5 тис. грн – у стаціонарі. Про значно більші цифри йдеться у випадках оперативного втручання.

При цьому в Україні майже відсутній контроль за дотриманням лікарями стандартів лікування та принципів доказової медицини.

«Серед топ-10 найпопулярніших у 2017 р. препаратів (за кількістю продажів) 4 не мають наукових обґрунтувань для клінічного застосування, які були б визнані у світі», — зазначив Євген Гончар, лікар, член Громадської Ради при Міністерстві охорони здоров'я України.

Він зауважив, що в минулому році українці витратили майже 53,6 млрд грн на лікарські засоби. 4,3 млрд грн витрачено державою на госпітальні закупки, 5,9 млрд грн бюджетних коштів – на міжнародні закупівлі ліків.

Нині в Україні зареєстровано понад 13 тис. лікарських засобів. Дослідники проаналізували понад 1 500 діючих речовин та їх комбінацій без урахування дозування, форм випуску та показань до застосування, ґрунтуючись на інформації з відкритих джерел. «У рамках дослідження нами було проведено розподіл на наступні групи: гомеопатичні лікарські засоби; лікарські засоби рослинного походження; лікарські засоби, відсутні в сучасних стандартах надання медичної допомоги; ефективні лікарські засоби; лікарські засоби без доведеної ефективності», – повідомив Євген Гончар.

До ефективних лікарських засобів автори дослідження віднесли такі, діюча речовина яких зареєстрована у США, або за централізованою процедурою в ЄС, або входить до Орієнтовного переліку основних лікарських засобів ВООЗ. Також до цієї групи віднесено препарати, діюча речовина яких зареєстрована в інших високорозвинених країнах світу (Канада, Японія, Австралія) та включена до джерел клінічних протоколів The National Institute for Health and Care Excellence та/або National Guideline Clearinghouse.

Експерти підрахували, що понад 1 млрд грн українці витратили у 2017 р. на гомеопатичні препарати, 3,2 млрд грн – на лікарські засоби рослинного походження, 9,5 млрд грн – на лікарські засоби без доведеної ефективності, що в сумі становить приблизно 14 млрд грн. За словами лікаря, загалом на ці групи ліків за останні 5 років українці витратили 3,6 млрд дол. США.

Серед препаратів – лідерів аптечних продажів без доведеної ефективності найпопулярнішими є препарати групи нейропротекторів та ноотропів, які відсутні в міжнародних стандартах надання медичної допомоги й не рекомендовані для лікування інсультів. У 2017 р. українці витратили на препарати цих груп 2,6 млрд грн.

Серед препаратів з недоведеною ефективністю дослідники також виокремили групи гепатопротекторів, на які українці витратили в минулому році 1,1 млрд грн, кардіопротекторів (920 млн грн), а також препаратів для лікування ГРВІ (720 млн грн).

У рамках дослідження також було проаналізовано закупівлі препаратів з недоведеною ефективністю в госпітальному сегменті. Детальніше на цьому питанні зупинилася Олена Щербан, юрист, член правління ГО «Центр протидії корупції».

Так, з виділених у минулому році 4,3 млрд грн на госпітальні закупівлі 183 млн витрачено на препарати з недоведеною ефективністю, 6 млн – на ліки рослинного походження. Загалом протягом 2013–2017 рр. на препарати з недоведеною ефективністю витрачено майже 37 млн дол. «Цю ситуацію має покращити Національний перелік основних лікарських засобів», – підкреслила юрист.

На думку експертів, виходом із ситуації, що дасть можливість зменшити частку препаратів з недоведеною ефективністю на ринку лікарських препаратів, будуть такі кроки:

- *перегляд реєстраційних дос'є препаратів, які не зареєстровані в розвинених країнах. Цей процес має відбуватися за ініціативи Міністерства охорони здоров'я чи Уряду. Мета – припинення реєстрації лікарських засобів з недоведеною ефективністю. Питання необхідно починати вирішувати з препаратів, на які витрачається найбільше коштів;*
- *контроль за дотриманням органами місцевої влади та керівниками лікарень Національного переліку основних лікарських засобів України, що забезпечить зменшення витрат бюджетних коштів на препарати з недоведеною ефективністю;*
- *створення єдиної бази протоколів лікування та стандартів надання медичної допомоги, у які будуть включені лікарські засоби з доведеною ефективністю;*
- *запровадження електронних рецептів, як для ліків, включених до програми реімбурсації, так і для препаратів, що закуповуються за кошти пацієнтів;*
- *внесення законодавчих змін для розширення переліку публічно доступної інформації з реєстраційного дос'є лікарських засобів.*

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

## Якою мовою дозволено маркувати фармацевтичну продукцію?

**Постановою КМУ від 29.08.2018 р. № 672 внесені зміни в підпункт 5 п. 1 постанови КМУ від 22.07.2015 р. № 622 «Деякі питання здійснення державних закупівель лікарських засобів та медичних виробів із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі». Документ набуде чинності з дня його офіційного опублікування.**

Змінами передбачається дозволити маркувати фармацевтичну продукцію, закуплену через міжнародні організації, а також писати інструкції про її застосування як державною мовою, так і мовою оригіналу – будь-якою мовою, відмінною від державної. При цьому у МОЗ залишається можливість забезпечити організацію перекладу інструкції про застосування товарів державною мовою. Наразі чинною редакцією передбачено, що МОЗ може провести переклад інструкції про застосування фармацевтичної продукції згідно з вимогами Закону України «Про засади державної мовної політики».

