



Мелодія спокою та рівноваги!



тривожні та
депресивні розлади



стрес-асоційовані
стани



психоемоційні
перенавантаження



неврастенія



дисгормональні
зміни психіки



порушення сну

СКЛАД:

Магнію дигліцинат	300 мг
Вітамін B6	10 мг
ГАМК	300 мг
Шафрану екстракт	40 мг
5-гідрокситриптофа	50 мг



Українська Фармацевтична
Компанія



ТУ У 10.8-30552921-002:2021
ТОВ «Українська Фармацевтична Компанія»
ufk.kiev.ua

інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

№ 4
(290) 2025

- Піраміда доказової медицини
- Лекції, огляди
- Дистанційне навчання
- Офіційні сторінки, новини, коментарі

«ЛІКИ УКРАЇНИ»



№ 4 (290) 2025

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., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Корост Я. В., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., 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: 29.05.2025 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, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2025

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2025

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2025

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 4 (290) 2025

Scientific and practical journal for physicians and pharmacists. 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., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Korost Ya. V., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., 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 29.05.2025

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», 2025

© LLC «MEDIX Group», 2025

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2025

Зміст

ПІРАМІДА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ (ESC) 2024 РОКУ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ ТА АОРТИ (ЧАСТИНА 5)	5
--	---

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

РОЛЬ ГАМК У ПАТОГЕНЕЗІ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ, ЧИ МАЄ ВПЛИВ АЛКОГОЛЬ НА ЦІ МЕХАНІЗМИ ТА ЧИ ІСНУЄ АЛЬТЕРНАТИВА КЛАСИЧНОМУ ЛІКУВАННЮ? М. М. Орос, М. А. Калініченко	15
--	----

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ У ПАТОГЕНЕЗІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА Л. Є. Лобач	20
---	----

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ЯК ЧИННИК МОРФОГЕНЕЗУ УРАЖЕНЬ АРТЕРІЙ С. М. Стаднік, В. А. Лафаренко, В. А. Пилипчук	24
---	----

ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ПІД ЧАС ВІЙНИ: РОЗЛАДИ, РИЗИКИ ТА ШЛЯХИ ПІДТРИМКИ. ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ Л. С. Барна	29
---	----

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ О. А. Бутко, К. Ю. Кіношенко	33
ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	42

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ШИЗОФРЕНІЇ: ЩОДО ПРІОРИТЕТІВ У ЛІКУВАННІ ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	44
ГРИБОК НА НОГАХ: ЯК ВІЯВИТИ І ЛІКУВАТИ?	44
ПАЦІЄНТСЬКІ ОРГАНІЗАЦІЇ ЗАКЛИКАЮТЬ ПІДТРИМАТИ ЗАКОНОПРОЄКТ ПРО ЗБІЛЬШЕННЯ КОШТІВ НА ЗАКУПІВЛІ ЛІКІВ	45
МІЖНАРОДНИЙ ДЕНЬ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ: УКРАЇНА ДЕМОНСТРУЄ СТІЙКІСТЬ І РОЗВИТОК У СФЕРІ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКІВ	46
ЗАТВЕРДЖЕНО ПЕРЕЛІК ГРАНИЧНИХ РЕФЕРЕНТНИХ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	46

Contents

EVIDENCE BASED MEDICINE PYRAMID

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) 2024 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PERIPHERAL ARTERY AND AORTIC DISEASES (PART 5)	5
---	---

LECTURES, REVIEWS

THE ROLE OF GABA IN THE PATHOGENESIS OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS, DOES ALCOHOL AFFECT THESE MECHANISMS AND IS THERE AN ALTERNATIVE TO CLASSICAL TREATMENT? M. M. Oros, M. A. Kalinichenko	15
---	----

THE ROLE OF HEREDITY IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION L. Ye. Lobach	20
---	----

SYSTEMIC INFLAMMATION AS A FACTOR IN THE MORPHOGENESIS OF ARTERIAL LESIONS S.M. Stadnik, V.A. Lafarenko, V.A. Pilipljuk	24
---	----

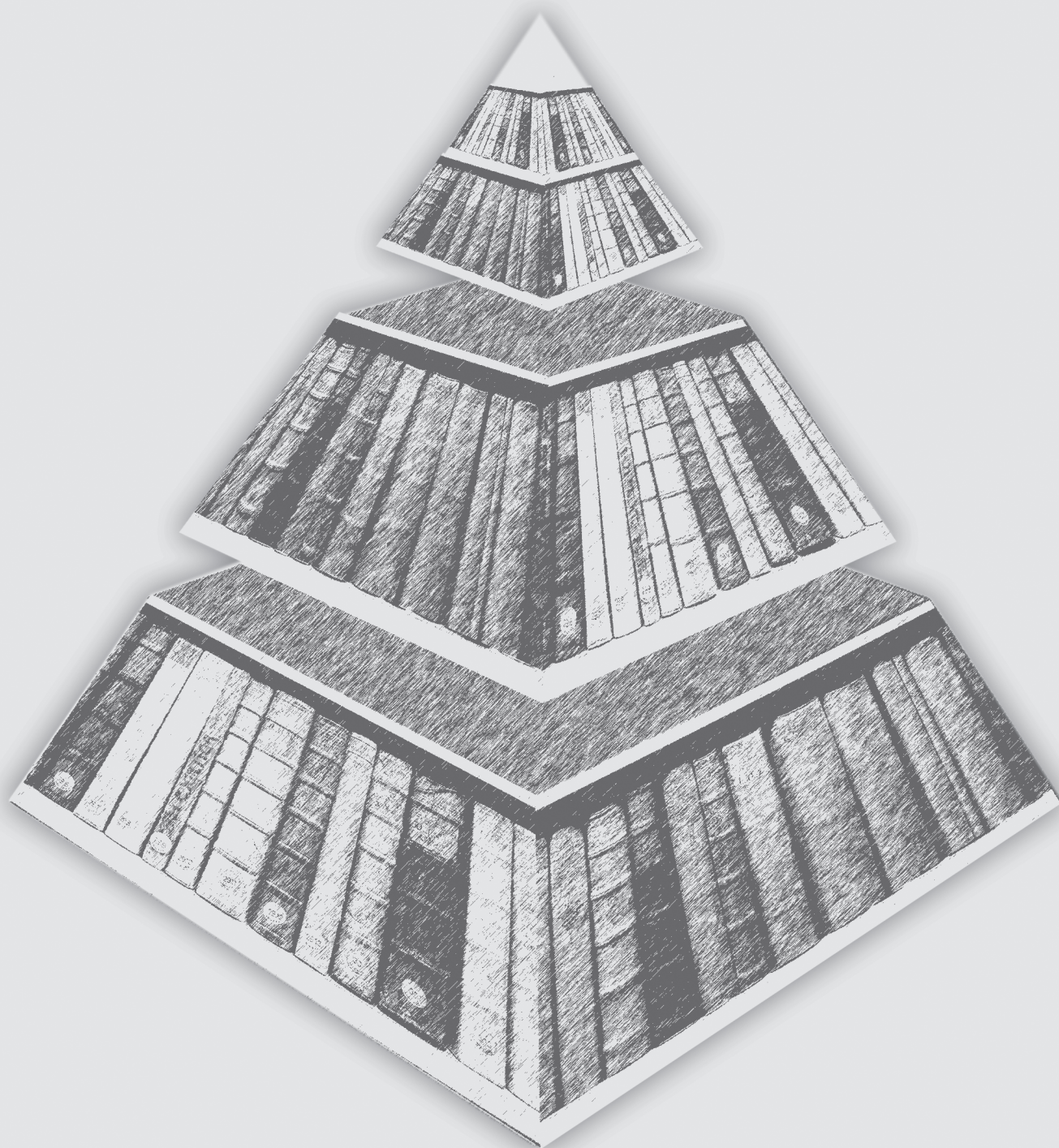
MENTAL HEALTH OF CHILDREN DURING WAR: DISORDERS, RISKS, AND SUPPORT STRATEGIES. A LOOK AT THE PROBLEM L. S. Barna	29
---	----

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY O. A. Butko, K. Yu. Kinoshenko	33
TEST TASKS FOR SELF-CONTROL	42

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

WORLD SCHIZOPHRENIA DAY: ON PRIORITIES IN THE TREATMENT OF MENTAL ILLNESSES	44
TOENAIL FUNGUS: HOW TO DETECT AND TREAT IT?	44
PATIENT ORGANIZATIONS CALL FOR SUPPORT OF THE BILL ON INCREASING FUNDS FOR THE PURCHASE OF MEDICINES	45
INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS DAY: UKRAINE DEMONSTRATES RESILIENCE AND DEVELOPMENT IN THE FIELD OF DRUG TRIALS	46
LIST OF MAXIMUM REFERENCE PRICES FOR MEDICINES APPROVED	46



Піраміда доказової медицини

Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (ESC) 2024 року щодо лікування захворювань периферичних артерій та аорти (частина 5)

Розроблені робочою групою з лікування захворювань периферичних артерій та аорти Європейського товариства кардіологів (ESC).

Схвалено Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS), Європейською довідковою мережею з рідкісних мультисистемних судинних захворювань (VASCERN) та Європейським товариством судинної медицини (ESVM).

Продовження. Початок у № 9–10 (285–286) 2024 р;
№ 1 (287), № 2 (288), № 3 (289) 2025 р.

9.2.5.2. Хірургічне лікування аневризм дуги аорти

Операція з приводу аневризми дуги аорти є складною, передусім через такі ризики, як гіпотермічна зупинка кровообігу та потреба в захисті мозку, що призводить до підвищення смертності та частоти інсультів. Ізолювана операція на дузі аорти підходить для безсимптомних дегенеративних аневризм дуги аорти діаметром ≥ 55 мм або симптомів чи ознак місцевої компресії. Напівдуга або повне ендопротезування дуги часто потрібні пацієнтам, у яких є показання до операції на сусідній аневризмі висхідної аорти. У конкретних випадках транспозиція надаортальних судин через гілкування дуги аорти без штучного кровообігу з подальшим проведенням TEVAR дуги може бути альтернативою традиційному хірургічному втручанню, особливо коли уникнення гіпотермічної зупинки кровообігу викликає занепокоєння. Коли хвороба зачіпає проксимальний відділ низхідної аорти або передбачається майбутня потреба в лікуванні низхідної аорти, хорошим варіантом є методика «заморожений хобот слона» (FET). Оцінка прохідності та морфології кола Вілліса рекомендується, коли лікування зачіпає дугу аорти.

9.2.5.3. Хірургічне лікування низхідної грудної аорти (НГА) Загальні міркування

При діаметрі 60 мм аневризми низхідної грудної аорти має 10 % річний ризик розриву, що виправдовує втручання при ≥ 55 мм. Втручання при діаметрі < 55 мм може не принести жодних подальших переваг виживання, за винятком жінок, пацієнтів із захворюваннями сполучної тканини або випадків швидкого зростання (≥ 10 мм на рік або ≥ 5 мм кожні 6 місяців). Цей поріг може бути підвищений у пацієнтів з високим хірургічним ризиком. Для ефективного ведення пацієнтів доцільно централізувати складні процедури в центрах, які мають досвід у захворюваннях аорти та мультidisциплінарну команду.

Відкрита корекція

Ендоваскулярна корекція аневризми грудної аорти рекомендована як втручання першого вибору при аневризмах НГА, таким чином відкрита корекція обмежується пацієнтами з анатомією ураження, що не дає можливості провести TEVAR або із захворюваннями сполучної тканини. Користь від TEVAR щодо ранньої смертності, здається, зменшується через 1 рік, і після цього довгострокове виживання (10 років) здається кращим при відкритій корекції. Тому відкрита корекція рекомендується для молодих здорових пацієнтів з анатомією ураження, невідповідною TEVAR,

та подовженою очікуваною тривалістю життя, особливо при виникненні симптомів розриву або стиснення аневризми.

Однак відкрита корекція пов'язана зі значними післяопераційними ризиками, що вимагає ретельного передопераційного обстеження щодо захворювань серця, легень, функції нирок, сонної артерії та периферичних артерій. Ризики включають інсульт, мезентеріальну та ниркову ішемію через тривалість затиску аорти, та пареплегію, пов'язану зі ступенем аневризматичного захворювання. За межами досвідчених центрів результати показали мінімальне покращення за останні роки: рівень смертності становив близько 10 %, а рівень ішемії спинного мозку становив 11–15 %.

Ендоваскулярна корекція

Порівняльні дослідження надають перевагу TEVAR над відкритою корекцією, демонструючи нижчу смертність (6 %) та рівень ускладнень при TEVAR. Однак перевага виживання при TEVAR врівноважується підвищеним ризиком повторного втручання. Це знижує ризик пошкодження спинного мозку (3 %). Покриття лівої підключичної артерії (ЛПКА) під час TEVAR для проксимального

Таблиця рекомендацій 39. Рекомендації щодо оперативного втручання при аневризмі дуги аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам з низьким або середнім операційним ризиком, аневризмою дуги аорти і повторними епізодами болю в грудній клітці, не пов'язаними з неаортальними причинами, рекомендовано проведення хірургічного протезування кореня аорти	I	C
Пацієнтам з ізолюваною аневризмою дуги аорти, які не мають симптомів та мають низький операційний ризик, необхідно розглянути проведення відкритої хірургічної заміни дуги аорти при діаметрі ≥ 55 мм	IIa	B
Пацієнтам, яким проводиться відкрита хірургічна корекція аневризми висхідної аорти, необхідно розглянути проведення супутнього заміщення напівдуги, при поширенні дилатації на проксимальні відділи дуги аорти (> 50 мм)	IIa	C
Пацієнтам, яким проводиться відкрита хірургічна корекція аневризми дуги аорти, необхідно розглянути проведення операції за типом хобота слона або замороженого хобота слона, при поширенні ураження на проксимальні низхідні відділи грудної аорти	IIa	C
Пацієнтам, яким проводиться відкрита хірургічна корекція аневризми висхідної аорти, може бути розглянуто проведення супутнього протезування напівдуги або дуги, яке має проводитися в досвідченому центрі, при поширенні дилатації на дугу аорти (> 45 мм)	IIb	C
Пацієнтам з аневризмою дуги аорти, які відповідають критеріям операції але мають високий хірургічний ризик, може бути проведена гібридна або ендоваскулярна операція	IIb	C

ущільнення потрібне в 50 % випадків. Це пов'язано з підвищеним ризиком цереброваскулярних подій, ішемії спинного мозку та ішемії верхніх кінцівок, що виправдовує попередню хірургічну або супутню ендovasкулярну (з розгалуженими або фенестрованими трансплантатами) ревааскуляризацію ЛПКА в планових умовах. У випадках неадекватної герметизації дистальної зони було запропоновано безпечне покриття целіакійної артерії, коли існує достатній колатеральний кровообіг, але результати є суперечливими.

9.2.5.4. Хірургічне лікування аневризм торако-абдомінально-го відділу аорти

Загальні міркування

Оскільки частота АНЯ збільшується, коли діаметр АТАА перевищує 60 мм, і існує більше технічних хірургічних проблем при корекції АТАА (порівняно з аневризмою НГА або ААА), корекція АТАА у пацієнтів з низьким та помірним хірургічним ризиком пропонується, якщо діаметр аорти становить ≥ 60 мм. Однак хірургічне відновлення слід розглядати при діаметрах ≥ 55 мм, якщо пацієнти мають ознаки високого ризику (рис. 24) або належать до групи дуже низького ризику та перебувають під наглядом досвідчених хірургів у мультидисциплінарній команді аорти. ГСЗА, дистальне розташування, хронічне розшарування та БАК пов'язані зі швидкими темпами росту аневризми та потребують більш ретельного спостереження.

Відкрита корекція

Відкрита корекція АТАА – це складна аортальна процедура. Ризик післяопераційної смертності зростає при дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), ниркової недостатності та похилому віці. Оскільки органи та тканини, розташовані дистальніше аортального затиску, страждатимуть від тривалої ішемії, екстракорпоральний кровообіг є обов'язковим для зменшення ускладнень, особливо ішемії спинного мозку (ІСМ) (2,5 %–15 %). Рівень смертності після відкритої реконструкції АТАА коливається від 6 % до 8 % у великих центрах проти 30 % у менш досвідчених центрах, посилюючи рекомендацію виконувати ці складні процедури лише у спеціалізованих закладах.

Ендovasкулярна корекція

Ендovasкулярна реконструкція є перспективною альтернативою для лікування складної анатомії аорти, такої як юкстаниркова ААА. Використання фенестрованих і розгалужених ендотрансплантатів показало чудові результати, дозволяючи забезпечити перфузію вісцеральних судин. Хоча прямі порівняльні дослідження з відкритою корекцією АТАА відсутні, все більше впровадження ендovasкулярних процедур є помітним, особливо для пацієнтів з високим ризиком, з низькими показниками післяопераційної смертності (<10 %). Нещодавній мета-аналіз висвітлює ці чудові результати, підтверджуючи переваги ендovasкулярної корекції для АТАА. Частота післяопераційних ІСМ (близько 5 %) подібна між ендovasкулярною та відкритою корекцією. Таким чином, у середньостроковому спостереженні ендovasкулярне відновлення є життєздатним методом із прийнятними показниками вторинного повторного втручання, які залишаються одним із основних обмежень. Фактори, що сприяють ендovasкулярному, порівняно з відкритим втручанням, при АТАА представлені в таблиці 15.

Таблиця 15. Огляд факторів, що визначають перевагу відкритої та ендovasкулярної корекції при аневризмі торакоабдомінальної аорти

Характеристика	Сприяє відкритому втручанням	Сприяє ендovasкулярному втручанням
Біологічний вік і очікувана тривалість життя	- Молодий вік - Значна очікувана тривалість життя з прийнятною якістю життя	- Старший вік - Обмежена очікувана тривалість життя
Анатомічні фактори	- Якщо анатомія аорти та гілок виключає ендovasкулярний доступ - Поганий судинний доступ	- Відповідні проксимальні та дистальні зони посадки - Сприятлива вісцеральна і ниркова конфігурація - Гарний судинний доступ
Патологічні особливості	Хронічне розшарування	Гостре розшарування
Передумови/причинний фактор	Спадкове захворювання аорти	Дегенеративне захворювання аорти
Стан серцево-легеневої системи	Хороший кардіо-пульмональний резерв	Малий кардіо-пульмональний резерв
Загальний стан	- Відсутність значних супутніх захворювань - Ймовірна успішна реабілітація	- Тяжкі порушення функцій органів (нирок, легень) - Ожиріння - Обмежена рухливість, малоймовірна успішна реабілітація
Терміновість	- Планова операція - Екстрене відновлення при відсутності прийнятної альтернативної ендovasкулярної операції	- Планова операція - Невідкладна корекція з наявним часом для приготування індивідуального шунта або така, що підходить для стандартних шунтів

9.2.5.5. Хірургічне лікування аневризм абдомінальної аорти (ААА)

Загальні міркування

Розрив залишається найнебезпечнішим ускладненням ААА і пов'язаний він з максимальним діаметром, а також з іншими факторами ризику. Різні дослідження (включаючи Дослідження малої аневризми у Великій Британії (UKSAT) та Американське дослідження з виявлення та лікування аневризми (ADAM)) повідомляли про відсутність користі від відкритих або ендovasкулярних втручань (незважаючи на нижчу частоту періопераційних ускладнень) у безсимптомних пацієнтів з ААА з максимальним діаметром <55 мм у чоловіків та <50 мм у жінок. Дані про те, що у жінок ААА частіше розриваються під наглядом і при меншому діаметрі аорти, виправдовують більш низький (50 мм) поріг. Був запропонований ще один цікавий метод кількісної оцінки ризику розриву на основі розміру тіла, який здається кращим предиктором у жінок. Однак, за відсутності достатніх досліджень, порогові значення для втручання не змінилися в останні роки. Враховуючи складність ведення пацієнтів, доцільно централізувати комплексні процедури в центрах з високим рівнем експертизи щодо захворювань аорти та мультидисциплінарною командою.

Таблиця рекомендацій 40. Рекомендації щодо ведення пацієнтів із аневризмами низхідної грудної аорти та торакоабдомінального відділу аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам з аневризмом низхідної торакальної аорти без розриву (без ГСЗА) рекомендована планова хірургічна корекція за умови, що діаметр є ≥ 55 мм	I	B
Пацієнтам без ГСЗА з аневризмом низхідної торакальної аорти без розриву, при наявності показань до планової хірургічної корекції та з відповідною анатомією, рекомендовано віддати перевагу проведенню TEVAR перед відкритою операцією	I	B
Пацієнтам з аневризмом низхідної торакальної аорти, яким проводиться TEVAR з плановим покриттям лівої підключичної артерії (ЛПКА), рекомендовано реваскуляризувати ЛПКА перед TEVAR для зниження ризику ІСМ та інсульту	I	B
Пацієнтам з дегенеративною АТАА без розриву планова операція рекомендована за умови, що діаметр є ≥ 60 мм	I	B
Пацієнтам без значних супутніх захворювань і з аневризмом низхідної торакальної аорти без розриву, при показаннях до планової корекції та анатомії ураження, що не дозволяє проведення TEVAR, слід розглянути відкриту операцію, якщо очікувана тривалість життя перевищує 2 роки	IIa	B
При АТАА хірургічну корекцію слід розглянути при діаметрі ≥ 55 мм, якщо пацієнт демонструє ознаки високого ризику, має дуже низький ризик, а також знаходиться під наглядом досвідченого хірурга і мультидисциплінарної команди	IIa	B
У пацієнтів з дегенеративною АТАА без розриву та відповідною анатомією, при показаннях до планової корекції, в досвідчених центрах слід віддавати перевагу ендovasкулярній корекції з використанням фенестрованих та/або гілчастих ендотрансплантатів	IIa	B
Пацієнтам з аневризмом низхідної торакальної аорти без розриву (без ГСЗА) та ознаками високого ризику планова корекція може бути розглянута, якщо діаметр є < 55 мм	IIb	B

Передопераційна оцінка серцево-судинної системи та вибір лікування

Ішемічна хвороба серця є основною причиною ранньої смертності після реконструкції AAA, і асоціюється з частотою 5–10 % періопераційних серцево-судинних ускладнень, таких як смерть, інфаркт міокарда або інсульт. Оскільки ендovasкулярна реконструкція пов'язана з нижчою смертністю (< 1 %) та ускладненнями серцево-судинного профілю, необхідність передопераційного обстеження серця залежатиме від ризику процедури, симптомів та специфічних для пацієнта ФССР (див. розділи 4 та 12, а також Рекомендації ESC 2022 року щодо серцево-судинної оцінки та ведення пацієнтів, які перенесли некардіохірургічне втручання). Коронарна реваскуляризація перед плановою операцією на аорті у пацієнтів зі стабільними серцевими симптомами не може бути рекомендованою, оскільки є докази того, що ця стратегія не покращує результати та не знижує частоту ІМ протягом 30 днів.

