

«ЛІКИ УКРАЇНИ»



№ 4–5 (280–281) 2024

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.
Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнєцова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Фещенко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

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

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»**Свідоцтво про державну реєстрацію** КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 22.07.2024 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.lu-journal.com.ua

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, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах 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.**Дизайн і верстка:** ТОВ «Медікс Груп»**Розповсюдження:** ТОВ «Медікс Груп»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2024

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 4–5 (280–281) 2024

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year



Chief editor: Barna O. M.

Editorial Council

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskyi B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«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 University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

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

Date of going to print 22.07.2024

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.lu-journal.com.ua

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

© – sponsored features

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

Design and layout: LLC «Medix Group»

Distribution: LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2024

© LLC «MEDIX Group», 2024

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2024

Зміст

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

НАСТАНОВА 00039. БАКТЕРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ
У ТЕПЛОМУ КЛІМАТІ (ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ)5

НАСТАНОВА 00525. ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ
(ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ)7

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК У МЕНОПАУЗІ
З ПОГЛЯДУ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ
О. М. Барна..... 13

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ВИПАДОК ПОЗАЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ
У ПРАКТИЦІ ІНФЕКЦІОНІСТА
А. М. Бондаренко, В. С. Копча.....20

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ПРОЛАПС МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА
К. М. Амосова, А. В. Жадан27

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ32

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

«СОНЯЧНИЙ» ВІТАМІН АБО КОЛИ ПРИЙМАТИ ВІТАМІН D?34

ВІТАМІН С ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ
У ДОСЛІДЖЕННЯХ34

ЗАТВЕРДЖЕНО НАСТАНОВУ З ВИМОГАМИ
ДО ДОКУМЕНТАЦІЇ З ХІМІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МЕЖАХ
КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ36

БІОСИМІЛЯРИ ЗРОСТАТИМУТЬ НАЙБЛИЖЧИМИ РОКАМИ36

ЗМІНИ ДО ПОРЯДКУ ПРОВЕДЕННЯ
КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКІВ36

ПОНАД 18 ТИС. ДОЗ ВАКЦИНИ ВІД ДИФТЕРІЇ
ТА ПРАВЦЯ ПРИБУЛО В УКРАЇНУ37

Contents

STANDARDS OF CARE

GUIDELINE 00039. BACTERIAL DISEASES
IN A WARM CLIMATE (SELECTED POSITIONS)5

GUIDELINE 00525. TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS
(SELECTED POSITIONS).....7

LECTURES, REVIEWS

PECULIARITIES OF MANAGEMENT OF PATIENTS IN MENOPAUSE
FROM THE POINT OF VIEW OF A FAMILY DOCTOR
O. M. Barna..... 13

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

A CASE OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN THE PRACTICE OF
AN INFECTIONIST
A. M. Bondarenko, V. S. Kopcha20

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

MITRAL VALVE PROLAPSE
K. M. Amosova, A. V. Zhadan27

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL32

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

«SUNNY» VITAMIN OR WHEN TO TAKE VITAMIN D?34

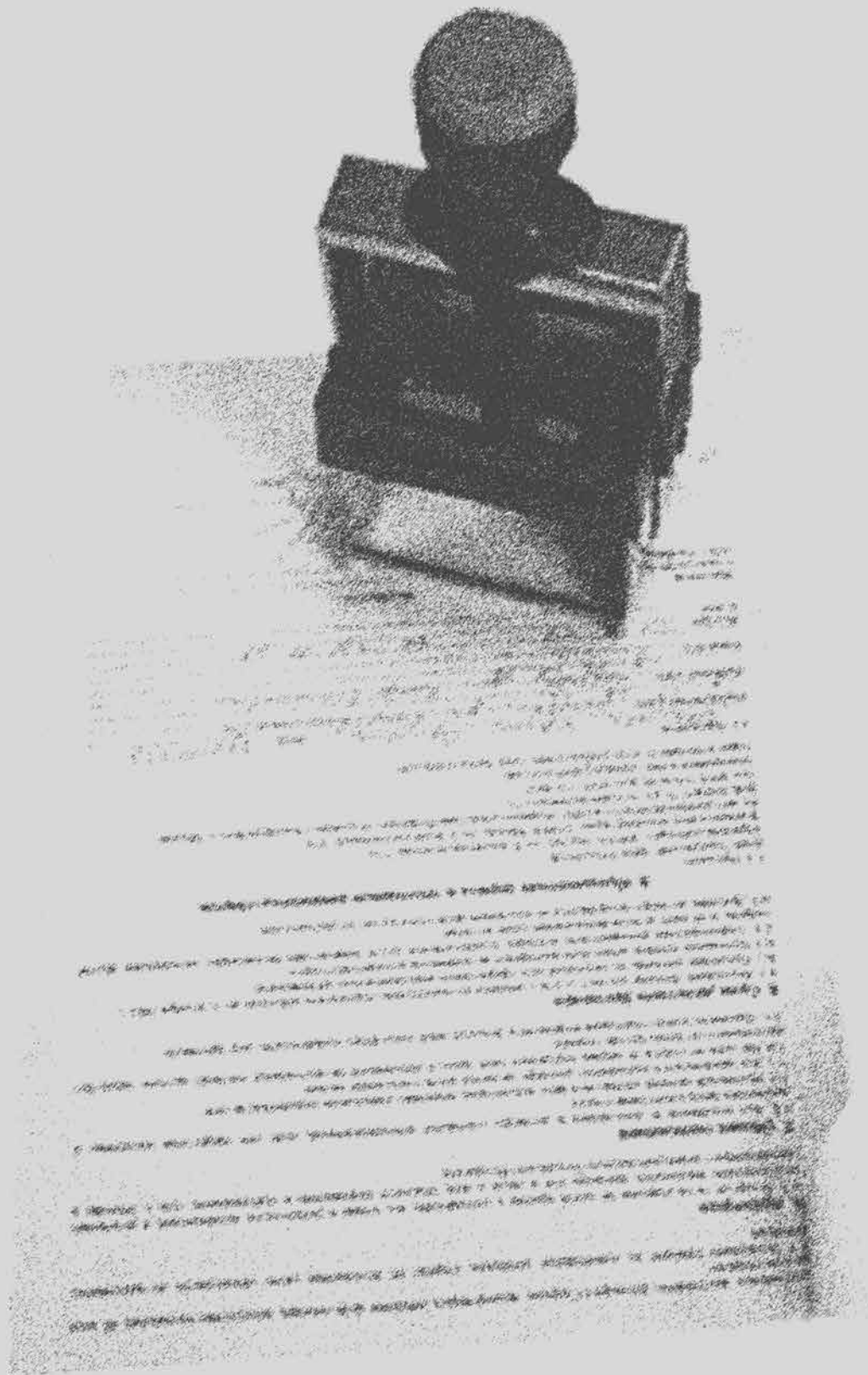
VITAMIN C AND ITS EFFECT
ON THE HUMAN BODY IN STUDIES34

THE GUIDELINES WITH REQUIREMENTS HAVE BEEN
APPROVED TO CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL
DOCUMENTATION THE QUALITY OF MEDICINAL
PRODUCTS WITHIN LIMITS CLINICAL TRIALS.....36

BIOSIMILARS WILL GROW IN THE COMING YEARS.....36

CHANGES TO THE PROCEDURE
CLINICAL TRIALS OF DRUGS36

MORE THAN 18,000 DOSES OF DIPHTHERIA VACCINE
AND TETANUS ARRIVED IN UKRAINE ON37



Стандарти лікування

Настанова 00039. Бактеріальні захворювання у теплому кліматі (вибрані положення)

Лептоспіроз

Збудник

- Спірохети роду Лептоспіра
- *Leptospira interrogans* є найпоширенішим збудником.

Поширеність

- Хвороба виникає по всьому світу.

Шляхи передачі

- Лептоспіроз є зоонозом.
- Хвороба зазвичай передається людині через шкіру чи слизові оболонки з ґрунту або води, заражених сечею інфікованих тварин.
- Більш рідкісними способами передачі є укуси інфікованої тварини, обробка чи споживання заражених тканин.

Глобальне значення

- Дуже поширене захворювання. Часто зараження пов'язане з професією (наприклад, рибалки, фермери).

Зросла кількість випадків лептоспірозу у мандрівників, однією з причин є збільшення популярності пригодницьких подорожей та водних видів спорту в тропічних регіонах.

Симптоми

- Інкубаційний період 2–30 днів.
- Субклінічний перебіг хвороби можливий, але, ймовірно, рідко.
- Лептоспіри викликають васкуліти дрібних судин, уможливаючи пенетрацію бактерій до органів-мішеней через пошкоджений ендотелій.
- Симптоми зазвичай нагадують грип, менінгіт або гепатит.
- Перебіг захворювання часто двофазний.
- Симптоми починаються з високої температури, яка може супроводжуватися болем голови і сильним болем м'язів, навіть рабдоміолізом. Також часто виникає болючість при натисканні на очні яблука, світлобоязнь та гіперемія кон'юнктиви.
- Після фебрильної фази розвивається «вторинна фаза», яка характеризується проявами з боку різних органів. Майже у половини пацієнтів розвивається асептичний менінгіт. До інших описаних симптомів належать біль у животі, блювання, діарея, сплутаність свідомості, висип, лімфаденопатія, спленомегалія, кардит, ниркова недостатність та гемоліз.
- При тяжкому перебігу захворювання (хвороба Вейля) симптоми включають жовтяницю, ниркову недостатність, крововиливи і шок.
- Характерною ознакою є лейкоцитоз, також часто підвищена концентрація амінотрансфераз, можливий високий рівень креатинінази (КК).
- До потенційних ускладнень відносяться ниркова недостатність з необхідністю проведення діалізу та кардіогенний шок.

Діагностика

- Підозра: фебрильне захворювання із симптомами грипу, гепатиту або менінгіту та в анамнезі контакт зі свіжою водою чи ґрунтом.

- Діагноз базується на серологічному аналізі (антитіла до лептоспір). Зазвичай титр антитіл не підвищується аж до кінця другого тижня захворювання, також може залишатись підвищеним впродовж кількох років.

Лікування

- Тяжкі форми захворювання слід лікувати за допомогою внутрішньовенного введення пеніциліну або цефтріаксону протягом 7 днів, легші форми – за допомогою доксицикліну перорально (100 мг двічі на день) протягом 7 днів.

- Антибіотикотерапія часто супроводжується реакцією Яриша-Герксгеймера (гарячка, сплутаність свідомості, тахікардія, початкове підвищення тиску швидко змінюється гіпотензією).

- Медикаментозне лікування розпочинають у стаціонарі, необхідний нагляд за пацієнтом як мінімум впродовж 24 годин.

- Необхідна консультація інфекціоніста.

Прогноз

- Летальність при хворобі Вейля становить 5–10 %.

Профілактика

- Мандрівникам варто рекомендувати уникати контакту із сирою водою у тропічних регіонах. Ризик також підвищується, якщо ходити босоніж. Якщо ризик зараження є особливо високим, можна застосувати 200 мг доксицикліну один раз на тиждень. Однак, немає достовірних доказів ефективності цього методу.

- Винайдено вакцину, яка, проте, не є доступною у всіх країнах. Вакцинацію проводять особам, які підлягають ризику зараження у зв'язку з роботою в ендемічних регіонах.

Коментар експерта. Вакцина для профілактики лептоспірозу станом на 21.05.2019 в Україні не зареєстрована

Бруцельоз

Збудник

- Бруцели є грамнегативними паличкоподібними бактеріями. Серед них *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. canis* і *B. suis* можуть заражати людей.

Поширеність

- Бруцельоз є зоонозом.

Найпоширеніший серед жителів регіонів, де займаються тваринництвом, на Середньому Сході, у Центральній Азії, Африці, на Індійському субконтиненті, у країнах Середземномор'я, а також у Центральній та Південній Америці.

Шляхи передачі

- Найважливішим шляхом є зараження через молоко, особливо необроблене козяче молоко та його субпродукти.
- Також зараження бруцельозом може відбутися повітряно-крапельним шляхом від інфікованих тварин, особливо коли тварина знаходиться у процесі пологів.

Глобальне значення

- Колись був досить розповсюдженим. Частота знизилася водночас із початком пастеризації молока.

Симптоми

- Більшість випадків інфекції є субклінічними або проявляються слабо, і одужання відбувається спонтанно через 2–3 тижні.
- Інкубаційний період триває 2–4 тижні, але іноді може бути значно довшим.
- Характерними симптомами є тривала хвилеподібна гарячка, головний біль, біль у спині, міалгія, артралгія, сухий кашель і системні симптоми.
- Типовими ознаками є запалення суглобів і кісток, а також збільшена печінка, селезінка і лімфатичні вузли.
- Зазвичай є анемія, лімфоцитопенія і підвищений рівень печінкових ферментів.
- У меншості пацієнтів виникають такі ускладнення, як ендокардит, менінгіт, артрит або спондилодисцит.
- **Бруцельоз** можна класифікувати як гострий (тривалість <1 місяця), рецидивний (<6 місяців від попереднього епізоду) або хронічний (тривалість >6 місяців).

Діагностика

- Гемокультура (негативна у 30–60 % випадків), бактеріальна культура з кісткового мозку (позитивна у 90 % випадків), гнійний матеріал або тканини (синовіальна рідина, лімфатичні вузли, цереброспінальна рідина (ЦСР)).
- За підозри на бруцельоз необхідно заздалегідь попередити про це персонал лабораторії, оскільки бактерія *Brucella* вимагає спеціальної техніки, тривалішого, ніж звичайна культура, часу росту (3–6 тижнів) і відповідного захисту працівників

лабораторії через ризик зараження повітряно-крапельним шляхом.

- Антитіла до бруцел
 - Оскільки існує потенційна перехресна реакція з ліпополісахаридом *Yersinia enterocolitica* серотип O:9, обидва види антитіл повинні визначатися одночасно.

Лікування

- Комбіноване лікування, оскільки існує високий (10–40 %) ризик рецидиву, якщо застосовувати тільки один антибіотик.
- Доксициклін поєднується або з аміноглікозидом, або з рифампіцином, або ці три препарати у комбінації. Дітям – ко-тримоксазол і аміноглікозид.
- Тривалість лікування не менше 6 тижнів, у складних випадках (спондиліт, ендокардит, менінгіт) 3–6 місяців.
- Лікування тяжких випадків інфекції можна підсилити додаванням на ранніх етапах цефтріаксону. Ендокардит зазвичай є показанням до хірургічного лікування клапанів.
- Рецидивний випадок – той, що виник повторно протягом 6 місяців. Найчастіше виникає через невиконання пацієнтом призначень тривалого прийому антибіотиків.
- Необхідна консультація інфекціоніста.

Прогноз

- Рівень летальності при нелікованому захворюванні сягає 2%.

Профілактика

- Уникнення непастеризованих молочних продуктів.
- Масова вакцинація тварин у ендемічних регіонах.

Настанова 00525. Лікування дисліпідемій (вибрані положення)

Основні положення

- Цілі
 - Запобігання прогресуванню судинної патології в осіб з уже наявними патологічними змінами (найважливіша група пацієнтів, які потребують лікування)
 - Зниження загального ризику атеросклеротичного ураження судин (включно з фатальними і нефатальними подіями), зважаючи на комбінований вплив факторів ризику. Оцінити ризик розвитку судинної патології можна за допомогою різних калькуляторів ризику (наприклад HeartScore (веб | <http://www.heartscore.or...>) та FINRISK (веб | <https://www.thl.fi/fi/we...>), зверніть увагу, що останній базується на даних Фінляндії).
 - Зауважте, що шкала HeartScore дає можливість розрахувати лише ризик смерті; загальний ризик виникнення судинної патології (який можливо розрахувати за допомогою шкали FINRISK) є значно вищим.
 - Розрахунок тривалості життя є новим об'єктом уваги.
 - Зміна способу життя є головною метою у всіх пацієнтів.
 - Перед призначенням лікування слід виключити вторинну гіперхолестеринемію (наприклад, пов'язану з гіпотиреозом).
 - Основна мета лікування полягає в підтримці рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові (калькулятор (програма 00002 LDL)) нижче 3,0 ммоль/л (у осіб з високим ступенем ризику до 2,5 ммоль/л, а у осіб з дуже високим ризиком — нижче 1,8 ммоль/л, якщо це можливо).
 - Зміна рівня холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів в плазмі не є метою лікування, проте їх визначають для оцінки ризику. Цільові рівні:
 - рівень ЛПВЩ плазми вище 1,0 ммоль/л;
 - рівень тригліцеридів плазми нижче 2,0 ммоль/л;
 - співвідношення загального холестерину/ЛПВЩ менше за 4,0.
 - При гіпертригліцеридемії рівень тригліцеридів у плазмі повинен становити менше 10 ммоль/л для мінімізації ризику розвитку панкреатиту.

Лікування в різних групах пацієнтів

Дуже високий ризик

- Пацієнти з ішемічною хворобою серця або іншими атеросклеротичними ураженнями (цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних артерій), пацієнти з цукровим діабетом із ураженням органів-мішеней, а також безсимптомні пацієнти з розрахованим загальним ризиком судинних захворювань понад 15 %.
- У пацієнтів із судинними захворюваннями при підвищенні рівня холестерину в плазмі крові різко зростає ризик розвитку інфаркту міокарда або кардіальної смерті.
- Ефективність медикаментозного лікування наочно показана в контрольованих дослідженнях. Цільовий рівень холестерину

ЛПНЩ у плазмі становить менше 1,8 ммоль/л (або, щонайменше, на 50 % менший, ніж початковий рівень). Див. таблицю (табл. І Т1).

Таблиця Т1. Дисліпідемія у пацієнтів із судинними захворюваннями

Цільовий рівень ЛПНЩ (ммоль/л)	Ризик прогресування захворювання	Дії
<1,8 ммоль/л	Значно підвищений	Модифікація харчового раціону, зміна способу життя, контроль рівня холестерину через 1–2 місяці. Слід зменшити ризик модифікацією інших факторів ризику. Якщо цільові рівні не досягаються, зазвичай призначається медикаментозне лікування

Високий ризик (Доказ 01775 ІС)

- Пацієнти з цукровим діабетом або помірною нирковою недостатністю, а також особи без симптомів із загальним ризиком розвитку судинних захворювань, що становить 10–15 %
- Пацієнти з одним серйозним фактором ризику, наприклад, сімейною гіперхолестеринемією
- Метою лікування є зменшення рівня холестерину ЛПНЩ нижче 2,5 ммоль/л.

Помірний ризик

- Загальний ризик розвитку судинних захворювань становить 2–10 %.

Цільовий рівень встановлений для загального населення, тобто рівень холестерину ЛПНЩ нижче 3 ммоль/л.

Особі без симптомів

Цільовий рівень загального холестерину в плазмі становить менше 5,0 ммоль/л (холестерин ЛПНЩ – менше 3,0 ммоль/л).

Розглядаючи показання щодо втручання, слід враховувати загальний ризик (вік, стать, куріння, артеріальний тиск). Сімейний анамнез, а також рівень ЛПВЩ і тригліцеридів також відображають ризик (найважливіша група – це населення працездатного віку). Див. таблиці (табл. І Т2) і (табл. І Т4).

- В осіб без симптомів з високим ризиком цільовий рівень ЛПНЩ у плазмі становить 2,5 ммоль/л.

Пацієнти віком 80 років і старше

- Лікування, розпочате у молодшому віці, продовжується.
- Немає рандомізованих прогностичних досліджень, в яких оцінювали лікування, розпочате в цій віковій групі.
- Біологічний вік і загальний прогноз враховуються індивідуально при прийнятті рішення про лікування, особливо у тих, хто має судинні захворювання.
- Принципи лікування є такі ж, як у пацієнтів молодшого віку. Якщо призначається медикаментозне лікування, слід уважно спостерігати за можливими побічними ефектами, особливо у пацієнтів, які приймають багато ліків, а також у тих, хто має синдром старечої астениї.