Однак, як зазначається в супровідній інформації до постанови № 672, Закон України «Про засади державної мовної політики» рішенням Конституційного суду України по справі № 1-1/2018 від 28.02.2018 р. визнано неконституційним, зокрема, втратили чинність положення ст. 26 цього закону щодо маркування мовою оригіналу лікарських засобів, медичних виробів, які закуповуються через міжнародні організації.

*Підготовлено ТОВ «Медікс груп»*

## В Україні очікується вчасна поява трьох вакцин від грипу

**28 серпня 2018 р. фахівці МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – ДЕЦ) та ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (далі – ЦГЗ), представники міжнародних та громадських організацій і постачальники вакцин взяли участь у круглому столі «Вакцинація проти грипу – найкращий метод профілактики». У центрі уваги учасників дискусії були питання щодо готовності України до нового епідсезону і важливості вакцинації загалом.**

Передусім експерти окреслили сезон захворюваності на грип, що розпочнеться з жовтня 2018 р. та триватиме до травня 2019 р.

Директор ДЕЦ Тетяна Думенко поінформувала про стан реєстрації вакцин проти грипу, внесення зміни штамового складу для вакцин проти грипу на сезон 2018–2019 рр. та алгоритм маршруту вакцин від виробника до споживача. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, на поточний епідемічний сезон 2018–2019 рр. для Північної півкулі ВООЗ було визначено як очікувані наступні штами вірусів грипу.

*Для чотиривалентних вакцин:*

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подібний;
- A/Singapore/INFIMN-16-0019/2016(H3N2)-подібний;
- B/Phuket/3073/2013-подібний;
- B/Colorado/06/2017-подібний.

*Для тривалентних вакцин:*

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подібний;
- A/Singapore/INFIMN-16-0019/2016(H3N2)-подібний;
- B/Colorado/06/2017-подібний(B/Victoria/2/87/лінія)-подібний.

У епідсезоні 2018–2019 рр. в Україні очікується наявність трьох вакцин від грипу, що будуть доступні в аптечній мережі протягом місяця.

Експертизу щодо внесення зміни до штамового складу для сезонних вакцин завершено та затверджено наказом МОЗ України для вакцини ВАКСІГРИП ТЕТРА/VAXIGRIP TETRA, спліт-вакцина для профілактики грипу чотиривалентна, інактивована (суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою, № 1; по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці без голки, № 1, Санофі Пастер (повний цикл виробництва, заповнення,

первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії), Франція, Санофі Вінтроп Індастрія (заповнення, первинне та вторинне пакування), Франція, Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд. (вторинне пакування), Угорщина, СРНА СА (вторинне пакування), Бельгія, заявник – «Санофі Пастер С.А.», Франція). Зміни затверджені наказом МОЗ України від 10.08.2018 р. № 1479.

Експертиза внесення змін до штамового складу для сезонних вакцин завершена та на засіданні Науково-технічної ради ДЕЦ (НТР № 30 від 09.08.2018 р.) рекомендована до затвердження для вакцини ДжіСі Флю, вакцина для профілактики грипу (розщеплений віріон, інактивованій) (суспензія для ін'єкцій у попередньо наповнених шприцах по 0,5 мл та 0,25 мл, № 1, № 10, виробництва «Грін Крос Корпорейшн», Корея, заявник – «М.Біотек Лтд», Велика Британія).

Триває спеціалізована експертиза щодо внесення змін до штамового складу для сезонних вакцин ІНФЛУВАК®, вакцина для профілактики грипу, поверхневий антиген, інактивована (суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо наповнених одноразових шприцах, № 1 або № 10, виробництва «Абботт Біолоджікалз Б.В.», Нідерланди, заявник – «Абботт Біолоджікалз Б.В.», Нідерланди).

Українці можуть придбати вакцину в аптеках за власний кошт і зробити відповідне щеплення в закладі охорони здоров'я. Також вакцина може бути придбана за кошти підприємств або місцевих бюджетів для пріоритетних груп ризику – медичних працівників, учителів, дітей до 5 років, вагітних, осіб літнього віку, пацієнтів із хронічними захворюваннями. МОЗ України рекомендує місцевій владі та підприємствам забезпечити вакцинування громадян із груп ризику та співробітників підприємств.

Згідно зі статистикою, щороку в Україні реєструється близько 6 млн інфекційних захворювань, 98 % з яких складають захворювання на грип та ГРВІ. Водночас рівень вакцинації проти грипу залишається дуже низьким, хоча, за різними оцінками, витрати для кожного хворого, пов'язані із захворюванням на грип чи ГРВІ, коливаються від 400 до 2700 грн, залежно від перебігу захворю-

вання. Натомість вартість однієї дози вакцини, що захищає від грипу впродовж усього сезону, становить близько 200 грн. За минулий епідемічний сезон в Україні було зафіксовано 7 летальних випадків від грипу, при цьому жоден із померлих не був щеплений від грипу.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

## Уряд прийняв ряд нормативних документів у сфері охорони здоров'я

**29 серпня під головуванням Прем'єр-міністра України Володимира Гройсмана відбулося чергове засідання Уряду. Під час засідання було розглянуто ряд нормативно-правових актів, поданих від Міністерства охорони здоров'я України.**

За рішенням Уряду прийнято постанови:

- «Про внесення змін до постанови КМУ від 28.03.2018 р. № 278 «Про затвердження переліку лікарських засобів та медичних виробів, які закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі за напрямом використання бюджетних коштів у 2018 році за програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру»;
- «Про внесення змін до переліку лікарських засобів та медичних виробів, які закуповуються на підставі угод (договорів) щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі за напрямом використання бюджетних коштів у 2016 році за бюджетною програмою 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру»;
- «Про затвердження Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для реконструкції і розширення Національного інституту раку»;
- «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України».