Повне обстеження судин (яке включає не тільки АА, але й всю аорту: висхідну, дугу та низхідну аорту) є обов'язковим для визначення найкращої стратегії в лікуванні AAA, кКТ, за консенсусом, є оптимальним методом передопераційної візуалізації. Коли кКТ протипоказана, розгляньте можливість проведення КМРТ, хоча оцінка кальцифікації цим методом є складним завданням. Передопераційне планування повинно визначити доцільність EVAR

шляхом визначення розміру аорто-клубової системи, хоча інструкції для конкретного пристрою залишаються невизначеними. Також рекомендується оцінка феморо-підколінного сегмента за допомогою ДУЗД, оскільки феморо-підколінні анеризми зазвичай супроводжують AAA. Крім того, метод вибору повинен бути обговорений між лікуючим лікарем і пацієнтом на основі очікуваної тривалості життя та вподобань пацієнта, можливостей оператора та лікарні, а також відповідності епіднадзора. Планова корекція AAA не рекомендується слабким пацієнтам або тим, хто має очікувану тривалість життя < 2 років.

Різні дослідження продемонстрували значну короткострокову вигоду для виживання при EVAR, але з довгостроковими результатами, подібними до відкритої корекції (до 15 років), що також спостерігалось у жінок. Однак втрата ранньої вигоди пов'язана з підвищеною частотою пізніх ускладнень, що виникають після 8 років, особливо пізніх розривів. У цих дослідженнях використовувалися пристрої EVAR більш раннього покоління, тому довговічність пристроїв останнього покоління залишається невизначеною. Однак останні дані свідчать про зниження ризику пізніх ускладнень і меншу кількість повторних втручань.

Відкрита пластика анеризми черевної аорти

Відкрита реконструкція AAA за допомогою лапаротомії середньої лінії (з часом затиску < 30 хв) за допомогою дакронового трансплантата була кращим вибором протягом багатьох років, незважаючи на помітну частоту серцево-судинних ускладнень та рівень смертності 2–5 %. При розриві AAA результати відкритого відновлення гірші, ніж при плановій хірургії, з незмінною частотою ускладнень близько 48 %. Таким чином, ендovasкулярна реконструкція рекомендована для зниження периопераційної захворюваності та смертності.

Відкрита пластика AAA підвищує ризик виникнення грижі рубця, особливо у пацієнтів з ожирінням, що свідчить про необхідність профілактичного використання сітки у випадках високого ризику.

Ендovasкулярна пластика анеризми черевної аорти

Ендovasкулярна пластика анеризми черевної аорти знижує периопераційну смертність до < 1 %, хоча передбачає вищий ризик повторного втручання в довгостроковій перспективі. Сучасні пристрої пропонують такі функції, як активна фіксація, здатність до репозиції, низькопрофільна конструкція та заповнені полімером кільця для кращої герметизації. Нові пристрої демонструють подібні довгострокові результати зі зниженням ризику повторного втручання, розширюючи можливості лікування до 60–70 % випадків інфраренальної AAA.

У випадках юкта- або параренальної AAA може бути запропоноване як відкрите, так і ендovasкулярне лікування у великих центрах з аналогічними короткостроковими та довгостроковими результатами. Вибір між відкритою хірургічною та ендovasкулярною реконструкцією залежить від різних факторів, включаючи анатомію ураження, загальний стан здоров'я та ступінь анеризми (див. табл. 15). У випадках складного ендovasкулярного лікування слід розглянути можливість використання фенестрованого або розгалуженого ендотрансплантата.

Черезшкірний феморальний підхід забезпечує швидкий доступ, зменшує інвазивність і дозволяє проводити місцеву анестезію. Деякі докази підтримують використання черезшкірного

доступу під контролем ультразвуку для EVAR через нижчу частоту ускладнень, пов'язаних з доступом, і коротший час операції.

Оскільки пацієнти, які лікуються EVAR, більш схильні до пізніх ускладнень (ендовитокі, міграція або розрив) та повторних втручань, довгочасне спостереження наразі є обов'язковим.

Таблиця рекомендацій 41. Рекомендації щодо ведення пацієнтів з анеризмою черевної аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
Планова корекція рекомендована при AAA діаметром ≥ 55 мм у чоловіків і ≥ 50 мм у жінок	I	A
При розриві AAA і відповідній анатомії ураження перевага надається ендоваскулярній корекції перед відкритою пластикою для зниження кількості періопераційних ускладнень та смертності	I	B
Перед проведенням пластики AAA необхідно провести ДУЗД феморо-поплітеального сегмента для визначення супутніх аневризм	IIa	B
Пацієнтам з AAA з відповідною анатомією та достатньою очікуваною тривалістю життя (>2 років) слід розглянути використання EVAR як терапії вибору, базуючись на колегіальному прийнятті рішення	IIa	B
Пацієнтам з AAA без розриву та зростанням аневризми ≥ 5 мм за 6 місяців або ≥ 10 мм за рік хірургічна корекція може бути застосована	IIb	C
У пацієнтів з мішкоподібною анеризмою ≥ 45 мм може бути застосована планова корекція	IIb	C
Пацієнтам із AAA і обмеженою очікуваною тривалістю життя (<2 років), планова корекція AAA не рекомендована	III	B
Перед проведенням пластики AAA у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами проведення рутинної оцінки стану із застосуванням коронарної ангіографії та системної реваскуляризації не рекомендоване	III	C

9.2.6. Ендоліки (ендовитокі)

Ендоліки визначаються як збереження кровотоку поза стент-трансплантатом, але всередині мішка аневризми, що перешкоджає повному тромбозу. Вони є найпоширенішими ускладненнями, частота яких становить до однієї третини ранніх або пізніх процедур (ті, що з'являються після 1 року). Хронічна антикоагулянтна терапія є фактором ризику повторного втручання, пізньої конверсійної операції або смертності. Ендоліки, що піддають мішок аневризми системному тиску та розширенню, потребують повторного втручання для запобігання розриву.

Ендоліки класифікуються на п'ять типів: тип Ia, ендолік проксимального місця прикріплення; тип Ib, ендолік дистального місця прикріплення; тип II – заповнення мішка аневризми через гілки судин аорти; тип III, дефект трансплантата або неправильне розташування компонентів; тип IV, витік через стінку трансплантата пояснюється пористістю ендотрансплантата; і тип V; спричинений «ендотенсією», можливо, результатом тиску в аорті, що передається через трансплантат/тромб до мішка аневризми. Адаптовано з Rokosh та ін. з дозволу.

Було описано п'ять типів ендовитоків. І і III типи вимагають корекції за допомогою нової (ендоваскулярної) процедури. Ендоліки типу II присутні приблизно у 25 % пацієнтів, але приблизно в 50 % випадків можуть спонтанно закритися. Фактори ризику ендоліків II типу включають колатералі, наявність допоміжних артерій та

антикоагулянтну терапію. У випадках значного розширення мішка (≥ 10 мм) слід розглянути можливість повторного втручання, бажано шляхом емболізації судини або мішка. Тип IV, пов'язаний з пористістю трансплантата, рідко трапляється в сучасних пристроях і не потребує втручання. Тип V являє тобою розширення мішка без будь-якого видимого ендовитоку. Лікування може бути розглянуто при значному зростанні мішка (≥ 10 мм) і складається з перевстановлення стентового трансплантата або остаточної експлантації ендотрансплантата та відкритого хірургічного втручання.

Серцево-судинна комп'ютерна томографія з контрастом, а також ДУЗД та/або УЗД з контрастом, є основними методами візуалізації для подальшого спостереження за TEVAR/EVAR. Візуалізація протягом перших 30 днів рекомендується для оцінки успіху лікування та/або ускладнень. Для TEVAR KKT з контрастним посиленням є кращим методом візуалізації для подальшого спостереження і повинна виконуватися регулярно (коротші або довші інтервали залежать від швидкості розширення). У пацієнтів з порушенням функції нирок відповідною альтернативою є комбіноване спостереження з використанням ДУЗД та KKT без контрасту. Для EVAR KKT та ДУЗД/УЗД без контрасту рекомендуються через 1 місяць після операції. Після цього нагляд повинен ґрунтуватися на ризику пізніх ускладнень і включати ДУЗД та/або УЗД без контрасту.

Таблиця рекомендацій 42. Рекомендації щодо ведення пацієнтів з ендоліками

Рекомендації	Клас	Рівень
Для оцінки успіху втручання через 30 днів після TEVAR/EVAR рекомендовано проводити візуалізаційне обстеження за допомогою ДУЗД/УЗД без контрасту	I	B
Рекомендовано проводити повторне втручання для досягнення герметизації у пацієнтів із ендоліками типу I після TEVAR/EVAR	I	B
Рекомендовано проводити повторне втручання, в основному ендоваскулярне, для досягнення герметизації у пацієнтів із ендоліками типу III після TEVAR/EVAR	I	B
Повторне втручання, в основному ендоваскулярне або емболізація, має бути розглянуте у пацієнтів з ендоліками типу II або V та значним розширенням мішка (≥ 10 мм) або значним зменшенням проксимального або дистального швів	IIa	C

9.2.7. Довготривале спостереження після відновлення аорти

Довгостроковий успіх у лікуванні аневризми аорти також залежить від суворого нагляду після лікування, як для вторинної профілактики захворювання аорти, так і для раннього виявлення ускладнень після пластики.

У пацієнтів, які отримують ендоваскулярне лікування, спостереження спрямоване на виявлення ендоліків, дилатації аневризматичного мішка та структурної недостатності або міграції трансплантата. Хірургічне лікування, хоча й несе вищі операційні ризики, часто дає більш тривалі результати з більш рідкісними пізніми ускладненнями, в основному пов'язаними з лапаротомією.

Після втручання на грудній аорті для подальшого спостереження використовуються TTE, TEE, KKT та kMPT, причому kMPT є найбільш використовуваним та доступним методом як після ендоваскулярного, так і хірургічного лікування. Після втручання на AA використовуються KKT, kMPT та ДУЗД/УЗД без контрасту. ДУЗД/УЗД

без контрасту може виявити найпоширеніші недоліки EVAR, за винятком структурних проблем трансплантата. При хронічному та періодичному моніторингу слід розглянути можливість використання КМРТ, особливо у молодих жінок (для зменшення радіаційного опромінення). Однак вибір між цими методами повинен враховувати фактори пацієнта, потенційні артефакти, а також місцевий досвід та доступність візуалізації. Як для грудної, так і для черевної аорти, через відсутність досліджень, які систематично порівнюють різні часові інтервали спостереження, рекомендації в основному ґрунтуються на консенсусі або доказах одноцентрових обсерваційних досліджень.

9.2.7.1. Спостереження після лікування аневризми грудного відділу аорти

Ускладнення після встановлення трансплантата висхідної аорти, хоча і рідкісні, включають псевдоаневризми та інфекції трансплантата. Псевдоаневризми, що виникають приблизно в 5 % випадків, найчастіше трапляються протягом перших 2 післяопераційних років, пов'язані з операцією з видалення розшарування аорти, ГСЗА та синтетичними клеями. Однак, за даними досліджень КМРТ, які систематично проводилися при періанастомотичних гематомах, частота була вища (15 %). Трансплантатні інфекції можуть виникати у 0,5–6 % хірургічних пацієнтів з високими показниками захворюваності та смертності, що вимагає швидкої діагностики. Лікування зазвичай включає хірургічне втручання та прийом антибіотиків з урахуванням таких факторів, як загальний стан здоров'я, тяжкість інфекції та основні захворювання. Прогресування залишкового ураження аорти залежить від основного захворювання, такого як ГСЗА, і вимагає індивідуального спостереження.

Після проведення TEVAR з приводу аневризми низхідної грудної артерії пізні ускладнення виникають частіше, ніж при хірургічному втручанні (до 38 %), що призводить до повторної операції у 24 % випадків. Однак понад 80 % ускладнень TEVAR виникають у початкові післяопераційні роки. Примітно, що FET приводить до меншої кількості ускладнень, пов'язаних із трансплантатом стента: 2 % – розрив інтими, спричинений стентуванням, 3 % – ендолік і 7 % – потреба в додатковому TEVAR.

Після хірургічного лікування АТА протокол спостереження вимагає проведення першого КТ-сканування при виписуванні або через 1 місяць, потім ще одного в перший післяопераційний рік (через 6, 9 або 12 місяців), потім сканування протягом 2 років, а якщо проблем не виникає, сканування кожні 5 років після цього. Після TEVAR рекомендується більш суворий довгочасний нагляд: після першої візуалізації через 1 місяць рекомендується щорічний контроль принаймні протягом перших 5 післяопераційних років, потім рідше, якщо не виявлено ускладнень.

Модифікація профілю серцево-судинного ризику, кардіологічна реабілітація та корекція способу життя є невід'ємною частиною подальшого спостереження за відновленням після аневризми.

9.2.7.2. Спостереження після лікування аневризми черевної аорти

Докази необхідності подальшого спостереження після AAA є більш надійними, ніж після корекції АТА. Післяопераційні, анастомотичні або параанастомотичні ускладнення трапляються рідко (2–4 %). Однак EVAR має вищу частоту ускладнень (16–30 %), що

вимагає довгочасного спостереження. Перевага EVAR у виживанні над операцією зменшується через 8 років, з вищим ризиком смертності, пов'язаної з аневризмою, для EVAR. Однак більшість невдач можна виявити на ранній стадії, і ускладнення рідко виникають пізніше у пацієнтів з нормальним раннім контролем. ККТ ефективно виявляє ранні аномалії EVAR, але контроль за допомогою ДУЗД/УЗД без контрасту також виявляється точним, зменшуючи потребу в радіаційних та нефротоксичних агентах та знижуючи витрати.

Цікаво, що мета-аналіз виявив низьку прихильність пацієнтів до післяопераційного спостереження без відмінностей у смертності від усіх причин, смертності, пов'язаної з аневризмою, та повторного втручання між пацієнтами, які дотримувалися та не дотримувалися вимог. Загалом вищезазначені дані підтверджують стратифіковані методи спостереження, з виявленням ситуацій високого ризику (наприклад, пацієнти похилого віку, неадекватне герметизування, ендопротези II типу, відсутність раннього постпроцедурного скорочення аневризматичного мішка), для яких слід запланувати більш часте оцінювання.

Подальше спостереження за ОМТ є дуже важливим у пацієнтів з AAA. Застосування статинів після реконструкції AAA (хірургічної або EVAR) пов'язане зі зниженням короткострокової та довгострокової смертності. Крім того, рекомендується спостереження за розвитком аневризми в інших артеріальних локалізаціях.

9.3. Гострі синдроми грудної аорти

9.3.1. Загальні поняття

Гострі аортальні синдроми (ГАС) є невідкладними станами, що загрожують життю, включають класичні розшарування АА, ІМГ, ПАВ, псевдоаневризму аорти та травматичні ушкодження аорти (ТУА). Вони пов'язані з пошкодженням стінки аорти та мають динамічну, що перекриває патофізіологію, клінічну картину, а також діагностичний і терапевтичний підходи. ГАС також може бути ятрогенним після відкритих або ендovasкулярних/черезшкірних процедур, або кардіохірургічних втручань.

Було розроблено кілька анатомічних класифікацій ГАС, найбільш широко використовуваними є системи Стенфорда і Дебейкі. Стенфордська система класифікує ГАС відповідно до того, чи уражена висхідна аорта (тип А або Дебейкі тип I і тип II) чи ні (тип В або Дебейкі тип IIIa і тип IIIb) незалежно від місця походження розриву інтими. Ця класифікація враховує не тільки анатомічні та лікувальні аспекти, а й прогностичні наслідки, оскільки пацієнти з ГАС II типу Дебейкі, ймовірно, залишаться без структурних уражень стінки аорти після операції.

Крім того, якщо врахувати час, що минув від появи симптомів до встановлення діагнозу, ГАС можна поділити на надгострий (<24 год), гострий (1–14 днів), підгострий (15–90 днів) та хронічний (>90 днів).

Нова класифікація враховує місце входу інтимального розриву та поширення розшарування. Нижній індекс Р описує проксимальний відділ ураженої аорти, а нижній індекс D вказує на дистальну зону. Ця класифікація керує рішеннями щодо лікування для герметизації вхідного розриву. Розшарування АА, обмежені дугою аорти, або ті що виникають як ретроградні розшарування від низхідної аорти, які простягаються в дугу і припиняються перед висхідною аортою, називаються не-А не-В РА.

Таблиця рекомендацій 43. Рекомендації щодо подальшого спостереження після лікування аневризми аорти (див. також Таблицю доказів 12)

Рекомендації	Клас	Рівень
Аневризма торакальної (грудної) аорти		
Після відкритої хірургічної корекції ТАА рекомендовано проводити ранню ККТ протягом 1 місяця і наступні щорічні огляди ККТ протягом перших 2-х постопераційних років та кожні 5 років після цього (за умови стабільного стану)	I	B
Після проведення TEVAR контрольні дослідження рекомендовано проводити на 1 і 12 місяців після операції, а потім щорічно, до 5-го постопераційного року, за умови відсутності задокументованих порушень	I	B
Через 5 післяопераційних років без ускладнень слід розглянути тривалий нагляд за TEVAR за допомогою ККТ кожні 5 років	IIa	B
Якщо спостерігається збільшення аневризми без ознак ендоліку типу I або III, слід розглянути повторення ККТ кожні 6–12 місяців, в залежності від швидкості росту	IIa	C
При необхідності частих контрольних обстежень у пацієнтів з АТА, що отримували відкриту або ендovasкулярну корекцію, слід розглянути призначення КМРТ замість ККТ після 1 року спостереження. Однак вибір між цими двома методами має базуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, потенційних знахідках, а також локальній доступності методу та досвіду команди	IIa	C
Аневризма абдомінальної аорти		
Після відкритого лікування AAA рекомендовано провести перше наглядове обстеження протягом 1 постопераційного року та кожні наступні 5 років при відсутності змін	I	A
Після EVAR рекомендоване проведення контрольних візуалізацій за допомогою ККТ (або КМРТ) та ДУЗД/УЗД без контрасту в 1 та 12 місяців після операції, а потім, за відсутності патологічних змін, ДУЗД/УЗД без контрасту рекомендовано робити кожен рік, повторюючи ККТ або КМРТ кожні 5 років	I	A
У пацієнтів з високим ризиком, наприклад, при неадекватній герметизації або ж задокументованому ендоліку II типу на першій контрольній ККТ слід розглянути більш часте УЗД	IIa	B
У пацієнтів з низьким ризиком повторні ДУЗД/УЗД без контрасту кожні 2 роки слід розглянути починаючи з 1 року після операції EVAR	IIa	B
При знаходженні будь-яких змін на ДУЗД необхідно розглянути проведення додаткового ККТ або КМРТ (залежно від потенційних артефактів) для підтвердження	IIa	B
Під час післяопераційного нагляду слід забезпечити призначення ОМТ та провести оцінку розвитку/росту аневризми в інших артеріальних сегментах	IIa	C

Нещодавно було запропоновано європейське оновлення Стенфордської класифікації – класифікація Type Entry Malperfusion (TEM). Вона поєднує інформацію про тип розшарування, його ступінь та наявність ускладнень (мальперфузія), тим самим забезпечуючи кращі прогностичні уявлення. Ця класифікація рекомендована Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії.

9.3.1.1. Епідеміологія та фактори ризику

Класичне PAA (80–90 % ГАС; частота 2,6–3,5 випадків на 100 000 людино-років) характеризується наявністю клаптя інтими, що відокремлює істинний просвіт від хибного (ХГП).

Гостре розшарування аорти відбувається переважно у чоловіків (65 %) та на сьомому десятилітті життя (63 роки). Численні

фактори ризику часто співіснують і безпосередньо пов'язані з такими факторами, як стрес стінки (найпоширенішою є системна гіпертензія) та/або аномалії аортальної медії, включаючи синдромальні та несиндромні генетичні захворювання. ГСЗА, БАК, попереднє хірургічне втручання на аорті та більші розміри аорти частіше трапляються серед молодих пацієнтів (<40 років). Системна гіпертензія та зловживання кокаїном частіше трапляються серед афроамериканців, ніж серед білих пацієнтів. Слід зазначити, що частота ятрогенного РА під час катетеризації серця дуже низька (близько 0,01–0,02 %), а під час кардіохірургічних втручань становить 0,06–0,23 %, зі сприятливим внутрішньолікарняним та довгостроковим прогнозом.

Статеві відмінності

Специфічний жіночий статевий фенотип є очевидним при гострому розшаруванні аневризми грудної аорти (РАГА). На момент госпіталізації пацієнтки з гострим РАГА зазвичай старші, але мають нижчий індекс маси тіла (ІМТ), площу поверхні тіла (ППТ) та рівень креатиніну в плазмі крові. Вони рідше є активними курцями, рідше мають БАК та попередні кардіохірургічні втручання, але цукровий діабет частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків. Смертність при госпітальному хірургічному втручанні не відрізняється між статями, хоча 10-річне виживання, мабуть, вище у чоловіків. Серед пацієнтів із гострим РАГА, які отримували тільки медикаментозне лікування, заборонно висока госпітальна смертність була однаковою для обох статей (чоловіки 58,6 % проти жінок 53,8 %). Однак необхідні подальші дослідження для вивчення статевих відмінностей PAA для розробки відповідних діагностичних та терапевтичних втручань і профілактичних стратегій.

Вагітність підвищує ризик розвитку ГАС, частіше в останньому триместрі (50 %) або після пологів (33 %).

Хронобіологія

Гостре розшарування аорти має хронобіологічні закономірності, з більш високою частотою розвитку в ранкові години (пік між 8 ранку і 9 ранку) і взимку (пік у січні в Північній півкулі).

Результати

При гострій РАГА госпітальна смертність знизилася з 31 % до 22 % завдяки кращим хірургічним результатам; при гострому розшаруванні аорти типу В (гостре РА ТБ) госпітальна смертність залишалася стабільною протягом багатьох років (14 %). Включаючи смертність до госпіталізації, 30-денна смертність при PAA коливається від 23 % до 55,8 % у Західній Європі.

Не-А не Б пацієнти як правило молодші (середній вік 59 років) і мають нижчу смертність, ніж пацієнти з гострим РАГА. 30-денна смертність у пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування, становить близько 14 %, і 4,4 % у тих, хто успішно лікувався хірургічним шляхом.

9.3.1.2. Клінічна картина

Гостре РАГА зазвичай проявляється раптовим сильним болем у грудях/спині, який часто описують як «гострий», поряд з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Однак близько 6,4 % пацієнтів не відчують болю. Гіпотензія та шок є частими проявами. Унікальні клінічні особливості, специфічні для гострого РАГА, включають перикардальний випіт, аортальну регургітацію та ураження коронарних артерій, що призводить до ГКС (особливо правої коронарної артерії). Інсульт може виникати при ураженні надаортальних гілок.