Таблиця Т2. Дисліпідемія в осіб без симптомів (оцінка загального ризику має вирішальне значення при плануванні лікування)

Рівень холестерину плазми (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	Ризик прогресування захворювання	Рекомендації
8,0 або вище	6,5 або вище	Значно підвищений	Визначити фактори ризику. Покращити харчування та модифікувати спосіб життя. Контролюйте рівень холестерину через 1–2 місяці. Якщо зміни способу життя недостатньо, зазвичай показане призначення медикаментозного лікування. Ймовірність спадкового захворювання є високою. Доцільно обстежити родичів
6,5–7,9	5,0–6,4	Помірно підвищений	Оцінити фактори ризику й розпочати лікувальне харчування. Контроль ефекту лікування через 2–4 місяці. Подальші заходи (медикаментозне лікування), зважаючи на результати лікувального харчування та інших факторів ризику. Можливі спадкові порушення ліпідного обміну (і слід лікувати так само, як пацієнтів з рівнем холестерину плазми вище 8 ммоль/л)
5,0–6,4	3,0–4,9	Незначно підвищений	Консультації з питань здорового харчування та оцінка факторів ризику. Короткотермінові заходи відповідно до інших факторів ризику. Контроль рівня холестерину плазми крові щонайпізніше через 5 років

Таблиця Т4. Цільовий рівень холестерину ЛПНЩ визначається загальним ризиком особи без клінічних проявів

Загальний кардіоваскулярний ризик*	Цільовий рівень ЛПНЩ (ммоль/л)
Дуже високий	>15 %
Високий	10–15 %
Помірний	2–10 %

* Зверніть увагу, що загальний ризик тут розрахований за допомогою калькулятора *Finnrisk* [веб] <https://www.thl.fi/fi/we...>, який базується на даних Фінляндії. В інших країнах можуть бути інші методи/інструменти для обчислення загального кардіоваскулярного ризику та відповідних текстових визначень, які найкраще підходять для місцевого населення та контексту

Лікування дисліпідемії шляхом модифікації способу життя [доказ 00945 1B]

Основні положення

- Відмова від куріння
 - Зниження маси тіла за необхідності
 - Збільшення фізичної активності
 - Зменшення споживання насичених жирів (тваринного та молочного жиру) і трансжирів
 - Збільшення споживання поліненасичених і мононенасичених жирів (рослинних жирів) замість насичених жирів. Рапсова олія також рекомендована.
 - Пальмова олія в різних формах та кокосова олія містять багато насичених жирних кислот і тому не рекомендуються до вживання, незважаючи на рослинне походження.
 - У деяких країнах продукти харчування, що містять корисну кількість і тип жиру, можуть бути позначені символами на упаковках.
 - Зменшення споживання холестерину.
 - Збільшення споживання харчових волокон: гель-формуєчий бета-глюкан вівса або ячменю при добовій дозі близько 3 г знижує рівень холестерину ЛПНЩ.
 - Рослинні станоли і стероли в різних формах (маргарин, йогурт, напої) при добовій дозі 2 г зменшують рівень ЛПНЩ приблизно на 10 %. Для забезпечення достатнього споживання основних жирних кислот рекомендований рівень жирності маргарину – (40–60 %).
 - Якщо при лікувальному харчуванні цільові рівні холестерину плазми не було досягнуто, доцільно призначити медикаментозне лікування (замість призначення тільки подальших контрольних вимірювань).
- Дієтичні рекомендації [доказ 00685 1A] [доказ 00504 1A]**
- Основні принципи «кардіопротективної» дієти залишаються незмінними протягом десятиріч, і не існує суттєвої нової інформа-

ції, яка може вплинути на них.

- Жир < 30 Е% від загальної енергії
- Насичені < 10 Е%
- Мононенасичені і поліненасичені 20 Е%
- Харчовий холестерин 250–300 мг/добу
- Продукти, що містять достатню кількість розчинних харчових волокон замість «білих» вуглеводів (рафінований цукор і борошно)
- > 20 г/1 000 ккал (хлібобулочні вироби із цільного зерна, 500 г овочів і фруктів на добу)
- Риба двічі на тиждень
- Уникнення вживання вареної кави (збільшує рівень холестерину плазми приблизно на 0,5 ммоль/л)
- Зменшення споживання алкоголю, зокрема, якщо у пацієнта відмічається:
 - надмірна маса тіла
 - високий артеріальний тиск
 - гіпертригліцеридемія.
- Зменшення споживання солі. Близько 80 % вживаної кухонної солі міститься в продуктах, які купуються в магазині, що становить певну проблему. Тому за можливості важливо обирати продукти, які містять адекватну кількість і тип жиру і, за можливості, перевіряти позначки на упаковці.

Очікувана ефективність лікувального харчування [доказ 00690 1D] [доказ 00684 1A]

- Ефективність дієти для профілактики судинних захворювань залежить від її індивідуального впливу на рівень ліпідів плазми.
- Рівень холестерину плазми крові натще може зменшуватися на 15 % у деяких пацієнтів, але в середньому ефект становить лише 3–6 %.
- У деяких осіб зниження рівня холестерину може становити навіть 30 %, особливо, якщо були необхідні великі зміни харчування.

Лікувальне харчування на практиці [доказ 02129 1B] [доказ 03070 1B] [доказ 03618 1C] [доказ 00504 1A]

- Ретельне вивчення анамнезу харчування, переважно за даними харчового щоденника, є основою дієтичного консультування.
- Слід зменшити споживання тваринного та молочного жиру. Порадьте пацієнту
 - вживати молоко і сметану з низьким вмістом жиру
 - віддавати перевагу іншим продуктам із низьким вмістом жиру, наприклад, сирам, що містять ≤ 17% жиру.
 - вживати рослинний маргарин, дієтичний маргарин або рослинний станоловий/стероловий маргарин як спреди для

хліба; масляно-олійні суміші не рекомендовані. Окрім маргаринів, також можна вживати відповідні йогуртові продукти, особливо якщо вживається мало спредів;

- обирати м'ясні продукти з низьким вмістом жиру, рибу, птицю без шкіри, нежирні нарізки (м'ясо птиці, свинини) та уникати обробленого м'яса, наприклад, ковбас та сосисок.

- Уникати продуктів, багатих на холестерин.

- Жирні м'ясні продукти і молочний жир

- Нутрощі

- Жовток яйця

- Приховані жири часто є насиченими.

- Піца

- Фастфуд (швидке харчування)

- Випічка

- Зменшувати надмірну масу тіла шляхом гіпокалорійної дієти (чи дуже низькокалорійної, за необхідності) і робити фізичні вправи.

- Збільшувати вживання рослинних волокон. Надавати перевагу

- овочам, коренеплодам, бобовим

- ягодам і фруктам

- цільнозерновим злакам.

Готувати їжу без додавання жиру чи застосовувати рослинну олію або маргарини. Корисними оліями є канолова (найбільш сприятливий вміст жирних кислот), оливкова, соняшникова, соєва та кукурудзяна олія, але не пальмова олія та кокосова олія.

- Використовувати фільтровану каву, а не варену.

Коли частка жиру як джерела енергії зменшується, її слід замінювати багатими на волокна вуглеводами: картоплею, крупами, неочищеним рисом, цільнозерновими макаронними виробами, фруктами, ягодами, овочами й коренеплодами.

Вплив рослинного станолу/стеролу в складі маргарину на рівень холестерину

- Регулярне споживання рослинних станолів або стеролів у дозі 2–3 г додатково до рекомендованої дієти знижує рівень холестерину ЛПНЩ на 10–15 %. Рівні холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів залишаються незмінними.

- Рослинний станол/стерол у складі маргарину може бути єдиним лікувальним заходом при незначній гіперхолестеринемії додатково до схеми лікувального харчування. Пацієнтам, які мають помірну і тяжку гіперхолестеринемію, слід рекомендувати комбінацію ситостанолів/-стеролів і статинів.

- Деякі пацієнти з сімейною та іншою гіперхолестеринемією можуть уникати вживання гіпохолестеринемічних препаратів або зменшувати їхні дози, використовуючи рослинний маргарин зі станолом/стеролом.

- Особи з надмірною масою тіла повинні використовувати модифікації з низьким вмістом жиру, до яких додаються рослинні станолі/стероли.

- Контролюйте результати аналізів і масу тіла пацієнта.

Медикаментозне лікування дисліпідемії [доказ 04649 I B] [доказ 05819 I A] [доказ 00448 I A] [доказ 04971 I A]

Принципи

- Необхідно переконатись, що були застосовані ефективні дієтичні заходи і за наявності чітких показань без затримки почати медикаментозну терапію.

- Особи з судинними захворюваннями або цукровим діабетом є важливими «цільовими» групами.

Перед початком лікування слід визначити рівень холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ.

Слід виключити вторинну гіперхолестеринемію. Якщо причину вторинної гіперхолестеринемії не вдається контролювати, слід лікувати пацієнта, як при первинній гіперхолестеринемії.

- Визначте пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (холестерин плазми, як правило, вище 8 ммоль/л, але може бути й нижчим, наявність ксантом, сімейний анамнез) з метою здійснення скринінгу членів родини.

- Лікарські засоби, які використовуються найчастіше – статини, холестирамін, фібрати, а також езетиміб в комбінації з сим-вастатином, досліджувались у тривалих рандомізованих клінічних дослідженнях на основі значущих клінічних кінцевих точок.

- Препаратом вибору є статини; крім випадків, коли головним відхиленням є гіпертригліцеридемія – в цьому випадку також може розглядатись призначення фібратів.

- За необхідності статини можна призначати у комбінації з езетимібом (який у деяких випадках може також використовуватися як монотерапія).

Смоли та гуарова камедь призначають як монотерапію лише у виняткових випадках. Оскільки вони не всмоктуються з кишківника, вони є безпечними, зокрема, під час вагітності та для дітей. Їхні побічні ефекти можуть викликати певні проблеми.

Коментар експерта. Гуарова камедь як лікарські засоби в Україні станом на 24.06.2019 не зареєстровано

Інгібітори PCSK9 – це нова ефективна група лікарських засобів для зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Результати досліджень, що проводяться в даний час, визначають їхнє подальше місце в лікуванні.

Коментар експерта. Лікарські засоби з фармакотерапевтичної групи інгібіторів PCSK9 станом на 24.06.2019 в Україні не зареєстровано

Вибір препарату, залежно від типу дисліпідемії

- Див. таблицю (табл. ІТЗ)

Статини [доказ 06775 I C] [доказ 07582 I C] [доказ 00376 I A]

- У клінічній практиці це найважливіша група антиліпідемічних агентів (доказ 00376 I A)

Механізм дії

- Полягає в гальмуванні ГМГ-КоА редуктази, що призводить до інгібування синтезу холестерину в гепатоцитах. Кількість ЛПНЩ-рецепторів на гепатоцитах збільшується, а виведення ЛПНЩ з крові посилюється. Частково ефект може забезпечуватися через ЛПДНЩ, або навіть через інші механізми.

Ефективність [доказ 06049 I A] [доказ 00558 I A] [доказ 00728 I C] [доказ 07356 I A] [доказ 07144 I A] [доказ 07656 I A]

- Рівень ЛПНЩ знижується на 30–40 %.

- Рівень ЛПВЩ збільшується на 5–15 %.

- Рівень тригліцеридів зменшується на 10–30 % чи навіть більше.

- Комбінація статинів із езетимібом чи смолами підсилюють дію один одного.

Побічні ефекти [доказ 06319 I C]

- Статини зазвичай добре переносяться, навіть пацієнтами похилого віку.

Таблиця Т3. Підбір ліпідознижувального препарату за типом дисліпідемії

Дисліпідемічний (фено)тип	Вибір препарату
Ізольована гіперхолестеринемія (сімейна гіперхолестеринемія)	Статини або комбінація статинів і езетимібу або комбінація статинів і холестираміну (доза холестираміну <20 г для уникнення побічних ефектів)
Підвищення рівня як холестерину плазми, так і тригліцеридів	1. Статини, принаймні, якщо тригліцериди плазми <4,5 ммоль/л 2. Комбінація фібрата + статини можлива, якщо наявна чітка гіпертригліцеридемія; обстеження у фахівця
Ізольована гіпертригліцеридемія	1. До призначення медикаментозної терапії слід знизити масу тіла та обмежити споживання алкоголю. Слід покращити контроль цукрового діабету. 2. Фібрати або високі дози статинів
Гіпотиреоз	Замісна терапія тироксином нормалізує відхилення в ліпідогамі, якщо вони спричинені гіпотиреозом

• Рівень плазматичних амінотрансфераз зростає приблизно у 2 % пацієнтів. Збільшення у 3 рази від нормальних значень вважається істотним. Клінічне значення цього не встановлено, оскільки в пацієнтів часто є інші супутні фактори, які можуть підвищувати рівень амінотрансфераз. Немає остаточних доказів того, що терапія статинами може призвести до значного ушкодження печінки.

• Болі в м'язах (міалгії) є клінічно найбільш істотним побічним ефектом, що виникає через застосування статинів приблизно у 5(–10) % пацієнтів. Міалгії частіше спостерігалися в дослідженнях, де учасники знали, що вони використовують статини, що передбачає ефект ноцебо (наприклад, у дослідженні ASCOT). Необхідно визначати можливі фактори, що можуть спричинити такі ефекти, і перевірити справжній взаємозв'язок з лікуванням статинами. Якщо виникають болі в м'язах, і якщо зниження дози попереднього статину не допомогло, варто спробувати статини, що мають інший метаболічний шлях, ніж цитохром 3A4, як-от флувастатин, правастатин або розувастатин. Як альтернатива, можливо здійснити зміну на абсолютно іншу групу препаратів (смола, езетиміб).

• М'язові симптоми не обов'язково викликані статинами, оскільки такі симптоми є досить поширені у старших вікових групах. Проте, важливо з'ясувати причину м'язового симптомокомплексу, щоб уникнути необов'язкового припинення терапії статинами.

• Частота тяжких м'язових побічних ефектів становить <0,1 %.

• Рутинне визначення креатинінази плазми (КК) не проводиться. Цей аналіз є доцільним, якщо в пацієнта відмічається міалгія або м'язові симптоми невизначеного генезу (збільшення рівня в 10 разів за верхню межу норми слід вважати значним). Проте статин-індуковані м'язові симптоми можливі навіть без підвищення рівня КК.

• Фактори, що підвищують схильність до розвитку міопатії, включають

- одночасне застосування засобів, що підвищують рівень статинів (наприклад, циклоспорин, фібрата, макроліди або азоли)
- генетична схильність, пов'язана, наприклад, з поліморфізмом гену SLCO1B1, що регулює метаболізм лікарського засобу, який можна визначити за допомогою генетичного аналізу

- дуже похилий вік
- наявність декількох супутніх захворювань
- оперативні втручання
- гіпотиреоз
- дефіцит вітаміну D.

• Лікування статинами також може незначно підвищувати ризик розвитку цукрового діабету. Основний механізм цього і остаточне клінічне значення залишаються відкритими до цих пір. З іншого боку, слід зазначити, що лікування статинами також запобігає розвитку макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет.

• Були описані окремі випадки інших побічних ефектів (наприклад, полінейропатії) у зв'язку з лікуванням статинами, проте достовірний взаємозв'язок не підтверджено. Немає сильних доказів щодо підвищення ризику розвитку панкреатиту, а також щодо когнітивних порушень.

Дозування [Доказ 06077 I B] [Доказ 06319 I C] [Доказ 01071 I B] [Доказ 07144 I A] [Доказ 07356 I A] [Доказ 07656 I A]

• Регулюйте дозу залежно від ефекту. Подвоєння дози дає подальше зниження рівня холестерину в плазмі крові на 7 %.

- Аторвастатин 10–80 мг/добу
- Флувастатин (20–)40–80 мг/добу
- Ловастатин 20–80 мг/добу
- Правастатин 20–40 мг/добу
- Симвастатин 10–40 мг/добу
- Розувастатин 10–40 мг/добу
- Смоли (холестирамін, колесевелам)

Коментар експерта. Лікарський засіб колесевелам станом на 24.06.2019 в Україні не зареєстрований

Механізм дії

- Смоли адсорбують жовчні кислоти в кишківнику, запобігають їхній реабсорбції та збільшують їхню екскрецію з калом.
- Вони не підвищують екскрецію нейтральних стероїдів та не спричиняють мальабсорбцію жиру.
- Посилена екскреція жовчних кислот призводить до збільшення метаболізму холестерину в жовчні кислоти, подальшого збільшення кількості рецепторів до ЛПНЩ та надходження холестерину ЛПНЩ в гепатоцити.

Ефективність

- Рівень загального холестерину на ЛПНЩ знижується на 15–30 %.
- Рівень тригліцеридів плазми може збільшуватись.

Дозування

- Холестирамін 16–32 г/добу
- Колесевелам: таблетки по 625 мг 4–6/добу

Побічні ефекти

- Симптоми кишечника: закріп, метеоризм, нудота, епігастричні болі
- Дефіцит жиророзчинних вітамінів і фолієвої кислоти через порушення їхнього всмоктування

Взаємодія

- Може порушуватися абсорбція наступних лікарських засобів (ці засоби слід приймати щонайменше за 1 годину або через 4 години після прийому смол):
 - дигоксин
 - тироксин

- варфарин
- тiazидні діуретики.

Фібрати (безафібрат, фенофібрат і гемфіброзил) [доказ 03632 I B]

Механізм дії

• Фібрати діють через ядерну систему PPAR (пероксисомні проліфератор-активовані рецептори); активність ліпопротеїн ліпази підвищується в жировій і м'язовій тканинах і покращується виведення тригліцерид-вмісних ліпопротеїнів.

Ефективність

- Рівень тригліцеридів плазми зменшується на 20–70 %.
- Рівень ЛПВЩ збільшується на 10–25 %.
- Рівень ЛПНЩ зменшується, якщо попередньо він був високий.

Побічні ефекти

- Помірне подразнення черевної порожнини та кишечника
- Міалгія та підвищення рівня креатинінази плазми
- Можливе утворення каменів у жовчному міхурі
- Підвищення рівня амінотрансфераз плазми
- Затримка рідини, гінекомастія та імпотенція виникають зрідка.

Взаємодії

- Вивільняються протеїн-зв'язуючі препарати, і їхня концентрація збільшується (варфарин, сульфонілсечовина).
- Фенофібрат рекомендований для застосування в комбінації зі статинами

Протипоказання

- Тяжка ниркова і печінкова недостатність, захворювання жовчного міхура

Дозування

- Безафібрат 400 мг × 1 раз під час обіду

Коментар експерта. Лікарський засіб безафібрат станом на 24.06.2019 в Україні не зареєстрований

- Фенофібрат 200 мг × 1 раз під час прийому їжі
- Гемфіброзил 600–1200 мг/добу, розділений на 2–3 дози

Коментар експерта. Лікарський засіб гемфіброзил станом на 24.06.2019 в Україні не зареєстрований

Езетиміб

• Призначається пацієнтам із гіперхолестеринемією, яким статини протипоказані або комбінуються з статинами, коли ефект статинів є недостатнім.

Механізм дії

- Перешкоджає абсорбції холестерину в тонкому кишечнику.
- Він підсилює дію статинів, що попереджає синтез холестерину.

Ефективність

- При застосуванні в монотерапії знижується рівень холестерину ЛПНЩ на 18–19 %, тригліцеридів – на 4–11 %, а рівень холестерину ЛПВЩ підвищується на 2–3 %.
- Поєднання езетимібу з низькими дозами статинів посилюють дію один одного і дорівнюють великій дозі статинів у монотерапії для зниження рівня холестерину.

Дозування

- 10 мг/добу

Побічна дія

- У дослідженнях, проведених дотепер, були виявлені незначні побічні ефекти.

Інгібітори PCSK9

• Використання інгібіторів PCSK9 дотепер ще не узгоджено. Обмеження включають питання щодо ціни та реімбурсації.

• Що стосується інгібіторів CETP, то є також деякі попередні докази про довготривалі ефекти анацетрапібу, але тільки в подальшому буде визначено, яку роль цей препарат матиме при лікуванні дисліпідемії.