Також із триденним доопрацюванням прийнято постанову, якою вносяться зміни до п. 1 постанови КМУ від 22.07.2015 р. № 622

«Деякі питання здійснення державних закупівель лікарських засобів та медичних виробів із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі».

Зауважимо, що даним пунктом, зокрема, визначено критерії відбору спеціалізованих організацій, які здійснюють централізовані закупівлі, особливості укладання договорів на закупівлю лікарських засобів тощо. Окрім цього, ухвалено законопроект «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України». Згодом цей законопроект буде подано на реєстрацію в Парламент.

Ці проекти документів прийнято без обговорення, відповідно до параграфа 21 Регламенту Кабінету Міністрів України, згідно з яким, у разі відсутності не врегульованих розбіжностей у позиціях зацікавлених органів та/або застереження Секретаріату Кабінету Міністрів, проекти актів за пропозицією головуючого можуть бути прийняті в цілому без обговорення.

Як зазначено на сайті МОЗ України, ухвалений законопроект виключає з Основ законодавства України про охорону здоров'я ст. 74.1, що регламентувала право на заняття народною медициною (цілительством) і зобов'язувала профільне міністерство видавати відповідні дозвільні документи.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

## ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

**Склад.** Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка, Трифас® COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

**Показання.** Трифас® COR: Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 10: Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 20 ампули: Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування 1/2 таблетки препарату Трифас® Сог на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Сог. **Набряки та випоті.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препа-

рату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас® 20 ампули.

**Побічні реакції.** Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Можливі порушення водного та електролітного балансів. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

**Виробник Трифас® 10, Трифас® COR** – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Глінікер Вер 125,12489, Берлін, Німеччина.

**Виробник Трифас® 20 ампули** – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістік енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

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

Адреса: Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89  
За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас® 20 ампули від 29.12.2014, Трифас® 10 від 19.12.2014 Трифас® COR від 06.03.2015, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 1019, №978, № 123



**Ольга Матвіївна Авілова  
(1918–2009)**

*10 вересня 2018 року виповнюється 100 років від дня народження видатного українського хірурга, учениці академіка М. М. Амосова, доктора медичних наук, професора Ольги Матвіївни Авілової. З цієї нагоди кафедрою торакальної хірургії та пульмонології НМАПО імені П. Л. Шупика (м. Київ) підготовлено до друку книгу «Ольга Матвіївна Авілова (1918–2009). Бібліографічний покажчик», у якій на основі аналізу різних архівних матеріалів і попередніх публікацій вперше систематизовано і узагальнено наявну на сьогодні інформацію про життєвий і професійний шлях О. М. Авілової, подано уривки з її виступів перед курсантами, фрагменти з її опублікованих інтерв'ю, представлено перший – найбільш повний і вивірений – бібліографічний покажчик її наукової спадщини (публікацій, архівних матеріалів тощо), органічно доповнений багатомірною підбіркою світлин та спогадами учнів на колег.*

*Вшановуючи пам'ять цієї відданої лікарському обов'язку та гуманістичним ідеалам медичної науки Людини, Лікаря, Фахівця, Ученого, редакція пропонує читачам матеріал із цього ювілейного видання, у якому висвітлюється життя і діяльність професора О. М. Авілової.*

ВАДИМ ГЕТЬМАН<sup>1</sup>, ІГОР КОЗЛИК<sup>2</sup>, ПЕТРО СОКУР<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Прикарпатський національний університет імені В. Стефаника, Івано-Франківськ, Україна/

## Професія як життя

Ольга Матвіївна Авілова – видатний український хірург і вчений світового рівня, одна із фундаторів торакальної хірургії в Україні, піонер реконструктивної хірургії трахеї та бронхів у колишньому СРСР, асоційований член Міжнародної спілки хірургів, член Міжнародної асоціації торакальних хірургів, організатор Київського міського пульмонологічного центру, заслужений лікар УРСР (1962), заслужений діяч науки УРСР (1984), лауреат Державної премії СРСР (1974), доктор медичних наук (1972), професор (1973), із 1975 до 1988 рр. – завідувач кафедри торакальної хірургії та пульмонології Київського інституту удосконалення лікарів (нині – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика).

Народилася 10 вересня 1918 року в колишньому місті Бежиця (тепер – один із адміністративних районів Брянська) Брянської області Російської Федерації у багатодітній сім'ї робітника.