Додаткові ускладнення включають параплегію (виникає внаслідок ішемії хребта), гостре пошкодження нирок, ішемію кишечника або ішемію кінцівок. Ізолване розшарування черевної аорти трапляються приблизно в 1,3 % випадків гострого РАТБ, коли інтимальний клапоть бере свій початок нижче або на рівні ниркових артерій.

Обов'язковим є повне клінічне обстеження, що складається з центральної неврологічної оцінки, аускультатії серця та легень (діастолічний шум аорти, тертя перикарда тощо), пальпації живота (болючість тощо) та оцінки периферичної пульсації, а також рухливості та чутливості у верхніх та нижніх кінцівках. Слід шукати різницю САТ (дефіцит пульсу).

9.3.1.3. Діагностичний алгоритм

Рання діагностика все ще залишається основним підводним каменем у веденні пацієнтів з РАА, тому пропонується діагностичний мультипараметричний алгоритм. Він поєднує шкалу ризику виявлення розшарування аорти (ADD-RS) з D-димером (DD) і був підтверджений з чудовою здатністю виключати ГАС.

Пацієнтам, які звертаються з болем у грудях, рекомендується рутинна рентгенографія грудної клітки та ЕКГ для виключення інших етіологій; однак відсутність цих висновків не повинна затягувати подальші дослідження. Слід проводити лабораторні тести, але очікування результатів не повинно затримувати візуалізацію, якщо існує висока ймовірність РАА. Найбільш поширеною знахідкою є підвищення рівня ДД, що має місце при ряді інших станів, таких як тромбоемболія легеневої артерії або інфекції. Коли рівень ДД нижчий за 500 нг/мл, РАА малоімовірний.

Рекомендується сфокусована ТТЕ у відділенні невідкладної допомоги, за наявності для оцінки перикардіального випоту, аномалій руху стінки, аортальної регургітації та діаметра аорти. Іноді може візуалізуватися розсічений клапоть, особливо при використанні контрасту.

При підозрі на ГАС ЕКГ-контрольоване КТ від шиї до таза є кращим методом візуалізації зі 100 % чутливістю та 98 % специфічністю, і його слід проводити якомога швидше для підтвердження діагнозу, локалізації вхідного розриву, поширення (тип А проти типу В) та мальперфузії. Коли ГАС або тромбоемболія легеневої артерії все ще потребують диференційної діагностики, можна виконати протокол ККТ з потрібним виключенням під контролем ЕКГ, щоб уникнути артефактів руху, що імітують гостре РАГА. Однак ця стратегія пов'язана з більш високими дозами контрасту і радіації, може бути менш точною для ГАС і не зменшує потребу в додаткових візуалізаційних тестах. Якщо КТ недоступна або у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, ТОЕ може підтвердити діагноз. ТОЕ особливо корисний до, під час та після операції для моніторингу змін анатомічної конфігурації РАА або хірургічних ускладнень. КМРТ може бути цінною альтернативою для ККТ, однак вона менш доступна, вимагає більш тривалого часу обстеження, залежить від співпраці з пацієнтом і, отже, рідше використовується в гострих умовах. ККТ, КМРТ та ТОЕ забезпечують хорошу діагностичну точність.

9.3.1.4. Терапевтичне втручання при гострому розшаруванні аорти

Початкове лікування

Догляд за пацієнтами з гострим аортальним синдромом (ГАС) повинен здійснюватися у спеціалізованих центрах досвідченими

Таблиця рекомендацій 44. Рекомендації щодо діагностичного обстеження гострих аортальних синдромів

Рекомендації	Клас	Рівень
Нестабільним пацієнтам, яким неможливо провести ККТ, для діагностики та оцінки стану червеного стовбура (целиакального стовбура) та брижової артерії рекомендоване проведення трансезофагеального ЕХО ТОЕ)	I	B
Пацієнтам, що мають симптоми ГАС, рекомендовано проводити диференційну діагностику для підтвердження або виключення ГАС за мультипараметральним алгоритмом з використанням Шкали визначення ризику розшарування аорти (ADD-RS)	I	B
КТ з синхронізацією з ЕКГ від шиї до таза рекомендовано як візуалізаційне обстеження першої лінії пацієнтам з підозрою на ГАС завдяки поширеності, точності цього методу та тому, що він надає інформацію про рівень початку ураження, поширення його та можливі ускладнення (мальперфузія, дилатація або розрив)	I	C
Пацієнтам із підозрою на ГАС рекомендовано проводити ТТЕ, з контрастом за можливості, при первинному обстеженні	I	C
Пацієнтам із підозрою на ГАС рекомендовано проведення ТОЕ для керування періопераційним лікуванням та визначення ускладнень	I	C
Пацієнтам з підозрою на ГАС необхідно розглянути проведення КМРТ як альтернативи ККТ, якщо ККТ недоступне	Iia	C

командами, що займаються лікуванням патологій аорти. Основою лікування ГАС є початкове зниження пульсового тиску шляхом зменшення систолічного артеріального тиску (САТ) до показників нижче 120 мм рт. ст. і частоти серцевих скорочень (ЧСС) до ≤60 ударів на хвилину. Це спрямовано на зменшення напруги стінки аорти, щоб уникнути подальшого поширення розшарування, можливого розриву чи порушення перфузії органів.

Інфузійна терапія із застосуванням бета-блокаторів (лабеталол є препаратом першого вибору через його альфа- та бета-блокувальні властивості) загальноновизнана як найкращий підхід. Також есмолол, ультракороткодійний бета-блокатор, можна швидко та легко титрувати, що робить його особливо корисним у гострих ситуаціях. Якщо існують протипоказання, можна використовувати внутрішньовенні недигідропіридинові антагоністи кальцію (недигідропіридинові БКК) для контролю частоти серцевих скорочень. Якщо після застосування бета-блокаторів цільовий рівень артеріального тиску (АТ) не досягається, внутрішньовенні вазодилататори, такі як нітрати або дигідропіридинові БКК (наприклад, нікардипін), можна вводити одночасно із засобами для контролю частоти серцевих скорочень, щоб уникнути рефлекторної тахікардії.

У випадках порушення перфузії може бути допустимим вищий рівень АТ для оптимізації кровопостачання до потрібної ділянки. Раннє встановлення артеріального катетера для інвазивного моніторингу артеріального тиску є обов'язковим, а госпіталізація до відділення інтенсивної терапії рекомендується (з моніторингом ЕКГ і діурезу).

Антигіпертензивну терапію можна поступово переводити на пероральні препарати, коли досягнуто цільових показників АТ і частоти серцевих скорочень, а пацієнт має нормальну функцію шлунково-кишкового тракту.

Для досягнення гемодинамічних цілей необхідний адекватний контроль болю. Внутрішньовенний морфін можна обережно титрувати для досягнення знеболення.

Внутрішньогоспітальна смертність, що досягає 60 %, залежить від типу ГАС (гострого аортального синдрому), його локалізації, супутніх захворювань пацієнта та обраного методу лікування. Ризик значно підвищується за наявності ускладнень, таких як перикардіальна тампонада, ураження коронарних артерій, порушення перфузії.

Таблиця рекомендацій 45. Рекомендації щодо медикаментозного лікування при гострих аортальних синдромах

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам з ГАС рекомендовано проводити невідкладне антиімпульсне лікування з цільовим рівнем АТ <120 мм рт. ст. та ЧСС <=60 уд./хв. У випадку спінальної ішемії або супутнього ураження головного мозку рекомендовано підтримувати вищий середній АТ	I	B
Внутрішньовенні бета-блокатори (неприклад лабеталол або есмолол) рекомендовані як препарати першого вибору. За необхідності можна додати внутрішньовенні вазодилататори (дигідропіридинові блокатори кальцевих каналів або нітрати)	I	B
Рекомендовано проводити інвазивний моніторинг з артеріальним катетером та запис постійної ЕКГ у трьох відведеннях, а також госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії	I	B
Пацієнтам з ГАС, які можуть лікуватися консервативно та які досягли гемодинамічних цілей при внутрішньовенній антиімпульсній терапії, через 24 години, за умови збереження шлунково-кишкового транзиту, рекомендований перехід до пероральних бета-блокаторів, та, за необхідності, титрування дози інших антигіпертензивних препаратів	I	B
Рекомендовано впроваджувати адекватний контроль болю з метою досягнення гемодинамічних цілей	I	C
Якщо пацієнт має протипоказання до прийому бета-блокаторів, слід розглянути призначення недигідропіридинових блокаторів кальцевих каналів	IIa	B

Інтервенційне лікування при гострому ПАТА і гострому ПАТБ описано в наступних розділах.

Інтервенційне лікування розшарування аорти типу А (TAAD)

Негайне хірургічне лікування рекомендується при гострому розшаруванні аорти типу А (TAAD). Однак, описується висока смертність (близько 50 % та 1–2 % на годину) протягом перших 48 годин при медичному лікуванні без хірургічного втручання. Незважаючи на досягнення в хірургії та анестезії, досі існує високий ризик смертності під час операції (17–25 %) та неврологічних ускладнень (18 %). У останніх звітах з Міжнародного реєстру гострого розшарування аорти (IRAD) було зазначено, що пацієнти, які отримували тільки медичне лікування, мали смертність 23,7 % (0,5 % на годину), порівняно з 4,4 % (0,09 % на годину) у тих, хто пройшов операцію. Аналіз даних до і після липня 2007 року показав, що смертність серед пацієнтів, які отримували медичне лікування, не змінилася, але хірургічна смертність знизилася (з 5,5 % до 3,9 %). Оскільки хірургічні техніки покращилися, дані свідчать про покращення післяопераційного виживання. Використання шкали GERAADA (Німецький реєстр гострого розшарування аорти типу А) слід розглянути у пацієнтів, які підлягають хірургічному лікуванню, для визначення 30-денного ризику смертності. Шкала доступна за посиланням: GERAADA_Score.

Хірургічне втручання перевершує консервативну терапію у довгостроковій перспективі, навіть для складних випадків. Тому всі пацієнти з гострим розшаруванням аорти типу А (TAAD) повинні

отримати хірургічне лікування. Однак, кардіогенний шок, що виникає через перикардіальну тампонаду, порушення перфузії коронарних артерій, мезентеріальної циркуляції, циркуляції нижніх кінцівок, нирок або мозку, а також кома є основними факторами післяопераційної смертності. Серед пацієнтів віком понад 80 років внутрішньолікарняна смертність після операції була нижчою, ніж при консервативному лікуванні (37,9 % проти 55,2 %), але різниця була незначною через малий розмір вибірки. Хоча деякі дослідження повідомляють про відмінні хірургічні результати та покращення якості життя (QoL) у літніх пацієнтів, інші виявили вищий рівень післяопераційних неврологічних ускладнень. Згідно з наявними даними, вік сам по собі не повинен бути виключним критерієм для проведення хірургічного лікування.

Для оптимального лікування гострого розшарування аорти типу А (TAAD) з огляду на довгострокові результати, включаючи ризик пізньої смерті та необхідність повторної операції, потрібно врахувати наступні моменти.

Перше, в більшості випадків аортальної регургітації, пов'язаної з гострим TAAD, аортальний клапан є в основному нормальним і може бути збережений. У випадках наявності попереднього структурного захворювання клапана може бути виконана його заміна. Рішення щодо заміни аортального кореня залежить від наявності розривів у синусах, значної дисекції синусів/коронарних остіумів або значного розширення кореня. Також слід урахувати ризик пізнього розширення аортальних синусів, якщо вони не були замінені. Дистальне поширення хірургічного втручання все ще є предметом дебатів. Заміна висхідної аорти або лише півдуги аорти є технічно простішою і ефективною закриває вхідну ділянку, але залишає велику частину розшарованої аорти без лікування. При гострому TAAD з порушенням перфузії вісцеральних або ниркових артерій первинний розрив часто знаходиться в низхідній аорті. Для таких пацієнтів слід розглядати розширені методи лікування, такі як FET, що забезпечує повне відновлення з низьким ризиком пізнього повторного втручання, незважаючи на збільшену технічну складність.

У разі потенційної зупинки серця, викликаній перикардіальною тампонадою, слід розглянути проведення екстреної перикардіальної пункції як тимчасового заходу для збереження життя пацієнта до переведення його в операційну.

Таблиця рекомендацій 46. Рекомендації щодо хірургічного лікування гострого розшарування аорти типу А

Рекомендації	Клас	Рівень
При гострому розшаруванні аорти типу А (TAAD) рекомендована негайна хірургічна консультація та втручання	I	B
Пацієнтам із гострим TAAD, які мають виражену деструкцію кореня аорти, аневіризму кореня аорти або відоме генетичне захворювання аорти, рекомендована заміна кореня аорти трансплантатом з механічним або біологічним клапаном	I	B
Пацієнтам із ознаками гострого TAAD з метою покращення виживання слід розглянути переведення з низькопрофільного до спеціалізованого аортального центру з наявною мультидисциплінарною командою, якщо таке переведення можна здійснити без значної затримки хірургічного втручання	IIa	B
У деяких пацієнтів може бути застосована хірургічна корекція зі збереженням клапана, за умови виконання операції досвідченими хірургами	IIb	B

Техніка «замороженого хобота слона» (FET)

Техніка FET (Frozen Elephant Trunk) вирішує складні проблеми аорти та аортальні дуги в одній операції, створюючи надійну зону для майбутніх втручань. Останні досягнення в цій галузі включають так звану «проксималізацію» – розміщення FET у зоні 0 або 1 аортальної дуги, що дозволяє лікувати проблеми проксимальної частини аорти і покращує зону для подальших втручань. Цей підхід перевершує стандартну техніку «хобота слона», забезпечуючи кращі результати та можливості для наступних процедур.

Таблиця рекомендацій 47. Рекомендації щодо стратегій відновлення аорти при гострому розшаруванні аорти типу А

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам з гострим ТААД і частковим розшаруванням кореня аорти, але без значної патології ступок аортального клапана рекомендовано віддавати перевагу ресуспензії клапана перед заміною клапана	I	B
Пацієнтам з гострим ТААД, які отримують хірургічне лікування, для покращення виживання та збільшення тромбування несправжнього просвіту рекомендовано встановлювати відкритий дистальний анастомоз	I	B
Пацієнтам з гострим ТААД без розриву інтими в дузі аорти або без значної аневризми дуги аорти рекомендовано віддавати перевагу заміні півдуги перед розширеною заміною дуги аорти	I	B
Пацієнтам із гострим ТААД та вторинним розривом інтими дуги аорти або проксимального розшарування низхідної грудної аорти з метою зменшення частоти пізніх ускладнень дистальної аорти (напр. еволюція аневризми залишкової розширеної ділянки аорти), може бути розглянута розширена пластика аорти зі стентуванням проксимального розшарування низхідної грудної аорти (наприклад, технікою замороженого хобота слона)	IIb	C

Мальперфузія при гострому розшаруванні аорти типу А (ТААД)

При гострому розшаруванні аорти типу А з мальперфузією операційна смертність корелює з кількістю уражених органів. Приблизно у 30 % пацієнтів розвивається синдром мальперфузії через підвищений тиск у несправжньому просвіті (FL), що спричинено значним проксимальним потоком і недостатнім дистальним відтоком, що призводить до ішемії вісцеральних органів і кінцівок.

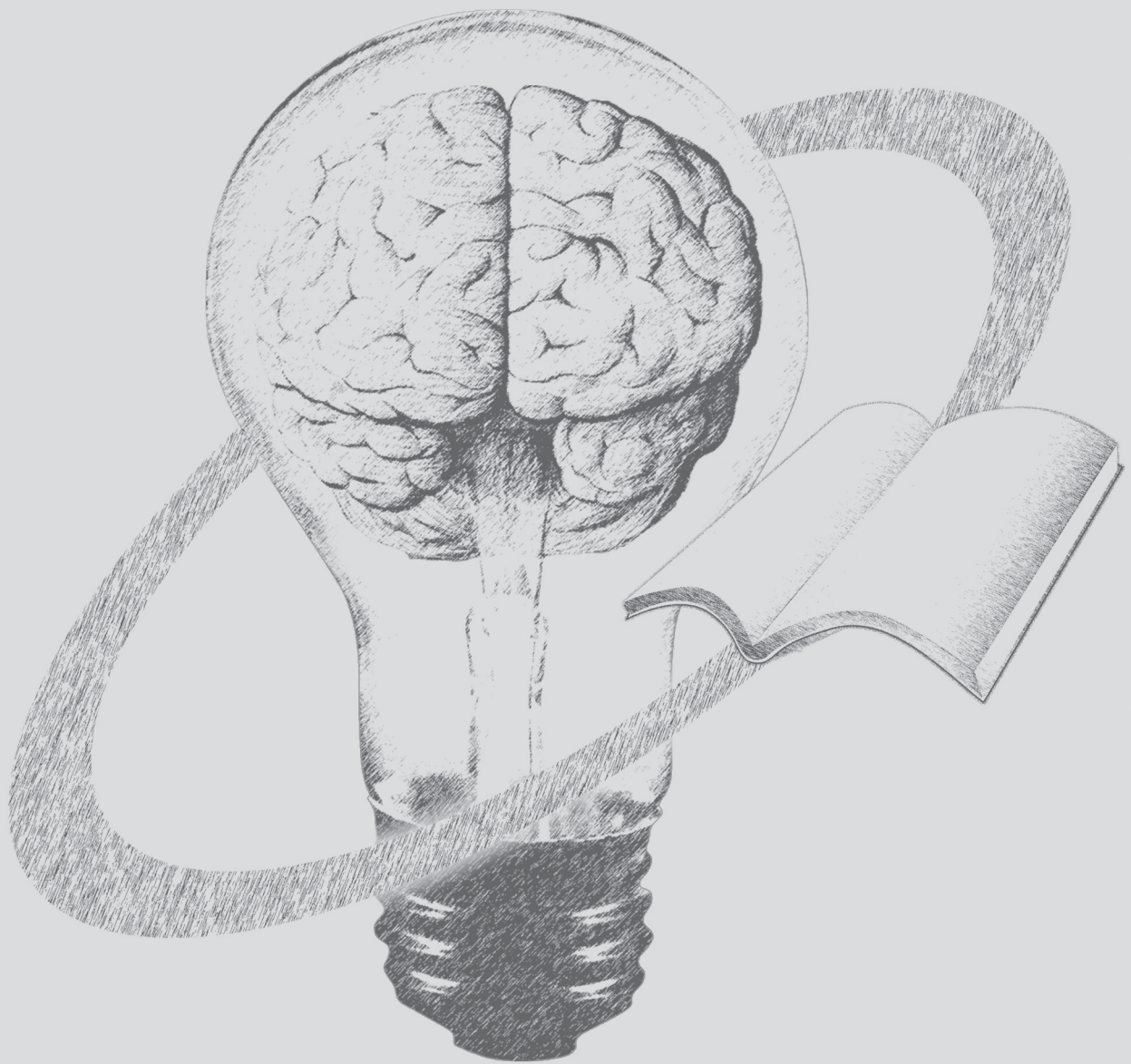
Клапан інтими може поширюватися в периферійні артерії, спричиняючи статичне «стенозоподібне» блокування. Мальперфузія зазвичай поєднує динамічні та статичні обструкції, що вимагає хірургічного та гібридного втручання для пацієнтів, які мають таке ураження.

Мезентеріальна мальперфузія, що є загрозливим для життя ускладненням з рівнем смертності від 65 % до 95 %, вимагає різних підходів до лікування. Деякі центри віддають перевагу ранній прямій реперфузії до аортальної хірургії, тоді як інші надають перевагу традиційному централізованому втручанню на аорті. Реєстр IRAD підкреслює перевагу хірургічного та гібридного підходів, порівняно з тільки медикаментозним чи тільки ендovasкулярним лікуванням. Центральна пластика аорти ефективно відновлює перфузію, показуючи обнадійливі результати при нирковій мальперфузії, мальперфузії кінцівок, нескладній мезентеріальній мальперфузії або їх комбінаціях.

Церебральна мальперфузія, що має такий же серйозний прогноз, викликає дискусії щодо лікування, яке вимагає мультидисциплінарного підходу. Докази підтверджують ефективність хірургічного втручання, що знижує рівень смертності до 25–27 %, порівняно з 76 % при тільки медикаментозному лікуванні. Уважний моніторинг та швидке втручання є необхідними для досягнення оптимальних результатів та зменшення ризику постійних неврологічних ушкоджень.

Таблиця рекомендацій 48. Рекомендації щодо лікування мальперфузії при гострому розшаруванні аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам з гострим ТААД і ознаками мальперфузії (церебральної, мезентеріальної, нижніх кінцівок або ренальної) рекомендована негайна хірургічна операція	I	B
Пацієнтам з гострим ТААД із ознаками церебральної мальперфузії або негеморагічного інсульту з метою покращення неврологічного прогнозу та зниження смертності рекомендовано проведення невідкладної хірургічної операції	IIa	B
Пацієнтам з гострим ТААД із ознаками клінічно значимого синдрому мезентеріальної мальперфузії слід розглянути невідкладне проведення інвазивної ангіографії для оцінки можливості проведення черешкірної корекції мальперфузії перед або зразу після хірургічного втручання на аорті в спеціалізованих аортальних центрах	IIa	C



Лекції, огляди

УДК 159.9

М. М. ОРОС¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна²КНП «Лівобережний центр первинної медико-санітарної допомоги № 1», Запоріжжя, Україна/

Роль ГАМК у патогенезі тривожно-депресивних розладів, чи має вплив алкоголь на ці механізми та чи існує альтернатива класичному лікуванню?

Резюме

Тривожні та депресивні розлади є одними з найпоширеніших порушень психічного здоров'я у світі, які суттєво впливають на якість життя та загальне самопочуття. Нейромедіатор гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) відіграє важливу роль у регуляції нервової збудливості та підтриманні емоційної рівноваги, що робить його ключовим у розумінні патофізіології цих станів. Крім того, доведено, що алкоголь, який є широко вживаним серед пацієнтів з даними розладами, може взаємодіяти з ГАМК-ергічними системами, ускладнюючи причинно-наслідкові зв'язки між порушенням регуляції ГАМК, тривогою та депресією. У цій статті описується роль ГАМК у виникненні та лікуванні тривожно-депресивних розладів, а також на основі останніх досліджень та клінічних спостережень розглядається, як алкоголь впливає на ці механізми.