Коментар експерта. Лікарський засіб анацетрапіб станом на 24.06.2019 в Україні не зареєстрований

Риб'ячий жир

Коментар експерта. Риб'ячий жир – торговельна назва лікарського засобу омега-3-тригліцериди, в т. ч. інші ефіри і кислоти

• Риб'ячі жири (довголанцюгові n-3-жирні кислоти) 2–4 г/добу в комбінації з терапією статинами сприяють зниженню підвищеного рівня тригліцеридів.

• При споживанні високих доз риб'ячого жиру слід пам'ятати про можливе збільшення ризику кровотечі.

Замісна терапія тироксином при гіпотиреозі

• Замісна терапія тироксином нормалізує ліпідні розлади, спричинені гіпотиреозом.

Подальше медикаментозне лікування

• Контроль рівня ліпідів слід здійснювати через 1–2 місяці, потім через 3–6 місяців за необхідності, а потім щорічно.

• Слід переконатись, що цільові рівні ліпідів досягаються (див. вище). При лікуванні статинами це, як правило, не становить проблеми, якщо призначено відповідне дозування препарату.

Контроль безпеки

Статини

• Рівень АЛТ плазми слід визначати через 1–2 місяці після початку лікування, а потім, зазвичай, один раз на рік.

Рівень, що перевищує верхню межу норми в 3 рази, є клінічно значущим. Незначне підвищення рівня АЛТ у плазмі крові є показанням для подальшого спостереження, але не обов'язково для припинення прийому препарату.

• Якщо виникає міалгія невизначеного генезу, слід визначити рівень креатинінази плазми.

Фібрати

• Рівень АЛТ плазми визначається через 1–2 місяці, а потім через 6–12 місяців. Якщо застосовувати його в комбінації зі статинами, АЛТ слід визначати з 3–4 місячними інтервалами (при комбінації з фібратом дозу статину слід зменшити вдвічі).

• Якщо виникає міалгія, доцільно завжди визначати рівень креатинінази плазми.

Покази для скерування на консультацію фахівця

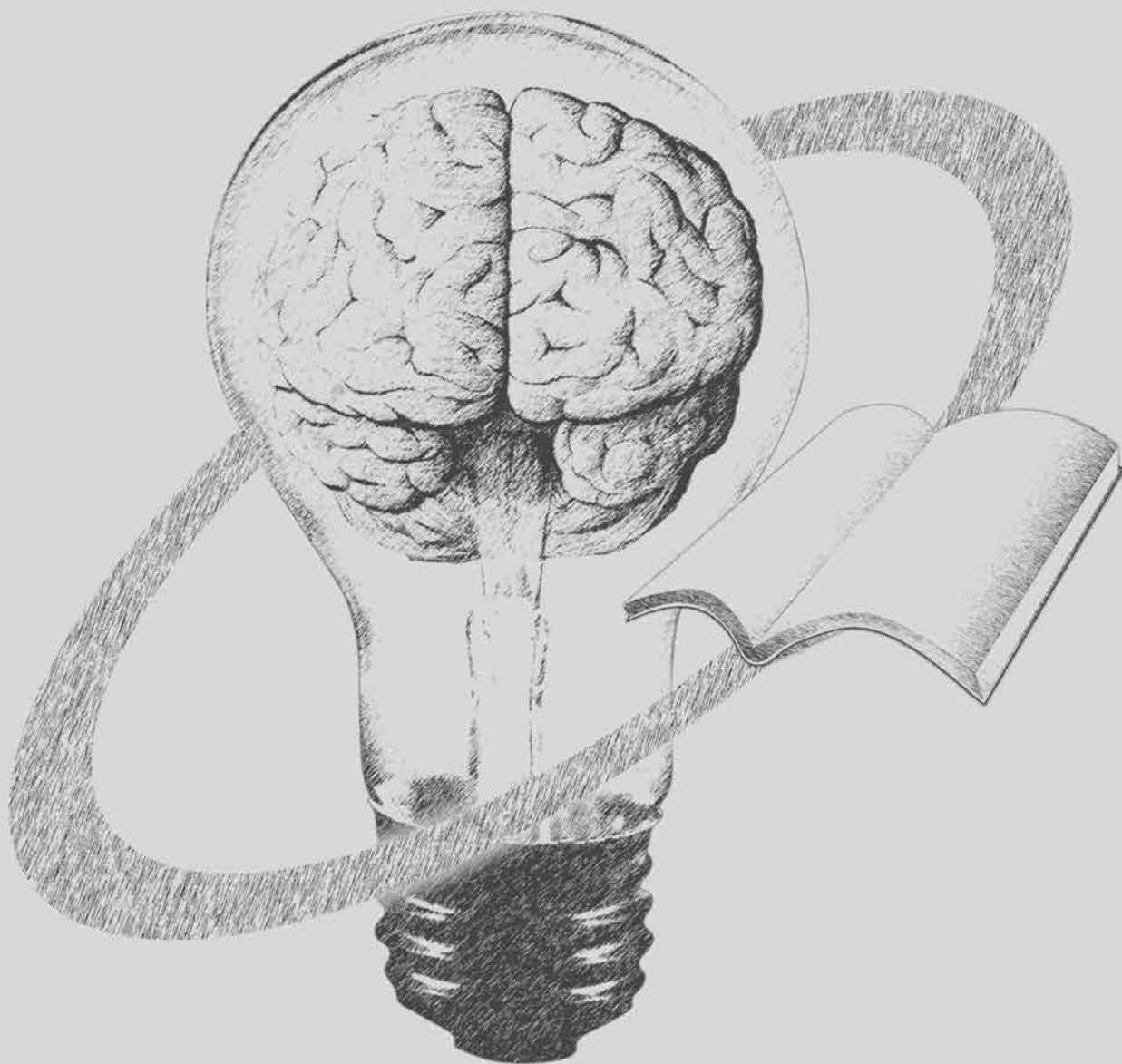
• Наявність сумнівів щодо призначення терапії статинами чи фібратами.

• Наявність ліпідних порушень, що пов'язані з ускладненнями іншого захворювання.

• Рівень тригліцеридів у плазмі попередньо перевищує 10 ммоль/л або залишається вище 5 ммоль/л, незважаючи на лікування.

• Дуже високий рівень холестерину плазми (понад 15 ммоль/л)

• Ішемічна хвороба серця або ксантоми виникають у дитинстві, у підлітків або в молодих осіб.



Лекції, огляди

УДК 618.173 – 08 – 039

О. М. БАРНА

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

Особливості ведення пацієнток у менопаузі з погляду сімейного лікаря

Резюме

Менопауза – це складний період у житті жінки, коли її організм потребує підтримки. У випадках, коли гормональна терапія протипоказана, що не є рідкістю, потрібно вдаватися до призначення фітотерапевтичних комплексів, які є доволі ефективними і водночас не мають протипоказань. Одним із таких фітотерапевтичних комплексів є Меномедін®-М, який можуть призначати і лікарі акушери-гінекологи, і лікарі загальної практики. Склад, механізм дії, терапевтичні ефекти та результати клінічних досліджень рослинних компонентів препарату Меномедін®-М забезпечують ефективність призначення цього фіто-комплексу жінкам із клімактеричним синдромом.

Ключові слова: менопауза, гормональний статус, остеопороз, фітотерапія, корекція

Менопауза – це період у житті жінки, коли після останньої менструації відбувся період аменореї протягом наступних 12 місяців. Протягом періоду до менопаузи та відразу після неї відбуваються гормональні зміни, жінка в цей час може відчувати тяжкі клінічні симптоми. Менопауза рано чи пізно відбувається у всіх жінок, що є природним процесом. Інколи вона може бути передчасною, викликаною зовнішніми факторами, наприклад, хірургічним втручанням, хіміотерапією тощо. В такому випадку, коли менопауза настала раніше, жінка суб'єктивно переживає цей період тяжче, з огляду на наявність виражених клінічних симптомів.

У практиці сімейного лікаря вагоме місце займає вчасне виявлення та лікування менопаузальних розладів, адже приблизно третина всієї тривалості життя жінки припадає саме на період, коли вона перебуває в гіпоестрогенному стані. Важливо, що цей період захоплює також працездатний вік жінки, коли вона соціально активна, тому беззаперечно впливає на якість життя.

Менопаузальний період поділяється на декілька етапів, які відбуваються один за одним, зокрема

- пременопауза (в середньому з 45 років);
- перименопауза – перехід у менопаузу, приблизно триває 4 роки (в середньому з 48 до 52 років);
- менопауза (в середньому настає у віці 51 рік);
- постменопауза (до 65 років).

Кожен період характеризується своїми особливостями клінічних проявів, залежно від часу розвитку та індивідуальних особливостей жінки.

Діагностичні критерії клімактеричного (менопаузального) синдрому

Клімактеричний період може перебігати в різних варіантах та мати різний ступінь тяжкості. Однак загальні риси для кожно-

го з етапів все ж таки існують. Наприклад, серед ранніх симптомів можна виділити такі:

1. Серцево-судинні прояви (зміни артеріального тиску, серцебиття, тяжкість у грудях);
2. Зміни нервової системи (головний біль, запаморочення, відчуття припливів жару, сонливість, загальна слабкість);
3. Порушення емоційної сфери (дратівливість, неспокій, депресія, забудькуватість, неухважність);
4. Гінекологічні симптоми (зниження лібідо, нерегулярні менструації).

Симптоми не є специфічними та можуть маскувати інші серйозні захворювання, тому передусім варто провести диференційну діагностику з іншими ймовірними причинами виникнення таких проявів. Якщо жінка соматично здорова, однак має вищенаведені скарги, то діагноз перименопаузи та менопаузи можна встановити лише на підставі клінічної картини, без застосування лабораторних обстежень. Перименопауза характеризується наявністю клінічних симптомів кардіологічного, неврологічного характеру, які супроводжуються порушенням менструального циклу у вигляді нерегулярних менструацій. Менопауза при наявності подібних симптомів характеризується повною відсутністю менструацій останні 12 місяців.

Прогресуючи, клімактеричний період може набувати інших рис та проявлятися симптомами, які вже набагато більше порушують якість життя жінки. До них належать такі групи симптомів:

1. Порушення сечостатевої системи, такі як нетримання сечі, дизурія, затяжні інфекції сечостатевої системи;
2. Дерматологічні симптоми: сухість шкіри, ламкість нігтів, сухість і випадання волосся;
3. Офтальмологічні порушення: синдром «сухого ока», катаракта.

Клінічні симптоми, які виникають у клімактеричний період, пов'язані головним чином зі зміною секреції статевих гормонів в організмі жінки: зниженням рівня естрогену і збільшенням рівня

лютеїнізуючого гормону. Різноманітність уражень органів та систем пояснюється тим, що майже всі вони є чутливими до впливу естрогену. В процесі поступового зниження його рівня вираженість клінічних симптомів посилюється, зміни зачіпають все більше систем, погіршуючи стан пацієнтки. З часом починають розвиватися тяжкі наслідки менопаузального синдрому, які можуть з'явитися набагато пізніше, ніж перші ранні симптоми. Однак вони можуть призводити до вираженого порушення якості життя, втрати працездатності та навіть інвалідизації жінки. Найчастіше виникають такі стани:

- Зменшення щільності кісткової тканини (остеопенія, остеопороз);
- Серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, порушення мозкового кровообігу);
- Депресія або інші порушення психічної сфери;
- Хвороба Альцгеймера.

Захворюваність жінок на ці хвороби у молодому віці, коли вони не мають порушень у гормональному фоні, в рази нижча, ніж у віці після 45 років, адже естроген синтезується і вчасно та вдало підтримує всі органи і системи в балансі.

Окрім змін, що виникають при менопаузі в серцево-судинній, нервовій та інших системах, суттєвих змін зазнають також процеси метаболічного обміну. Зокрема, може розвинутися ожиріння. Патогенез зростання індексу маси тіла в жінок у менопаузальному періоді можна пояснити тим, що під час зниження рівня естрогену та прогестерону значно зменшується інтенсивність процесів ліполізу (процесу розщеплення жирів), а отже відбувається накопичення жирових клітин та їх скупчення. Збільшення маси тіла в менопаузі також провокується ще й зниженням фізичної активності жінки. Сукупність змін у різних органах та системах на фоні зменшення вивільнення естрогену зрештою призводить до виникнення метаболічного синдрому – поєднання ожиріння за абдомінальним типом, гіпертонічної хвороби, інсулінорезистентності та збільшення рівня ліпідів у крові. Перераховані стани є фактором ризику виникнення серцево-судинних катастроф, збільшуючи їх ризик утричі, порівняно з доклімактеричним періодом.

Отже, жінка в періоді менопаузи може перебувати в зоні ризику розвитку тяжких захворювань і клінічних станів, які вимагають лікування та супроводу. Тому вчасне виявлення клімактеричного синдрому та корекція цього стану є однією з важливих задач, які стоять не тільки перед лікарем-гінекологом, а й перед лікарем первинної ланки.

Медична допомога жінкам у менопаузі чітко прописана в документі «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді», що був затверджений наказом МОЗ України від 17.06.2022 № 1039. Він визначає роль кожної ланки медичної допомоги, та визначає, що сімейний лікар відіграє важливу роль, адже може, як лікар первинного контакту, першим запідозрити менопаузальні порушення. Передусім сімейний лікар проводить профілактичні заходи, адже спостерігає за змінами в житті жінки впродовж її життя. Під час прийому лікар наголошує жінці на необхідності дотримання здорового спосо-

бу життя, щотижневої фізичної активності (мінімум 150 хв на тиждень), відмови від шкідливих звичок, зменшення вживання солі, забезпечення щоденного повноцінного сну тощо. Слід пояснювати пацієнткам, що з віком усе складніше буде підтримувати гарне самопочуття через прогресуюче порушення метаболізму та гормонального фону, тому профілактика на ранніх етапах є запорукою високої якості життя жінки в зрілому віці.

Діагностичні заходи для виявлення ранніх менопаузальних симптомів передбачають прискіпливий збір анамнезу, опитування жінки на предмет наявності скарг. Обов'язковим є скерування жінок раз на рік на консультацію лікаря акушера-гінеколога, проведення маммографічного обстеження, денситометрії та інших обстежень відповідно до галузевих стандартів.

При виявленні або підтвердженні менопаузальних порушень жінці обов'язково надається інформація про причини її стану, особливості перебігу, можливість виникнення тих чи інших симптомів. Паралельно з модифікацією способу життя лікар ПМД призначає негормональні лікарські засоби для корекції стану. Гормональні ж лікарські засоби призначають лікарі акушери-гінекологи.

Менопаузальний період – місце гормональної терапії та особливості її призначення

Гормональна терапія вважається золотим стандартом лікування клімактеричних порушень. Вона ефективно знижує вираження клінічних проявів, адже забезпечує необхідну гормональну підтримку органів та систем, які залежні від секреції естрогену. Однак призначення терапії гормональними препаратами має певні особливості, адже існує велика кількість абсолютних та відносних протипоказань до подібного лікування. З обережністю варто призначати гормональну терапію жінкам, які мають один із наступних станів: лейоміома матки, ендометріоз, сімейна гіпертригліцеридемія, жовчнокам'яна хвороба, епілепсія; підвищений ризик розвитку раку молочної залози, рак ендометрія I та II стадій тощо. В кожному окремому випадку при будь-якому з цих захворювань або станів ризик застосування гормональних препаратів обговорюється індивідуально.

Також існують ситуації, коли є абсолютні протипоказання до гормональної терапії, а саме: рак молочних залоз або естрогенозалежні пухлини (зараз або в анамнезі); діагностовані у минулому або підозра на естрогенозалежні злоякісні пухлини, вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу; гіперплазія ендометрія, венозна або артеріальна тромбоемболія, тромбофілія, гострі або хронічні захворювання печінки, порфірія та деякі інші. У перелічених випадках ризик ускладнень від гормональної терапії є набагато вищим, ніж від клімактеричних змін організму.

Замісна гормональна терапія може мати переваги перед іншими методами лікування у жінок, в яких розвинувся клімактеричний синдром раніше 45 років, оскільки рання менопауза може призводити до раннього виникнення тяжких серцево-судинних захворювань, остеопорозу, неврологічних захворювань. Окрім цього, такі жінки мають виражені клінічні симптоми, які

успішно лікуються гормонотерапією. І навпаки, жінкам після 60 років або таким, в яких від настання менопаузи минуло 10 років, призначення гормональної терапії є недоцільним.

Отже, підхід до призначення гормональної терапії має бути індивідуальним, урахувати всі ризики та користь для кожного конкретного випадку. Також проведення такого лікування вимагає від лікаря детального спостереження за жінкою для вчасного виявлення побічних ефектів від лікування.

Місце фітотерапії в лікуванні менопаузального синдрому

У зв'язку із певними обмеженнями та ризиками при призначенні гормональної замісної терапії, для зменшення симптомів і наслідків клімактеричного синдрому можна призначати препарати рослинного походження. Лікування фітопрепаратами може розпочинати не тільки акушер-гінеколог, а й лікар первинної ланки, оскільки вони є безпечними з погляду виникнення побічних ефектів та мають гарний клінічний ефект. Завданням фітотерапії насамперед є зменшення інтенсивності симптомів, особливо тих, які виникають на початку, а також зменшення ризику серцево-судинних захворювань, остеопорозу. Здебільшого жінки мають високу прихильність до лікування фітопрепаратами, оскільки відомо, що їх прийом не має онкологічних ризиків та не призводить до виникнення вагінальних кровотеч.

Серед різноманітних фітопрепаратів, які використовують з метою лікування менопаузальних симптомів (фітоестрогени, фітотермодулятори естрогенових рецепторів, симптоматичні фітопрепарати), препаратами вибору є ті, які вироблені зі стандартизованих рослинних екстрактів у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP.

На українському ринку лікарям доступний фітокомплекс Меномедін®-М, який містить у своєму складі екстракт цисусу чотирикутного (*Cissus quadrangularis*), екстракт насіння африканського манго (*Irvingia gabonensis*), екстракт дудника (*Angelica sinensis*) та екстракт кореневища циміцифуги (*Cimicifuga racemosa*). Кожен із компонентів препарату має свою лікувальну дію, а їх поєднання в капсулі приводить до посилення клінічного ефекту.

Так, наприклад, Екстракт кореневища циміцифуги (*Cimicifuga racemosa*) за своєю природою є селективним модулятором рецептора естрогену. Клінічно доведено, що екстракт цієї рослини працює по-різному в різних тканинах: як агоніст або ж як антагоніст естрогену. За результатами досліджень, екстракт кореневища циміцифуги діє як селективний модулятор рецептора естрогену (SERM). Він має селективну дію, адже чинить естрогеноподібний вплив на кістки та мозок, але не має такого впливу на матку та молочні залози. У складі цього екстракту є тритерпени, які позитивно впливають на стан кісток: запобігають пошкодженню остеобластів, збільшують їх ріст, покращують вміст колагену і мінералізацію кісток. Екстракт кореневища циміцифуги ефективно зменшує вазомоторні симптоми менопаузи: покращує сон, зменшує частоту припливів жару, пітливість, а також чинить знеболювальну дію.

Інший компонент фітокомплексу Меномедін®-М – Екстракт цисусу чотирикутного (*Cissus quadrangularis*) – впливає на ферменти (ліпазу, α -амілазу, α -глюкозидазу). Він регулює вироблення адипонектину і лептину (гормони, що синтезуються жировою тканиною), має антисклеротичну дію, покращує ліпідний профіль, знижує рівень глюкози в крові, посилює чутливість до інсуліну, покращує мінеральну щільність кісткової тканини.

Одним із основних клінічних ефектів Екстракту цисусу чотирикутного є нормалізація метаболізму, зменшення індексу маси тіла та забезпечення тривалого контролю ваги в подальшому. Такий вплив досягається саме через здатність цієї рослини до підвищення рівня адипонектину – гормону, що синтезується та секретується адипоцитами, він покращує чутливість до інсуліну та регулює обмін глюкози. При нормальному рівні цього гормону забезпечується захист від раннього виникнення серцево-судинних захворювань, адже доведено, що чим нижчий його рівень, тим вищий рівень холестерину та тригліцеридів у крові. Таким чином, забезпечується зменшення вірогідності розвитку атеросклеротичної хвороби серця та судин. Захист судин забезпечується й іншими корисними ефектами адипонектину, а саме: зменшенням адгезії моноцитів, гальмуванням проліферації гладеньком'язових клітин у судинній стінці, стимуляцією утворення в ній оксиду азоту, пригніченням активації ендотеліальних клітин тощо. Адипонектин також відіграє значну антионкогенну роль, оскільки клітини ракових пухлин мають до нього рецептори, і саме впливаючи на них цей гормон гальмує проліферацію клітин, ангіогенез та процеси адгезії. З додаткових корисних ефектів адипонектину також треба відмітити нефропротекторний та антидепресивний вплив. Отже, саме через вплив на збільшення секреції гормону адипонектину Екстракт цисусу чотирикутного забезпечує свій лікувальний ефект.