Батько – Матвій Федорович Авілов (1882/83–1955) – з 1895 (або з 1898) до 1934 працював токарем на паротягобудівному заводі в м. Бежиця Брянської області (з 1923 – перейменований на «Червоний Профінтерн»). У молодості (до російської революції 1917 року) служив у царській армії у Владивостоці; його взяли писарем на корабель, бо він, крім п'яти класів освіти, мав гарний каліграфічний почерк, що тоді дуже цінувалося. «Дуже довго він плавав на кораблях по всьому світі, – згадувала Ольга Матвіївна, – багато цікавого знав, любив розповідати. Пам'ятаю, коли у нас в сім'ї після війни не було книг, тато відривав листки календаря, кожен прочитував, акуратно складав у певне місце і зберігав». Після революції, коли він працював у вагоноколісному цеху великого вагонобудівельного заводу, його «обирали начальником цеху, тому що він постійно щось винаходив. Пам'ятаю, яка у сім'ї радість

була, коли він отримував гроші за черговий винахід, а таке траплялося нерідко». У 1934 році став інвалідом II групи. З 1940 року працював робітником на заводі №236 («Сільськогосподарського машинобудування»).

Мати – Олімпіада Сергіївна Авілова (1896 або 1888–1969) – була домогосподаркою, ростила дітей: дочку Раїсу (нар. 1916, у дорослому віці працювала телефоністкою на заводі №235 станції Сельцо Брянської області), дочку Ольгу (нар. 1918, майбутнього видатного торакального хірурга), сина Миколу (нар. 1924, інвалід німецько-радянської війни 1941–1945 рр., працював головним інженером ліспромгоспу в Калузькій області РФ), дочку Юлію (нар. 1928, у заміжжі Киреева, після закінчення медичного технікуму працювала лаборантом Брянської обласної лікарні, а також в медичній частині заводу «Сільськогосподарських машин» станції Сельцо Брянської області).

Дитинство О.М. Авілової було щасливим. Батькові родичі були пов'язані з лісом. Дідусь Ольги Матвіївни по батьківській лінії мав велику лісну пасіку, куди навіть ведмеді приходили поласувати медом. Улітку маленьку Олю разом з рідними і двоюрідними сестрами і братами відправляли до дідуся і бабусі на оздоровлення. Цей рай закінчився після трагічної загибелі дідуся і бабусі й тієї нищівної руйнації мирного устрою життя, яка була викликана революційними процесами у царській Росії, що призвели до громадянської війни в країні.

З 1926 року здобувала середню освіту, у 1936 році закінчила Бежицьку середню школу.

Після закінчення школи вступила до інституту за принципом «найближчого вишу», а найближчим вишем був інститут у Смоленську, який виявився медичним. Тож з вересня 1936 р. до

червня 1941 р. навчалася у Смоленському державному медичному інституті за спеціальністю «Лікувальна справа». Останній державний іспит склала 22 червня 1941 р., дізнавшись перед самим іспитом про напад гітлерівської Німеччини на Радянський Союз. Рішенням ДЕК від 25 червня 1941 р. їй була присвоєна кваліфікація «Лікар» (диплом № 629356). За розподілом отримала направлення на роботу в м. Улан-Уде.

Поїхати молодому фахівцеві за інститутським направленням не судилося – завадила війна. У серпні 1941 року була мобілізована Брянським райвійськкоматом до лав Радянської Армії, одержавши призначення у шпиталь, який розгортався у колишньому піонерському таборі на станції Хотильово (6 км від Брянська). Дороги війни для новоспеченої випускниці медінституту виявилися такими: з серпня 1941 р. до травня 1942 р. служила на Брянському фронті ординатором хірургічного відділення евакошпиталю 2579; наступний рік, до травня 1943 р., – на Воронежському фронті старшим ординатором хірургічного відділення польового рухомого шпиталю 4348; з травня 1943 р. до листопада 1945 р. – на 4-му Українському фронті старшим ординатором хірургічного відділення польового рухомого шпиталю 5155.

Під час роботи у шпиталі молодому фахівцеві довелося змінити свій фах інфекціоніста й активно долучитися до хірургічної роботи, яка і стала її долею. «Я страшенно переживала смерть хворих, – згадувала у 2004 році Ольга Матвіївна. – Багато смертей бачила на фронті. Оскільки багато оперувала і часто це були тяжкі, багато з них помирали. Пам'ятаю, наш шпиталь стояв під Харковом, де йшли страшні бої, у мене було 700 ліжок, усі заповнені. Уночі приходять машина, і наше завдання – найперше посортувати хворих. Лізеш в машину, а там на десять поранених – один труп. Довго я не могла звикнути до смерті. Кожного померлого солдата оплакувала. А плакати ніколи було, машина за машиною приходили. Та як утриматися, якщо на твоїх очах помирають молоді хлопці з криком: «Мамо!» У мене і зараз сльози навертаються на очі. Після війни такого відчуття смерті не було. На фронті помирали від ран молоді люди, а в нашому відділенні (у мирний час) гинули хворі похилого віку або пацієнти з високим ризиком, яким можна було і відмовити в операції, не брати на себе відповідальність за їхнє життя».

Як лікар-хірург військово-польового шпиталю пройшла війну від Хотильово до Воронежа і далі на захід, аж до колишньої Чехословаччини, закінчивши свій бойовий шлях у передмістях м. Праги з військовим званням старшого лейтенанта медичної служби.