Ключові слова: гамма-аміномасляна кислота, тривожно-депресивний розлад, депресія, тривога, алкоголь, **Гаммавітал**

Фізіологія ГАМК-ергічної системи

Гамма-аміномасляна кислота (γ -аміномасляна кислота, або ГАМК) є основним гальмівним нейромедіатором у центральній нервовій системі (ЦНС). Її функція полягає в тому, щоб регулювати мозкову діяльність шляхом пригнічення нервової передачі, допомагаючи зменшити або взагалі гальмувати активність нейронів [2, 9].

ГАМК синтезується шляхом декарбоксилювання глутамату, який є головним збуджувальним нейромедіатором мозку. Утворення молекули гальмівного ГАМК з надлишку глутамату – яскравий приклад біологічного ендогенного захисту, що допомагає підтримувати загальну рівновагу, необхідну для нормального функціонування мозку [6, 9].

ГАМК діє на різні типи рецепторів:

- рецептори ГАМК_A – іонні канали з лігандними воротами, які опосередковують швидку гальмівну нейротрансмісію, значно поширені в нервовій системі. Зв'язування ГАМК із відповідними рецепторами на нейроні призводить до відкриття хлорних іонних каналів, що дозволяє іонам хлориду проникати всередину нервової клітини за градієнтом концентрації. Цей приплив негативних іонів спричиняє гіперполяризацію – робить нейрон більш негативно зарядженим, що зменшує ймовірність запуску потенціалу дії у відповідь на зовнішні чи внутрішні подразники;
- рецептори ГАМК_B – метаботропні та найчастіше позасинаптичні. Вони активують системи вторинних внутрішньоклітинних месенджерів, мають більш модулювальний і повільний вплив на нейрон. Знаходяться в нюховій цибуліні, неокортексі, гіпокампі, таламусі та мозочку;
- рецептори ГАМК_C – розташовані в основному в сітківці, також поширені в спинному мозку, таламусі, гіпофізі та кишечнику [2, 6, 9].

ГАМК_A і ГАМК_C рецептори – це олігомерні трансмембранні глікопротеїни, що складаються з 5 субодиниць, розташованих навколо центрального хлоридного каналу. Рецептор ГАМК_B представле-

ний двома субодиницями (R1 та R2) трансмембранних білків, які з'єднані з кальцієвим або калієвим каналом за допомогою білків G. При активації ГАМК_B або пригнічуються потенціалозалежні кальцієві струми, або підвищується мембранна калієва провідність; обидва процеси призводять до гіперполяризації нейронів. Основними рецепторами, що опосередковують нервову гальмування в мозку, є рецептори ГАМК_A. Зміни в експресії або функції цих рецепторів у пацієнтів все ж більше пов'язані з етіологією тривоги та депресії. Зокрема, зміни в субодиницях рецептора ГАМК_A відіграють важливу роль у мигдалеподібному тілі та префронтальній корі, де зберігається пам'ять про страх [6, 9].

Аналіз літератури

Взаємодія між численними нейробіологічними системами, включаючи ГАМК-ергічну, є важливою для адаптації до стресу та профілактики розвитку тривожних розладів. Нормальна тривога є природною еволюційною реакцією на стресові подразники; патологічна тривога, однак, є ситуативно виснажливою і негативно впливає на здоров'я. Надмірна тривога, генералізована або така, що характеризується епізодами паніки, може мати тривалий руйнівний вплив на функцію мозку та навіть його структуру. Сильна патологічна тривога може спричинити пошкодження мозку, про що свідчить виявлене в деяких дослідженнях зменшення об'єму гіпокампа на 8 % у ветеранів війни з посттравматичним стресовим розладом [6]. Таким чином, можна зробити висновок, що стійкий патологічний рівень тривожності може спричинити порушення нормального гомеостазу в нейробіологічних системах у довгостроковій перспективі [6, 9].

Публікації останніх років доводять комплексну роль ГАМК у виникненні тривожних та депресивних розладів. Дослідження, опубліковане в журналі *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2023), підкреслює, що ГАМК-ергічна дисфункція, зокрема в мигдаліні та префронтальній

корі, є характерною ознакою цих станів. Мигдалеподібне тіло – ключовий відділ, що бере участь у формуванні страху та інших емоційних реакцій – проявляє послаблене ГАМК-ергічне гальмування у людей з тривожними розладами, що призводить до посилення реакції страху та емоційної дисрегуляції [9]. Аналогічно, у префронтальній корі, яка відповідає за поведінкові функції, а також за емоційну регуляцію, дефіцит ГАМК сприяє погіршенню когнітивного контролю та підвищенню вразливості до стресу [7].

Як доклінічні, так і клінічні дані підтверджують зв'язок депресії з різноманітними дефектами ГАМК-ергічної нейротрансмісії. Доведено, що епігенетичні зміни ГАМК-ергічної системи призводять до пригнічення гіпокампального нейрогенезу та спричиняють поведінку, подібну до депресії, у мишей, які перенесли пренатальний стрес [7]. Порушення нейротрансмісії ГАМК також пов'язане з тривогою та безсонням – двома поширеними супутніми станами в осіб із депресією. Зв'язок між тривогою та нестачею ГАМК-ергічної медіації сигналів підтверджується доклінічними моделями тривожної поведінки, пов'язаної з хронічним пригніченням синтезу ГАМК [4, 7].

Проведення посмертних досліджень дало змогу встановити мінливу експресію мРНК різних субодиниць рецептора ГАМК_A у жертв суїциду з депресивними розладами та у пацієнтів із великим депресивним розладом. Грунтовний аналіз експресії людських генів кіркових і підкіркових ділянок мозку самогубців із депресивними розладами виявив, що рівні експресії генів, залучених до ГАМК-ергічної передачі, зазнали найяскравіше виражених змін. Нокаут-дослідження на мишах показали, що видалення γ -субодиниці рецептора ГАМК_A призвело до поведінкових і когнітивних дисфункцій, тоді як видалення субодиниці $\alpha 2$ спричинило депресивну або тривожну поведінку. Миші зі зниженою експресією δ -субодиниці рецептора ГАМК_A демонстрували поведінку, подібну до тривоги, та нехтування матері після пологів [4].

Також важливою є роль транспортера γ -аміномасляної кислоти підтипу 1 (GAT1) у регуляції тривожних та депресивних розладів. GAT1 відповідає за зворотне захоплення ГАМК із синаптичної щілини назад у пресинаптичні нейрони, тим самим контролюючи тривалість та інтенсивність ГАМК-ергічного ефекту. Дослідники виявили, що миші з вимкненням гена GAT1 демонстрували знижений рівень тривожної та депресивноподібної поведінки, порівняно з диким типом мишей. Таким чином, підвищена активність ГАМК-ергічної системи, що зумовлена відсутністю GAT1, може мати анксиолітичний та антидепресивний ефект. Крім того, у цих мишей спостерігався нижчий базовий рівень кортикостерону, що вказує на можливий зв'язок між ГАМК-ергічною системою та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю у регуляції емоційних станів [4, 7].

Вчені Верметтен і Бремнер зовсім недавно переглянули доклінічну літературу про нейробиологічні ефекти стресу та участь гормонів у цих процесах на тваринних моделях [6]. Для розуміння механізму розвитку стрес-реакції потрібно пам'ятати, що найважливішими ефекторами стресу є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь та вегетативна нервова система.

Одним із ключових нейробиологічних компонентів стрес-реалізуючої системи є кортикотропін-рилізінг гормон – нейропептид, що міститься в гіпоталамусі та інших ділянках мозку. Під час гострого стресу кортикотропін-рилізінг гормон швидко вивільняється з паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та шляхом аксонального

транспорту потрапляє до передньої частки гіпофіза. Внаслідок цього аденогіпофіз починає інтенсивно утворювати адренокортикотропний гормон, який потрапляє до кровотоку та стимулює синтез і вивільнення кортизолу наднирковими залозами. Натомість, супраоптичне ядро гіпоталамуса синтезує нейропептид аргінін-вазопресин (також відомий як антидіуретичний гормон), він вивільняється з нейронів прямо у кровотік через задню частку гіпофіза та впливає на функцію ГГН подібно до кортикотропін-рилізінг-гормону; ці 2 нейропептиди потенціюють дію один одного, особливо під час хронічного стресу. Після активації стресом активність ГГН-вісі може бути пригнічена кортизолом за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку. Поза гіпоталамусом нейрони, що містять кортикотропін-рилізінг гормон, існують у декількох ділянках мозку (мигдалеподібне тіло, locus coeruleus, гіпокамп, префронтальна кора, передня поясна звивина), вони беруть участь у вираженні страху, медіації умовного страху та стрес-реактивності. Патологічний стрес, депресія та/або тривога підтримують надмірну активність осі ГГН, яка не може бути достатньо модульована системами страху/стресу [4, 6].

Вплив алкоголю на ГАМК-ергічну систему та розвиток тривожно-депресивних розладів

Алкоголь впливає на багато хімічних речовин у мозку, включаючи ГАМК, серотонін і дофамін. Одноразове вживання етанолу посилює ефекти ГАМК шляхом зв'язування з іонотропними ГАМК-рецепторами; це призводить до збільшення притоку іонів хлору до нейронів та їхньої гіперполяризації, що спричиняє тимчасове послаблення тривоги [2, 8]. З початком регулярної алкоголізації концентрація ГАМК, серотоніну та дофаміну ненадовго підвищується після потрапляння етанолу в організм, але за деякий час метаболізм повертає її до звичних значень [5].

З підвищенням частоти вживання алкогольних напоїв сильніше проявляється адаптація мозку до даного впливу – у вигляді зниження рецепторної чутливості до ГАМК. Учені припускають, що етанол індукуює пластичність рецепторів ГАМК_A; толерантність пов'язана із загальною зменшеною активацією рецептора та диференційно зміненою експресією субодиниць. Ці механізми адаптації знижують чутливість до алкоголю, тому виникає потреба у вищій його дозі для досягнення бажаних ефектів. Згодом толерантність до алкоголю зростає, створюючи передумови до формування залежності [2, 5].

Під час регулярних епізодів запою мозок компенсує гострий депресивний ефект алкоголю, щоб відновити гомеостаз. Компенсаційні механізми включають зниження гальмівної сигналізації, опосередкованої ГАМК_A, і посилену збудливу глутаматергічну функцію. Гіперзбудливість, що виникає, стає очевидною після припинення тривалого зловживання алкоголем і відображається в симптомах відміни, включаючи безсоння, дратівливість, тривогу, вегетативну гіперактивність і навіть судоми [2, 5, 8]. Крім того, індуковане алкоголем нейрозапалення та оксидативний стрес ще більше порушують ГАМК-ергічну нейротрансмісію, поглиблюючи виразність тривожно-депресивних розладів [10].

Алкоголь також здатний сприяти тривожності та депресивності через непрямі причини. Особа може відчувати тривогу, сором або

симптоми депресії через відсутність спогадів або внутрішню критику своїх дій у стані алкогольного сп'яніння [10].

Дослідження психологічних змін унаслідок вживання алкоголю на піддослідних тваринах показали, що у молодих щурів запій пов'язаний із поведінкою, подібною до тривоги, і викликає алкогольну залежність у дорослому віці. В подальшому і спричинене абстиненцією занепокоєння, і хронічний психосоціальний стрес призводять до збільшення добровільного вживання етанолу щурами. Це переконливо свідчить про те, що і систематичне вживання алкоголю, викликане хронічним стресом, і будь-який тип екзогенної тривоги є факторами ризику розвитку алкогольної залежності. Припинення або зменшення алкоголізації, в свою чергу, посилює стрес або занепокоєння, а вторинні психологічні зміни ускладнюють боротьбу з алкогольною аддикцією [7, 8].

Патофізіологія алкогольної абстиненції є складною, оскільки тривале алкогольне сп'яніння згубно впливає на різні нейрорегуляторні системи. Після відмови від етанолу зниження регуляції гальмівних ГАМК_A-рецепторів сприяє виникненню багатьох симптомів так званого алкогольного синдрому. Тривале сп'яніння також пригнічує активність найголовнішої збуджувальної нейромедіаторної системи в ЦНС – глутаматергічної, шляхом блокади іонотропних глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Відмова від алкоголю скасовує інгібування рецептора NMDA, викликаючи більшість типових проявів алкогольного синдрому. Під час відміни етанолу активуються й інші патологічні механізми: так, дисфункція дофамінергічної передачі може бути причиною галюцинацій. Ознаки та симптоми алкогольної абстиненції виникають переважно на рівні центральної нервової системи, включаючи порушення сну, тривогу та негативні емоційні стани, наприклад, дисфору або агресію [1, 7, 8].

Проте, навіть у осіб, що вживали алкоголь протягом тривалого періоду, стійке утримання дозволяє мозку почати відновлювати функцію ГАМК і, відповідно, нервово-психічну рівновагу. Вироблення та циркуляція ГАМК можуть повертатися до початкових рівнів протягом тижнів або місяців тверезого стану, ГАМК-рецептори та їхні канали також певною мірою відновлюються, але зміни в складі субодиниць можуть залишатися необоротними, особливо у людей з великим стажем алкоголізації. Якщо вживання алкоголю спричинило загибель нейронів через ексайтотоксичність і дефіцит харчування, то втрата об'єму мозку може тривати навіть після тижнів утримання [1, 2, 10].

Модулятори ГАМК-рецепторів. Бензодіазепіни та їх альтернативи

Широко визнано, що пацієнти з тривожними розладами (наприклад, панічним розладом, ПТСР і генералізованим тривожним розладом) мають знижений рівень зв'язування бензодіазепінів у різних ділянках мозку, порівняно з контрольною групою. Виявлено, що у пацієнтів з панічним розладом рівень ГАМК у мозку нижчий, ніж у здорових людей. Однак результати досліджень з вимірювання концентрації ГАМК у плазмі та спинномозковій рідині у пацієнтів з тривожними розладами є суперечливими [3, 6].

Клінічні дослідження показують, що бензодіазепіни ефективні для полегшення симптомів і зниження ризику судом. Однак через високий ризик виникнення звикання та недостатню безпеку в поєд-

нанні з алкоголем, бензодіазепіни зазвичай не рекомендуються для лікування алкогольної абстиненції. Бензодіазепіни не варто призначати більше ніж на 2 тижні поспіль або більше ніж на 3 ночі на тиждень через загрозу толерантності та інші небажані явища. Двома поширеними побічними ефектами є те, що бензодіазепіни можуть справді викликати/посилювати тривогу у пацієнтів і що вони є потенційно небезпечними депресантами ЦНС у поєднанні з алкоголем [3, 4, 6].

Альтернативними препаратами, що впливають на ГАМК-систему, є габапентин – збільшує вивільнення ГАМК, демонструє ефективність при генералізованому тривожному розладі та соціальній фобії; тіагабін – інгібує зворотне захоплення ГАМК, що підвищує її рівень у синаптичній щілині. Інші ГАМК-ергічні препарати потенційно перспективні для лікування алкогольного синдрому та алкогольної абстиненції. Клометазол, габапентин і γ-гідроксибутират виявляють таку ж ефективність, як і бензодіазепіни, у пригніченні симптомів алкогольного синдрому. Сучасні дані також свідчать про те, що габапентин і вальпроєва кислота можуть бути корисними для боротьби з алкогольною абстиненцією в осіб із алкогольною залежністю із супутньою психічною патологією [3, 5].

Важливими для розуміння ролі ГАМК у тривожних розладах є дослідження, що вивчають гострий вплив внутрішньовенно введеного діазепаму на рівень ГАМК у плазмі крові. Одне з таких описує R. Bruce Lydiard у своїх роботах. У даному експерименті брали участь 18 пацієнтів із панічним розладом, які не приймали бензодіазепіни, 13 пацієнтів із генералізованим тривожним розладом і 20 здорових осіб. Усім учасникам давали логарифмічно зростаючі дози діазепаму або плацебо в певні дні, рівень ГАМК у плазмі крові вимірювали до прийому, а також через 3 хвилини після прийому найвищої дози діазепаму або плацебо. В об'єднаній групі спостерігалось значне загальне зниження рівня ГАМК у плазмі крові, яке було значно суттєвішим після прийому діазепаму, порівняно з результатами після вживання плацебо, але не було виявлено жодних групових відмінностей у реакції. Коли автори оцінювали окремо групу з 18 пацієнтів з панічним розладом, які отримували тривалу терапію алпразоломом, вони використовували ту ж саму процедуру інфузії діазепаму, що викликало зниження рівня ГАМК у плазмі крові, подібне до того, що спостерігалось у нелікованих пацієнтів з панічним розладом.

Деякі вчені вимірювали концентрацію ГАМК у плазмі крові до і після нападів панічних атак, викликаних введенням лактату, у 9 здорових людей. Було виявлено, що рівень ГАМК у плазмі значно знижувався під час ін'єкції лактату натрію, проте не під час введення декстрози; на даному етапі немає чіткого пояснення цього феномена, але це аргументує ефективність інтенсивного фізичного навантаження для лікування гострої тривоги. Лактат, який утворюється після вираженого фізичного навантаження, має такий же вплив на рівень ГАМК, як бензодіазепіни і габапентин [3, 6].

У пацієнтів з тривогою, які отримували алпразолом або іміпрамін та не мали чіткої відповіді на ці препарати, відповідно не спостерігалось і зниження концентрації ГАМК у спинномозковій рідині. Крім того, встановлено негативну кореляцію між вихідним рівнем гамма-аміномасляної кислоти спинномозкової рідини та показниками психопатології після лікування (показники тривожності, депресії та частоти панічних атак) [6].

Власний досвід

У своїй практиці, в нетяжких випадках, в якості альтернативи класичним антидепресантам та анксиолітикам використовували комплексний препарат **Гаммавітал**, що містить **ГАМК** – 300 мг/капс., **магнію дигліцинат** – 300 мг/капс., **вітамін B6** – 10 мг/капс., **екстракт шафрану** – 40 мг/капс., та **5-гідрокситриптофан** – 50 мг/капс. «Родзинкою» **Гаммавіталу** є одночасна наявність у його складі компонентів з прямою антидепресивною і тимостабілізуючою дією (**шафран**, **5-HTP**), анксиолітичним впливом (**ГАМК**, **гліцин**), та речовин, що мають адаптогенні ефекти по відношенню до ЦНС (**магній у формі дигліцинату**, **вітамін B6**).

Розглянемо коротко фармакодинамічні властивості компонентів **Гаммавіталу** з позицій терапії тривожно-депресивних розладів. **Магнію дигліцинат** у кишечнику розпадається на іонізований **магній Mg²⁺** та **гліцин**. Іони **Mg²⁺** у ЦНС здатні посилювати процеси гальмування шляхом непрямої модулювальної мембранотропної дії. Так, **магній** блокує іонні канали збудливих NMDA-рецепторів та перешкоджає надлишковому току **Ca²⁺** до нервових клітин, тим самим зупиняючи їхнє неконтрольоване збудження та каскад реакцій апоптозу. Тому при тривожних розладах **Mg²⁺** частково заміщує дефіцит **ГАМК**-ергічної медіації та протидіє глутаматергічній гіперзбудливості. **Гліцин** здатен знижувати активне вивільнення з нейронів збуджувальних амінокислот глутамату та аспартату, стимулює продукцію **ГАМК**. **Вітамін B6** (піридоксин) підвищує біодоступність та лікувальні ефекти **магнію** в препараті, бере участь у біосинтезі **ГАМК**.

Активними компонентами **шафрану** є кроцин та сафранал. Кроцин у ЦНС є природним інгібітором зворотного захоплення моноамінів, в т.ч. серотоніну, що є головним ефектором серотонінергічної стрес-лімітуючої системи. Сафранал функціонує як агоніст рецепторів **ГАМК**, чинить седативний та стрес-протекторний вплив, що в цілому робить шафран корисним у лікуванні стрес-індукованої тривоги. **5-гідрокситриптофан** є метаболічним попередником як серотоніну, так і мелатоніну. Поєднання впливу на початкові (біосинтез) і подальший (зворотне захоплення) етапи реалізації фізіологічних ефектів серотоніну є унікальною властивістю **Гаммавіталу**. Завдяки збільшенню синтезу мелатоніну **Гаммавітал** поліпшує засинання та нічний сон, нормалізує циркадні ритми, усуває надмірну симпатичну активність («симпатичний овердрайв») [11].

Нами було проведено спостереження за 33 пацієнтами, які протягом 2 місяців приймали препарат **Гаммавітал** з приводу тривожного синдрому будь-якого генезу. Вік пацієнтів складав від 17 до 78 років, до дослідження було включено 21 жінку (64 %) та 12 чоловіків (36 %), що мали початковий рівень тривоги 12 балів та більше за опитувальником HADS та ніколи раніше не вживали жодних психотропних лікарських засобів. У дебюті лікування середній бал тривожності у групі складав 14,3, що вказувало на клінічну тривогу у пацієнтів. **Гаммавітал** призначали по 1 капсулі двічі на добу в режимі монотерапії, причиною вибору саме **Гаммавіталу** було насторожене ставлення пацієнтів до конвенційних хімічних антидепресантів та свідомий підхід лікаря до відмови від бензодіазепінів у зв'язку з ризиком медикаментозної залежності. Після 60 днів терапії середній бал у групі за показником тривоги за HADS достовірно знизився та склав 9,3 ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний результат лікування у вигляді

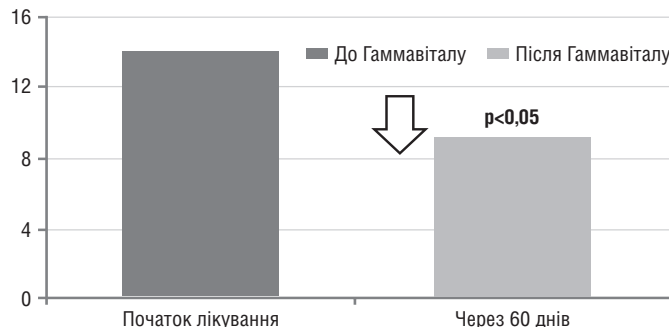


Рис. 1. Динаміка середнього рівня тривожності за шкалою HADS на тлі терапії **Гаммавіталом**

зменшення тривоги до субклінічного рівня (рис. 1). Жоден з пацієнтів не повідомив про небажані побічні ефекти препарату.

Наше спостереження ще раз підтверджує, що використання **ГАМК**-вмісних препаратів, зокрема **Гаммавіталу**, є ефективним засобом фармакотерапії тривожного синдрому та дає можливість уникнути цілого ряду побічних симптомів та залежності, які виникають при тривалому лікуванні бензодіазепінами. Особливу увагу звернули на себе 9 пацієнтів (з них 5 жінок та 4 чоловіки), які мали тривожний синдром і для його зменшення використовували алкоголь: в кінці двох місяців терапії **Гаммавіталом** у них практично зникла потреба вживати спиртні напої з анксиолітичною метою. Всі ці 9 пацієнтів знаходилися у супроводі родичів, які підтвердили їхню відмову від алкоголю. При цьому небезпечної взаємодії між етанолом та **Гаммавіталом** не виявлено.