Ще один важливий компонент фітокомплексу Меномедін®-М, а саме Екстракт насіння африканського манго (*Irvingia gabonensis*), впливає на вивільнення адипонектину та лептину жировою тканиною. Їх одночасний вплив значно посилює клінічну ефективність лікарського препарату. Для підтвердження позитивного впливу цих двох екстрактів лікарських рослин було проведено 10-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 72 пацієнтів з ожирінням та надмірною вагою (45,8 % чоловіків; 54,2 % жінок), які були поділені на три групи: плацебо, група, яка приймала *Cissus quadrangularis* та група *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis*. Усі пацієнти отримували по 1 капсулі відповідного препарату 2 рази на день перед їдою. В результаті пацієнти з групи *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* втратили 6,0 см в обводі талії (5,8 %) через 4 тижні та 21,9 см до 10 тижня спостереження. Через 10 тижнів середній обвід талії у групі *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* становив 82,4 см проти 101,4 см у групі плацебо ($p < 0,0001$) і 91,2 см у групі *Cissus quadrangularis* ($p < 0,001$). Пацієнти з досліджуваних груп мали різні показники втрати обводу талії: 1,0 % (плацебо), 8,6 % (*Cissus quadrangularis*) і 21,0 % (*Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis*). Отже, група *Cissus quadrangularis* продемонструвала значне зниження всіх параметрів, порівняно з групою плацебо, а в групі *Cissus*

quadrangularis + Irvingia gabonensis спостерігали ще більше їх зниження.

Отже, комбінація *Cissus quadrangularis* та *Irvingia gabonensis* чинить синергічний ефект щодо зниження ваги тіла пацієнтів, а також щодо зменшення рівня загального холестерину та його фракцій, глюкози в плазмі крові натще. Тому таке поєднання має бути корисним і для лікування ожиріння та пов'язаних з ним ускладнень.

Антихолестеринемічний ефект Екстракту насіння африканського манго пояснюють його здатністю зв'язуватися з жовчними кислотами в кишечнику та виводити їх з організму з фекаліями, що, як наслідок, призводить до підвищення потреби організму в більшій кількості холестерину для перетворення в жовчні кислоти й відповідно до зниження рівня загального холестерину та інших ліпідів у плазмі крові.

Екстракт дудника (*Angelica sinensis*) також входить до складу фітокомплексу, та, за рахунок вмісту лігустіліду, полісахаридів, ферулової кислоти, має антиоксидантний, антисклеротичний, антиагрегантний і гіпотензивний ефекти, значно зменшуючи клінічні прояви менопаузального синдрому. Його дія також покращує емоційний стан жінки, запобігає виникненню депресивних розладів, а також перешкоджає розвитку остеопорозу.

Висновки

Розглянувши окремо склад, механізм дії, терапевтичні ефекти та результати клінічних досліджень рослинних компонентів фітотерапевтичного комплексу Меномедін®-М можна стверджувати, що є всі підстави вважати доцільним призначення цього комплексу жінкам із клімактеричним синдромом. Основні клінічні ефекти Меномедін®-М полягають у наступному:

1. Зменшуються симптоми менопаузи (припливи жару, дратівливість, нічна пітливість, порушення сну, емоційна нестійкість тощо);
2. Знижується вага тіла (регулюються відчуття ситості та апетиту, зменшується експресія адипогенних ферментів, покращується ліпідний обмін);
3. Зменшуються зміни метаболічного характеру (знижується рівень глюкози в плазмі крові та покращується чутливість до інсуліну);
4. Профілакується остеопороз та остеопенія (запобігання окислювальному ушкодженню остеобластів, збільшення їх росту, вмісту колагену та мінералізації);
5. Знижується серцево-судинний ризик (за рахунок значного антиатерогенного впливу, зниження рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності).

Такі значні позитивні ефекти сприяють значному покращенню якості життя жінки, подовженню віку її працездатності, активному сексуальному життю та збільшенню тривалості життя загалом. Організм жінки за допомогою фітокомплексу Меномедін®-М швидше адаптується до вікових змін гормонального статусу, сприяє безсимптомному переходу жінки в період менопаузи.

У випадках, коли гормональна замісна терапія при менопаузальному синдромі є недоцільною або має протипоказання до застосування, варто розглянути препарати фітотерапії, адже

корекція таких розладів є запорукою тривалого якісного життя жінки. В такому випадку призначення фітокомплексу Меномедін®-М по 1–2 капсули на добу курсом не менше 3 місяців матиме значний позитивний корегуючий вплив при відсутності побічних ефектів. Високий профіль безпеки та доведена клінічними дослідженнями ефективність дозволяє використовувати цей комплекс лікарями акушерами-гінекологами та лікарями сімейної медицини.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді // Клінічна настанова, заснована на доказах. – Київ, 2022. – 130 с. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/06/2022_01_13_kn_menopauz_rozlyady.pdf
2. Наказ МОЗ України від 17.06.2022 № 1039 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді». – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17062022--1039-pro-zatverdzhennia-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi>
3. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review / Sradhanjali Mahapatra, Ashif Iqbal and other. // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15 (3). – P. 278.
4. Wuttke W. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: Effects on menopause symptoms and bone markers / W. Wuttke, D. Seidlová-Wuttke, C. Gorkow // Maturitas. – 2003. – Vol. 44. – S67–S77.
5. *Cissus Quadrangularis* enhances UCP1 mRNA, indicative of white adipocyte browning and decreases central obesity in humans in a randomized trial. Saimai Chatree and other / Randomized Controlled Trial Sci Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 2008.
6. The use of a *Cissus quadrangularis*/Irvingia gabonensis combination in the management of weight loss: a double-blind placebo-controlled study / Julius E. Oben, Judith L. Ngondi, Claudia N. Momo, Gabriel A. Agbor // Lipids Health Dis. – 2008. – Vol. 7. – P. 12.
7. Role of *Cissus quadrangularis* in the Management of Osteoporosis: An Overview / Jaspreet Kaur and other // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. – 2021. – Vol. 38 (5). – P. 27–51.
8. Clinical evaluation of *Cissus quadrangularis* as osteogenic agent in maxillofacial fracture: A pilot study. Hemal R. and other. Ayu. – 2015. – Vol. 36 (2). – P. 169–173.
9. *Cissus quadrangularis* extract enhances biomineralization through up-regulation of MAPK-dependent alkaline phosphatase activity in osteoblasts. Duenpim Parisuthiman and other / In Vitro Cell Dev Biol Anim. – 2009. – Vol. 45 (3–4). – P. 194–200.
10. *Cissus quadrangularis* (Hadjod) Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Augments Bone Health in an Estrogen-Deficient Preclinical Model of Osteoporosis Via Modulating the Host Osteoimmune System / Zaffar Azam and other // Cells. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 216.
11. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: Bone, fat and uterus / D. Seidlová-Wuttke, H. Jarry, T. Becker, V. Christoffel, W. Wuttke // Maturitas. – 2003. – Vol. 44. – S39–S50.
12. Wuttke W. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women / W. Wuttke, C. Gorkow, D. Seidlová-Wuttke // Menopause. – 2006. – Vol. 13. – P. 185–196.
13. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol / R. E. Nappi, B. Malavasi, B. Brundu, F. Facchinetti // Gynecol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 20. – P. 30–35.
14. The effects of black cohosh on the regulation of estrogen receptor (ERα) and progesterone receptor (PR) in breast cancer cells / M. Szmyd, V. Lloyd, K. Hallman. [et al.] // Breast Cancer Targets Ther. – 2018. – Vol. 10. – P. 1–11.
15. Polyphenolic-rich *Cissus quadrangularis* extract ameliorates insulin resistance by activating AdipoR1 in peri-/post-menopausal rats / Anees Ahmed Syed, Mohammad Irshad Reza, Pragati Singh, Athar Husain, Shailesh Dadge, Jiaur R. Gayen // Experimental Gerontology. – 2022. – Vol. 159. – P. 111681.
16. The Use of a Stem and Leaf Aqueous Extract of *Cissus quadrangularis* (CQR-300) to Reduce Body Fat and Other Components of Metabolic Syndrome in Overweight / Participants Robert Nash, Boris Azantsa, Dieudonne Kuete, Harrinder Singh, Julius Oben // The journal of alternative and complementary medicine. – 2019. – Vol. 25, No. 1. – P. 98–106.

17. Role of *Cissus quadrangularis* in the Management of Osteoporosis: An Overview / Jaspreet Kaur and other // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* – 2021. – Vol. 38 (5). – P. 27–51.
18. Clinical evaluation of *Cissus quadrangularis* as osteogenic agent in maxillofacial fracture: A pilot study / Hemal R. and other // *Ayu.* – 2015. – Vol. 36 (2). – P. 169–173.
19. *Cissus quadrangularis* extract enhances biomineralization through up-regulation of MAPK-dependent alkaline phosphatase activity in osteoblasts. Duenpim Parisuthiman and other. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* – 2009. – Vol. 45 (3–4). – P. 194–200.
20. *Cissus quadrangularis* (Hadjod) Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Augments Bone Health in an Estrogen-Deficient Preclinical Model of Osteoporosis Via Modulating the Host Osteoimmune System / Zaffar Azam and other // *Cells.* – 2023. – Vol. 12 (2). – P. 216.
21. The use of a *Cissus quadrangularis*/Irvingia gabonensis combination in the management of weight loss: a double-blind placebo-controlled study. Julius E. Oben, Judith L. Ngondi, Claudia N. Momo, Gabriel A. Agbor // *Lipids Health Dis.* – 2008. – Vol. 7. – P. 12.
22. Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*. Clara Circosta, Rita De Pasquale and other // *Phytotherapy Research.* – 2006. – Vol. 20 (8). – P. 665–669.

Summary

Peculiarities of management of patients in menopause from the point of view of a family doctor

O. M. Barna

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

Menopause is a difficult period in a woman's life when her body needs support. In cases where hormonal therapy is contraindicated, which is not uncommon, it is necessary to resort to prescribing herbal preparations, which are quite effective and at the same time have no contraindications. One of these drugs is Menomedin®-M, which can be prescribed by both obstetrician-gynecologists and general practitioners. The composition, mechanism of action, therapeutic effects and results of clinical studies of plant components of Menomedin®-M ensure the effectiveness of prescribing this phytocomplex for women with climacteric syndrome.

Key words: menopause, hormonal status, osteoporosis, phytotherapy, correction

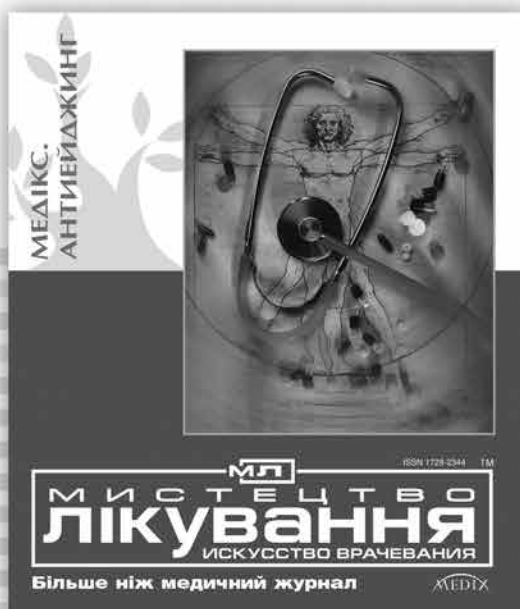
Передплати і ти через каталог видань України
журнали видавництва ТОВ «Медікс Груп»

100%
гарантія
передплати
та
економія
вашого часу



«Прогнози розвитку медицини»
«Психологічне здоров'я»
«Лікарі, лікарки, лікарки»
«Вісник досліджень»
«Спеціальні сторінки»

MEDIX



Шукайте в Каталозі
видань України:
30-й тематичний
показник
Охорона здоров'я.
Медицина

Зазначте в купоні ваші дані для передплати



Мистецтво лікування **08651**
Ліки України **40543**

www.health-medix.com

Державний комітет зв'язку та інформації України ф. СП-1 ✂

ДОСТАВНА КАРТКА-ДУРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.
----	-------	--------

На газету _____

журнал

найменування видання _____

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20__ рік по місяцях

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

поштовий індекс _____

код вулиці _____

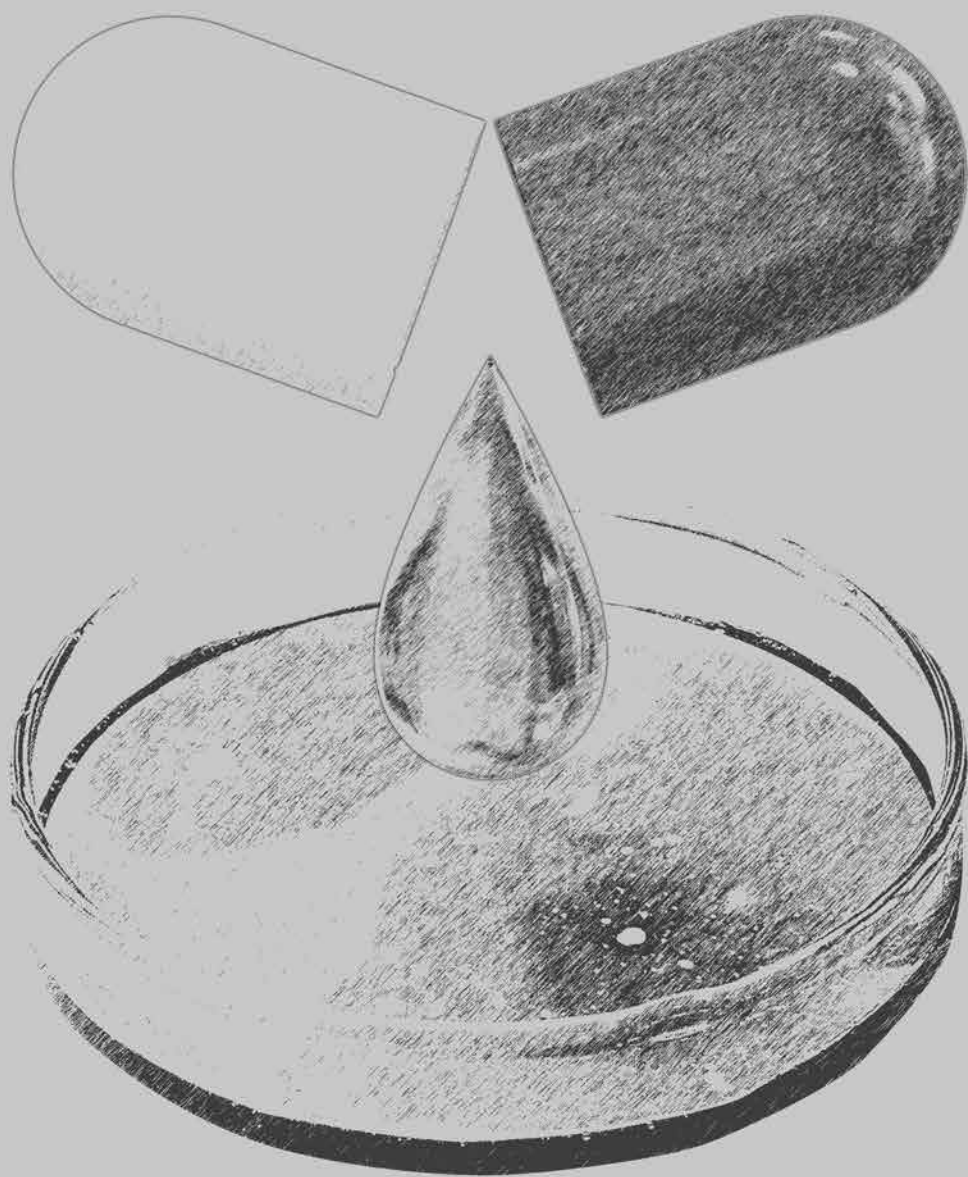
буд.	корп.	кв.
------	-------	-----

місто _____
село _____
область _____
район _____
вулиця _____

_____ прізвище, ініціали

✂

Виріжте купон і зверніться у відділення «Укрпошти»



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 616.71-002.5-071

А. М. БОНДАРЕНКО¹, В. С. КОПЧА²

Випадок позалегеневого туберкульозу у практиці інфекціоніста

¹Криворізький національний університет, Кривий Ріг, Україна²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Резюме

Туберкульоз (ТБ) досі залишається вкрай важливою проблемою охорони здоров'я. Попри те, що позалегеневе ураження виникає лише приблизно в 10 % випадків, діагностика таких форм недуги складна. В Україні, як і в інших країнах, де туберкульоз є ендемічним, на кістковий і неврологічний ТБ частіше хворіє молодь, тоді як у розвинених країнах хвороба реєструється передусім у людей похилого віку.

Наведено загальні відомості про особливості патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування кісткових і неврологічних форм ТБ. Описано випадок ускладненого позалегеневого туберкульозу (ПЛТБ).

Ключові слова: позалегеневий туберкульоз, туберкульозний менінгоенцефаліт, туберкульозний сподилодисцит, підгострий септичний ендокардит, ішемічний інсульт, клінічний випадок

Туберкульоз досі залишається вкрай важливою проблемою охорони здоров'я. За даними ВООЗ, ТБ є найбільш смертоносним інфекційним захворюванням, спричиненим одним збудником, випереджаючи ВІЛ-інфекцію [1]. Згідно з оцінками цієї організації, щороку на ТБ захворює 7–8 млн осіб і помирає 3 млн.

У рамках Стратегії ООН на 2016–2030 рр. визначено 17 основних цілей сталого розвитку світу. Третя ціль визначає завдання до 2030 р., що слід покласти край таким епідеміям як СНІД, туберкульозу, малярії, тропічних хвороб тощо. Туберкульоз також продовжує залишатися глобальною проблемою людства, оскільки бацилою Коха заражено більше 2 млрд людей [2].

Найчастіше туберкульоз уражає легені. Позалегеневе ураження виникає лише приблизно в 10 % випадків, класифікуючи його за локалізацією: гортані, периферичних гангліїв, мозку та його оболонок, кісток, сечостатевого органів, міліарний, шкірний або очний [3, 4]. Кістковий та суглобовий туберкульоз найчастіше уражає хребет, кульшовий і колінний суглоби, хоча може виявлятися й у кількох інших місцях [5]. Спінальний туберкульоз, або хвороба Потта, становить від 1 до 2 % усіх випадків позалегеневого туберкульозу (ПЛТБ) і найчастіше уражає поперековий і нижньогрудний відділи хребта. Частота ПЛТБ прямо пропорційна частоті легеневого, а ураження нервової системи сягає 5–15 % у першій групі зі значним залученням дітей [6].

Загалом кістковий туберкульоз (КТБ) проявляється як артрит та/або остеомієліт із запаленням та/або інфікуванням суглобів. Крім того, він прогресує вкрай мляво, порівняно з неспецифічним остеомієлітом і септичним артритом, хоча й з вищим рівнем захворюваності [7]. Серед факторів ризику, пов'язаних із розвитком туберкульозу, епідеміологічне значення мають географічне розташування, вік, лікування імунодепресантами, цукровий діабет та ВІЛ-інфекція [4].

У США частка КТБ становить приблизно 2–3 % від усіх випадків ТБ, а от у Великобританії – понад 6 %. У цих країнах повідомляється

про зростання в останні роки расової нерівності, причому більшість випадків зареєстровано серед меншин та осіб, які народилися за кордоном. Саме іммігранти відповідальні за збільшення захворюваності на ТБ у цих країнах. Через переважно латентний перебіг недуги та низький рівень клінічної настороженості у лікарів розвинених країн часта значна затримка діагностики ТБ [4].