«Після війни, – згадувала Ольга Матвіївна, – а відпустили нас не відразу, десь у жовтні, наша група, усі жінки-лікарі, приїхали в Брянськ. Їхали через Україну. <...> у Вінниці ми зайшли до ректора медінституту і сказали, що хотіли б тут залишитися. Він запитав: „Апендицит вирізати вмісте?“ – „Ні“. – „Грижу?“ – „Ні“. – „Такі хірурги нам не потрібні“, – відповів він. А які на фронті грижа й апендицит? Там операції зовсім інші».

З 1945 до 1954 рр. працювала у Брянській обласній лікарні: з грудня 1945 р. до листопада 1948 р. – ординатором хірургічного відділення, з листопада 1948 р. до грудня 1952 р. – завідувачем травматологічного відділення, з грудня 1952 р. до вересня 1954 р. – завідувачем легенево-хірургічного відділення. Під час робо-

ти у Брянську продовжила своє формування саме як хірурга під впливом тоді ще кандидата медичних наук Миколи Михайловича Амосова, який у цій медичній установі очолював хірургічне відділення (з 1947 до 1952 р. був головним хірургом Брянського облздороввідділу). Працюючи у Брянську з М. Амосовим упродовж 6 років, долучилася до торакальної хірургії. Роботу у хірургічному відділенні Брянської обласної лікарні поєднувала з викладанням у фельдшерсько-акушерській школі м. Брянська (1951–1954).

У 1952 році Миколу Амосова, як знаного фахівця з грудної хірургії, було запрошено у Київський інститут туберкульозу (нині – Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України) для керівництва спеціально створеною клінікою торакальної хірургії. Через два роки під впливом Миколи Михайловича до Києва перебралася і Ольга Матвіївна, прийшовши працювати до Амосова у лікарню Шевченківського району м. Києва на вул. Рейтарській, 22. З вересня 1954 р. до серпня 1955 р. була асистентом клініки (кафедри) санітарно-гігієнічного факультету Київського медичного інституту (нині – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця).

У 1949–1950 рр. перебувала в Москві на курсах підвищення кваліфікації у Центральному інституті удосконалення лікарів. У цей час брала участь у наданні допомоги населенню Ашхабада (столиця Туркменістану), яке постраждало від землетрусу у ніч з 5 на 6 жовтня 1948 року. У 1951 році протягом двох місяців була на робочому місці у Нейрохірургічному інституті імені А.Л. Поленова, що у Ленінграді (тепер – Російський науково-дослідний нейрохірургічний інститут імені професора А.Л. Поленова, м. Санкт-Петербург, РФ).

Від серпня 1955 р. – у Київському інституті удосконалення лікарів МОЗ СРСР (нині – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України): асистентом (серпень 1955–1962), доцентом (1962–1969), доцентом кафедри торако-абдомінальної хірургії (1969–1973), професором кафедри торакальної хірургії (1973 – січень 1975) і нарешті – завідувачем заснованої з її ініціативи кафедри пульмонології і торакальної хірургії (січень 1975–1988).

З 1957 до травня 1964 року очолювала роботу хірургічного і торакального відділень лікарні Шевченківського району м. Києва. Працюючи у «Медмістечку» (1964–1975), керувала також створеним там відділенням легеневої хірургії. «О.М. Авілова, – зазначав у характеристиці від 10 квітня 1972 р. тодішній завідувач кафедри торако-абдомінальної хірургії КІУЛ, член-кореспондент АН УРСР, професор О.О. Шалімов, – різносторонній хірург, визнаний авторитет у сфері порожнинної, насамперед грудної хірургії. Блискуча хірургічна техніка і глибокі теоретичні знання дозволяють їй успішно виконувати найскладніші оперативні втручання на стравоході, кардії, легенях, середостінні. <...> О.М. Авілова виховала колектив хірургів <...> високої кваліфікації. <...> Заслужений лікар Української РСР Ольга Матвіївна Авілова відома своєю невтомністю, любов'ю до хворих, високим розумінням громадського обов'язку».

Ще перебуваючи у Брянську, з 1951 року почала займатися науковою роботою у сфері хірургії шлунка і стравоходу. У характеристиці професійної і наукової діяльності О.М. Авілової від

24 травня 1958 р. науковий керівник її кандидатської дисертації, тоді ще професор Микола Михайлович Амосов писав: «Вона може самостійно творчо вирішувати питання практики і теорії хірургії. <...> У цілому, за рівнем і діапазоном хірургічної майстерності та глибини теоретичних знань, О.М. Авілова давно вже гідна звання кандидата медичних наук».

У своїй рецензії на кандидатську дисертацію О.М. Авілової від 15 вересня 1958 р. доктор медичних наук, професор, очільник Київського рентгено-радіологічного та онкологічного науково-дослідного інституту МОЗ УРСР Іван Теодосович Шевченко підсумовував: «Робота, що розглядається, за своєю значущістю і виконанням може бути рекомендована як докторська дисертація, автор за своєю практичною зрілістю і теоретичною підготовкою заслуговує ступеня доктора медичних наук».