Взаємозв'язок між **ГАМК**, тривожно-депресивними розладами та алкоголем має важливе клінічне значення. Хоча **ГАМК**-ергічна дисфункція є ключовим фактором у виникненні цих нозологій, вживання етанолу як механізм пристосування може закріпити «вадове коло» загострення симптомів та алкогольної залежності. Наприклад, пацієнти з тривожними або депресивними розладами схильні використовувати спиртні напої через їхній негайний анксиолітичний ефект, а потім відчувати подальше погіршення симптоматики, оскільки розвивається толерантність і порушується регуляція **ГАМК**-ергічних систем [2, 6].

З нейробіологічного погляду, хронічне вживання алкоголю призводить до стану **ГАМК**-ергічної гіпофункції, що характеризується зниженням чутливості рецепторів і порушенням гальмівної нейротрансмісії. З урахуванням спорідненості біосинтезу **ГАМК** та глутамату, ця гіпофункція супроводжується компенсаторним підвищенням глутаматергічної активності, що ще більше дестабілізує нейронні ланцюги, відповідальні за емоційну регуляцію [4, 5]. Цей дисбаланс особливо помітний у мигдалині та префронтальній корі, тому дефіцит **ГАМК** і глутаматергічна гіперактивність сприяють персистенції тривожних і депресивних симптомів [7, 9].

Стратегії лікування тривожно-депресивних розладів повинні враховувати як базову **ГАМК**-ергічну дисфункцію, так і фактор алкоголізації. Фармакологічні засоби, такі як селективні регулятори **ГАМК_A**-рецепторів (наприклад, бензодіазепіни) та агоністи **ГАМК_B**-рецепторів (наприклад, баклофен), є перспективними, але потребують ретельного спостереження за пацієнтом, щоб уникнути розвитку залежності та побічних ефектів [7, 9]. Нефармакологічні втручання, включаючи когнітивно-поведінкову терапію та практики,

засновані на самоконтролі, можуть допомогти впоратися з симптомами, не піддаючись залежності від алкоголю [3]. Крім того, ініціативи громадського здоров'я, спрямовані на зменшення зловживання етанолом та підвищення обізнаності про його вплив на психічне здоров'я, мають важливе значення для того, щоб розірвати замкнуте коло тривоги, депресії та алкогольної залежності [1, 10].

Висновок

ГАМК (γ -аміномасляна кислота) є основним гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи, який відіграє ключову роль у підтриманні балансу між збудливими та гальмівними процесами в мозку. Порушення ГАМК-ергічної функції асоціюються з розвитком тривожних та депресивних розладів. Зокрема, зниження рівня ГАМК може призводити до дисбалансу нейромедіаторних систем, що сприяє виникненню та персистенції симптомів тривоги та депресії.

Алкоголь, як депресант ЦНС, тимчасово підсилює активність ГАМК-ергічної системи, що може викликати відчуття розслаблення та редукцію тривожності. Однак при регулярному використанні спиртних напоїв відбувається адаптація нейронів до перманентно підвищеного гальмівного впливу, що призводить до зниження чутливості ГАМК-рецепторів. Крім того, хронічне зловживання алкоголем може призвести до структурних змін у мозку, зокрема в лімбічній системі, яка відповідає за емоційне реагування. Ці зміни можуть погіршувати когнітивні функції, такі як пам'ять, увага та здатність приймати рішення, що додатково ускладнює перебіг тривожно-депресивних розладів (ТДР).

Лікування ТДР у пацієнтів, що зловживають алкоголем, вимагає комплексного підходу. Фармакологічна терапія включає застосування антидепресантів та анксиолітиків, однак слід враховувати можливі взаємодії цих препаратів з етанолом, які можуть посилювати побічні ефекти, знижувати ефективність лікування та комплаєнтність. Нефармакологічні втручання, такі як когнітивно-поведінкова терапія, психоосвіта та підтримка з боку сім'ї та спільноти, є невід'ємною частиною терапевтичного успіху.

У нетяжких випадках, особливо на тлі регулярної алкоголізації, для лікування ТДР доцільно використовувати альтернативні комплексні препарати, що модулюють активність ГАМК- та глутаматергічної систем. Зокрема, **Гаммавітал**, що продемонстрував високий профіль фармакологічної безпеки та хорошу ефективність не тільки при тривожно-депресивних станах, а й при стрес-індукованій психопато-

логії, порушеннях поведінки (в т.ч. харчової), вегетативній дисфункції, проблемах засинання та нічного сну. **Гаммавітал** можна використувати як у режимі монотерапії, так і в поєднанні з класичними анксиолітиками та/або антидепресантами з метою зменшення їхніх несприятливих побічних ефектів, уникнення високих доз та синдрому відміни (тобто з метою «прикриття»). Фармакопрофілактика тривожно-депресивних розладів **Гаммавіталом** вбачається корисною при наявності відповідних епізодів у анамнезі, порушеннях циркадного ритму (в т.ч. при зміні часового поясу), тривалих та/або інтенсивних психоемоційних навантаженнях, перед передбачуваною психотравмуючою подією.

Розуміння складних взаємодій між ГАМК, тривожними та депресивними розладами, та впливом етанолу, дозволяє фахівцям розробляти більш ефективні стратегії лікування. Це сприяє досягненню стійкого психічного здоров'я та покращенню якості життя пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Alcohol and anxiety: Understanding the connection / Materials from website «Drinkaware», 2023.
- Okey B. What are the effects of alcohol on GABA? / Materials from the «Ardur Recovery Center» website, 2023.
- Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential / H. Möhler // Neuropharmacology. – 2012. – No. 62 (1). – P. 42–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040
- Cutler A. J. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder / A. J. Cutler, G.W. Mattingly, V. Maletic // Transl Psychiatry. – 2023. – No. 13. – P. 228. DOI: 10.1038/s41398-023-02514-2
- Liang J. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABAA receptors / J. Liang, R. Olsen // Acta Pharmacol Sin. – 2014. – No. 35. – P. 981–993. DOI: 10.1038/aps.2014.50
- Ludiard R. B. The role of GABA in anxiety disorders / R. Ludiard // Clin Psychiatry. – 2003. – No. 64 (3). – P. 21–25.
- Reduced Anxiety and Depression-Like Behaviors in Mice Lacking GABA Transporter Subtype 1 / G. X. Liu, G. Q. Cai, Y. Q. Cai [et al.] // Neuropsychopharmacol. – 2007. – No. 32. – P. 1531–1539. DOI: 10.1038/sj.npp.1301281
- Mosel S. Alcohol and Anxiety: Does Alcohol Cause Anxiety and Panic Attacks? Materials from «American Addiction Centers», 2023.
- Involvement of the GABAergic system in PTSD and its therapeutic significance / J. Huang, F. Xu, L. Yang [et al.] // Front. Mol. Neurosci. – 2023. – No. 16. – P. 1052288. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1052288
- Does Alcohol Effect Anxiety and Depression? / Materials from websites «Promises Behavioral Health», 2021.
- Бурчинський С. Г. Хронічний стрес та легкі депресивні розлади в практиці сімейного лікаря: нові можливості комбінованих фармакологічних засобів / С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко // Ліки України. – 2024. – № 8 (284). – С. 5–9.

Summary

The role of GABA in the pathogenesis of anxiety-depressive disorders, does alcohol affect these mechanisms and is there an alternative to classical treatment?

M. M. Oros¹, M. A. Kalinichenko²

¹Uzhgorod National University of Health Sciences, Uzhgorod, Ukraine

²Left-Bank Primary Health Care Center No. 1, Zaporizhzhia, Ukraine

Anxiety and depressive disorders are among the most common mental health disorders in the world, significantly affecting quality of life and general well-being. The neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) plays an important role in regulating neural excitability and maintaining emotional balance, making it key to understanding the pathophysiology of these conditions. In addition, alcohol, which is widely consumed by patients with these disorders, has been shown to interact with GABAergic systems, complicating the causal relationship between GABA dysregulation, anxiety, and depression. This article describes the role of GABA in the development and treatment of anxiety and depressive disorders, and reviews how alcohol affects these mechanisms based on recent research and clinical observations.

Key words: gamma-aminobutyric acid, anxiety-depressive disorder, depression, anxiety, alcohol, **Gammavital**

Стаття надійшла в редакцію: 05.05.2025

Стаття пройшла рецензування: 12.05.2025

Стаття прийнята до друку: 19.05.2025

Received: 05.05.2025

Reviewed: 12.05.2025

Published: 19.05.2025

УДК 616.127-005.8-056.7:575.191

Л. Є. ЛОБАЧ

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

Роль спадковості у патогенезі інфаркту міокарда

Резюме

У статті розглядаються питання аналізу спадковості у патогенезі інфаркту міокарда (ІМ). Базуючись на основі результатів досліджень показано існування ризику розвитку ІМ за наявності сімейного анамнезу ІМ. У 2002 році фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я сімейний анамнез було виділено як незалежний предиктор ризику ІМ, при цьому предиктивна роль цього фактора не залежала від статі, віку, етнічних, географічних, соціально-економічних та традиційних факторів ризику. Виходячи з отриманих даних, у подальшому були ініційовані дослідження, спрямовані на більш детальний аналіз спадковості у патогенезі ІМ. Таким чином, обтяжений сімейний анамнез є одним із основних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, аналіз спадковості, сімейний анамнез інфаркту міокарда, незалежний предиктор ризику інфаркту міокарда

Протягом тривалого часу серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смертності в розвинених країнах. За прогнозами, така лідируюча позиція буде зберігатися наступні десятиріччя [1, 2]. В структурі смертності від ССЗ перше місце займає інфаркт міокарда (ІМ). У 2002 році фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було виділено 9 основних факторів, відповідальних за 90 % ризику ІМ: дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД), куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальне ожиріння, психосоціальні фактори (стрес, депресія), гіподинамія, зловживання алкоголем, недостатнє вживання овочів та фруктів. У цьому самому дослідженні сімейний анамнез було виділено як незалежний предиктор ризику ІМ. При цьому його предиктивна роль не залежала від статі, віку, етнічних, географічних, соціально-економічних та традиційних факторів ризику [3]. Виходячи з цього, в подальшому були ініційовані дослідження, спрямовані на більш детальний аналіз спадковості у патогенезі ІМ [4].

Авторами дослідження вперше була зроблена спроба визначення генетичної складової кожного із батьків. Результати дослідження підсумовано в таблиці 1.

Вочевидь, обтяжений сімейний анамнез – один з основних факторів ризику ССЗ. Європейські рекомендації вже свідчать про необхідність урахування цієї інформації при визначенні обсягу заходів із профілактики ІМ [5, 6].

Сімейна поширеність атеросклерозу або великих факторів ризику (АГ, ЦД, гіперліпідемія) повинна бути врахована у родичів першої лінії для всіх пацієнтів чоловічої статі до 55 років та жіночої – до 65 років [7]. Однак, ця рекомендація виконується не повною мірою. При розрахунку ризику за шкалою SCORE сімейний анамнез враховується дуже приблизно, в більшості випадків його роль залишається недооціненою. Сімейний анамнез складається з варіативної комбінації спадковості та оточуючого середовища. Існують беззаперечні докази генетичного наслідування багатьох факторів кардіоваскулярного ризику.

Таблиця 1. Ризик розвитку інфаркту міокарда за наявності сімейного анамнезу інфаркту міокарда в дослідженні INTERHEART

Наявність інфаркту міокарда в анамнезі	Відносний ризик (ВР)	Довірчий інтервал (ДІ) 95
В одного з батьків у віці старше 50 років	1,67	1,55–1,81
В одного з батьків у віці молодше 50 років	2,36	1,89–2,95
В обох батьків у віці старше 50 років	2,90	2,3–3,66
В обох батьків: у одного у віці молодше 50 років, у іншого – у віці старше 50 років	3,26	1,72–6,18
В обох батьків у віці молодше 50 років	6,56	1,39–30,95

Велика кількість поліморфізмів має статистично значущий вплив на кардіоваскулярний ризик на популяційному рівні. Проте через полігенну та багатфакторну детермінацію більшості кардіоваскулярних факторів внесок окремого поліморфізму, скоріш за все, помірний. Генетичне дослідження може виявити варіанти, пов'язані з підвищенням індивідуального кардіоваскулярного ризику, ризику коронарного атеросклерозу або інсульту. Останнім часом доступним є комерційне генетичне тестування для визначення індивідуального ризику, однак клінічна ефективність такого обстеження не була доведена [8].

За певних умов процес генетичного консультування може бути оптимізований, генетичний скринінг – розширений за каскадним принципом, що дозволить ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком та своєчасно лікувати родичів, як у випадку сімейної гіперхолестеринемії [9, 10].

За останні десятиріччя досягнуто суттєвих результатів у галузі дослідження патогенезу, клініки та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Проте ІХС залишається однією з основних причин смертності серед населення. Внаслідок цього важливим питанням є дослідження ролі генетичної детермінанти в етіології, патогенезі, особливостях перебігу та лікування ІХС. Приділяється значна увага визначенню генетичних факторів ризику різних ССЗ.

Генетичне підґрунтя ІМ намагалися підтвердити під час досліджень протягом останніх десятиріч. Як відомо, позитивний сімейний анамнез – фактор високого ризику розвитку ССЗ, що використовується для оцінки ступеня ризику та прогностичної оцінки перебігу захворювання у пацієнта. В сучасних Європейських рекомендаціях акцентується увага на необхідності застосування профілактичних заходів для родичів першої лінії у пацієнтів з ІМ [5]. Однак активний пошук молекулярних механізмів, які б пояснювали спадкову схильність до ІХС, а також такого грізного ускладнення, як ІМ, залишався безрезультатним [11].

Перші спроби були спрямовані на дослідження генетичної основи процесів, що, як відомо, були причиною виникнення та прогресування механізмів ІМ. Однак незважаючи на велику чисельність досліджень та близько 5000 публікацій, було виявлено й доведено невелику кількість генів, які достеменно пов'язані з ризиком розвитку коронарного атеросклерозу, причому головним чином – опосередковано, шляхом підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). Напрямок генетичних досліджень був обмежений невеликою кількістю генетичних варіацій, які в основному впливали на рівень ЛПНГ і, таким чином, були пов'язані з підвищенням ішемічного ризику. Більше того, із статистичної точки зору багато досліджень характеризувалося малою репрезентативністю та були надто гетерогенними для того, щоб забезпечити достовірну інформацію для подальших висновків щодо цього питання. Дані щодо обмеженого успіху генетичного підходу дослідження природи ІМ не були неочікуваними.

З іншого боку, невдалі дослідження певних генів-кандидатів відносно ризику розвитку ІХС служать прикладом того, наскільки обмежено, шляхом впливу на добре відомі механізми, можна впливати на генетичний ризик. Це може бути менш неочікуваним, враховуючи той факт, що інформація щодо позитивного сімейного анамнезу пов'язана з іншими традиційними факторами ризику [12].

Нові стратегії щодо дослідження генетики ІМ розвивались як наслідок дослідження геному людини в цілому, без попередньої гіпотези відносно конкретних генів, пенетрація яких може призвести до підвищення ризику розвитку ІХС. Генетичний аналіз сибсів був одним із основних інструментів першої хвилі таких досліджень. Методологія таких досліджень базувалася на тому, що сиблінги, які схильні мати схожі фенотипи, з вірогідністю 50 % мають відповідні однакові варіанти генів. Однак враховуючи високу смертність від ІМ, значні зусилля треба було прикласти, щоб виявити достатню кількість таких пар сиблінгів. Лише декілька досліджень були успішними у виявленні генів, відповідальних за підвищення ризику розвитку ІМ та ІХС, однак забезпечення успішного картування хромосом для ідентифікації локусів з відповідними мутаціями було ускладненим [13, 14].

Досить рідкісним був аутосомно-домінантний тип наслідування. В сім'ях зі схожим за моделлю Менделя типом наслідування вдалося успішно виявити мутації, які були причиною комплексу кардіоваскулярних захворювань, включаючи такі, як АГ та кардіоміопатії [15, 16]. Однак порівняльний аналіз сімей з ІХС виявився більш складним [17, 18].

Такі невдалі результати могли бути пов'язані з високою частотою поширення цього захворювання в популяції та великою кількістю фенотипічних копій, коли розвиток захворювання може бути пов'язаний з кількома варіантами генетичного дефекту, навіть у межах однієї сім'ї. В результаті успішного проведення кількох таких порівняльних

аналізів було виявлено, що захворювання на ІХС спостерігалось або на фоні випадкових мутацій у межах окремих сімей, або на фоні мутацій, що не підтвердили відповідної кореляції в інших дослідженнях [19]. Науковий прорив у генетичних дослідженнях комплексу характерних рис відбувся при дослідженні послідовності з 3 білйонів базових пар нуклеотидів людського геному, з подальшим створенням реєстру поліморфізму окремих нуклеотидів на основі консорціуму цих базових нуклеотидів. Такі послідовні підходи дозволили виділити певну кількість варіацій нуклеотидів з усього загалу варіацій нуклеотидів людського геному. Водночас послідовності нуклеотидів були розшифровані, що дозволило проводити паралельне генотипування сотень із тисяч, а зараз – більше мільйонів варіантів поліморфізму окремих нуклеотидів. Такий революційний підхід дозволив провести дослідження, пов'язані з геномом людини. Дизайн таких досліджень не потребує складного підбору тільки членів сім'ї, навпаки – кращі результати спостерігаються при включенні не пов'язаних родинними зв'язками суб'єктів. Крім того, відкриті дослідження популяції характеризуються кращою статистичною достовірністю та посилюють просторовий аналіз стосовно ідентифікації локусів хромосом, які несуть гени, відповідальні за ІМ. У 2007 році завдяки такому підходу були успішно виявлені декілька варіантів поліморфізму на хромосомі 9p21.3, які були пов'язані з ризиком виникнення ІМ та ІХС [20–22].

Сумарно досягнення останніх досліджень у галузі виявлення локусів, відповідальних за ризик ІМ та ІХС, виглядають таким чином.

1. Локус 9p21.3 на сьогоднішній день має найбільш впливовий ефект щодо розвитку ІМ та ІХС, без відомого генетично залежного синтезу протеїну [23].

2. Тільки 2 з 11 інших регіонів хромосом, що збільшують ймовірність розвитку ІМ та ІХС, мають вплив на традиційні фактори ризику [20–22, 24–27].

3. Деякі локуси хромосом крім ризику ІМ можуть спричиняти інші, на перший погляд не пов'язані з ІМ фенотипічні розлади [26, 27]. На даний час залишається незрозумілим, які механізми пояснюють такі негативні плейотропні хромосомальні взаємозв'язки.

4. Усі виявлені на даний момент алелі ризику зустрічаються відносно часто. Наприклад, в європейській популяції ймовірність наявності одного або двох алелів ризику локусу хромосоми 9p21.3 становить відповідно 50 % та 25 % [23].

5. Кожен алель ризику збільшує ймовірність розвитку ІМ у відносно вузьких межах – 10–30% на кожен алель. Іншими словами, індивідууми, гомозиготні за алелем ризику на регіоні хромосоми 9p21.3, мають ризик на 60 % вищий порівняно з 25 % популяції, яка не має цього алеля [23].

6. З іншого боку, висока частота поширеності алелів ризику пояснює суттєвість впливу генетичних факторів ризику в популяції, які були виявлені останнім часом, навіть якщо індивідуальний ризик – помірний. За даними епідеміологічних досліджень, всі європейці є носіями варіабельної кількості алелів ризику [23].

7. Генетичний ризик, зумовлений нещодавно відкритими генами, не залежить від виявленого позитивного сімейного анамнезу. Таким чином, генетична інформація щодо предикторів ризику відокремлена від усіх традиційних факторів ризику.

В таблиці 2 представлено відомі на даний час поліморфізми та локуси, асоційовані з розвитком ІМ, отримані на європейській та американській популяціях.

Таблиця 2. Поліморфізми та локуси, асоційовані з розвитком інфаркту міокарда, отримані на європейській та американській популяціях

Хромо- сома, локус	Поліморфізм	Відносний ризик алеля в розвитку інфаркту міокарда	Гени	Механізм	Джерело
1p13.3	rs599839	1.13 (1.08–1.19)	PSCR1, CELSR2, SORT1, MYBPHL	ЛПНГ	30, 31
1q41	rs3008621 rs17465637	1.10 (1.04–1.17)	MIA3	Невідомий	30, 31, 32
2q33	rs6725887	1.17 (1.11–1.23)	WDR12, ALSC2R13	Невідомий	33
3q22.3	rs9818870	1.15 (1.11–1.19)	MRAS	Невідомий	33
6p24	rs12526453	1.13 (1.08–1.17)	PHACTR1	Невідомий	32
6q22	rs619203	1.40 (1,16– 1,58)	ROS1	Невідомий	34
6q26–27	rs2048327 rs3127599 rs7767084 rs10755578	1.20 (1.13–1.28)	SLC22A3, LPAL2, LPA	Ліпопротеїн А	35
9p21.3	rs1333049 rs10757278	1.20 (1.16–1.25)	MTAP, CDKN2A, CDKN2B, ANRIL	Невідомий	36, 37, 30, 38
10q11	rs501120	1.11 (1.05–1.18)	SDF1	Невідомий	30, 31
12p13	rs1376251		TAS2R50	Невідомий	34
12q24	rs11065987	1.11 (1.05–1.18)	SH2B3	Невідомий	39
12q24.3	rs2259816	1.08 (1.05–1.11)	HNFB1A, C12orf43	Невідомий	33
19p13	rs4804611	1.58 (1,21– 1,76)	ZNF627	Невідомий	34
21q22	rs9982601	1.19 (1.14–1.27)	SLC5A3, MRPS6, KCNE2	Невідомий	32

Дослідження генетичних аспектів ІМ неможливе без урахування морфологічного підґрунтя захворювання. Так, вплив генетичних предикторів на вираженість коронарного атеросклерозу досліджувався у двох підгрупах пацієнтів – з ранньою ІХС (до 55 років у чоловіків та до 65 років – у жінок), які мали як мінімум одне 50 % звуження коронарної артерії (КА), та з пізньою ІХС, до якої були включені пацієнти старшого віку. Після оцінки ангиограм з урахуванням модифікованих індексів Gensini та Duke було встановлено достовірну асоціацію поліморфізму rs1333049 хромосоми 9p21.3 зі ступенем ураження КА в обох підгрупах. Відносний ризик трисудинного ураження на кожен алель групи ризику був 1,45 (95 % ДІ 1,18–1,79) в підгрупі ранньої ІХС та 1,70 (95% ДІ 1,35–2,14) – в підгрупі пізньої ІХС [24]. Схожі результати було отримано щодо іншого поліморфізму того самого локусу хромосоми 9p21.3 у 3492 хворих з ІХС [25]. Агіографічна тяжкість ураження КА достовірно зростала за наявності кожного з алелів ризику. Відносний ризик значимого (>50 %) ураження однієї судини становив 1,25 (95% ДІ 1,08–1,45), багатосудинного ураження – 1,32 (95 % ДІ 1,13–1,54),

ураження стовбура лівої КА – 1,36 (95 % ДІ 1,10–1,68) на кожен варіант алеля. Поліморфізм rs10757278 також достовірно поєднувався зі ступенем атеросклеротичного ураження КА (за модифікованими індексами Gensini и Sullivan). Серед 308 пацієнтів цього дослідження було проведено повторні коронарограми у віддалений період, що становив 4,5 року. Гомозиготи за алелями ризику мали втричі більші темпи прогресування атеросклерозу КА (ВР 3,42; 95 % ДІ 1,54–7,60), а у носіїв тільки одного алеля ризику темпи прогресування атеросклерозу збільшувалися вдвічі (ВР 2,51; 95 % ДІ 1,26–4,99).