У країнах, для яких туберкульоз є ендемічним, старші діти та молоді люди частіше хворіють на КТБ, тоді як у розвинених країнах це захворювання частіше спостерігається у людей похилого віку [4].

Історично КТБ уражав передусім дитячу вікову групу та молодих дорослих невдовзі після розвитку первинної інфекції, а от у розвинених країнах ця форма частіше виникала внаслідок рецидивів [8].

Що стосується факторів ризику, ПЛТБ є більш поширеним серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, однак ця закономірність не притаманна для КТБ. Новітня імуносупресивна терапія, передусім використання протипухлинного фактора некрозу α (TNF- α) є фактором ризику розвитку дисемінованого ТБ, а також серйозних уражень опорно-рухового апарату пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією [9].

Туберкульозне ураження центральної нервової системи (туберкульозний менінгіт чи менінгоенцефаліт) також часто є проявом ПЛТБ (60–80 %), хоча може бути і єдиним проявом туберкульозної інфекції (20–40 %). Розвивається в 1–5 % із приблизно 10 млн випадків ТБ у світі. Він розповсюджений передусім у районах з низьким рівнем економіки і високою поширеністю туберкульозу, особливо серед людей, які одночасно інфіковані ВІЛом. В Україні упродовж 1992–2002 років від цієї форми ТБ померло 44 % від числа вперше виявлених пацієнтів [10].

Mycobacterium tuberculosis (МБТ) є аеробною бактерією, але водночас вона має риси факультативного анаероба – здатна

залишатися в організмі хазяїна протягом тривалого часу. Зазвичай туберкульозний артрит і остеомієліт виникають від вогнищ реактивації накопичених бактерій, що виникли в результаті гематогенного розповсюдження первинної інфекції. Кістково-м'язова система отримує гематогенні штами, що походять з первинних вогнищ головно у легенях і сечостатевому тракті, демонструючи меншу реплікацію, ніж у первинному вогнищі [4].

Головним чинником переважного ураження МБТ хребців і довгих кісток є їх значна васкуляризація, особливо метафізарної ділянки. При цьому МБТ нечасто переносяться з легень у віддалені місця, зокрема у паравертебральні венозні сплетення або парааортальні лімфатичні вузли хребта. Тож такі ураження зазвичай є первинними [11].

У результаті дисемінації в місці пошкодження утворюється гранульома з вивільненням простагландину E-2, що посилює рекрутування запалення, утворюючи вогнище некрозу в результаті реакції на МБТ, де задіяні як бактерійні ферменти, які лізують навколишні тканини, так і загострена захисна реакція організму хазяїна. Утворене вогнище запалення призводить до казеозного некрозу і виникнення типових туберкульозних гранул, які згодом посилюють компресію у цих вогнищах і спричиняють колапс суглоба або кістки хребця. Крім того, може виникати компресія нервових корінців, зумовлюючи вторинні неврологічні розлади [11].

Загалом набуті чи спричинені ліками імунodefіцитні стани є важливими факторами ризику зараження МБТ. У цьому контексті важливо підкреслити зв'язок ТБ з ВІЛ-інфекцією. Це обґрунтовано, оскільки пацієнти із синдромом набутого імунodefіциту (СНІД) мають серйозне порушення клітинного імунітету внаслідок прогресуючого виснаження CD4⁺-лімфоцитів, що призводить до підвищеного ризику інфікування МБТ, рецидиву та позалегенового поширення, порівняно зі здоровими особами [12].

Туберкульозний спондиліт, відомий як хвороба Потта, спочатку є результатом ураження МБТ субхондральної ділянки кінцевої пластинки. Спочатку він не впливає на диск через слабку васкуляризацію, незважаючи на багате кровопостачання хребців, які, у свою чергу, зазнають літичної деструкції без утворення нової кісткової тканини (склерозу). Найбільше пошкоджується передня частина хребця, тоді як задні його частини уражені незначно. Туберкульозний дисцит у дітей може виникнути як основне захворювання внаслідок залишкового кровопостачання міжхребцевого диска. Однак у дорослому віці, з огляду на безсудинну структуру диска, він усе ж може залучатися у патологічний процес через поширення вогнищ від тіла хребця [6].

Деструкція передньої частини тіла хребця призводить до кіфозу, ступінь якого зумовлений тяжкістю ураження передніх відділів хребців. Може розвиватися компресія неврологічних структур через кутову деформацію або через пряме стиснення казеозною тканиною. Крім того, іноді з'являються параспинальні абсцеси [6, 7].

Туберкульозний остеомієліт може уражати кістки й суглоби. При цьому розладі клінічні прояви залежать передусім від вікової групи хворих. Так, у дітей спостерігається характерне ураження кількох кісток із множинними ураженнями, особливо на стопах і руках. Однак у старшому віці виникають поодинокі ураження будь-якої кістки.

Туберкульозний остеомієліт виникає переважно в метафізарній ділянці довгих кісток, передусім стегнової та гомілкової. У дітей внутрішньосуглобове ураження поширене через суцільну дисемінацію [Shikhare et al., 2011]. Коли задіяні пластини росту, можливе вкорочення та деформація ураженої кінцівки [5, 6, 7, 8].

Хоча туберкульозний процес може уражати будь-який суглоб, він має тенденцію з'являтися в суглобах, які піддаються більшому навантаженню, наприклад, колінних і кульшових. Порушення внутрішньосуглобової поверхні виникає внаслідок гематогенного заносу, або суміжного поширення через ерозію епіфізарної (у дорослих) чи метафізарної (у дітей) кістки. Після ураження суглобової щілини та синовіальної рідини виникає ерозивний артрит з утворенням паннусу, який клінічно проявляється деформаціями суглобів, що зазвичай буває при інших видах прогресуючого артриту, наприклад, ревматоїдного. Приблизно в 90 % випадків розвивається туберкульозний моноартрит [5].

Туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт) характеризується ураженням як мозкових оболонок, так церебральної паренхіми, а також судинної системи. Первинним процесом є утворення товстого желатинозного туберкульозного ексудату і його поширення по субарахноїдальному простору. Зазвичай це відбувається на основі черепа і поширюється в базальні цистерни і сільвіеву борозну. Такі ексудати нерідко виникають довкола судинних сплетень бічних шлуночків. Мікроскопічно ексудат включає поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги, лімфоцити і еритроцити в комплексі з МБТ, а з прогресуванням недуги починають домінувати лімфоцити і сполучнотканинні елементи. Ексудат спричиняє судинну оклюзію і мозкову ішемію. Частим наслідком цього є туберкульозний васкуліт, а через порушення відтоку ліквору – ще й гідроцефалія. Ексудат, васкуліт і гідроцефалія впливають на мозкову паренхіму – виникають набряк, периваскулярна інфільтрація та мікрогліальна реакція.

За таким же сценарієм розвивається й внутрішньочерепна туберкульома. Коли ж під впливом гідролітичних ферментів (протеаз, ліпаз, нуклеаз) казеозна основа туберкуломи розріджується, формується туберкульозний абсцес. Іноді туберкульозний менингіт персистує понад 4 тижні. У такому разі говорять про *хронічний специфічний менингіт* [13].

Симптоматика захворювання є відображенням патоморфологічних змін. У продромальний період (2–4 тижні) симптоми зазвичай неспецифічні (загальна слабкість, анорексія, гарячка, міалгії і біль голови). Тривалість цих проявів коливається від 1 доби до 9 місяців. Тривалий субфебрилітет притаманний для 80 % таких хворих. Частими є паралічі черепних нервів, зокрема 6-го і рідше – 3-го, 4-го, 7-го і 8-го. Геміпарез, набряк дисків зорових нервів і судоми трапляються в 10–15 % уражених осіб. Поведінкові зміни (апатія, дезорієнтація) схильні до трансформації в летаргію, сопор, кому. Клінічні симптоми туберкуломи пов'язані з її локалізацією в головному мозку і характеризуються внутрішньочерепною гіпертензією, болем голови, судомами і набряком дисків зорових нервів. Гарячка й ознаки системної інфекції при цьому рідкісні. Зазначена симптоматика часто хронічна, а її прогресування дуже повільне – кілька тижнів або й місяців. Туберкульозні абсцеси закономірно еволюціонують значно швидше, порівняно з туберкуломами, які проявляються переважно гострим болем

голови з гарячкою і фокальним неврологічним дефіцитом [13, 14].

Діагноз кісткового і неврологічного ТБ базується на клінічних проявах і даних візуалізації. Зокрема важливе значення для діагностики має рентгенологічне дослідження. Для КТР практично обов'язковими є літні прояви (остеолітичні, субперіостальні зі склеротичними краями та фрагментацією), що вказують на деструкцію кістки [13, 14].

Крім рентгенологічного дослідження, для діагностики туберкульозного менингіту необхідний лабораторний аналіз спинномозкової рідини, де виявляють зазвичай високий вміст білка, низький рівень глюкози та підвищену кількість лімфоцитів. Кислотостійкі МБТ іноді можна побачити навіть у мазку ліквору [15]. Дуже характерною ознакою для туберкульозного менингіту є випадання фібринової плівки при відстоюванні ліквору [16].

Золотим стандартом діагностики є виділення МБТ із зразків за допомогою аспіраційної цитологічної біопсії та посіву або за допомогою гістологічного зразка кістки чи ліквору [17].

Незаперечним доказом ТБ є позитивні тести ампліфікації (ПЛАР) нуклеїнових кислот МБТ. Однак часто з різних причин виявити їх не вдається. До того ж мультиплексна ПЛАР у реальному часі засвідчує наявність генетичного матеріалу МБТ незалежно від того, живий мікроорганізм чи мертвий, тож для встановлення активності захворювання цей тест непридатний.

Гематологічні дані та шкірний туберкуліновий тест малоінформативні.

Представляємо випадок ускладненого ПЛТБ, до діагностики якого ми мали стосунок.

Хвора Д., 20 років, мешканка села, студентка промислового ліцею, незаміжня, мати двох маленьких дітей. 12.02.2024 р. ургентно ушпиталена до цереброваскулярного відділення (ЦВВ) багатопрофільної клінічної лікарні з діагнозом «Інсульт».

З анамнезу хвороби відомо, що захворіла гостро в день ушпиталення на тлі відносно задовільного стану під час годування дитини, коли раптово у неї віднялася мова, з'явилося запаморочення та неможливість виконувати рухи правими кінцівками. Підвищення температури тіла, ознобів не було ні при розвитку хвороби, ні за тиждень до її початку. При ретельному зборі анамнезу виявилось, що фактично пацієнтка захворіла ще наприкінці листопада 2023 р. (тобто 3 місяці тому), коли в неї на тлі практично повного благополуччя різко підвищилася температура тіла до 40 °С. Гарячка супроводжувалася остудою, значною слабкістю та інтоксикацією. Такий стан тривав упродовж 19 діб. Жінка зверну-

лася за медичною допомогою до сімейного лікаря, який призначив їй таблетки та повідомив, що це захворювання пов'язане з нирковою патологією. Про яке захворювання нирок йшлося і які медикаменти вона приймала, – не пам'ятає. Можливості звернутися до медичних документів за місцем проживання не було, оскільки ніхто з родичів хвору не відвідував. Жінка повідомила, що зверталася до лікаря лише один, може два рази наприкінці листопада. Пізніше температура тіла нормалізувалася і пацієнтка досить швидко знову почала виконувати звичайну роботу по дому, доглядала за малолітніми дітьми. Але протягом трьох місяців у хворі періодично, щонайменше два-три рази підвищувалася температура тіла до високих цифр, утримувалася протягом трьох-чотирьох діб, але швидко самостійно нормалізувалася.

Анамнез життя. Має вроджену патологію хребта у вигляді кіфосколиозу. Будь-які особливо значущі недуги заперечує, народила 2 цілком здорових дітей, патологій під час вагітності та пологів не було.

Епіданамнез. Проживає у сільській місцевості, очевидного контакту з інфекційними хворими за останні 6 міс. не було, діти здорові, щеплені рік тому. Контакт з хворими на туберкульоз не знає.

На момент ушпиталення до ЦВВ загальний стан пацієнтки середньої тяжкості, свідомість сплутана, мова та артикуляція порушені, правобічний парепарез. В екстреному порядку 13.02.2024 р. здійснено МРТ головного мозку (фото 1), але, на жаль, чіткої картини, яка б описувала особливості інсульту (геморагічний чи ішемічний), не виявлено. Встановлено дифузні зміни, а також вогнищеві чітко не окреслені ураження структури основи мозку. Але топографія патологічних змін у цих структурах мозку повністю відповідала неврологічній симптоматиці. Однак невропатолога насторожило те, що неврологічна симптоматика, пов'язана саме із судинною патологією ЦНС, розвинулася в такому юному віці, а також швидка позитивна динаміка на фоні лікування. Вирішили шукати інші причини гострого захворювання ЦНС.

15.02.2024 р. зроблено люмбальну пункцію. Ліквор витікав під низьким тиском, був прозорим, але ксантохромним. При мікроскопічному дослідженні у лікворі виявлено невисокий цитоз – всього 26 клітин, 88 % лімфоцитів і 625 еритроцитів в 1 мкл серозної рідини (свіжих чи вилужених клітин, не уточнено). Відзначено помірне зниження рівня глюкози в лікворі – 1,2 ммоль/л (при рівні в крові більше 5 ммоль/л). Однак рівень хлоридів був нормальним. Помірно підвищений рівень білка – 8,7 г/л. Тест на «випадання фібринової плівки» не здійснений. Зміни у лікворі були розцінені як реакція на судинну патологію мозку.

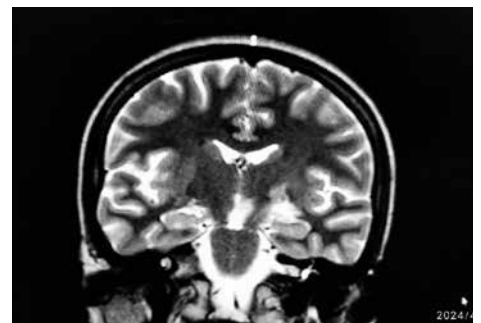
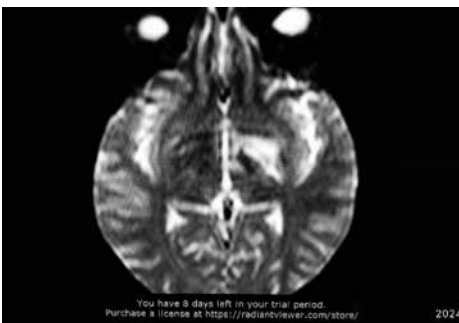


Фото 1. Хвора Д., 20 років. Дифузні та вогнищеві чітко не окреслені ураження структури головного мозку.

Причина хвороби залишалася невідомою, тому в ході діагностичного пошуку 19.02.2024 р. пацієнтці повторили МРТ (фото 1). Картина засвідчила суттєву регресію основних дифузних змін, змінилася локалізація вогнищ в основі мозку, а окремі вогнища набули чіткіших обрисів. І клінічна картина зі швидкою позитивною динамікою, і картина магніторезонансної томографії свідчили про ішемічну природу інсульту у юної пацієнтки. Діагностичний пошук було продовжено і на УЗД серця від 20.02.2024 р. було виявлено патогномонічну для підгострого септичного ендокардиту «вегетацию» на серцевих клапанах.

21.02.2024 р. (через 6 діб) повторили люмбальну пункцію з розрахунку на те, що за вже фактично встановленого остаточного діагнозу «Сепсис. Септичний ендокардит», враховуючи вогнищеве ураження мозку, патологія ЦНС мала б набутися вигляду гнійного менінгіту або менінгоенцефаліту. При повторній пункції ліквор знову витікав під помірно підвищеним тиском, знову був ксантохромним і прозорим. Тест на «випадання фібринової плівки» лабораторія знову проігнорувала. З пояснень лаборантів випливало, що сьогодні цей тест необов'язковий і лабораторії багатопрофільних лікарень його здійснюють тільки при особливій вказівці лікаря. Адже насправді цей тест винятково простий і фактично не має вартості (достатньо відстояти ліквор у пробірці протягом 24 год і більш нічого робити не треба).

У спинно-мозковій рідині знову виявлено цитоз, рівень якого зріс до 156 клітин, 98 % з яких припадало на лімфоцити. Зазначалося динамічне підвищення рівня білка у лікворі до 11,2 г/л. Рівень глюкози нормалізувався – 2,7 ммоль/л, а хлоридів – не змінився. Цього разу еритроцитів у лікворі не було, незважаючи на його ксанохромію.

Оскільки зміни в лікворі не відповідали фактично встановленому діагнозу «Сепсис і підгострий септичний ендокардит», на консультацію запросили інфекціоніста.

Основним завданням, яке постало перед інфекціоністом, було підтвердження основного діагнозу та встановлення реальних причин, що зумовили патологію ЦНС.

За час перебування у ЦБВ на тлі терапії за 12 діб відзначено швидко позитивну динаміку та активну регресію основних неврологічних порушень. Швидко покращився загальний стан, хвора повністю орієнтується у просторі, часі й подіях, що відбуваються, швидко відновилася мова, хода, пацієнтка вживає їжу, самостійно себе обслуговує. Зберігається незначна правобічна параплегія.

На час огляду інфекціоніста стан ближче до середньотяжкого. Пацієнтка, лікар, а також персонал відділення відзначають чітку позитивну динаміку неврологічного статусу.

Скарги на слабкість, швидко втомлюваність, обмеження повноти рухів у правих кінцівках, помірне порушення ходьби, тягучі болі у ділянці нирок.

Апетит добрий, п'є рідину вільно (витікання рідини через ніс немає). Об'єм випитої рідини за добу не менше 1,5 л.

У свідомості, цілком адекватна. Помітні незначні когнітивні розлади. Артикуляція мовлення без порушень. Шкіра чиста, висипань немає, тургор тканин нормальний. Хвора різко зниженого живлення (за словами пацієнтки, завжди була такою). Периферичні лімфовузли не збільшені. Значний кіфосколіоз грудного відділу хребта.

Зіниці звичайного розміру, реакція на світло жвава, співдружна. Мідріазу, диплопії, птозу повік немає. Мімічна мускулатура активна майже в повному обсязі.

Менінгеальних симптомів немає. Встановлено незначний горизонтальний ністагм і мінімальну девіацію язика вбік.

При аускультатії серця відзначається інтенсивний систолічний шум, порушень ритму немає, тони серця ослаблені. Розміри серця у межах норми.

При аускультатії легень – дифузні сухі хрипи. Перкуторно локального чи дифузного притуплення немає.

Живіт м'який, не болючий, доступний глибокій пальпації. Печінка збільшена, поверхня гладка, консистенція щільна, нижній край м'який загострений, рівень – нижче реберної дуги на глибокому вдиху +5-6 см. Селезінка збільшена в розмірах, консистенція щільна, поверхня гладка, рівень нижче реберної дуги на глибокому вдиху +5-6 см. Відділи кишечника без особливостей. Симптомів подразнення очеревини немає. Симптом Пастернацького слабко позитивний з обох боків. Випорожнення 1 раз на добу оформленими фекаліями. Сечопуск вільний, безболісний 5-6 разів на добу. Діурез у нормі.

Дані основних інструментальних досліджень наведено вище.

У гемограмі гіпохромна анемія 1-2 ст., лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом вліво, прискорення ШОЕ до 45 мм/год, а також високий рівень тромбоцитів – від 466 до 548 Г/л.

Коагулограма дуже куца, без повного набору стандартних біохімічних показників – рівень протромбінового індексу на верхній межі норми, нормальний рівень фібриногену. Немає даних про МНВ, АЧТЧ, тромбіновий час, рівень розчинних мономерів фібрину та ін.

При дослідженні ліквору методом ПЛР від 15.02.2024 р. на наявність вірусів герпес-групи (HSV-1, HSV-2, CMV, Епштейна-Барр) – не виявлено.