28 квітня 1960 р. на засіданні Вченої ради Київського медичного інституту імені академіка О.О. Богомольця захистила кандидатську дисертацію «Черезплевральні резекції при пухлинах стравоходу і кардії» (науковий керівник: доктор медичних наук, професор М.М. Амосов; офіційні опоненти: заслужений діяч науки, доктор медичних наук, професор О.О. Федоровський (Київ); доктор медичних наук, професор І.Т. Шевченко (Київ); диплом кандидата наук ММД № 001127 від 7 вересня 1960 р.). 16 червня 1963 р. рішенням ВАК СРСР (протокол № 32/п) присуджено вчене звання доцента по кафедрі «Торакальна хірургія» (атестат МДЦ № 014305 від 7 вересня 1963 р.).

17 червня 1971 р. на засіданні Вченої ради Київського державного медичного інституту імені О.О. Богомольця захистила докторську дисертацію «Резекція і пластика бронхів і медіастинальної трахеї» (науковий консультант: член-кор. АМН СРСР, дійсний член АН УРСР, лауреат Ленінської премії, професор М.М. Амосов; офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор О.П. Кузьмичов (Москва), заслужений діяч науки УРСР, доктор медичних наук, професор Г.Г. Горovenko (Київ), доктор медичних наук, професор Г.М. Матяшин (Київ); провідна організація – Львівський державний медичний інститут; затверджено рішенням ВАК СРСР від 10 березня 1972 р. (протокол № 15), диплом доктора наук ММД № 005091 від 31 травня 1972). Рішенням ВАК СРСР від 25 жовтня 1974 р. (протокол № 58/п) присуджено вчене звання професора по кафедрі «Торако-абдомінальна хірургія» (атестат серії МПР № 023040 від 18 лютого 1975 р.).

Одним із засновників легеневої та серцевої хірургії у колишньому СРСР, як відомо, був академік АН України, член-кореспондент АМН СРСР, заслужений діяч науки України, Герой Соціалістичної Праці, лауреат Ленінської та Державної премій, доктор медичних наук, професор Микола Михайлович Амосов. У 1955 році він очолив одну з перших у країні кафедру торакальної хірургії при Київському інституті удосконалення лікарів, яка, за словами професора Бориса Радіонова, «за час свого існування підготувала великий загін висококваліфікованих торакальних хірургів, котрі стали ініціаторами торакальної хірургії в областях. Численні фахівці були підготовлені для інших республік колишнього СРСР.

Мабуть, тоді не було закладу, де б не працювали хірурги, які одержали спеціалізацію на цій кафедрі, де викладачами працювали згодом відомі вчені: професори Г.Г. Горovenko, І.М. Сліпуха,

О.М. Авілова, А.В. Малахова, І.П. Дедков, Б.М. Брусіловський, К.К. Березовський, Л.М. Сидоренко і багато інших».

Саме Миколі Михайловичу Амосову належить ідея створення кафедри пульмонології в Україні, яка реалізувалася 1975 року за активного сприяння ректора Київського інституту удосконалення лікарів, доктора медичних наук, професора Михайла Несторовича Умовіста (1919–2005) та тодішнього міністра охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професора Василя Дмитровича Братуся (1917–2008). Першим завідувачем кафедри пульмонології стала Ольга Матвіївна Авілова.

Кафедра була створена на базі відділення торакальної хірургії Київської міської лікарні №6 «Медмістечко». Першою клінічною базою кафедри стала Дитяча клінічна лікарня №7 Печерського району м. Києва. В 1975 році за ініціативи Ольги Матвіївни було ухвалено рішення про створення на її базі Миського пульмонологічного центру. З 1986 року функції миського пульмонологічного центру виконувала лікарня №17, яка згодом перетворилася на науково-практичний центр «Торакальна хірургія та пульмонологія». За 4 десятиліття існування кафедри – з 1975 до 2015 року – тут підготовлено 9876 фахівців, в тому числі 5032 пульмонологи, 2654 торакальних хірурги, 432 бронхологи, 1758 дитячих пульмонологів, 422 інтерни.

Крім звичних операцій, на новоствореній кафедрі серйозно зайнялися проблемою травми грудної клітки. Завдяки відкриттю у лікарні №17, що у Лабораторному провулку, відділення спеціалізованої допомоги на 60 ліжок, за декілька років колосальної роботи, здійсненої О.М. Авіловою та її учнями М.М. Багіровим та А.В. Макаровим, вдалося знизити смертність по м. Києву з 18,6% до 3,1%. У наступні роки вона не перевищувала 1%. Таким чином була створена служба невідкладної допомоги постраждалим з травмою грудей, спонтанним пневмотораксом, сторонніми тілами дихальних шляхів і стравоходу.

«Свою лікувальну, наукову і педагогічну діяльність професор О.М. Авілова поєднує з великою громадською роботою, – читаємо у характеристиці періоду після 1973 року (конкретна дата не вказана), підписаній тодішнім керівництвом КІУЛ і поданій у зв'язку з переобранням на посаду завідувача кафедри пульмонології. – Професор О.М. Авілова – член Міжнародної спілки хірургів, член проблемної комісії МОЗ СРСР з „Реконструктивної хірургії трахеї, бронхів, стравоходу“, член проблемної комісії з пульмонології МОЗ УРСР, член правління хірургічної спілки м. Києва та Київської області, член редколегії журналу «Врачебное дело».