Незважаючи на такий прогрес протягом останнього часу в ідентифікації генів ІМ та ІХС, тільки відносно незначна частина (<10%) всього генетичного ризику (спадковості) захворювання може бути пояснена нещодавно виявленими локусами. Частково пояснення цього стосується обмежень щодо конкретних геномних досліджень у виявленні таких локусів. На сьогодні глобальний консорціум (CARDIOGRAM) проводить аналіз генетичної інформації понад 20 000 хворих на ІХС та 60 000 пацієнтів контролю, що, без сумніву, дозволить виявити додаткові локуси, які вказують навіть на більш поширені варіанти. Інші дослідження аналізують роль інших різновидів геномних варіацій, таких як число копій варіацій. Більше того, проводиться вивчення ролі рідкісних варіантів, які можуть сприяти появі нової інформації, як, наприклад, з дослідження The 1000 genome project (<http://www.1000genomes.org>). Крім того, паралельні дослідження всього геному характеризують велику кількість генів, які підвищують ризик кардіоваскулярних факторів, таких як дисліпідемія, АГ, ЦД, ожиріння. Ці дані мають бути об'єднані для отримання найбільш повної картини щодо загального ризику ІМ та ІХС.

Така велика різнобічна сукупність нових даних спадкових чинників ІХС та інших захворювань відкриває нові можливості наукових досліджень. З клінічної точки зору це є дуже важливим аспектом щодо предикції ризику та превентивної терапії ІХС. З останніх відкриттів генетики ІМ можна зробити висновки, що практично кожен європейець є носієм варіабельної кількості алелів ризику. З практичної точки зору попередження ризику важливою проблемою є об'єднання генетичної інформації для розробки універсальних шкал ризику для клінічного застосування.

Ці шкали взагалі базуються на основі такої предикторної інформації, як вік та стать, і поширюються переважно на запобігання факторам ризику протягом короткого проміжку часу. Очевидно, що чоловік у 70 років має значно вищий ризик, порівняно з жінкою, молодшою більше ніж на 10 років, незважаючи на те, який генетичний ризик несе кожен із них. Клінічна доцільність питання полягає в тому, що різні клінічні фактори братимуть участь в уточненні прогнозу, наприклад, для двох чоловіків середнього ризику в прогностичній оцінці тривалості життя, з подальшими висновками щодо контролю факторів ризику. Тривають епідеміологічні дослідження з передбачуваними стосовно ризику ІХС генами-кандидатами,

продовжується накопичення даних, що в подальшому дозволить адекватно розподілити клінічну цінність цієї інформації. У майбутньому постане питання, як розподілити отримані дані та інтегрувати отриману інформацію множинних варіацій ризику в систему комп'ютерної обробки загального генетичного ризику. Вочевидь, поглиблене дослідження різноманітної інформації щодо спадкових аспектів ІХС та факторів ризику послідовностей відкриває багато нових можливостей для наукових досліджень.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Mathers C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3. – e442.
- Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. e85–151.
- Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
- Chow C.K., Islam S., Bautista L. [et al.] Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study / C. K. Chow, S. Islam, L. Bautista [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 619–627.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Jonsen [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / Joep Perk, Guy De Backer, Helmut Gohlke [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
- Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study) / R.R. Williams, S.C. Hunt, G. Heiss [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 129–135.
- Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests / J. R. Botkin, S. M. Teutsch, C. I. Kaye [et al.] // Genet. Med. – 2010. – Vol. 12. – P. 228–235.
- Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women / N. P. Paynter, D. I. Chasman, G. Pare [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 631–637.
- Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal / R. Huijgen, I. Kindt, S. B. Verhoeven [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – e9220.
- Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction / B. Mayer, J. Erdmann, H. Schunkert // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 96. – P. 1–7.
- Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study / M. B. Andresdottir, G. Sigurdsson, H. Sigvaldason, V. Gudnason // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1655–1663.
- Barrett J. A genome-wide linkage study of 1,9. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors / J. Barrett, T. Bishop, A. Hall // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 30. – P. 210–214.
- Balmforth 33 families affected by premature coronary artery disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study / N. J. Samani, P. Burton, M. Mangino, S. G. Ball // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 1011–1020.
- Vehaskari V. M. Heritable forms of hypertension / V. M. Vehaskari // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1929–1937.
- Paul M., Zumhagen S., Stallmeyer B. [et al.] Genes causing inherited forms of cardiomyopathies. A current compendium / M. Paul, S. Zumhagen, B. Stallmeyer [et al.] // Herz. – 2009. – Vol. 34. – P. 98–109.
- Identification of rare forms of autosomal dominant heritability of myocardial infarction / B. Mayer, M. Fischer, J. Erdmann [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – II–290.
- Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease / L. Wang, C. Fan, S. E. Topol [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 302. – P. 1578–1581.
- Lack of association between the MEF2A gene and myocardial infarction / Lieb W., Mayer B., König I.R. [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 185–191.
- Genome-wide association analysis of coronary artery disease / N. J. Samani, J. Erdmann, A. S. Hall [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 443–453.
- A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease / R. McPherson, A. Pertsemidis, N. Kavaslar [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 1488–1491.
- A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction / A. Helgadottir, G. Thorleifsson, A. Manolescu [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 1491–1493.
- Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease / H. Schunkert, A. Gotz, P. Braund [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1675–1684.
- Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease / S. Dandona, A. F. R. Stewart, L. Chen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 479–486.
- The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease / Patel R.S., Su S., Neeland I.J. [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 3017–3023.

Summary

The role of heredity in the pathogenesis of myocardial infarction

L. Ye. Lobach

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The article deals with the analysis of heredity in pathogenesis of myocardial infarction. Based on the results of studies, it shows that there is a risk for myocardial infarction given myocardial infarction is in family history. In 2002, experts of the World Health Organization marked family history as an independent predictor of risk for myocardial infarction, and the predictive role of this factor did not depend on sex, age, ethnic, geographical, socioeconomic and traditional risk factors. In view of this findings research aimed at a more detailed analysis of heredity in pathogenesis of myocardial infarction was subsequently initiated. Thus, family history is one of the major risk factors for cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular diseases, analysis of heredity, family history of myocardial infarction, independent predictor of risk for myocardial infarction

УДК 616.13.002.2-004.6

С. М. СТАДНІК, В. А. ЛАФАРЕНКО, В. А. ПИЛИПЮК

/Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів, Україна/

Системне запалення як чинник морфогенезу уражень артерій

Резюме

У статті аналізуються сучасні уявлення про роль запалення на початкових етапах ураження артерій. Дослідження останніх років зумовили формування нового уявлення про атеросклероз як хронічний малоінтенсивний запальний процес у судинній стінці. Тобто вважають, що клітини крові та ендотелій виділяють прозапальні цитокіни, каскад різних біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів та інгібіторів запалення. Фінальна стадія цього процесу – атеротромбоз, що є безпосередньою причиною таких судинних катастроф, як інфаркт міокарда та інсульт, також має перебіг з активною участю зазначених факторів. Найбільш вивчена на сьогодні роль С-реактивного білка, значення інших факторів і маркерів запалення ще невідоме. Якщо запалення є одним з ключових факторів атерогенезу і патогенезу ішемічної хвороби серця, то врахування цього фактора абсолютно необхідне як для корекції лікування, так і для перегляду прогнозу захворювання. Корируючий вплив на запалення – необхідний компонент патогенетично обґрунтованого лікування хворих з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: системне запалення, С-реактивний білок, цитокіни

Активна профілактика і лікування серцево-судинних захворювань за останні два десятиліття дозволили дещо зменшити захворюваність і смертність у розвинених країнах. Проте її рівень у деяких державах залишається досить високим. В Україні смертність від серцево-судинних захворювань – одна з найвищих в Європі. Розкриття початкових стимулів і механізмів ураження артерій може наблизити до розробки ефективних методів профілактики і лікування серцево-судинних захворювань та зниження смертності від найбільш небезпечних їх форм. Дослідження останніх років надали нові ідеї та конкретні факти, що дозволяють переглянути традиційні уявлення про механізми початкових змін в артеріях. Атеросклероз, що вважався впродовж десятиліть результатом лише порушення ліпідного обміну та відкладання ліпідів у судинній стінці, починає розглядатися як наслідок запалення в інтимі артерій з початковими ознаками пошкодження різними стимулами. Характерні також імунні реакції з виділенням клітинами ендотелію і периферичної крові цитокінів та біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів і інгібіторів запалення [24].

Відомо, що близько 50 % всіх інфарктів і інсультів у США трапляються у людей з нормальним рівнем ліпідів крові. Значна частка із них не має жодних традиційних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), проте в крові у цієї групи хворих підвищений рівень маркерів запалення і прозапальних інтерлейкінів. Це вказує на необхідність пошуку нових підходів до стратифікації чинників ризику та методів лікування цієї численної групи хворих.

Спеціальні клініко-патоморфологічні дослідження дозволили відкрити нові факти щодо етіології ряду захворювань серцево-судинної системи (рисунок) [1–3].

Визнана роль порушення функції та структури ендотелію на початковому етапі ураження судин. До факторів, що викликають

ендотеліальну дисфункцію, відносять не тільки і не стільки підвищений рівень ліпопротеїдів низької густини та їх окислених форм, а й вплив ксенобіотиків, підвищений рівень вільних радикалів внаслідок куріння, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Передбачалося, а можливо й перебільшувалася роль деяких інфекцій, зокрема *Chlamidia pneumoniae*, та деяких вірусів у хронічних запальних процесах в судинній стінці і атеросклеротичній бляшці [14, 19, 20].

На експериментальних моделях атеросклерозу було отримано дані про наявність ознак запалення, що виникають, як вважають, одночасно з появою ліпідних відкладень у судинній стінці. Як

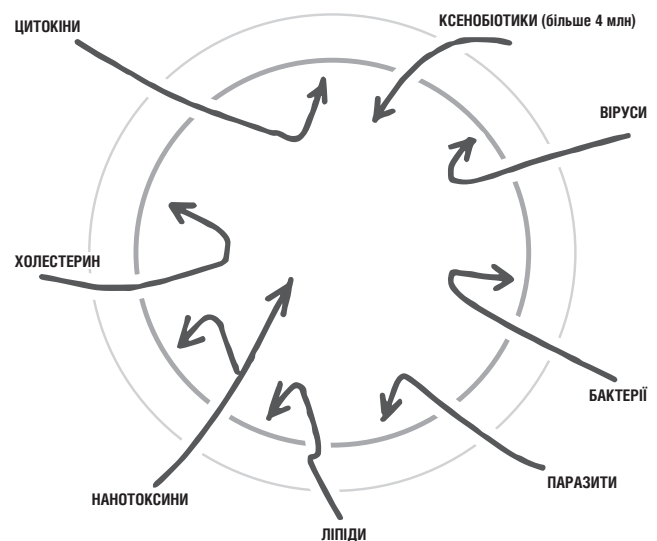


Рисунок. Гіпотетичні етіологічні стимули, що можуть пошкоджувати судинну стінку і запускати патологічний процес

відомо, непошкоджений ендотелій в силу притаманних йому антиадгезивних властивостей не дозволяє лейкоцитам осідати на його поверхні. Однак під впливом різних факторів, що призводять до ендотеліальної дисфункції, ендотелій втрачає стійкість, і групи ендотеліальних клітин починають виділяти молекули судинної адгезії (vascular adhesion molecule-1, VCAM-1), які «притягують» різні види лейкоцитів, особливо тромбоцитів, і зв'язуються з ними.

Характерно, що молекули VCAM-1 зв'язуються з найбільш типовими для ранньої атеросклерозу клітинними елементами – моноцитами і Т-лімфоцитами. Нещодавно виявлено, що фокус екскреції VCAM-1 знаходиться в тих зонах артерій, які найбільш схильні до розвитку атеросклерозу. Це найбільш типово для розгалуження артерій, де змінюється ламінарність та зростає турбулентність потоку крові. Подібні зміни кровотоку можуть призводити до зниження синтезу оксиду азоту. Він перешкоджає адгезії, має антизапальні властивості і пригнічує синтез VCAM-1 [11, 16]. Селектини активують взаємодії між клітинами крові, що осіли на судинній стінці, а інтегрини беруть участь у їх більш щільному прикріпленні до судинної стінки.

Збільшення напруження судинної стінки може викликати синтез інших молекул адгезії, зокрема молекул міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) і протеогліканів, які зв'язуються з частинками ліпопротеїдів, затримуючи їх в ендотелії і полегшуючи їх окиснення. Окрім втрати антиадгезивних властивостей, ендотеліальна дисфункція супроводжується підвищенням проникності ендотелію для ліпопротеїдів та інших компонентів плазми крові. Вважається, що це може бути зумовлене впливом простагландину, ангіотензину II, ендотеліну, а також ряду адгезивних молекул, що секретуються лейкоцитами, – D-селектину, інтегринів, тромбоцитарно-ендотеліальних молекул адгезії. Лейкоцити, що осіли на поверхні артерій, починають мігрувати в її інтиму. Нещодавно проведені дослідження дозволили з'ясувати чинники, що сприяють цьому процесу. Встановлено наявність сімейства біологічно активних молекул хемоаттрактантів, що викликають міграцію моноцитів в інтиму. Особлива роль належить моноцитарному білку – хемоаттрактанту-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Крім MCP-1, певна роль у міграції моноцитів належить інтерлейкіну-8, фактору росту тромбоцитів, колонієстимулювальному фактору макрофагів (M-CSF) [10, 20]. Є дані, що C-реактивний білок стимулює продукцію MCP-1.

Японські дослідники опублікували результати дослідження про те, що у тварин з експериментальною моделлю атеросклерозу терапія інгібітором MCP-1 зменшувала кількість макрофагів в атеросклеротичній бляшці, що свідчило про її стабілізацію. Такий самий ефект було отримано при призначенні тваринам статинів, на підставі чого автори зробили висновок про можливу схожість ефекту інактивації MCP-1 та терапії статинами, що може свідчити про ще один неліпідний ефект препаратів цієї групи [10].

«Влаштувавшись» в інтими артерій, клітини периферичної крові беруть активну участь у формуванні локальної запальної відповіді. Під дією M-CSF макрофаги утворюють особливі скавенджер-рецептори, що дозволяють їм захоплювати окислені ліпопротеїди і перетворюватися на «пінисті клітини» (foam cells). M-CSF не тільки перетворює моноцити на макрофаги, що поглинають ліпопротеїди, – «пінисті клітини», але також прогресивно збільшує їх кількість

в атеромі. C-реактивний білок також стимулює трансформацію макрофагів у пінисті клітини, стимулюючи захоплення окислених ліпопротеїдів. Т-лімфоцити отримують сигнали, що стимулюють їх до вироблення запальних цитокінів γ -інтерферону і лімфотоксину (фактор некрозу пухлини – TNF). Фактор некрозу пухлини, в свою чергу, може стимулювати цілий ряд клітин – макрофаги, клітини ендотелію, клітини гладеньких м'язів артерій. В ході запального процесу активовані лейкоцити і клітини судинної стінки виділяють численні медіатори, включаючи різні ростові пептидні фактори, які призводять до росту і проліферації гладеньком'язового шару судини. У поєднанні зі зростанням числа «пінистих клітин» це призводить до прогресивного збільшення атеросклерозу. Запальний процес не тільки ініціює та стимулює розвиток атеросклерозу, але значною мірою зумовлює розвиток найбільш небезпечних ускладнень на стадії атеротромбозу.

Більшість випадків гострого інфаркту міокарда виникає, як вважають, внаслідок руйнування атеросклеротичної бляшки. Активовані макрофаги продукують активні протеолітичні ферменти – матричні металопротеїнази, які, впливаючи на колаген, призводять до стоншення фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки та її розриву. Прозапальні цитокіни, зокрема γ -інтерферон, що виділяється Т-лімфоцитами, пригнічують синтез колагену всередині бляшки клітинами гладеньком'язового шару, обмежуючи можливість зміцнення капсули атеросклеротичної бляшки і підтримання її цілісності. Взаємодія між Т-лімфоцитами і макрофагами (cross-talk) в атеросклерозі посилює виділення тканинного фактора, основного прокоагулянта і тригера тромбозу, виявленого в атеросклеротичній бляшці. Цілий ряд медіаторів запалення посилює експресію тканинного фактора макрофагами бляшки, демонструючи можливий зв'язок між запаленням і тромбозом [12]. Таким чином, при розриві покриття бляшки тканинний фактор, стимульований медіаторами запалення, запускає лавиноподібний процес тромбозу на поверхні атеросклеротичної бляшки, що призводить до фатальних наслідків у вигляді інфаркту міокарда або інсульту [12, 13].

Роль окремих маркерів запалення

C-реактивний білок

Одним із найбільш вивчених маркерів запалення є C-реактивний білок (СРБ). Він належить до сімейства гострофазових білків, синтезованих у печінці при дії інтерлейкіну-6. Свою назву отримав завдяки здатності зв'язуватися з C-полісахаридом бактеріальної стінки пневмококів. СРБ є активатором комплементу, зв'язується з фосфоліпідним комплексом пошкоджених клітин, стимулюючи прискорене захоплення цих клітин макрофагами. Нова ера у використанні цього відомого маркера запалення почалася після впровадження у клінічну практику високочутливого кількісного методу визначення СРБ, здатного визначати його мінімальні концентрації (починаючи з рівня в 0,3 мг/л).

Дослідження останніх років показали, що СРБ чинить поліморфну дію, яка індукує специфічні клітинні реакції та синтез клітинами активних молекул. Останні відіграють важливу роль у формуванні імунної відповіді на пошкодження судинної стінки. СРБ вважають не тільки маркером, але й активним чинником атеросклерозу. Його знаходять у стінці коронарної артерії в ділянці атеросклеротичної бляшки.

але він відсутній у стінці нормальної артерії. СРБ здатний індукувати екскрецію адгезивних молекул та хемокинів клітинами ендотелію, зокрема ICAM-1 і молекул міжклітинної адгезії, сприяє продукції моноцитами тканинного фактора. Крім того, СРБ посилює захоплення ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) макрофагами і стимулює продукцію MCP-1, білка хемоаттрактанта моноцитів, – одного з ключових факторів, що стимулюють міграцію моноцитів у судинну стінку [17, 18, 22, 23].

В експериментальному дослідженні у мишей зі спадковим дефіцитом А-ліпопротеїну, що піддавалися швидкому розвитку атеросклерозу, трансгенна експресія СРБ призводила до значного збільшення розмірів атеросклеротичного ураження судин. Даний факт вважається доказом активної участі СРБ у патогенезі атеросклерозу. Цікаво, що проатерогенний ефект СРБ був чітко виражений на стадії сформованої атеросклерозу і був незначний на стадії «fatty streak», що дало підставу дослідникам припустити, що СРБ відіграє роль у прогресуванні атеросклерозу, а не в ініціації її початкової стадії [18]. У здорових осіб без ознак системного запалення рівень СРБ зазвичай не перевищує 1 мг/л. Рівень СРБ від 1 до 3 мг/л вважається підвищеним. Він асоціюється із середнім ризиком розвитку судинних катастроф. Концентрація від 3 до 10 мг/л вважається зоною підвищеного ризику даних захворювань. Такі рівні СРБ мають діагностичне значення для оцінки запалення в судинній стінці за умови виключення інших вогнищ запалення, оскільки СРБ є специфічним маркером і фактором запальної реакції. При системних запальних захворюваннях, аутоімунних процесах, онкологічній патології відзначається рівень СРБ в десятки разів вище наведених значень. Це необхідно враховувати для адекватного трактування отриманих даних – тільки ретельний аналіз та виключення інших можливих джерел запалення надає можливість пов'язувати динаміку рівня СРБ з процесами, що відбуваються в судинному руслі.

Частота ознак запалення серед хворих на ІХС, якщо судити за рівнем СРБ, значно коливається. Рівень СРБ більше 3 мг/л виявляється менш ніж у 10 % здорових осіб, приблизно у 20 % хворих зі стабільним перебігом ІХС, але більше ніж у 65 % хворих із нестабільною стенокардією. Максимальна частота підвищеного рівня СРБ відзначена у хворих з нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда, що розвинувся на цьому фоні, – понад 90 % випадків; проте при інфаркті міокарда, що виник раптово, без попередньої нестабільної стенокардії (мова йде про проби крові, взяті до появи маркерів некрозу), – тільки у 50 % випадків. Ці дані дають підставу вважати найбільш значущою роль СРБ як маркера несприятливого прогнозу та високого ризику саме у хворих із нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда [12].

Інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є взаємопов'язаними прозапальними цитокінами.

Основним джерелом продукції ІЛ-1 є фагоцитуючі мононуклеари різної тканинної локалізації: макрофаги і моноцити периферичної крові і перитонеального ексудату, купферівські клітини печінки, клітини Лангерганса в епідермісі, клітини мікроглії нервової тканини. Активними продуцентами ІЛ-1 є також ендотеліоцити. Крім того, здатністю секретувати даний цитокін володіють Т-і В-лімфоцити, фібробласти, NK-клітини, кератиноцити, нейтрофіли [9].

ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також рядом клітин, які не є імуніцитами. Деякі ефекти, що викликаються ІЛ-6, аналогічні таким при дії ІЛ-1 і ФНП-а. Однак основна дія ІЛ-6 пов'язана з його участю як кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванні і перетворенні на плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни [15].