Достовірно встановлений діагноз «Підгострий септичний ендокардит. Ішемічний інсульт». Однак неясною залишалася етіологія змін у лікворі, яка не узгоджувалася з можливим ускладненням сепсису у вигляді менінгоенцефалу. Дивною та незрозумілою була динаміка лікворологічних показників, а саме – при незначному наростанні цитозу, абсолютно превалювали лімфоцити (до 98 %). Можна було б думати про якийсь вірусний менінгоенцефаліт як мікст-інфекцію на тлі імунodefіциту та сепсису, але у лікворі був досить високий рівень білка і найголовніше – низька концентрація глюкози при її нормальному рівні у крові. Також бентежив той факт, що при гострих цереброваскулярних порушеннях менінгеальних симптомів і гарячки не було. Можна було б це розцінювати як гіпергію, але все ж не було чіткої клініки гострого менінгіту. Якщо навіть взяти до уваги мінімальні його прояви, то йдеться не про гострий, а радше – про млявий, і, навіть, «давній» процес. Враховуючи низький і повністю лімфоцитарний цитоз, можна було б розцінювати його як реакцію ліквору на судинний ексцес у ЦНС. Однак бентежило значне підвищення у лікворі рівня білка і низький рівень глюкози. Враховуючи таку неузгодженість, був потрібний діагностичний пошук.

При ретельному розборі цього клінічного випадку було відзначено, що такі зміни в лікворі (лімфоцитарний плеоцитоз з низьким рівнем глюкози) з такою стертою клінічною картиною менінгоенце-

фаліту можливі, як правило, тільки з двома інфекційними захворюваннями нашого регіону, особливо в плані низького вмісту в лікворі глюкози – туберкульоз і лістеріоз. Потрібно далі здійснювати діагностичний пошук для підтвердження чи виключення однієї чи обох нозологій. Лістеріозна етіологія була дуже привабливою, так як у хворої мали місце практично всі яскраві клінічні прояви цього захворювання, а саме сепсис, септичний ендокардит і менингоенцефаліт. Але не було характерного для лістеріозу гнійного менингіту з нейтрофільним плеоцитозом у лікворі. Можна було б думати про закономірну інверсію нейтрофільного плеоцитозу в лімфоцитарний, але такої інверсії не було при динамічному дослідженні ліквору. Так, була швидка позитивна динаміка судинного ураження ЦНС. Але вона була отримана без будь-якої антибактерійної терапії. Такого при лістеріозі та й інших бактерійних менингітах не буває. Тому, яким би привабливим не виглядав діагноз «Лістеріоз», все ж для нього не було достовірних клінічних, лабораторних та інструментальних даних.

Якщо вірусну етіологію менингоенцефаліту ми відкинули раніше, то залишалося з'ясувати чи це реактивні зміни в лікворі на тлі судинної патології ЦНС, чи необхідно категорично виключити туберкульоз, передусім, позалегеновий.

Природа і причина ішемічного інсульту була зрозуміла – ішемію спричинили мікротромби, що відірвалися від клапанів з вегетаціями збудника. Це також підтверджувала швидка позитивна динаміка на тлі патогенетичної терапії ішемічного інсульту.

На жаль, ні при першому, ні при повторному заборі ліквору через неузгоджене скорочення лабораторією стандартного переліку досліджень цереброспінальної рідини, де завжди обов'язковим був тест на випадання фібринової плівки, цей тест не був виконаний. Варто зазначити, що у разі туберкульозного менингіту утворення фібринової плівки при відстоюванні ліквору протягом 24 год відбувається у понад 95 % випадків. Але цей абсолютно простий тест був проігнорований.

Так, є чутливіші тести, особливо сучасна ПЛР (тест «Gene Xpert», а також «Xpert M5T/RIF» і значно чутливіший аналог «Xpert M5T/RIF Ultra»), які дозволяють виявити мікобактерії туберкульозу в різних біологічних субстратах протягом не більше 2 год. Але вони вкрай дорогі й малодоступні, тому ними обладнуються, як правило, лише спеціалізовані лікувальні заклади (які раніше називалися тубдиспансерами).

Тепер залишилося здійснити додатковий діагностичний пошук у плані туберкульозної етіології менингоенцефаліту. Необхідно було дослідити ліквор на наявність мікобактерій туберкульозу за допо-

могою ПЛР-тестів, а також здійснити подальше обстеження хворої на підставу легеневого та/або позалегенового туберкульозу. Для цього 24.02.2024 р. виконали рентгенографію органів грудної порожнини та використали чутливіший метод – спіральну комп'ютерну томографію).

На жаль, рентгенограма легень виявилася малоінформативною через невисоку контрастність та «розмитість», ймовірно через технічні причини. А ось на зрізах СКТ чітко простежувалося специфічне міліарне ураження легень, ураження тіл хребців у вигляді специфічного спондилодисциту (остеомієліту хребців – фото 2), множинних паравертебральних абсцесів і абсцедуючого псоїту (запалення клубово-поперекових м'язів).

Таким чином етіологія менингоенцефаліту стала цілком очевидною, повністю пояснюючи клінічну картину і лабораторно-інструментальні дані. ПЛР-тести для виявлення збудника туберкульозу фактично стали неактуальними.

Дворазове обстеження на наявність антитіл до ВІЛ було негативним.

Отже первинним захворюванням встановлено позалегеновий деструктивний туберкульоз кісток хребта з ускладненнями у вигляді міліарного туберкульозу легень, туберкульозного менингоенцефаліту, туберкульозного абсцедуючого псоїту та абсцедуючого спондилодисциту (остеомієліту) на фоні імунodefіциту з розвитком підгострого септичного ендокардиту та ішемічного інсульту внаслідок тромбозу судин мозку бактерійно-фібриновими тромбами, що відірвалися від вегетацій на серцевих клапанах.

Лікування кістково-суглобових і неврологічних форм ТБ спрямоване на знищення як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних збудників та запобігання розвитку медикаментозної резистентності з допомогою комбінованої фармакотерапії. Важливими факторами визначення прогнозу є рання діагностика, клінічне стадіювання хворих на основі клінічних проявів і швидке призначення туберкулостатичних агентів. Терапія двофазова. Перша – інтенсивна фаза протягом перших місяців із повним режимом, що включає не менше трьох лікарських засобів, щоб швидко зменшити популяцію МБТ і знищити природно резистентних збудників. Друга фаза підтримуюча, тривала, спрямована на усунення латентних або резистентних МБТ і зменшення можливості рецидиву. При КТБ використовується подвійний режим рифампіцину та ізоніазиду. А от при неврологічних формах ТБ досі немає узгодженої думки щодо того, яку кількість препаратів застосовувати і протягом якого періоду. Проте, зважаючи на показники ефектив-

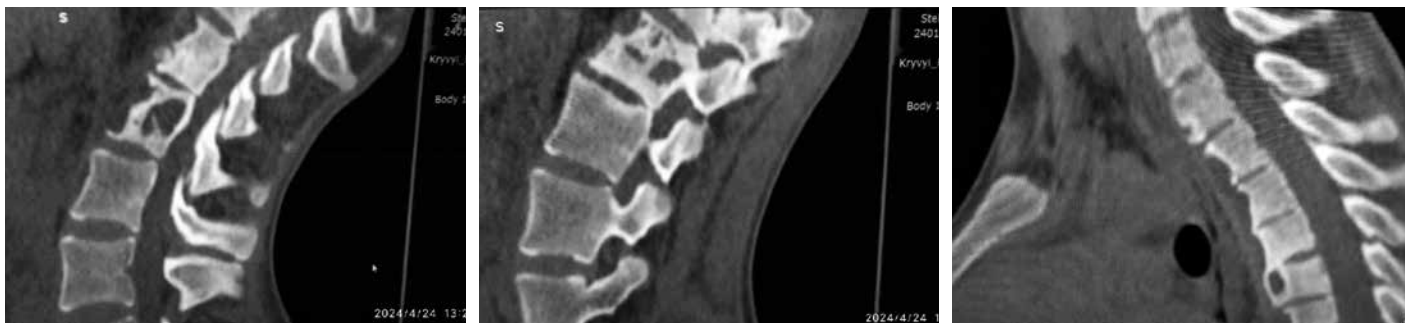


Фото 2. Ця ж хвора. Туберкульозне ураження тіл хребців у вигляді специфічного спондилодисциту та множинних паравертебральних абсцесів.

ності й токсичності, антитуберкульозні ліки класифікуються на агенти першого і другого ряду. До перших належать ізоніазид, рифампіцин і піразинамід. Вони добре проникають у ліквор. При менінгіті концентрації цих медикаментів у спинномозковій рідині еквівалентні або навіть вищі, ніж за відсутності запалення. Ізоніазид, піразинамід, етіонамід і циклосерин добре проникають у субарахноїдальний простір незалежно від того, є запальний процес чи його немає. Рифампіцин, стрептоміцин і етамбутол проникають в адекватних концентраціях у ліквор лише при запалених оболонках [3].

У випадках ураження хребців з неврологічним пошкодженням, великих абсцесів і нестабільності або деформації (кіфотичні кути 30° або більше), показане хірургічне лікування [18].

Таким чином, позалегеновий туберкульоз в Україні досі не втрачає актуальності. В Україні, як і в інших регіонах, де туберкульоз є ендемічним, на кістковий і неврологічний ТБ частіше хворіє молодь, тоді як у розвинених країнах хвороба реєструється передусім у людей похилого віку. Основними формами КТБ є туберкульозний спондиліт, туберкульозний остеомієліт і туберкульозний артрит. Кінцевий діагноз встановлюють за допомогою міждисциплінарного підходу, що включає рентгенологічні, імунологічні дослідження, полімеразну ланцюгову реакцію. Основою лікування є комбінована протитуберкульозна хіміотерапія; в особливих випадках рекомендоване хірургічне втручання.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Плужнікова Т. В. Аналіз показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017–2021 років / Т. В. Плужнікова, Н. О. Ляхова, О. І. Краснова // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2022. – Вип. 2 (66). – С. 146–151.
- ООН Цілі сталого розвитку. [www.un.org.ua](http://www.un.org.ua/ua/tsili-rozvytku-tysyacholitit/tisli-staloho-rozvytku). – 2016. – Retrieved from <http://www.un.org.ua/ua/tsili-rozvytku-tysyacholitit/tisli-staloho-rozvytku> 2016–2030
- Extrapulmonary tuberculosis – an update on the diagnosis, treatment and drug resistance / R. Gopalaswamy, V. A. Dusthacker, S. Kannayan [et al.] // Journal of Respiration. – 2021. – Vol. 1(2). – P. 141–164.
- Epidemiological characteristics of extrapulmonary tuberculosis patients with or without pulmonary tuberculosis / Y. Fang, Q. Zhou, L. Li [et al.] // Epidemiology & Infection. – 2022. – Vol. 150. – P. e158.
- Sharma S. K. Extrapulmonary tuberculosis / S. K. Sharma, A. Mohan, M. Kohli // Expert review of respiratory medicine. – 2021. – Vol. 15(7). – P. 931–948.
- Lumbosacral tuberculosis, a rare manifestation of Pott's disease—How identified human skeletons from the pre-antibiotic era can be used as reference cases to establish a palaeopathological diagnosis of tuberculosis / O. Spekter, D. R. Hunt, K. Király [et al.] // Tuberculosis. – 2023. – Vol. 138. – P. 102287.
- Performance of conventional histopathology and GeneXpert MTB/RIF in the diagnosis of spinal tuberculosis from bone specimens: a prospective clinical study / Y. Yu, Y. Kong, J. Ye, A. Wang // Clinical Biochemistry. – 2020. – Vol. 85. – P. 33–37.
- Diagnosis of osteoarticular tuberculosis: perceptions, practices, and priorities in the endemic and non-endemic areas of the world – a WAIOT view / V. M. Agashe, A. N. Johari, M. Shah [et al.] // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8(9). – P. 1312.
- Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis / Lin J. N., Lai C. H. [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2009. – Vol. 13(5). – P. 620–625.
- Клінічна класифікація, діагностика і лікування туберкульозу оболонок мозку і центральної нервової системи (методичні рекомендації) / Панасюк В. О., Мельник В. П., Мельник В. М., Панасюк О. В. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2002. – № 3–4(15). – С. 71–81.
- Hunter R. L. The pathogenesis of tuberculosis—the Koch phenomenon reinstated / R. L. Hunter // Pathogens. – 2020. – Vol. 9(10). – C. 813.
- Obeagu E. I. Understanding Immune Cell Trafficking in Tuberculosis-HIV Coinfection: The Role of L-selectin Pathways / E. I. Obeagu, G. U. Obeagu // Elite Journal of Immunology. – 2024. – Vol. 2(2). – P. 43–59.
- Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A. Navarro-Flores, J. E. Fernandez-Chinguel, N. Pacheco-Barrios [et al.] // Journal of Neurology. – 2022. – Vol. 269(7). – P. 3482–3494.
- Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis / K. A. Alene, K. Wangdi, S. Colquhoun [et al.] // BMC medicine. X Vol. 19. – P. 1–19.
- Cerebrospinal fluid concentrations of fluoroquinolones and carbapenems in tuberculosis meningitis / N. F. Maranchick, M. H. Alshaer, A. G. Smith [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1048653.
- Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with pulmonary tuberculosis (TB) / C. M. Upton, C. I. Steele, G. Maartens [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77(6). – P. 1720–1724.
- Li W. Diagnosis of Chest Wall Tuberculosis Using Fine Needle Aspiration: A Single-Center Experience / W. Li, W. Sha // Infection and Drug Resistance. – 2023. – Vol. 2. – P. 281–290.
- Garg D. Spinal tuberculosis treatment: an enduring bone of contention / D. Garg, V. Goyal // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2020. – Vol. 23(4). – P. 441–448.

Summary

A case of extrapulmonary tuberculosis in the practice of an infectionist

A. M. Bondarenko¹, V. S. Kopcha²

¹Kyryv Rih National University, Kyryv Rih, Ukraine

²I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Tuberculosis (TB) remains a major public health problem. Despite the fact that extrapulmonary damage occurs only in about 10 % of cases, the diagnosis of such forms of the disease is difficult. In Ukraine, as well as in other regions where tuberculosis is endemic, bone and neurological TB are more common in young people, while in developed countries the disease is registered primarily in the elderly.

General information about the features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of bone and neurological forms of TB is given. A case of complicated extrapulmonary tuberculosis is described.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis, tuberculous spondylodiscitis, subacute septic endocarditis, ischemic stroke, clinical case



Дистанційне навчання

фах – кардіологія

випуск 4/2024

УДК 616-007.43

К. М. АМОСОВА, А. В. ЖАДАН

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Пролапс мітрального клапана

Резюме

Стаття присвячена визначенню пролапсу мітрального клапана (МК) та його гетерогенності, клініці та діагностиці різних варіантів. Особливу увагу приділено ЕхоКГ, можливим ускладненням та лікуванню. Викладення матеріалу базується на найсвіжіших міжнародних рекомендаціях. Особлива увага приділена аритмічному пролапсу МК як можливій причині раптової серцевої смерті, її факторам ризику та можливостям профілактики.

Ключові слова: пролапс мітрального клапана, ЕхоКГ, міксематозна дегенерація мітрального клапана, аритмічний пролапс мітрального клапана, раптова серцева смерть.

Пролапс мітрального клапана (МК) – це зміщення під час систоли однієї або обох стулок МК поза мітральне кільце, в порожнину лівого передсердя, більше ніж на 2 мм у сагітальній площині.

Частота пролапсу МК коливається в межах 2–3 % і збільшується з віком. Це найрозповсюдженіша клапанна вада серця та причина номер 1 хірургічних операцій на МК у розвинутих країнах світу. В переважній більшості випадків перебіг пролапсу МК є доброякісним, не призводить до суттєвих ускладнень. Разом з тим, можливі серйозні ускладнення, які можуть загрожувати життю.

Види пролапсу мітрального клапана

Визначають декілька варіантів пролапсу МК за клінікою, етіологією та морфологією. Він може бути первинним, ізольованим, або вторинним – при синдромі Марфана, Елерса-Данлоса та інших видах уродженої патології сполучної тканини. За етіологією виділяють сімейний пролапс МК, який успадковується за автосомно-домінантним типом, та не сімейний, або спорадичний. За морфологією виділяють такі види пролапсу МК: пролапс унаслідок так званої міксематозної дегенерації та дефіциту фіброеластину.

Клініка

У більшості пацієнтів скарги відсутні або неспецифічні, тобто такі, причинно-наслідковий зв'язок яких із пролапсом МК є сумнівним. До неспецифічних симптомів належать:

- а) біль у грудях за типом кардіалгії. Він локалізується переважно в прекардіальній ділянці, тупий, ниючий, тривалий, здебільшого в спокої, без зв'язку з фізичним навантаженням. Механізм больового синдрому неясний. Обговорюють можливість міофасціального синдрому, синдрому гіпервентиляції внаслідок супутньої вегетативної дисфункції, болю внаслідок гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби;
- б) відчуття серцебиття, перебоїв, нестачі повітря, головокружіння, пресинкопе внаслідок вегетативної дисфункції;
- в) тривога та інші симптоми тривожних розладів.

У меншості пацієнтів із значною мітральною регургітацією можуть визначатись симптоми серцевої недостатності – задишка

при фізичному навантаженні, ортопное, слабкість, периферичні набряки.

При загальному огляді суттєві зміни здебільшого відсутні. У пацієнтів молодого віку часто, але не обов'язково, визначається астенична тілобудова, може бути rectus excavatum, схильність до брадикардії або тахікардії, екстрасистолія, іноді ортостатична гіпотензія.

У частини таких пацієнтів можуть бути ознаки гіпермобільності суглобів та інші фенотипічні ознаки синдрому Марфана. У пацієнтів старшого віку часто наявні ожиріння та артеріальна гіпертензія. Доволі характерною є аускультативна картина, яка складається із середньосистолічного кліку та систолічного шуму на верхівці. Середньосистолічний клік – це додатковий тон в систолу, який виникає внаслідок раптового різкого натягнення хорд МК. Систолічний шум на верхівці здебільшого має характер так званого пізнього систолічного шуму, тобто такого, який відділений від першого тону інтервалом, за наявності систолічного кліку виникає після нього та має вигляд декресцендо або кресцендо-декресцендо. В переважній більшості випадків такий шум є неінтенсивним та часто високим, дуєчим. Проте можливий також пансистолічний шум, який виникає при значній мітральній регургітації, наприклад, унаслідок розриву хорди, може бути інтенсивним та завжди проводиться на верхівку. Такий шум супроводжується ослабленням I тону, III тоном та акцентом P2. Для аускультативної картини пролапсу МК доволі характерні її зміни при певних прийомах. У положенні пацієнта стоячи або при пробі Вальсальви клік та шум наближаються до 1-го тону і стають гучнішими. Шум збільшує гучність також при ізометричному навантаженні, як то при стисканні ручного динамометра. Навпаки, в положенні пацієнта лежачи клік та шум наближаються до 2-го тону та послаблюються.

Диференційну діагностику систолічного шуму пролапсу МК проводять із систолічним шумом при таких захворюваннях:

- а) при стенозі гирла аорти, для якого характерний ранній систолічний шум вигнання з епіцентром на основі серця, який проводиться на артерії шиї;
- б) при стенозі легеневої артерії – для цієї вродженої вади серця характерний ранній систолічний шум на основі серця з

епіцентром у 2-му міжребер'ї зліва біля груднини, який послаблюється в положенні стоячи та при пробі Вальсальви;

в) при обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії. При ній систолічний шум, як при пролапсі МК, має епіцентр на верхівці, він посилюється стоячи та при пробі Вальсальви, тому диференційний діагноз базується на даних ЕхоКГ;

г) при інших видах первинної та вторинної, внаслідок дилатації лівого шлуночка (ЛШ), мітральної недостатності. Для них характерний пансистолічний шум із ослабленим I тоном, III тоном та акцентом Р2. Диференційний діагноз проводиться з урахуванням клініки та даних ЕхоКГ.