Професор О.М. Авілова є автором близько 250 наукових праць і розробок, присвячених реконструктивній хірургії трахеї і бронхів, зокрема хірургічному лікуванню захворювань легень, середостіння, питанням відновної хірургії стравоходу, трахеї, бронхів. Її праці було надруковано у провідних фахових виданнях України, Російської Федерації, Азербайджану, Грузії, Латвії (колишні союзні республіки СРСР), а також Чехії і Словаччини (колишня Чехословаччина), Румунії та Франції. Як засновник наукової школи реконструктивної хірургії трахеї та бронхів, вона виховала трьох докторів і більше півтора десятка кандидатів наук. Серед її вихованців – професори Мамед Багіров, Вадим Гетьман, Микола Васильович Гладун (Молдова), Фелікс Глумчер, Ярослав Гоер, Анатолій Макаров, Петро Сокур.

Професор Ольга Авілова нагороджена: орденами – «Красная Звезда» (1944), «Трудового Красного Знамени» (1971), «Отечественной войны I степени» (1985); медалями – «За победу над Германией» (1945), «За участие в Великой Отечественной войне», «За трудовое отличие» (1946), «За трудовую доблесть» (1961), «Золотая медаль ВДНХ СССР» за полібронхіальний анастомоз (1970), «В память 1500-летия Киева» (1982), «Ветеран труда» (1985), «70 лет Вооружённых Сил СССР» (1987), а також відомчою нагородою Міністерства охорони здоров'я СРСР – значком «Отличник здравоохранения СССР». У числі групи провідних хірургів вона (тоді ще професор Київського державного інституту удосконалення лікарів) одержала Державну премію СРСР за розробку і впровадження в клінічну практику хірургічних операцій на трахеї та бронхах (1974).

Попри те, що хірургія була життям і долею Ольги Матвіївни, забираючи увесь її час, професор Авілова була багатогранною особистістю. Вона любила музику, живопис, літературу. Інша справа, що в неї завжди бракувало часу на усі ці речі. «Якщо чесно, – зізнавалася Ольга Матвіївна в інтерв'ю 2004 року, – лише вийшовши на пенсію, почала надолужувати втрачене. Любов до книжок мені передалася від батька, але в медінституті читати було ніколи, треба було вчитися. Чотири роки війни теж викреслили з мого життя читання. До речі, тепер дуже жалкую, що на війну не взяла книгу. Хоча б „Лихо з розуму“ Грибоедова взяла б та тренувала пам'ять. Коли працювала, часу на художню літературу теж не залишалося, тільки на медичну. День-два не почитаєш журнали – вже відстанеш. Треба було постійно слідкувати за медичною наукою, за іноземними перекладами, вітчизняними розробками. Зараз я нарешті отримала можливість взяти в руки книгу і читаю постійно».

До кінця свого життя Ольга Матвіївна була вірною тій системі цінностей, якої дотримувалася усе своє життя, залишаючись чесною, справедливою і скромною людиною. «Ніколи не любила привертати до себе уваги, – завершувала вона своє останнє інтерв'ю, коли вже 16 років перебувала на заслуженому відпочинку. – Не любила, коли обирали в президії, просили виступити, не терпіла зборів. Як це – дві години теревенити і нічого не робити?

Скільки себе пам'ятаю, намагалася на збори взагалі не ходити. Абсолютно байдуже ставилася до присудження звань. Щоправда, звання <...> допомогли мені щодо підвищення пенсії. І сьогодні нікуди не ходжу, хоча запрошують часто, з різних приводів. Бездіяльність і марнослів'я – це не для мене».

Померла Ольга Матвіївна Авілова 27 грудня 2009 року у м. Києві. Похована 29 грудня на столичному Берковецькому кладовищі (Ділянка №143).

**P.S.** 8 лютого 2018 р. Верховна Рада України прийняла Постанову № 2287-VIII «Про відзначення пам'ятних дат і ювілеїв у 2018 році», яка починається словами: «З метою консолідації та розвитку історичної свідомості Українського народу, збереження національної пам'яті та належного відзначення і вшанування пам'ятних дат і ювілеїв Верховна Рада України **постановляє:**

1. Урочисто відзначити на державному рівні у 2018 році пам'ятні дати і ювілеї згідно з додатком.

2. Рекомендувати Кабінету Міністрів України: забезпечити відзначення у 2018 році на державному рівні пам'ятних дат і ювілеїв згідно з додатком».

У цьому додатку, зокрема, сказано: «Цього року на державному рівні відзначатимуться такі пам'ятні дати та ювілеї: <...>

II. Видатних особистостей: <...>

10 вересня – 100 років з дня народження Ольги Авілової (1918–2009), лікаря-пульмонолога, хірурга».

У «Плані випуску пам'ятних монет на 2018 рік» Національного банку України передбачено випуск і введення в обіг у вересні означеного року монети номіналом 2 грн «Ольга Авілова (1918–2009)».

Публічне акціонерне товариство «Укрпошта», спираючись на затверджені 31 травня 2017 року редакційно-художньою радою з питань видання поштових марок, маркованих конвертів та карток в Україні тематичні плани на 2018 рік, передбачило випуск немаркованого художнього конверта до 100-річчя від дня народження О. Авілової (див. лист на ім'я президента НАН України Б.Є. Патона та директора ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова О.Ю. Усенка від 2 червня 2017 р. № 101.13.1.1-85).