Роль ІЛ-1 у запальному процесі добре відома. Він служить основним стимулятором утворення ІЛ-6, збільшує експресію генів факторів тромбозу та інгібіторів фібринолізу. Крім того, ІЛ-1 бере участь у процесах міграції клітинних елементів через ендотелій; збільшує синтез молекул ендотеліальної адгезії та ІЛ-8; стимулює синтез оксиду азоту, простагландинів, фактора активації тромбоцитів. ІЛ-1 діє синергічно з ІЛ-6 та ФНП-а, викликає, поряд з іншими ефектами, інсулінорезистентність, утворення клітинами ендотелію ІЛ-8 і Т-клітинами ІЛ-2; синтез у печінці гострофазових запальних білків, СРБ і сироваткового амілоїду А. ІЛ-1 має природний ендегенний антагоніст – протеїн, що має здатність блокувати рецептори до ІЛ-1 (ІЛ-1РА).

Встановлено, що у хворих з ІХС підвищення утворення прозапальних інтерлейкінів не супроводжується адекватним збільшенням їх антагоністів (зокрема ІЛ-1РА) і таких антизапальних інтерлейкінів, як ІЛ-10. Таку ситуацію деякі автори вважають дуже важливою для реалізації проатерогенних ефектів цитокінів [13, 24]. В клінічних дослідженнях показано збільшення рівня ІЛ-1 у хворих із гострим інфарктом міокарда через 2 години після появи симптомів і за 6–8 годин до підвищення рівня ІЛ-6. Підвищені рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 виявлено також у хворих з нестабільною стенокардією, порівняно зі здоровими особами [8, 15, 23, 24].

Досліджено, що у хворих з нестабільною стенокардією більш високий рівень ІЛ-6 та ІЛ-1 при надходженні в стаціонар і відсутність вираженої тенденції до зниження або підвищення його концентрації протягом перших двох діб корелюють з ускладненим перебігом і несприятливим результатом [9].

Фактор некрозу пухлини (ФНП)

Термін «фактор некрозу пухлини» був запропонований у 1975 році, названий так за своїм основним біологічним ефектом – здатністю чинити цитотоксичну дію на пухлинну клітину в умовах *in vivo*. ФНП належить до цитокінів, існує в двох формах – альфа і бета, здатний викликати *in vivo* геморагічний некроз деяких пухлинних клітин, не пошкоджуючи нормальні клітини. ФНП-а утворюють макрофаги, еозинофіли і природні кілери (14% лімфоцитів). У сироватці крові здорових людей ФНП-а практично не визначається. Його рівень зростає при інфікуванні, надходженні в організм бактеріальних ендотоксинів [4].

При ревматоїдному артриті ФНП-а накопичується в суглобовій рідині; при багатьох запальних процесах він визначається і в сечі. ФНП-а близький до ІЛ-1 і ІЛ-6, але важливою його особливістю є вплив на пухлинні клітини за рахунок апоптозу, генерації активних форм кисню і оксиду азоту. ФНП-а може ліквідувати не тільки клітини пухлини, але й клітини, уражені вірусом. Він бере участь у розвитку імунної відповіді, зумовлюючи проліферацію В- і Т-лімфоцитів, і перешкоджає виникненню імунологічної толерантності. ФНП-а також гальмує еритро-, мієло- і лімфопоез, але має радіозахисний ефект [5].

Біологічні ефекти ФНП залежать від його концентрації. В низьких концентраціях він діє в місці свого «народження» як паракринний регулятор імунзапальної реакції проти травми або інфекції. Він – основний стимулятор для нейтрофілів та ендотеліальних клітин для їх адгезії та подальшої міграції лейкоцитів, проліферації фібробластів та ендотелію при загоєнні рани. В середніх концентраціях ФНП-а, надходячи в кров, діє як гормон, надаючи пірогенний ефект, стимулюючи утворення фагоцитів, збільшує згортання крові, знижує апетит, будучи важливим фактором розвитку хахексії при таких хронічних захворюваннях, як туберкульоз і рак.

ФНП-а відіграє важливу роль у патогенезі і виборі терапії при різних патологіях: септичному шоку, аутоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит), ендометріозі, ішемічних ураженнях мозку, розсіяному склерозі, слабоумстві у хворих на СНІД, гострому панкреатиті, нейропатіях, алкогольному ураженні печінки, відторгненні трансплантата. ФНП вважається одним із важливих маркерів ушкодження паренхіми печінки і поряд з іншими цитокінами має діагностичне та прогностичне значення при лікуванні гепатиту С [4, 5].

Підвищений рівень ФНП-а в крові корелює з тяжкістю проявів хронічної серцевої недостатності. Загострення бронхіальної астми також пов'язано зі збільшенням вироблення ФНП-а. Величина і динаміка змін ФНП-а у сукупності з ІЛ-1b та ІЛ-6 відображає тяжкість перебігу опікової хвороби і характер загоєння опіків.

Практикуючий лікар має справу з хворими на атеросклероз вже на етапі його виражених клінічних проявів, пов'язаних з наявністю стенозуючої бляшки. У більшості випадків саме стеноз є основною мішенню терапевтичних і мікрохірургічних впливів, які сприяють відновленню прохідності судини, проте практично не впливають на розвиток атеросклеротичного процесу. Це означає, що для успішного попередження розвитку або прогресування атеросклерозу необхідно впливати на його патогенетичні механізми, серед яких одне з провідних місць займає запалення [6].

Насамперед, необхідно розрізняти локальне запалення, що має перебіг безпосередньо у тканинах, і системне, яке проявляється певними порушеннями біохімічного та клітинного складу крові. Системне запалення не є запаленням у повному сенсі слова; воно відображає прозапальні зміни, які виявляються накопиченням у крові хемокінів і цитокінів – медіаторів запалення, розчинених форм їх рецепторів, молекул адгезії, активацією клітинних елементів – моноцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів. Водночас саме локальне запалення, його локалізація і визначає специфіку відповіді. Патогенетична та морфологічна картина запалення практично єдина і не залежить від його локалізації, за винятком невеликих варіацій залучення клітинних елементів у процес [7].

В даний час питання про роль системного запалення у прогресуванні атеросклеротичного ураження і дестабілізації процесу перебуває в центрі уваги дослідників. Згідно з результатами клінічних спостережень системний запальний процес істотно прискорює розвиток атеросклерозу, що особливо характерно для хронічних повільних інфекцій, викликаних грамнегативними патогенами типу легеневої хламідії, *Helicobacter pylori*, вірусу герпесу. Відзначено, що факторами, які суттєво впливають на динаміку ураження при атеросклерозі, є парадонтоз, часті ангіни і поява в крові ендотоксину, що раніше розглядалося як ознака

сепсису, а зараз констатується при помірно вираженому загостренні хронічних інфекційних процесів. Показано також, що ризик розвитку гострого інфаркту міокарда у осіб з ІХС значно зростає в період епідемії грипу, після проведення оперативних втручань, а у осіб з пересадкою серця відзначається різке прискорення атеросклеротичного ураження коронарної судинної системи.

Питання про те, яким чином системне запалення бере участь у розвитку гострого коронарного синдрому, залишається поки в сфері гіпотез. Швидше за все, цей ефект пов'язаний переважно з активацією локального запалення в атеросклеротичній бляшці, але може бути пов'язаний з прямою дією компонентів запалення, насамперед – з фіксацією імунних комплексів на ендотелії, що покриває бляшку, з активацією системи комплементу, появою комплексу мембранної атаки і руйнуванням ендотеліоцитів.

Таким чином, запалення є одним із провідних факторів атерогенезу і патогенезу ІХС, і врахування цього фактора абсолютно необхідне для оцінки як самого атеросклеротичного процесу, так і його прогнозу. Коригуючий вплив на запалення – необхідний компонент патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Зербіно Д. Д. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук, В. А. Скибчик // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 14–20.
2. Гострий інфаркт міокарда: ураження серцево-судинної системи під впливом ксенобіотиків / Д. Д. Зербіно, Ю. Г. Кияк, Я. З. Жуковський, Т. М. Соломенчук // IX Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, 19–22 серпня 2002 р. – Луганськ–Київ–Чикаго, 2002. – С. 494–495.
3. Зербіно Д. Д. Патоморфологічні варіанти змін інтими аорти та артерій: термінологія і суть / Д. Д. Зербіно // Лікарська справа. – 1993. – № 9. – С. 3–6.
4. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли-а новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 17.
5. Суслова Т. Е. Провоспалительные цитокины и эндотелиальная дисфункция у больных с коронарным атеросклерозом и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / Т. Е. Суслова // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 159.
6. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В. А. Шумаков, В. В. Братусь // Журнал АМН Украины. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 646–670.
7. Талаева Т. В. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса / Т. В. Талаева, О. В. Корниенко, А. В. Братусь // Журнал АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.
8. Albert M. A. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE) study / M. A. Albert, E. Danielson, N. Rifai // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 64–70.
9. Biasucci L. Increasing levels of Interleukin-1 RA and IL-6 During the First Two days of Hospitalization in Unstable Angina are Associated with increased Risk of In-Hospital Coronary Events / L. Biasucci, G. Luizzo, G. Fantuzzi // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2079–2084.
10. Gu L. Absence of monocyte chemoattractant molecule-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice / L. Gu, Y. Okada, S. Clinton // Moll. Cell. – 1998. – Vol. 2. – P. 275–281.
11. Lee R. T. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis of proteoglycans by vascular cells / R. T. Lee, C. Yamamoto, Y. Feng // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 13847–13851.
12. Libby P. Current concepts of acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 365–372.
13. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.

14. Libby P. Inflammation and thrombosis: the clot thickens / P. Libby, D. I. Simon // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1718–1720.
15. Lindmark E. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease / E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 2107–2113.
16. Nagel T. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells / T. Nagel, N. Resnick, W. J. Atkinson // *J. Clinical Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 885–891.
17. Pasceri V. Modulation of c-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri, J. Chang, J.T. Willerson // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2531–2534.
18. Paul A. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in Apolipoprotein-deficient mice / A. Paul, K. Ko, L. Li // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 647–655.
19. Ridker P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.
20. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
21. Schesinger M. J. Heat shock proteins / M. J. Schesinger // *J. Biol., Chem.* – 1990. – Vol. 265 (21). – P. 12111–12114.
22. Venugopal S. K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S. K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1439–1441.
23. Verma S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890–1896.
24. Waehre T. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors / T. Waehre, A. Yndestad, C. Smith, T. Haug // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1966–1972.

Summary

Systemic inflammation as a factor in the morphogenesis of arterial lesions

S.M. Stadnik, V.A. Lafarenko, V.A. Pilipjuk

Military Medical Clinical Center of the Western region, Lviv

The article analyzes modern ideas about the role of inflammation at the initial stage of arterial involvement. Research in the recent years has led to the formation of the new understanding of atherosclerosis – as a chronic low-intensity inflammatory process in the vessel wall. It means that blood cells and endothelium release proinflammatory cytokines, the cascade of various biologically active molecules, that act as activators and inhibitors of inflammation. The final stage of this process – atherothrombosis, which is the direct cause of such vascular accidents as myocardial infarction and stroke, also occurs with the active participation of these factors. The most studied today is the role of C-reactive protein, the role of the other factors and inflammation markers is still unknown. If inflammation is one of key factors of atherogenesis and pathogenesis of coronary heart disease, the consideration of this factor is essential both for treatment correction and for reconsideration of the disease prognosis. The correction effect on inflammation is a necessary component of pathogenetically substantiated treatment of patients with coronary heart disease.

Key words: systemic inflammation, C-reactive protein, cytokines.

УДК 373.5:159.9.227

Л. С. БАРНА

/Тернопільський державний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, Тернопіль, Україна/

Психічне здоров'я дітей під час війни: розлади, ризики та шляхи підтримки. Погляд на проблему

Резюме

Воєнні конфлікти залишають глибокий слід у психіці цивільного населення, особливо вразливими є діти та підлітки. Стаття розкриває особливості формування у неповнолітніх в умовах війни психічних розладів, зокрема ПТСР, тривожних розладів, депресії та порушень поведінки. Узагальнено результати міжнародних і вітчизняних досліджень, визначено основні ризики, а також розглянуто напрями психосоціальної допомоги. Особлива увага приділена психологічним наслідкам війни в Україні для молодого покоління та існуючим підходам до лікування і реабілітації.

Ключові слова: діти, війна, психічне здоров'я, ПТСР, депресія, тривожність, підлітки, Україна, психосоціальна підтримка

Війна – це травма, не лише фізична, а й психоемоційна. Для дітей і підлітків, психіка яких ще формується, війна є потужним стресогенним фактором. У XXI столітті, попри розвиток міжнародного права, тисячі дітей щороку страждають через збройні конфлікти – від втрати дому, родичів, доступу до освіти та медичної допомоги до прямих психологічних травм.

Війна в Україні, яка триває з 2014 року і набула повномасштабного характеру в 2022 році, створила величезну гуманітарну кризу. За оцінками ЮНІСЕФ, понад 5 мільйонів українських дітей потребують психологічної підтримки [1]. Психологи відзначають зростання частоти посттравматичного стресового розладу (ПТСР), тривожних розладів, депресій, а також змін у поведінці, що можуть призвести до порушень соціальної адаптації.

Основні психічні розлади у дітей і підлітків в умовах війни

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). ПТСР виникає як відповідь на екстремальну подію, що виходить за межі звичного досвіду. Для дітей характерні флешбеки, нічні кошмари, уникання ситуацій, що нагадують травму, порушення концентрації уваги. Особливо уразливими є діти, які зазнали прямої загрози життю або стали свідками загибелі близьких [2, 3].

Тривожні розлади. Діти можуть демонструвати генералізовану тривожність, страх залишатися наодинці, уникати соціальних контактів, демонструвати гіперактивність або навпаки – повільність і замкненість. У молодших дітей частим проявом є соматичні симптоми: біль у животі, головний біль без органічної основи [4].

Депресивні розлади. В умовах тривалого стресу та невизначеності діти можуть втрачати інтерес до ігор, спілкування, проявляти апатію, мати порушення сну та апетиту. У підлітків можливі суїцидальні думки, порушення ідентичності, емоційне вигорання [5].

Порушення поведінки та розвитку. У дітей часто виникають регресивні реакції (наприклад, енурез, смоктання пальця), агре-

сивність, емоційні вибухи. Підлітки можуть вдаватися до ризикованої поведінки, конфліктувати з оточенням, відмовлятися від навчання. Затримки мовленнєвого та когнітивного розвитку фіксуються у дітей, які перебували в умовах постійного стресу [6].

Психотравмуючі фактори та вразливі групи

До основних психотравмуючих факторів належать:

- безпосереднє перебування в зоні бойових дій;
- втрата або поранення батьків;
- розлука з родиною, евакуація;
- тривале перебування в укриттях, таборах біженців;
- відсутність доступу до школи, звичного середовища;
- економічна нестабільність, соціальна дезадаптація.

Особливої уваги потребують діти з інвалідністю, сироти, діти, які втратили батьків або отримали фізичні травми.

Психічний стан дітей оцінюється за допомогою клінічних бесід, опитувальників, шкал, спостереження. Використовуються:

- Шкала дитячого ПТСР (Child PTSD Symptom Scale);
- RCADS – Revised Children's Anxiety and Depression Scale;
- опитувальники SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire), що використовуються й в Україні.

Діагноз підтверджують відповідно до МКХ-11 або DSM-5 у тій співпраці з батьками, педагогами та лікарями [7].

Психосоціальна підтримка та лікування

Психотерапія – перша лінія допомоги. Найбільшу ефективність продемонстрували:

- **Травмофокусована КПТ (TF-CBT)** – поєднує елементи когнітивної терапії та емоційної стабілізації;
- **ігрова терапія** – для молодших дітей;
- **арт-терапія, психодрама, групова робота** – для підлітків.

Медикаментозне лікування призначається лише при тяжких розладах. Використовуються СІЗЗС (сертралін, флуоксетин), рідше – анксіолітики. Необхідний контроль психіатра [8].

Підтримка в школі та родині, важливими компонентами якої є:

- стабільне шкільне середовище;
- наявність дорослих, які підтримують;
- інтеграція в колектив;
- робота з батьками, особливо у випадках, коли вони самі пережили травму.

В Україні реалізуються програми підтримки дітей у межах проєктів ЮНІСЕФ, МОЗ, МОН та міжнародних НУО.

Згідно з дослідженням Українського інституту соціальних досліджень, понад 70 % дітей з прифронтових територій мають симптоми стресових розладів [9]. Програми, що впроваджуються в школах, у тому числі «Безпечна школа» та «Поруч», показали ефективність у стабілізації емоційного стану дітей [10].

Висновки

Психологічні розлади у дітей, які пережили війну, становлять загрозу для їхнього повноцінного розвитку й соціального функціонування. Вчасне виявлення, мультидисциплінарний підхід до діагностики й лікування, а також посилення системи психосоціальної

допомоги є пріоритетом для суспільства. Український досвід формує підґрунтя для нових стратегій у сфері дитячої психіатрії та соціальної реабілітації.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. UNICEF. Children in Ukraine at heightened risk of mental health issues. 2023. <https://www.unicef.org/ukraine>
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). APA, 2013.
3. Pfefferbaum B. Mental health and the Covid-19 pandemic / B. Pfefferbaum, C. S. North // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 510–512.
4. Thabet A. A. Post-traumatic stress reactions in children of war / A. A. Thabet, P. Vostanis // J Child Psychol Psychiatry. – 1999. – Vol. 40(3). – P. 385–391.
5. Macksoud M. S. The war experiences and psychosocial development of children in Lebanon / M. S. Macksoud, J. L. Aber // Child Dev. – 1996. – Vol. 67 (1). – P. 70–88.
6. Murthy R. S. Mental health consequences of war: a brief review of research findings / R. S. Murthy, R. Lakshminarayana // World Psychiatry. – 2006. – Vol. 5(1). – P. 25–30.
7. Ministry of Health of Ukraine. Настанова з надання психосоціальної підтримки дітям, постраждалим від війни. – МОЗ України, 2023.
8. Кушнір Г. Психічне здоров'я дітей в умовах війни: сучасні підходи до лікування / Г. Кушнір, А. Левченко // Психіатрія, неврологія і медична психологія. – 2022. – № 4(3). – С. 18–25.
9. Психоемоційний стан дітей з прифронтових територій / Український інститут соціальних досліджень ім. О. Яременка. – Київ, 2023.
10. Міністерство освіти і науки України. Програма «Поруч»: психосоціальна підтримка дітей та молоді, 2023. <https://mon.gov.ua>

Summary

Mental Health of Children During War: Disorders, Risks, and Support Strategies. A look at the problem

L. S. Barna

Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, Ternopil, Ukraine

Armed conflicts leave a profound impact on the mental health of civilian populations, with children and adolescents being among the most vulnerable. This article examines the development of mental disorders in minors during wartime, focusing on post-traumatic stress disorder (PTSD), anxiety disorders, depression, and behavioral disturbances. It summarizes the findings of both international and Ukrainian studies, outlines key risk factors, and explores approaches to psychosocial support. Special attention is given to the war in Ukraine, its psychological consequences for the younger generation, and current methods of treatment and rehabilitation.

Key words: children, war, mental health, PTSD, depression, anxiety, adolescents, Ukraine, psychosocial support

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

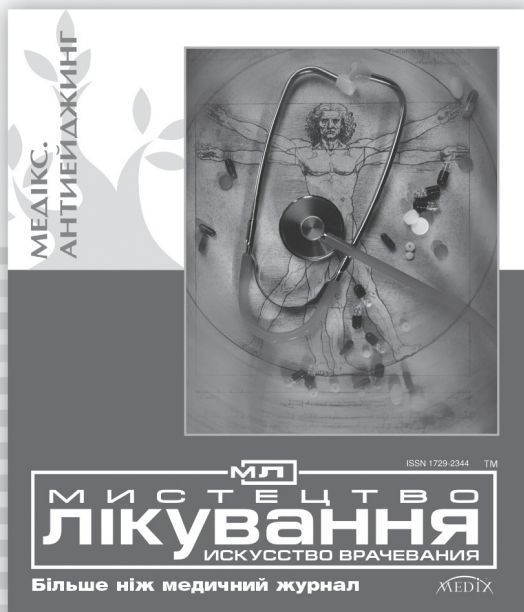
100%
гарантія
передплати
та
економія
вашого часу

ВАША НАЙКРАЩА СПРАВА ПРАКТИКИ, УСПІХ, ЛІКАРІ І ПАЦІЄНТИ
Ліки
УКРАЇНИ



• Прогнози доксової медицини
• Післядипломні навчання
• Ліквід, огляди, новини
• Клінічні дослідження
• Офіційні сторінки

MEDIX



МЕДИКС. АНТИЕЙДЖІНГ
МЛ
МИСТЕЦТВО
ЛІКУВАННЯ
ИСКУССТВО ВРАЧЕВАНИЯ
Більше ніж медичний журнал
ISSN 1729-2344 TM
MEDIX

Шукайте в Каталозі
видань України:
30-й тематичний
показчик
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-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.	На	газету	
----	-------	--------	----	--------	--

журнал

найменування видання

Вар- тість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів	
	переадресу- вання			

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»



Дистанційне навчання

фах – кардіологія

випуск 3/2025

УДК 616.127-002-036-053.2

О. А. БУТКО, К. Ю. КІНОШЕНКО

/Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна/

Рестриктивна кардіоміопатія

Резюме

У статті розглядаються питання класифікації, етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування рестриктивної кардіоміопатії (РКМП) як широкого спектра захворювань, об'єднаних одним патофізіологічним механізмом рестриктивної діастолічної дисфункції внаслідок поширеного фіброзу або інфільтрації стінок шлуночків різними патологічними субстанціями.

Ключові слова: рестриктивна кардіоміопатія (РКМП), діастолічна дисфункція, амілоїдоз, ендокардит Леффлера, ендоміокардіальний фіброз, гемосидероз, хвороба Фабрі

Рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) – це захворювання міокарда, яке характеризується обмеженням наповнення та зниженням діастолічного об'єму одного або обох шлуночків серця з нормальною або майже нормальною систолічною функцією і товщиною стінки. Перебіг РКМП варіює залежно від патології та лікування, але часто несприятливий.

РКМП є найменш поширеною серед усіх типів кардіоміопатій та характеризується діастолічною дисфункцією міокарда. РКМП може являти собою широкий спектр захворювань, що характеризуються рестриктивними змінами міокарда. РКМП може бути ідіопатичною, сімейною або розвинулася внаслідок різних системних розладів, зокрема, амілоїдозу, саркоїдозу, гемохроматозу, еозинофілії, карциноїдної хвороби серця, склеродермії та антрациклінової інтоксикації [1].

Класифікація

Існує кілька підходів до класифікації кардіоміопатій загалом та РКМП зокрема. Відповідно до класифікації Американської асоціації серця (АНА) 2006 року виділяють первинні (з переважним ураженням серця) та вторинні кардіоміопатії (при системних захворюваннях із залученням серця). Згідно з даною класифікацією (табл. 1, 2), первинна РКМП належить до змішаної форми первинних кардіоміопатій. Однак деякі захворювання, що проявляються фенотипом РКМП, належать до вторинних кардіоміопатій (амілоїдоз, гемохроматоз, хвороба Фабрі, саркоїдоз, ендоміокардіальний фіброз та гіпереозинофільний синдром, антрациклінова інтоксикація) [2].