Дані інструментального обстеження

При ЕКГ зміни відсутні або неспецифічні в вигляді брадикардії, синусової тахікардії, екстрасистолічної аритмії, неспецифічних змін сегмента ST та зубця Т. При вираженій та тривалій мітральній регургітації спостерігаються ознаки гіпертрофії ЛШ із діастолічним перенавантаженням (рис. 1).

Ключове значення для діагнозу має ЕхоКГ, яка повинна бути дво- або тривимірною. Для мінімізації ймовірності гіпердіагностики дані мають чітко відповідати визначенню пролапсу МК. Тобто, одна або обидві стулки мають виходити на 2 мм або більше за кільце клапана в ліве передсердя в систолу в парастернальному виді по довгій осі серця або в чотирикамерному виді з верхівки. При обстеженні звертають особливу увагу на патологічні зміни стулок, хорд та кільця МК, а також на оцінку наявності та вираження ознак мітральної регургітації. Серед змін клапанного кільця на особливу увагу заслуговує його так звана диз'юнкція (роз'єднання). Вона визначається за сепарацією міокарда ЛШ та кільця клапана в місті прикріплення стулки в систолу. При цьому задня стулка клапана прикріплюється безпосередньо до лівого передсердя. Диз'юнкцію кільця МК можна бачити також при МРТ серця. Її значущість полягає в сприянні порушенню механічної функції кільця, збільшенні стресу на стулки МК, що призводить до їхніх дегенеративних змін, та в збільшенні розтягнення задньобазальних сегментів ЛШ та папілярного м'яза. Останні призводять до фіброзу міокарда ЛШ, який може бути аритмогенним субстратом, у тому числі для виникнення потенційно

фатальних шлуночкових порушень серцевого ритму (рис. 2–5).

При ЕхоКГ дослідженні пацієнтів із пролапсом МК об'єктивно оцінюють виразність мітральної регургітації (рис. 6).

До якісних ознак значної мітральної регургітації належать такі:

а) потік регургітації в кольоровому зображенні має великі розміри і досягає задньої стінки лівого передсердя;

б) значні зміни морфології МК;

в) у трансмітральному потоці діастолі хвиля Е є більшою за хвилю А;

г) дилатація лівого передсердя (варто не забувати, що при гострій мітральній регургітації, наприклад, при розриві хорди мітрального клапана, дилатація лівого передсердя буде відсутня);

д) дилатація ЛШ (знову ж таки, при гострій мітральній регургітації буде відсутня);

е) суттєва легенева гіпертензія.

Окрім якісної оцінки мітральної регургітації, важливо виконати її кількісну оцінку за допомогою наступних ознак:

а) ширини *vena contracta*, тобто мінімальної ширини потоку регургітації на рівні отвору регургітації (EROA – regurgitant orifice area);

б) величин радіусу та площі зони конвергенції потоку регургітації (PISA – proximal isovelocity area);

в) величин об'єму регургітації в мілілітрах, а також фракції регургітації (у відсотках).

Для виразної мітральної регургітації характерне збільшення *vena contracta* більше 6 мм, радіусу PISA більше за 1 см, а площі більше за 40 мм², об'єму регургітації більше за 60 мл.

Пролапс МК унаслідок міксематозної дегенерації

Цей фенотип пролапсу МК має назву хвороби Барлоу.

Його найчастіше діагностують у пацієнтів до 40 років. Такі пацієнти мають тривалу давність пролапсу МК та доволі часто – сімейний анамнез. Основний механізм пролапсу при хворобі Барлоу – подовження хорд. Їхній розрив трапляється відносно нечасто. Доволі часто має місце кальциноз. При аускультатії пацієнтів із хворобою Барлоу характерні середньосистолічний клік та середньосистолічний шум. При ехокардіоскопії таких пацієнтів стулки МК потовщені, збільшені в

розмірі, можуть бути гігантськими. Пролапс часто має характер багатосегментарного. Хорди потовщені та подовжені, з часом зливаються. Кільце МК часто має диз'юнкцію та розширене.

Пролапс МК унаслідок дефіциту фіброеластину

Цей фенотип частіше виявляють у пацієнтів старше 60 років, які мають короткий (місяці) анамнез задишки та мітральної регургітації. У значній частині пацієнтів мітральна регургітація є наслідком розриву хорди. При аускультатії таких пацієнтів шум має характер голосистолічного. При ЕхоКГ стулки не

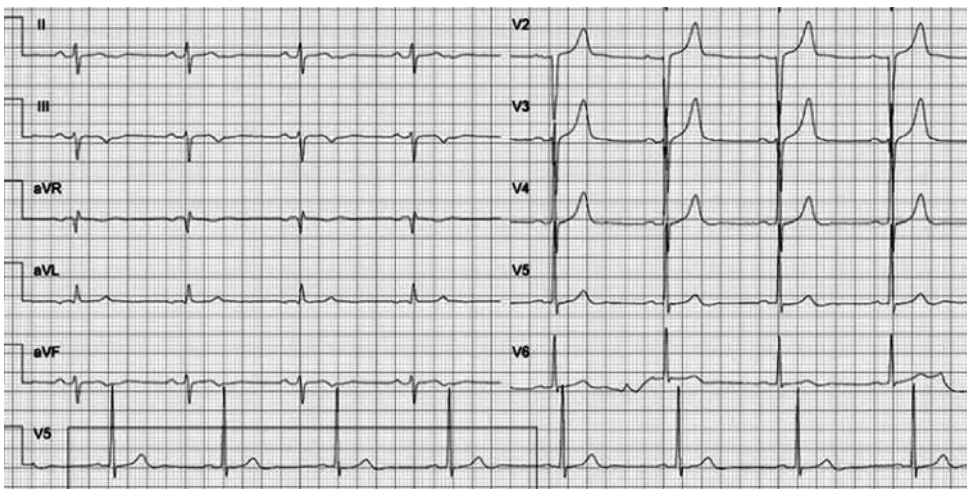


Рис. 1. ЕКГ хворого з пролапсом мітрального клапана



Рис. 2. Пролапс мітрального клапана. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція

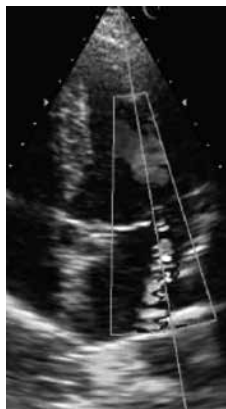


Рис. 3. Пролапс мітрального клапана. Колірний режим

потовщені, а їхні розміри не збільшені. Пролапс має характер здебільшого моносегментарного. Мітральне кільце не змінене або незначно розширене, кальциноз не характерний.

Пролапс МК при синдромі Марфана

Цей особливий варіант пролапсу МК пов'язаний із захворюванням сполучної тканини із автосомно-домінантним шляхом передачі. В основі лежить мутація, сімейна або спонтанна, гену FBN1, який кодує фібрин 1. Серед пацієнтів із синдромом Марфана в віці 30 років пролапс МК спостерігається приблизно в 40 %, а серед пацієнтів у віці 60 років – більше ніж у 3/4. Діагноз синдрому Марфана, як причини пролапсу МК, встановлюють при сімейному анамнезі дилатації кореня аорти, за наявності фенотипічних ознак синдрому Марфана, які, водночас, у невеликої частини пацієнтів можуть бути відсутні, а також аортального синдрому.

Ускладнення пролапсу МК

До можливих ускладнень, які не є частими, належать:

- а) аритмії – передсердні, в тому числі фібриляція передсердь, а також шлуночкові, в тому числі шлуночкова тахікардія. Вони частіше, проте не завжди, розвиваються при помірній та вираженій мітральній регургітації;
- б) прогресуюча мітральна регургітація, яка супроводжується хронічною серцевою недостатністю та вимагає хірургічної корекції. Кардіохірургічне втручання протягом життя у жінок із пролапсом МК відбувається в 0,7–1,1 %, а у чоловіків – в 4–6 %;
- в) гостра мітральна регургітація із серцевою недостатністю внаслідок розриву хорд;
- г) раптова серцева смерть унаслідок фібриляції шлуночків.

Раптова серцева смерть при пролапсі МК та аритмічний пролапс МК

Частота цього рідкісного, але дуже серйозного ускладнення, серед пацієнтів із пролапсом МК складає в середньому 1 %. При вираженій мітральній регургітації його ризик значно вищий, ніж при пролапсі без регургітації, та є в 2 рази вищим, ніж у популяції (0,9–1,9 %).

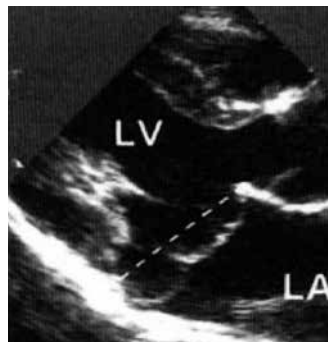


Рис. 4. Пролапс обох стулок мітрального клапана



Рис. 5. Пролапс задньої стулки мітрального клапана

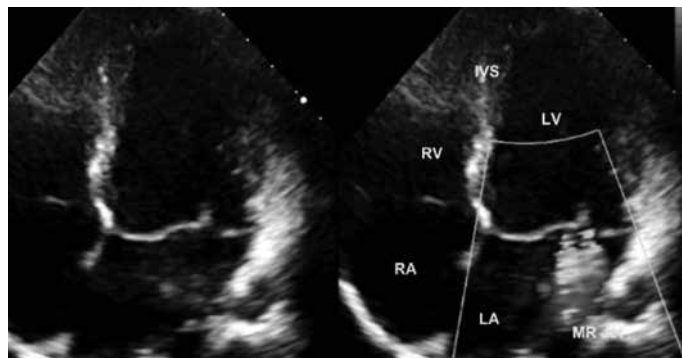


Рис. 6. Пролапс мітрального клапана з регургітацією

Загалом варто зазначити, що пролапс МК є недооціненою причиною аритмічної раптової серцевої смерті у безсимптомних людей молодого віку. Останніми роками виділяють так званий аритмічний пролапс МК, як варіант пролапсу, який пов'язаний із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті. Хоча його характеристики був присвячений спеціальний консенсус Європейського товариства порушень серцевого ритму 2022 р., чітких фенотипічних ознак, на жаль, поки що бракує. Згідно з рекомендаціями консенсусу, про аритмічний пролапс МК можна говорити за наявності у пацієнтів диз'юнкції кільця МК (водночас, її відсутність не виключає аритмічний пролапс) та значущих шлуночкових аритмій за відсутності іншого аритмогенного субстрату.

До таких значущих шлуночкових аритмій належать:

- а) часті, більше 5 % відсотків всіх комплексів при добовому моніторингу ЕКГ, шлуночкові екстрасистоли;
- б) та/або складні шлуночкові екстрасистоли, особливо нестійка або стійка шлуночкова тахікардія.

Анатомічним субстратом раптової серцевої смерті при аритмічному пролапсі МК вважають наявність вогнищ фіброзу між МК, папілярними м'язами та сусіднім міокардом нижньобазальних сегментів ЛШ. Його можна бачити при МРТ серця з гадолінієм.

Можливими тригерами раптової серцевої смерті вважають механічне розтягнення папілярних м'язів що призводить до скорочення потенціалу дії кардіоміоцитів та, як наслідок, підвищення амплітуди ранніх післядеполяризацій за механізмом тригерної активності. За рекомендаціями консенсусу можна виділити наступні фенотипи аритмічного пролапсу МК:

- а) пролапс зі значною дегенеративною мітральною регургітацією, незалежно від морфології МК;

б) міксоматозний фенотип пролапсу МК із первинними особливостями (див. нижче), незалежно від вираження мітральної регургітації;

в) фенотип «передсердних аритмій», який характеризується фібриляцією передсердь та так званою «надлишковою» (відносно виразності мітральної регургітації) дилатацією лівого передсердя.

Аритмічний пролапс мітрального клапана при міксоматозному фенотипі є найчастішим та має такі особливості:

а) симптоми відсутні, або серцебиття, або синкопе в анамнезі;

б) пролапс обох стулок із збільшенням площі стулок;

в) диз'юнкція кільця мітрального клапана;

г) зміни сегмента ST та зубця T у відведеннях від задньої та бокової стінки ЛШ;

д) часті шлуночкові екстрасистолі, часті епізоди мономорфної шлуночкової тахікардії з папілярних м'язів;

е) вогнища фіброзу в ЛШ при МРТ із гадолінієм.

Додатковими факторами ризику є дилатація лівого передсердя та фракція викиду ЛШ менше 50 %. Для виявлення підвищеного ризику раптової серцевої смерті консенсус рекомендує діагностувати аритмічний пролапс МК за вищевказаними ознаками.

Тому всім пацієнтам важливо проводити детальну оцінку апарату МК. За наявності ознак аритмічного ПМК рекомендують холтеровське моніторування ЕКГ протягом мінімум 24 год, за показаннями до 7 діб, для уточнення так званого «аритмічного тягаря», а також МРТ з гадолінієм. Для виявлення аритмій, які індукуються фізичним навантаженням, доцільно проводити відповідну навантажувальну пробу. За наявності шлуночкової тахікардії високого ризику та вираженої диз'юнкції кільця МК для первинної профілактики раптової серцевої смерті показана пластика клапана з імплантацією автоматичного кардіовертера-дефібрилятора.

Лікування пролапсу мітрального клапана

Безсимптомні пацієнти за відсутності суттєвої мітральної регургітації та ускладнень лікування не потребують. При наявності неспецифічних скарг, які відповідають картині вегетативної дисфункції, за відсутності ускладнень рекомендується оздоровлення способу життя та спроба використання бета-блокаторів для симптоматичного ефекту. Пролапс МК із серйозною мітральною регургітацією потребує хірургічного лікування – пластики мітрального клапана. Ефективність лікування шлуночкових аритмій при пролапсі МК за відсутності симптомів не доведена. При симптоматичних шлуночкових аритміях призначають бета-блокатори для

зменшення симптомів. При їхній неефективності можна спробувати верапаміл, флекаїд, пропafenон в якості симптоматичного лікування без доведеної ефективності щодо впливу на прогноз. При кардіоміопатії внаслідок шлуночкових аритмій рекомендується аміодарон, з врахуванням ризику некардіальних побічних ефектів.

Показання до імплантації автоматичних кардіовертерів-дефібриляторів наступні:

а) з метою первинної профілактики раптової серцевої смерті – за наявності серцевої недостатності з ФВ нижче 35 %;

б) з метою вторинної профілактики раптової серцевої смерті – при раптовій зупинці кровообігу внаслідок шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків в анамнезі, або при незрозумілому синкопе в поєднанні з шлуночковими аритміями високого ризику за даними холтеровського моніторування.

Підсумовуючи слід зазначити, що пролапс МК за поширеністю та частотою неспецифічних симптомів, як причини звернення за медичною допомогою, є актуальною медико-соціальною проблемою.

Пролапс МК має дуже гетерогенні прояви. Причинний зв'язок частих неспецифічних симптомів вегетативної дисфункції з цією вадою не доведений, з високою імовірністю вони є проявами супутнього захворювання.

Пацієнти з невеликою мітральною регургітацією потребують спостереження з огляду на ризик збільшення регургітації та виникнення потреби в оперативній корекції. Після тривалих дискусій зв'язок пролапсу МК із раптовою аритмічною серцевою смертю у 1–2 % таких пацієнтів є доведеним та встановлені фактори її ризику, які складають фенотип аритмогенного пролапсу МК. Тому виявлення його рис та контроль за шлуночковими аритміями з метою своєчасної імплантації автоматичного кардіовертера-дефібрилятора вимагає особливої уваги.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- 2021 ESC/EACTS Guideline for the management of valvular heart disease. Developed by the Task Force for the management of valvular heart diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A. Vahanian [et al.] // Eur. Heart J. – 2022 – Vol. 43. – P. 561–632.
- Mitral Valve Prolapse // BMJ Best Practice. – Last reviewed 26 May 2024
- How to assess mitral valve prolapse and mitral annular dysjunction / S. Moscatello, D. Antonakaki // Escardio.org. – 2023.
- EHRA Expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Surgery / A. Sabbat Vahanian [et al.] // EP Europace. – 2022 – Vol. 24. – P. 1981–2003.

Summary

Mitral valve prolapse

K. M. Amosova, A. V. Zhadan

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to the definition of mitral valve prolapse (MVP), its heterogeneity, clinical picture, diagnostics of different variants with besonders attention on EchoCG. Different complications and management are analyzed based on the latest international guidelines. Special attention is paid to the arrhythmogenic MVP as a cause of the sudden cardiac death, it's risk factors and prevention.

Key words: mitral valve prolapse, EchoCG, mixomatous degeneration of mitral valve, arrhythmic mitral valve prolapse, sudden cardiac death

Стаття надійшла в редакцію: 27.06.2024

Стаття пройшла рецензування: 03.07.2024

Стаття прийнята до друку: 10.07.2024

Received: 27.06.2024

Reviewed: 03.07.2024

Published: 10.07.2024

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 4/2024

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

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:

Позначаєте 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.

Тестові питання для самоконтролю

1. При якому (яких) із перерахованих захворювань має місце пролапс МК:

- а) при синдромі Елерса-Данлоса;
- б) при синдромі Едемса-Стокса;
- в) при синдромі Шегрена;
- г) при всіх;
- д) при жодному.

2. Що із перерахованих аускультативних даних характерно для пролапсу МК:

- а) середньосистолічний клік;
- б) розщеплення 1-го тону;
- в) 3-й тон;
- г) акцент 2-го тону над аортою.

3. При пролапсі МК систолічний шум змінює інтенсивність:

- а) посилюється стоячи;
- б) посилюється лежачи на спині;
- в) посилюється лежачи на лівому боці;
- д) не змінюється при змінах положення тіла.

4. Які зміни МК на ЕхоКГ найхарактерніші при міксоматозній дегенерації МК?

- а) збільшення розмірів стулок;
- б) зменшення розмірів стулок;

в) зменшення отвору МК;

г) кальциноз кільця МК.

5. Що із перерахованого є найбільш значущим фактором ризику потенційно фатальних шлуночкових аритмій при пролапсі МК?

- а) диз'юнкція кільця МК;
- б) збільшення площі стулок;
- в) пролапс обох стулок;
- г) фіброз стулок.

6. Яка із наданих аускультативних ознак відрізняє систолічний шум пролапсу МК, на відміну від систолічного шуму обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії?

- а) жодна;
- б) шум не пов'язаний з 1 тоном;
- в) шум посилюється при ізометричному навантаженні;
- г) шум послаблюється лежачи.

7. Яке із перерахованих ускладнень є найхарактернішим для пролапсу МК?

- а) розрив хорди МК;
- б) стеноз МК;
- в) інфекційний ендокардит;
- г) системні тромбоемболії.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

«Сонячний» вітамін або коли приймати вітамін D?

Про зв'язок сонячного світла та здоров'я кісток почали говорити ще за часів індустріалізації Північної Європи, коли через відсутність належного перебування на сонці і, відповідно, дефіцит вітаміну D, який синтезується під впливом ультрафіолету в шкірі, масово почали ширитися випадки затримки росту та кісткових деформацій у дітей. Наразі «сонячний» вітамін визнаний не лише за його провідну роль у сприянні здоров'ю кісток у дітей і дорослих, але й за інші переваги для здоров'я, включаючи підтримку імунітету та зниження ризику низки хронічних захворювань. Проте, попри визнану користь, надлишок вітаміну D може зашкодити. Щоб цього не сталося, слід вживати вітамінні комплекси, які його містять у рекомендованих дозуваннях, орієнтуючись на показники крові.

Вітамін D може синтезуватися в шкірі під впливом ультрафіолету сонячного випромінювання, – холекальциферол (D3) або ж потрапляти в організм з їжею (риба, печінка, курячі жовтки, кислотолюбні продукти, дріжджі) – ергокальциферол (D2).

Незалежно від джерела походження, весь вітамін D потрапляє до печінки, де трансформується у 25-гідроксикальциферол, який переноситься з кров'ю по організму. У нирках неактивна форма вітаміну перетворюється на активну – 1,25-дигідроксикальциферол.