# Приєднуйтеся до Асоціації превентивної та антиейджинг медицини



АСОЦІАЦІЯ ПРЕВЕНТИВНОЇ  
ТА АНТИЕЙДЖИНГ МЕДИЦИНИ



**Більш детальну інформацію можна отримати:**

[www.apam.org.ua](http://www.apam.org.ua)

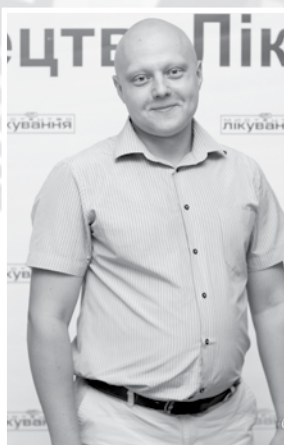
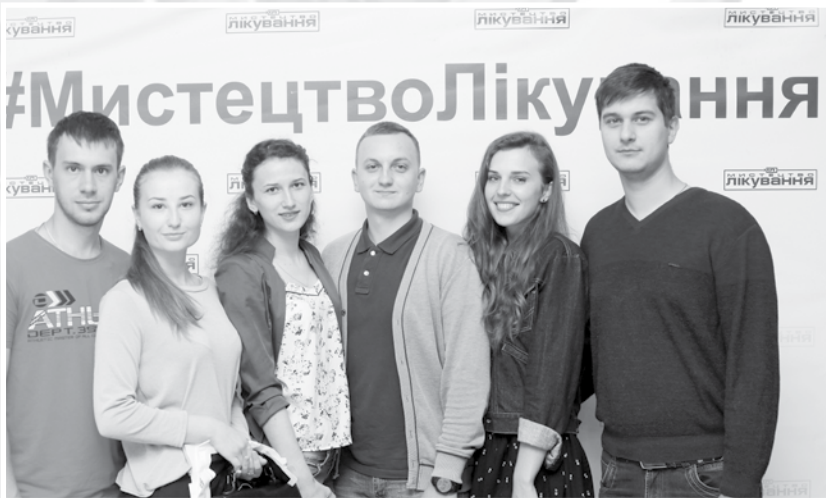
[apam.info@gmail.com](mailto:apam.info@gmail.com),

[www.facebook.com/apam.org.ua](https://www.facebook.com/apam.org.ua)

**Фотоплівка з тренінг-програми для лікарів «Мистецтво лікування: післядипломний курс професійного вдосконалення» м. Суми, 14.06.2018 р.**



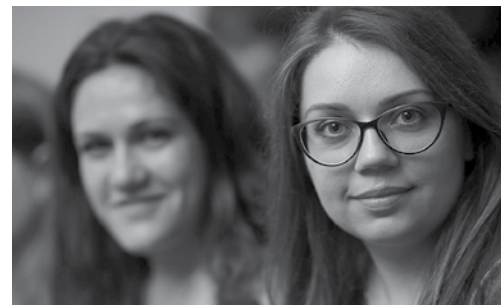
# Галерея «Мистецтва лікування» м. Суми, 14.06.2018 р.



## «ОБМІНЯЙ ФОТО НА ПІВРІЧНУ ПІДПИСКУ ЖУРНАЛУ «МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ»

- **ЗНАЙДИ СВОЄ ФОТО** в Галереї «Мистецтво лікування»  
(на сторінці Мистецтва лікування у ФБ, <https://www.facebook.com/ML.Medix>)
- **ВПОДОБАЙ СТОРІНКУ** МЛ
- **ПОЗНАЧ СЕБЕ** НА ФОТО
- **РОЗМІСТИ ФОТО** на своїй сторінці у ФБ
- **ОТРИМАЙ 50% ЗНИЖКУ** на річну підписку журналу «Мистецтво лікування»

**Фотоплівка з тренінг-програми для лікарів «Мистецтво лікування: післядипломний курс професійного вдосконалення» м. Одеса, 06.07.2018 р.**



**Фотоплівка**  
**з Експрес-курсу для провізорів**  
**та фармацевтів «Ліки України»**  
**м. Одеса, 07.07.2018 р.**

Експрес-курс для  
провізорів та фармацевтів

**Ліки**  
**УКРАЇНИ**



# ПРИЄДНУЙТЕСЬ ДО НАШОЇ СПІЛЬНОТИ НА FACEBOOK!



## Завітайте до нас!

Журнал «ЛІКИ УКРАЇНИ»  
є науковим фаховим  
виданням з медичних  
та фармацевтичних наук та  
має свою сторінку на facebook.  
Медичні та фармацевтичні  
новини з перших вуст.

<https://www.facebook.com/LU.Medix>



Журнал  
«МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ» –  
загальнонаціональне  
повнокольорове видання  
для практикуючих лікарів,  
представлене на facebook.

<https://www.facebook.com/ML.Medix>

МІСТЕЦТВО  
ЛІКУВАННЯ

GROUP  
MEDIX

Ліки  
КРАЇНИ

КОМПАНІЯ «МЕДІКС ГРУП» –  
УКРАЇНСЬКЕ ВИДАВНИЦТВО  
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРЕСИ,  
ВІДОМЕ СВОЇМИ ВИДАННЯМИ