Діагностувати насиченість організму і відповідно до результатів обрати, скільки вітаміну D потрібно приймати, можна за допомогою аналізу крові, у процесі виконання якого визначається концентрація D-25-гідроксикальциферолу, або 25(OH)D, який є сумою 25(OH)D2 і 25(OH)D3.

Рівень 25(OH)D вимірюється в нанограмах на мілілітр (нг/мл або ng/ml).

Показником норми є концентрація 100–150 нмоль/л, яку потрібно підтримувати як дітям, так і дорослим. Якщо концентрація 25(OH) D визначається в межах 50–75 нмоль/л, то це може вказувати на недостатність вітаміну D в організмі, а <50 нмоль/л вважається дефіцитом. Шкідливим є не лише дефіцит вітаміну D через ризик розвитку остеопорозу та рахіту, але й його надлишок. Гіпервітаміноз вітаміну D характеризується підвищенням рівня циркулюючого 25(OH)D у плазмі крові до понад 160 нг/мл та може спровокувати інтоксикацію, порушити метаболізм кальцію в організмі та спричинити кальциноз різних систем та органів, включаючи нирки, кістки, центральну нервову і серцево-судинну систему.

Тож яке дозування вітаміну D2 та D3 рекомендоване? Інститутом медицини Національної академії наук США встановлено, що

максимальна добова норма споживання вітаміну D для дорослих не має перевищувати 50 мкг, а для немовлят віком до року – 25 мкг. У перший рік життя статус вітаміну D залежить головним чином від протоколу профілактики. Грудне молоко містить недостатню кількість вітаміну (<80 МО/л), тому з профілактичною метою дітям першого року життя, які не повинні піддаватися впливу прямих сонячних променів і перебувають тільки на грудному вигодовуванні, Американська академія педіатрії рекомендує додатково приймати препарати вітаміну D по 400 МО/добу, починаючи з перших днів, а у віці 1–18 років – по 600 МО/добу.

Для того, щоб спростити і не перевантажити кінцевий короткий алгоритм підбору дози вітаміну D, доцільно представити окремо профілактичні дози вітаміну D і дози вітаміну D для лікування.

У разі дефіциту або недостатності терапевтичні дози вітаміну D можна приймати відповідно до базового рівня 25OH-D та віку пацієнта. Пацієнтам, що належать до групи ризику щодо дефіциту вітаміну D, зокрема при ожирінні або коли маса тіла перевищує 90 кг, а також пацієнтам із синдромом мальабсорбції вітамін D потрібно вживати у 2–3 рази більше.

При передозуванні вітаміну D прийом препарату краще припинити або принаймні знизити дозу вдвічі, а також, за наявності показань, виміряти, який рівень кальцію в сироватці крові.

Якщо не вдається підвищити рівень вітаміну D, то слід звернути увагу на дозу та тривалість прийому, відповідність призначенню, ймовірність недіагностованих хронічних захворювань або застосування певних препаратів, які можуть погіршити засвоєння вітаміну D, обмін речовин та адекватність споживання кальцію та магнію.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Вітамін С та його вплив на організм людини у дослідженнях

Сучасні люди зазвичай не замислюються над тим, що сталося б, якби свіжих овочів і фруктів не було б у їх раціоні харчування, а от ще декілька століть тому моряки, які не сильно переймалися щодо якості та поживності своєї їжі, змушені були страждати через кровоточиві ясна, хиткі зуби, крововиливи під шкіру, уповільнене загоєння ран тощо. Причиною тому була цинга – дефіцит добре відомої сьогодні, але такої невідомої ще кілька століть тому аскорбінової кислоти. Лише в 1930-х роках американському біохіміку Альберту Сент-Дьєрдьї (Szent-Gyrgyi Albert) вдалося відкрити цю необхідну речовину, а пізніше визначити її провідну роль для організму.

Вітамін С, що також відомий як «L-аскорбінова кислота», – необхідна для нормального росту й розвитку організму сполука. Незважаючи на те, що кількість вітаміну С потрібна для профілактики цинги відносно низька (~10 мг/добу), рекомендовані дієтичні споживання його в рази перевищують кількість інших вітамінів. Ґрунтуючись на об'єднаних даних низки досліджень науковці дійш-

ли висновку, що рекомендована дієтична норма вітаміну С має становити 200 мг/добу для більшості дорослого населення, щоб максимізувати потенційну користь вітаміну для здоров'я з мінімальним ризиком неадекватного або негативного впливу на здоров'я. З метою профілактики рекомендується вживання вітаміну С у визначених дієтичних дозуваннях, чого здебільшого недостатньо при

підвищених метаболічних потребах, які зазвичай виникають в організмі на тлі захворювання, – для їх компенсації дозу слід підвищити.

Оскільки організм людини не синтезує вітамін С, основним джерелом його поповнення є їжа – цитрусові, ягоди, картопля, помідори, солодкий перець, капуста, шпинат тощо. У разі, коли продукти харчування не сповна забезпечують потреби організму в поживних речовинах, зокрема й у вітаміні С, лікар може рекомендувати додаткове вживання лікарських засобів, які його містять.

Аскорбінова кислота – це потужний антиоксидант завдяки своїм відновним властивостям. Вона допомагає захистити клітини організму від впливу вільних радикалів – молекул, які утворюються при окисному стресі, та, як виявлено в дослідженнях, можуть відігравати провідну роль у розвитку захворювань серця, онкопатологій тощо. Однією з ключових функцій аскорбінової кислоти є підтримка адекватної відповіді імунної системи в боротьбі проти патогенів, а також підвищення різних функцій імунних клітин при лікуванні респіраторних і системних інфекцій.

Крім потужних антиоксидантних властивостей, вітамін С виконує й інші важливі функції в організмі. Наприклад, серцево-судинні хвороби залишаються однією з провідних причин смерті у всьому світі. Аскорбінова кислота є речовиною, яка застосовується для терапії серцево-судинних захворювань, що пояснюється її протизапальними властивостями. Науковцям вдалося встановити, що прийом вітаміну С у дозі щонайменше 500 мг має вплив на артеріальний тиск і може приводити до його зниження.

У дослідженнях зафіксовано, що споживання аскорбінової кислоти може потенційно підвищити метаболічну функцію організму, одночасно помітно знижуючи рівень загального холестерину у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та метаболічним синдромом.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала анемію, яка виникає як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених, глобальною проблемою у сфері охорони здоров'я. Незважаючи на багатофакторну патофізіологію анемії, найпоширенішою її причиною є недостатність мікроелементів, зокрема одним з найчастіших є дефіцит заліза. Так, у дослідженні встановлено, що одночасний прийом заліза та вітаміну С, який може підвищити біодоступність заліза за допомогою підвищення засвоєваності негемового заліза, може бути ефективним у збільшенні кількості заліза у молодих жінок.

У деяких дослідженнях вищі дози споживання вітаміну С, зокрема, якщо приймати його в дозі 1000 мг/добу, асоціюються з нижчим ризиком утворення катаракти. А у підтримці здоров'я шкіри (підвищенні синтезу колагену, що сприяє збереженню пружності та здоров'я шкіри, захисту від ультрафіолетового випромінювання, формуванні рогового шару та диференціації епітелію, а також загоєнні ран і мінімізації утворення рубців).

Крім зазначеного варто підкреслити, що вживання вітаміну С може сприяти підвищенню мотивації до роботи, концентрації уваги та когнітивних функцій, від чого ще більше підвищується його користь. Він також поліпшує проникність капілярів, сприяє абсорбції заліза в кишечнику, бере участь у синтезі гемоглобіну, підвищує неспецифічну резистентність організму та навіть має антидотні властивості. Так, споживання фруктів і овочів, які містять високий рівень вітаміну С, пов'язане з нижчим ризиком розвитку більшості видів онкопатології, можливо частково через те, що цей мікроелемент може обмежити утворення канцерогенів, модулювати імунну відповідь і

завдяки своїй антиоксидантній функції послаблювати окисне пошкодження, яке може бути причиною злоякісних новоутворень. Вікова дегенерація жовтої плями і катаракта є двома основними причинами втрати зору у людей літнього віку. Оксидативний стрес може бути частиною етіології обох станів. Таким чином, дослідники припускають, що вітамін С та інші антиоксиданти можуть відігравати позитивну роль у профілактиці та лікуванні цих захворювань. Відомо, що окисне пошкодження, включаючи окиснювальну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності, є основною причиною хвороб серця та судин. Споживання продуктів, які містять такий потужний антиоксидант, як вітамін С, знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Крім антиоксидантних властивостей було показано, що вітамін С знижує адгезію моноцитів до ендотелію, покращує ендотеліальне продукування оксиду азоту та вазодилатацію, а також зменшує апоптоз гладком'язових клітин судин, що запобігає нестабільності бляшок при атеросклерозі.

Попри визначену користь захоплюватися аскорбіновою кислотою та вживати її безконтрольно, до того ж у високих дозах, не варто. Адже це може мати зворотний – негативний ефект.

В Україні діють затверджені Норми фізіологічних потреб населення у вітаміні С на добу, які залежать від віку, статі та фізіологічного стану:

- діти віком до 3 міс. – 30 мг;
- 4–6 міс. – 35 мг;
- 7–12 міс. – 40 мг;
- 1–3 роки – 45 мг;
- 4–6 років – 50 мг;
- 6 років – 55 мг;
- 7–10 років – 60 мг;
- 11–13 років: хлопчики – 75 мг, дівчатка – 70 мг;
- 14–17 років: юнаки – 80 мг, дівчата – 75 мг;
- дорослі віком <60 років: чоловіки – 80 мг, жінки – 70 мг (додатково до норми: вагітні – +10 мг, жінки, які годують грудьми, – +25 мг);
- дорослі чоловіки та жінки: віком >60 років – 100 мг; >75 років – 90 мг.

Варто зазначити, що у курців рееструють нижчий рівень вітаміну С у крові, порівняно з некурцями, що частково пояснюється підвищеним рівнем оксидативного стресу, тому їм рекомендується збільшити денну норму його споживання на 35 мг на добу.

У дослідженнях встановлено, що тривале неконтрольоване споживання вітаміну С, що перевищує верхні допустимі рівні, може підвищити ризик несприятливих наслідків для здоров'я. Зокрема, у високих дозах він може зумовлювати утворення каменів у нирках (у пацієнтів з гіпероксалурією), при гемохроматозі – посилювати перевантаження організму залізом і призвести до пошкодження тканин, знижувати рівні вітаміну В12 і міді, спричиняти ерозію зубної емалі та алергічні реакції тощо.

Варто зауважити, що хімічний і фармакологічний склад вітаміну С є доволі складним і, на жаль, не завжди враховується при плануванні клінічних досліджень, щоб перевірити його вплив на здоров'я людини. Однак ігнорування його хімічної лабільності, що залежить від дози, кінетики поглинання та елімінації, розподілу через активний транспорт або складних взаємозв'язків «доза – концентрація – реакція» неминуче призводить до похибок при дослідженнях, неадекватних критеріїв включення та виключення та неправильної інтерпретації результатів.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Затверджено Настанову з вимогами до документації з хімічної та фармацевтичної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 14.06.2024 р. № 1028 затверджено стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до документації з хімічної та фармацевтичної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань».

Зазначається, що виробництво досліджуваних лікарських засобів пов'язане з додатковою складністю, порівняно із зареєстрованими препаратами через відсутність постійного порядку, різні дизайни клінічних випробувань, відсутність повної валідації процесу, підвищену складність виробничих операцій тощо. Тому до виробництва досліджуваних лікарських засобів потрібне застосування принципів належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP), щоб гарантувати суб'єктам випробування відсутність ризику, а також, щоб на результати клінічних випробувань не вплинули недостатні безпека, якість або ефективність, які є наслідком неналежного виробництва.

У зв'язку із зазначеним і пропонується ухвалити цю настанову, що містить гармонізовані з положеннями відповідної настанови Європейського Союзу та актуалізовані рекомендації до вмісту та об'єму наповнення досьє досліджуваного лікарського засобу. Водночас до настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями й ухваленими в Україні гармонізованими нормативними документами.

У межах чинного законодавства ця настанова є рекомендаційною, тому можуть застосовуватися альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Біосиміляри зростатимуть найближчими роками

Поява біологічних препаратів свого часу зробила справжню революцію в лікуванні хвороб, які складно лікувати. Оскільки використання все більшої кількості біопрепаратів пов'язане із закінченням терміну дії патентного захисту, з'являється дедалі більше біосимілярів, пропонуючи доступніші за ціною альтернативи критично важливих методів лікування, що, за даними аналітичної компанії GlobalData, суттєво впливає на відповідні ринки. Наприклад, прогнозується сповільнення темпів зростання ринку препаратів для лікування хвороби Крона через закінчення патентного захисту певних біологічних препаратів і напливу біосимілярів.

Очікується, що частка біосимілярів у загальній структурі продажу біопрепаратів на 8 основних ринках зросте з 5,7 % у 2022 р. до 18,3 % у 2032 р. В абсолютному вираженні обсяги продажу біосимілярів збільшаться з 0,5 до 2,8 млрд дол. США.

Простежується суттєва відмінність між системами охорони здоров'я, які переважно фінансуються з державного бюджету (наприклад, Канада, Франція, Німеччина, Японія), і країнами, де переважає приватний сектор (наприклад, США). У перших завдяки діючим нормативно-правовим актам і договірним цінам рівень цін на біологічні препарати значно нижчий. Відтак очікується, що вплив зростаючої конкуренції з боку біосимілярів буде

відчутнішим у країнах, де переважає приватний сектор, зокрема у США.

Слід зазначити, що останніми роками у Сполучених Штатах Америки зростає підтримка з боку суспільства та політичного кола стосовно ухвалення додаткових нормативно-правових актів, спрямованих на вирішення питання високої вартості деяких препаратів. Це привело, зокрема, до ухвалення закону про зниження інфляції (Inflation Reduction Act), деякі положення якого передбачають заходи, спрямовані на зниження цін на дорогі лікарські засоби і сприяння використанню біосимілярів.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Зміни до Порядку проведення клінічних випробувань ліків

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2024 р. № 894 вносяться зміни до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (далі – Порядок), затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Наразі документ ще не набув чинності.

Першочергово в термінологічний апарат вносяться зміни, а саме такі терміни, як «спонсор клінічного випробування» та «досліджуваний» (суб'єкт дослідження) (в наказі № 894 це «суб'єкт дослідження (пацієнт, здоровий доброволець)», викладено в новій редакції.

Також змінами передбачається норма щодо зобов'язання спонсора клінічного випробування (далі – спонсор) перед початком клінічного випробування укласти договір страхування відповідальності перед третіми особами на випадок заподіяння шкоди життю та здоров'ю суб'єктів дослідження (пацієнтів, здорових

добровольців) під час їх участі у клінічному випробуванні (далі – договір страхування відповідальності).

Щодо вимог до маркування досліджуваного лікарського засобу передбачено, що необхідна інформація має викладатися державною та англійською мовами (для міжнародних клінічних випробувань).

Ще однією зміною є можливість заявником при проведенні клінічних досліджень із оцінки біоеквівалентності або терапевтичної еквівалентності замість сертифіката серії (сертифікат аналізу, сертифікат якості) подання сертифіката відповідності виробництва закупленої у країні Європейського Союзу серії досліджуваного препарату принципам належної виробничої практики, виданого уповноваженою особою з якості (виробника).

Водночас така можливість буде доступною у разі закупівлі спонсором клінічного випробування на території країн Європейського Союзу досліджуваного лікарського засобу, що використовується в якості порівняння.

Окрім того, виключається норма, відповідно до якої при проведенні клінічних випробувань ліків лише в Україні (з метою їх подальшої реєстрації в Україні) додається висновок акредитованої лабораторії фармацевтичного аналізу ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ) щодо якості на кожну серію, яка буде використана для клінічних досліджень.

Також зменшуються строки:

- проведення експертизи матеріалів клінічного випробування із застосуванням досліджуваного лікарського засобу передової терапії – з 90 календарних днів до 79, попередньої експертизи ДЕЦ – з 20 календарних днів до 15 та спеціалізованої експертизи ДЕЦ – з 70 календарних днів до 64;
- проведення експертизи суттєвої поправки із застосуванням досліджуваного лікарського засобу передової терапії – з 70 календарних днів до 68, проведення попередньої експертизи ДЕЦ – з 15 до 11 календарних днів.

Строк проведення спеціалізованої експертизи ДЕЦ навпаки збільшено з 55 календарних днів до 57.

Серед документів, які заявник має подати до комісії з питань етики при лікувально-профілактичному закладі в паперовій або електронній формі задля одержання оцінки етичних аспектів клінічного випробування є подання копії сертифіката до договору страхування відповідальності.

Змінами також встановлено, що спонсор не пізніше 15 календарних днів з дати, коли це стало йому відомо, має повідомити ДЕЦ та відповідального дослідника/дослідника про всі інші підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції, які стосуються досліджуваного препарату, що виникли у клінічному дослідженні, затвердженому в Україні.

Окрім того, спонсор також має поінформувати всіх відповідальних дослідників/дослідників, які беруть участь у проведенні клінічного випробування цього досліджуваного препарату, та відповідні комісії з питань етики (де в місці проведення випробування розпочалося відповідне клінічне випробування) про всі виявлені випадки підозрюваних непередбачуваних серйозних побічних реакцій, які стосуються досліджуваного лікарського засобу, затвердженого в Україні, у вигляді періодичного переліку, який включає інформування про зміни профілю безпеки.

Періодичність надання спонсором таких переліків зумовлена особливостями клінічного випробування та обсягом отриманих спонсором повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції, однак не рідше одного разу на пів року та не пізніше 60 календарних днів з дня оформлення звіту.

Інформація про найменування та місцезнаходження страхової компанії, номери та дати укладання договору про страхування відповідальності спонсора також мають бути повідомлені суб'єкту дослідження під час участі у клінічному випробуванні.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Понад 18 тис. доз вакцини від дифтерії та правця прибуло в Україну

На запит Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України Державне підприємство «Медичні закупівлі України» (МЗУ) придбало вакцину від дифтерії та правця (АДП-М) зі зменшеним вмістом антигену.

Першу партію вакцини – 1 039 500 доз доставили в Україну в лютому 2024 р. Згодом надійшла друга партія – 18 300 доз, закуплених на суму 1,04 млн грн. Наразі вакцина доставлена на склад МОЗУ і розподілятиметься згідно з потребами до регіонів країни відповідно до наказу МОЗ України від 18.10.2023 р. № 1822.

Вакцина призначена для планових безоплатних профілактичних щеплень від дифтерії та правця (АДП-М). Препарат містить очищені правцевий і дифтерійний анатоксини. Щеплення для профілактики дифтерії та правця вакциною АДП-М (зі зменшеним вмістом дифтерійного і правцевого антигенів) роблять у 16 років та під час ревакцинації дорослих кожні 10 років.

Також МОЗ нагадує, що безоплатні щеплення проти 10 інфекційних хвороб входять до Національного календаря профілактичних щеплень. Зокрема, дитина має отримати щеплення проти таких захворювань, як **туберкульоз, гепатит В, кір, епідемічний**

паротит, краснуха, дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт, гемофільна інфекція (hib-інфекція).

Усі вакцини за цим календарем в Україні є безоплатними для дітей і дорослих. Слід також подбати про вакцинацію, зокрема і бустерними дозами, проти COVID-19. Вона не входить до календаря профілактичних щеплень, але є в кожній області та безоплатна для населення.

«Якщо графік вакцинації порушено (пропустили якесь зі щеплень), не потрібно розпочинати курс імунізації спочатку. Проте вкрай важливо надолужити пропущені щеплення якомога швидше, незалежно від того, скільки минуло часу. Тож зверніться до терапевта, сімейного лікаря чи педіатра – спеціаліст допоможе вам скласти індивідуальний графік щеплень», – йдеться в повідомленні.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Вимоги до статей

Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

Мова робіт: українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруківці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

Обсяг матеріалів (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

Текст має бути набраний у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

Інформація про УДК вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

Посилання оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

Формули та рівняння розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

Терміни слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Ілюстрації позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

Таблиці повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовок не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

«Список використаної літератури» вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхиляти не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представленій або прийнятій для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятій до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.