Дещо інший підхід використовується в класифікації, розробленій Європейським товариством кардіологів (ESC) у 2008 році. Всі кардіоміопатії поділяються на 5 основних типів: гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна, аритмогенна правожлуночкова та некласифіковані кардіоміопатії (некомпактний міокард та кардіоміопатія Такоцубо). Кожна кардіоміопатія поділяється на сімейну/генетичну та несімейну/негенетичну (табл. 3, 4) [1].

Етіологія та патофізіологія

Рестриктивна кардіоміопатія – це група різномірних за етіологією та патогенезом захворювань, об'єднаних наявністю загальної патофізіологічної ознаки: порушення діастолічного розслаблення ригідних стінок шлуночків внаслідок поширеного ендоміокардіального фіброзу або інфільтрації стінок шлуночків різними патологічними субстанціями. Це призводить до утруднення діастолічного наповнення шлуночків, порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та серцевої недостатності (СН) [3].

Первинні РКМП зазвичай мають аутосомно-домінантне успадкування, але також визначається аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене і мітохондріальне. Більшість ідентифікованих генів кодує саркомерні або Z-дисківі білки, такі як TNNI3 (тропонін I),

Таблиця 1. Первинні кардіоміопатії (АНА, 2006)

Генетичні	Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) Аритмогенна кардіоміопатія або дисплазія правого шлуночка Некомпактний лівий шлуночок («губчастий» міокард) Порушення провідної системи серця (синдром Ленегра) Глікогенози (PRKAG2-тип та Данон-тип) Мітохондріальні міопатії Порушення функції іонних каналів: • синдром подовженого інтервалу QT • синдром Бругада • катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія • синдром укороченого інтервалу QT • південноазійський синдром раптової незрозумілої смерті у ві сні
Змішані (генетичні та негенетичні)	Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) Первинна рестриктивна кардіоміопатія
Набуті	Міокардити (запальна кардіоміопатія) Кардіоміопатія, обумовлена раптовим емоційним стресом (кардіоміопатія Такоцубо) Перипарціальна кардіоміопатія Кардіоміопатія, індукована тахікардією Кардіоміопатія у дітей, матері яких хворі на цукровий діабет 1-го типу

Таблиця 2. Вторинні кардіоміопатії (AHA, 2006)

Інфільтративні захворювання	Амілоїдоз (первинний; сімейний, успадкований за аутосомно-домінантним типом; сенільний; вторинні форми) Хвороба Гоше Синдром Гурлер Синдром Хантера
Хвороби накопичення	Гемохроматоз Хвороба Фабрі Хвороба накопичення глікогену (глікогеноз II типу, хвороба Помпе) Хвороба Німана – Піка
Токсичні ураження	Лікарські засоби, важкі метали, хімічні речовини
Поєднане ураження ендокарда та міокарда	Ендоміокардіальний фіброз Гіпереозинофільний синдром (ендокардит Леффлера)
Запальні (гранулематозні) захворювання	Саркоїдоз
Ендокринні захворювання	Цукровий діабет Гіпертиреоз Гіпотиреоз Гіперпаратиреоз Феохромоцитома Акромегалія
Захворювання з ураженням серця та аномаліями розвитку обличчя	Синдром Нунан Лентигіноз
Нервово-м'язові та/або неврологічні захворювання	Атаксія Фрідрейха М'язова дистрофія Дюшена М'язова дистрофія Емері-Дреїфуса Міотонічна дистрофія Нейрофіброматоз Туберозний склероз
Захворювання, пов'язані з недостатнім харчуванням	Бері-бері (тіамін), пелагра, цинга, дефіцит селену або карнітину, квашіоркор
Аутоімунні захворювання, захворювання сполучної тканини	Системний червоний вовчак Дерматоміозит Ревматоїдний артрит Склеродермія Вузликовий поліартеріїт
Порушення електролітного балансу	
Наслідки протипухлинної терапії	Антрацикліни: доксорубіцин, даунорубіцин Циклофосфамід
Радіоактивне випромінювання	

TNNT2 (тропонін T), MYH7 (бета-міозин важких ланцюгів), ACTC1 (альфа-серцевий актин), TPM1 (альфа-тропоміозин), MYL3 (міозин легких ланцюгів) і MYL2 (міозин регуляторних легких ланцюгів) [4–6]. Гени, які кодують білок Z-диска, включаючи MYRN (міопаладин), TTN (титин) і Bag3 (BCL2-асоційований атаноген), також були ідентифіковані [4, 5, 7, 8]. Цікаво, що зареєстровані факти розвитку фенотипу гіпертрофічної (ГКМП), дилатаційної (ДКМП) та рестриктивної кардіоміопатії при тих самих мутаціях у генах, що кодують білки саркомера та Z-диска [9]. Серед 1226 пацієнтів із сімейною ГКМП (688 сімей) 1,5 % мали фенотип РКМП. Половина пробандів з РКМП мали патогенні мутації MYH7 або TNNI3. У всіх пацієнтів з виявленими мутаціями або спостерігався міофібрилярний безлад (disarray)

за даними біопсії, або вони мали родичів з однозначним діагнозом ГКМП. Примітно, що рестриктивний фенотип був пов'язаний із більш тяжкою симптоматикою, зниженням толерантності до фізичного навантаження та збільшенням ускладнень [10]. Місценс-мутації в десміні (DES) були ідентифіковані в кількох сім'ях з десмін-зв'язаною міопатією, яка може бути представлена РКМП [5]. Транстиретин (TTR) асоційований з амілоїд-зв'язаною РКМП [5]. Виділяють також ідіопатичну форму РКМП, за якої етіологічний фактор встановити не вдалося.

До вторинних або несімейних кардіоміопатій відносять ендоміокардіальний фіброз і гіпереозинофільний синдром (ендокардит Леффлера). Ендокардит Леффлера може розвиватися внаслідок тривалої еозінофілії (до 20–70 %, понад 1500 еозінофілів на 1 мм²) різного генезу протягом понад 6 місяців. Трапляється як ідіопатична форма захворювання (первинна), так і вторинна, пов'язана з алергією, аутоімунними реакціями, паразитарними інвазіями, лейкозом, інфекційним мононуклеозом, новоутвореннями тощо. В основі його патогенезу лежать морфологічно та функціонально неповноцінні «активні» еозінофіли, які концентруються у великих кількостях в ендокарді та субендокардіальних відділах міокарда. Там вони піддаються дегрануляції з виділенням лужних та катіонних білків, що мають токсичну дію на міокард, а також прокоагуляційну дію [11]. Внаслідок пошкодження розвивається фіброз субендокардіальних шарів міокарда, формування тромбів у порожнині шлуночків, іноді у пізніших стадіях розвивається облітерація порожнини шлуночків. Дане захворювання найчастіше трапляється в помірних широтах.

Таблиця 3. Сімейна рестриктивна кардіоміопатія (ESC, 2008)

Сімейна (невідомо мутація гена)
Мутації білків саркомера: тропонін I, легких ланцюгів міозину та ін.
Сімейний амілоїдоз: транстиретин (РКМП + невропатія), аполіпопротеїн (РКМП + нефропатія)
Десмінопатії
Псевдоксантома еластична
Гемохроматоз
Хвороба Фабрі
Хвороби накопичення глікогену

Таблиця 4. Несімейна рестриктивна кардіоміопатія

Амілоїдоз (AL, преальбумін)
Склеродермія
Ендоміокардіальний фіброз Гіпереозинофільний синдром (хвороба Леффлера) Ідіопатичний Хромосомний Лікарсько індукований (серотонін, ерготамін, ртутні агенти, бусульфан)
Карциноїдна хвороба серця
Метастатичний рак
Радіація
Ліки (антрациклін)

Ендоміокардіальний фіброз (ЕМФ) – це захворювання невідомої етіології, яке також характеризується фіброзним переродженням ендокарда та субендокардіальних шарів міокарда. ЕМФ поширений в екваторіальних районах Африки (Уганда та Нігерія), Азії та Південної Америки, де він є однією з провідних причин розвитку серцевої недостатності. Серед етіологічних факторів припускають особливості харчування місцевого населення з підвищеним вмістом серотоніну в їжі та нестачею триптофану при недостатньому вживанні білка, а також хімічних елементів торію та церію у ґрунті у поєднанні з дефіцитом солей магнію [11].

Причинами вторинної РКМП також можуть бути амілоїдоз, гемохроматоз, хвороба Фабрі, саркоїдоз, склеродермія, карциноїдна хвороба серця, метастази в серці, випромінювання та ін. Найчастіше серед них зустрічається амілоїдоз.

Амілоїдоз – це системне захворювання, при якому в різних органах і тканинах відкладається фібрилярний білок амілоїд, що призводить до порушення функції ураженого органа. Виділяють кілька основних типів амілоїдозу:

- первинний (AL-тип, амілоїдоз легких ланцюгів імуноглобуліну);
- сімейний (AF-тип або ATTR) пов'язаний із мутаціями гена транстиретину;
- вторинний (AA-тип), що розвивається на тлі хронічних інфекційних, гнійних або пухлинних захворювань;
- сеньільний (старечий, AS-тип) виявляється в осіб похилого та старечого віку.

Первинний (міелома-пов'язаний, легких ланцюгів імуноглобуліну, AL-тип) – амілоїдоз, при якому внаслідок зміни функції плазматичних клітин невідомого генезу у різних органах випадає амілоїд, представлений фрагментами легких ланцюгів імуноглобуліну. AL-амілоїдоз може розвиватися при множинній мієломній хворобі у 10–15 % випадків. При AL-амілоїдозі найчастіше уражаються серце та нирки. Амілоїд зазвичай відкладається між м'язовими волокнами міокарда та периваскулярно, рідше розташовується у стінках судин, що призводить до атрофії міофібрил. Середня тривалість життя пацієнтів із ураженням серця становить 1 рік від початку прояву СН [12, 13]. Ураження серця трапляється при всіх формах амілоїдозу. На секції міокард пацієнтів з амілоїдозом серця дуже щільний на дотик і погано розтягується, порожнини шлуночків частіше не розширені або розширені незначно, при вираженій амілоїдній інфільтрації міокарда стінки серця потовщені. Амілоїдоз нерідко уражає перикард, клапани та коронарні артерії, трапляється також залучення папілярних м'язів та ендокарда передсердь [14].

Гемохроматоз проявляється системним патологічним відкладанням заліза (гемосидерину) у багатьох органах та тканинах (шкіра, серце, печінка, підшлункова залоза, статеві залози, кістковий мозок). Виділяють первинний сімейний гемохроматоз, пов'язаний із генетично детермінованим дефектом метаболізму заліза з посиленням резорбції заліза у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), а також вторинний, що розвивається при порушенні еритропоезу, надмірному споживанні заліза або його парентеральному введенні (часті гемотрансфузії, тривале введення препаратів заліза). Для гемосидерозу харак-

терна тріада симптомів – пігментація шкіри, цироз печінки та цукровий діабет, який важко піддається лікуванню.

Саркоїдоз – хронічне системне гранулематозне захворювання неясної етіології, яке характеризується особливим видом запалення з ураженням внутрішніх органів унаслідок накопичення в них активованих Т-лімфоцитів та макрофагів та утворення специфічних епітеліоїдних гранул. При цьому уражаються лімфатичні вузли середостіння, шкіра, очі, печінка, серце та інші органи.

Хвороба Фабрі – рідкісне X-зчеплене мультисистемне та мультиорганне захворювання, яке пов'язане з недостатньою активністю ферменту альфа-галактозидази А (α -Gal A) та прогресуючим лізосомальним відкладанням глоботріозилцераміду (GL-3) у клітинах по всьому тілу. Ген, що кодує α -Gal A, локалізується в Xq22-ділянці X-хромосоми, з чим пов'язана велика частота захворювання у чоловіків, які є гомозиготними носіями мутантного гена. Класична форма, що трапляється у чоловіків з ферментативною активністю менше 1 % α -Gal A, зазвичай має свій початок у дитинстві або підлітковому віці з періодичними кризами сильного болю в кінцівках (акропарестезія), появою судинних шкірних змін (ангіокератоми), потових аномалій (ангідроз, гіпогідроз), характерні помутніння рогівки у вигляді «завитка» або «сигаретного диму», помутніння кришталика у вигляді «катаракти Фабрі» та протеїнурія. Поступове погіршення функції нирок до кінцевої стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) зазвичай спостерігається у чоловіків на третьому – п'ятому десятилітті життя. У середньому віці у більшості чоловіків, які успішно лікувалися від ХХН, розвиваються серцеві та/або серцево-судинні захворювання (у тому числі незрозумілі інсульти), які є однією з основних причин захворюваності та смертності. У гетерозиготних жінок зазвичай більш м'які симптоми в пізнішому віці, ніж у чоловіків. Рідко вони можуть бути відносно безсимптомними протягом усього життя або можуть мати такі ж серйозні симптоми, як у чоловіків із класичним фенотипом. Хвороба Фабрі може проявлятися ізольованим ураженням серця з прогресуючою концентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка та розвитком діастолічної дисфункції. Нерідко гіпертрофія може мати асиметричний характер, що ускладнює проведення диференційної діагностики з ГКМП [14–16].

РКМП може вражати обидва шлуночки, хоча зазвичай преваляють ознаки застою крові по великому колу кровообігу [17]. Заповнення лівого шлуночка в діастолу відбувається переважно у фазі повільного наповнення, частка якої становить близько 50–60 %. Частки фаз швидкого наповнення та систоли передсердь дорівнюють 25–30 % і 15–20 % відповідно. Порушення діастолічної функції спостерігаються за різних типів ураження міокарда. Найбільш виражені вони при гіпертрофії міокарда різного генезу та рестриктивних ураженнях серцевого м'яза. Для останніх характерно підвищення жорсткості або зниження податливості (compliance) стінки шлуночків, що виникає внаслідок фіброзу ендокарда або міокарда різної етіології (ендоміокардіальний фіброз, системна склеродермія) та інфільтративних захворювань (амілоїдоз, спадковий гемохроматоз, пухлини) [18].

Збільшення ригідності стінок шлуночків гемодинамічно супроводжується синдромом рестрикції, різким збільшенням діастолічного тиску в шлуночках, що значно ускладнює їхнє наповнення. Для підтримки адекватного ударного об'єму крові необхідне значне збільшення тиску наповнення та кінцево-діастолічного тиску в шлуночках. Це призводить до підвищення навантаження на передсердя, їх систолічного перевантаження та підвищення внутрішньопередсердного тиску. Ретроградно підвищується тиск у венозному відділі малого кола кровообігу (МКК), а потім (хоч і меншою мірою) – в артеріальному відділі МКК. Легенева гіпертензія може досягати 45–50 мм рт. ст., проте виражена прекапілярна легенева гіпертензія не характерна для РКМП [11]. Водночас у великому колі кровообігу виявляється артеріальна гіпотензія систоли, обумовлена синдромом малого серцевого викиду. Зниження ударного об'єму крові пов'язане із зменшенням діастолічного наповнення шлуночків при збереженій скорочувальній здатності міокарда шлуночків, про що свідчать нормальні величини кінцевого діастолічного об'єму та збережена фракція викиду (понад 50 %). Дефект діастолічної релаксаційної недостатності шлуночків та систолічної недостатності передсердь. Синдром малого серцевого викиду значно посилюється при фізичному навантаженні, що проявляється у нездатності серця адекватно збільшувати хвилинний об'єм кровообігу [3].

Клінічна картина

У пацієнтів з РКМП часто є виражені симптоми СН. Порушення в шляхах венозного припливу до обох шлуночків супроводжується застоєм крові в малому колі та більшою мірою – у великому колі кровообігу. Зазвичай хворі скаржаться на прогресуюче наростання задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження, стомлюваність і слабкість при найменшому навантаженні, іноді пароксизмальну нічну задишку. Втома та слабкість є результатом зниження серцевого викиду, що посилюється під час збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) при навантаженні. Пацієнти можуть мати асцит, виражені периферичні набряки, збільшення печінки.

Пацієнтів може турбувати стенокардія, яка відзначається, перш за все, при амілоїдозі, можливо через здавлення зміненим міокардом малих судин або ураження коронарних артерій. Пацієнти можуть скаржитися на серцебиття, часто через фібриляцію передсердь (ФП), що характерно для ідіопатичної РКМП. Хворі схильні до тромбоемболічних ускладнень у МКК та БКК, джерелом яких є тромби у шлуночках (при ендоміокардіальному фіброзі, гіпереозинофілії) та передсердях (при ФП). Також можуть спостерігатися синкопальні стани, пов'язані з брадіаритміями (АВ-блокади, синдром слабкості синусового вузла).

Необхідно провести ретельне загальне фізичне обстеження для пошуку позасерцевих проявів системного захворювання, яке може спричинити вторинну РКМП (наприклад, гемохроматоз, амілоїдоз, саркоїдоз або склеродермію). Легка поява гематом, періорбітальна пурпура, макрогліосія та інші систем-

ні зміни, такі як синдром карпального каналу, можуть настановити на думку про амілоїдоз. Бронзовий або сірий відтінок шкіри дозволить запідозрити гемохроматоз. При системній склеродермії спостерігатимуться характерні зміни шкіри у вигляді ущільнення, щільного набряку, гіперпигментації, також спостерігається тугорухливість суглобів з розвитком контрактур та синдром Рейно. При виявленні ангіокератом у навколопупкової ділянці необхідне виключення хвороби Фабрі.

При огляді пацієнтів спостерігається акроціаноз, набухання шийних вен, які можуть спадати на вдиху. Пульс слабкого наповнення, часто зниження артеріального тиску систоли (САД). У хворих на амілоїдоз може спостерігатися ортостатична артеріальна гіпотензія, пов'язана як з синдромом малого викиду, так і з системним ураженням судин, можливо – амілоїдним ураженням надниркових залоз [3]. При аускультатії серця I та II тони або не змінені, або може бути акцент II тону на легеневій артерії. Може вислуховуватись ритм тричленного протодіастолічного галопу, проте він рідко буває при амілоїдозі. Також можуть вислуховуватися шуми мітральної та трикуспідальної недостатності, проте вони слабо виражені, оскільки ураження клапанів мають вторинний характер та гемодинамічно незначні.

Діагностика

Лабораторні дослідження

Повний клінічний аналіз крові допомагає встановити стійку гіпереозинофілію. Концентрація заліза та рівень феритину у сироватці крові підвищуються при гемохроматозі. При амілоїдозі може відзначатися збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), диспротеїнемія у вигляді гіпоальбумінемії та підвищення α_2 - та γ -глобулінових фракцій. У клінічному аналізі сечі виявляється виражена протеїнурія. Також повинна проводитися оцінка рівня натрійуретичного сироваткового пептиду (BNP). Дані свідчать про те, що рівень BNP у сироватці майже нормальний у пацієнтів із констриктивним перикардитом та значно підвищений у пацієнтів з РКМП, незважаючи на майже ідентичні клінічні та гемодинамічні прояви [19]. При підозрі на хворобу Фабрі необхідне проведення дослідження крові на активність ферменту α -галактозидази А.

Електрокардіографія (ЕКГ)

Зміни на ЕКГ можуть змінюватися в залежності від виду РКМП, але часто мають схожий характер. Для первинної РКМП характерна тахікардія, часто може спостерігатися пароксизмальна або постійна фібриляція передсердь. Шлуночкові комплекси часто низьковольтні, а передсердя навпаки – гіпертрофовані та перевантажені. Спостерігаються різні порушення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді неповної та повної блокади ніжок пучка Гіса. Часто спостерігаються неспецифічні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у вигляді депресії сегмента ST та інверсії зубця T. Для амілоїдозу також характерна низьковольтна ЕКГ, що є невідповідною з вираженою гіпертрофією стінок за даними ЕхоКГ, яка характерна для інфільтрації міокарда амілоїдом (рис. 1). Можуть визначатися псевдоінфарктні зміни у вигляді патологічного зубця Q. У хворих

на амілоїдоз може виявлятися синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади, пов'язані з відкладанням амілоїду в синусовому АВ-вузлі, фібриляція передсердь, часті шлуночкові порушення ритму, що підвищує ризик розвитку раптової серцевої смерті.

Рентгенографія органів грудної клітки

Розміри шлуночків, як правило, не збільшені, проте спостерігається збільшення передсердь. При амілоїдозі може спостерігатися невелике збільшення серцевої тіні за рахунок наявності рідини в перикарді. Проте ознак кальцинації перикарда немає (як при констриктивному перикардиті). Легеневий малюнок може бути посилено за рахунок венозного застою. При ендокардиті Леффлера у легенях можуть спостерігатися еозинофільні інфільтрати. При саркоїдозі визначається дрібно-осередкове дисеміноване ураження легень, двостороннє симетричне збільшення внутрішньогрудних лімфовузлів.

Ехокардіографія

Двовимірною ехокардіографією (ЕхоКГ) показує недилатований, негіпертрофований лівий шлуночок, що нормально скорочується, та виражену дилатацію обох передсердь (рис. 2).

Тим не менш, амілоїдоз та хвороби накопичення глікогену зазвичай проявляються дифузним потовщенням стінок лівого шлуночка. Для амілоїдозу характерна наявність гранульозного, потовщеного, інфільтрованого та гіпертрофованого міокарда обох шлуночків різної ехогенності, генералізоване потовщення стулок клапанів без помітного обмеження їхньої рухливості, наявність рідини в порожнині перикарда (рис. 3, 4) [20]. Систолічна функція зазвичай не порушена, проте при прогресуванні захворювання може спостерігатися зниження скоротливості міокарда.

Розмір порожнини шлуночків може бути нормальним чи зменшеним. При фібропластичному ендокардиті, а також при ендоміокардіальному фіброзі характерно виявлення високоехогенного ендокарда з неоднорідними включеннями, наявність внутрішньопорожнинних тромбів, часто фіксованих в ділянці верхівки, і може спостерігатися облітерація порожнини (рис. 5). Також може спостерігатися мітральна та трикуспідальна регургітація.

Доплерівська ехокардіографія показує особливості обмеження діастолічного наповнення. На ранніх стадіях захворю-

вання відбувається зниження амплітуди Е-хвилі, збільшення А-хвилі, зменшення Е/А співвідношення, збільшення часу уповільнення потоку до ранньої діастолі (DT) та часу ізовольмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) – гіпертрофічний тип порушення діастолі. У запущених стадіях відбувається псевдонормалізація всіх раніше змінених параметрів – збільшується амплітуда хвилі Е, скорочується DT (менше 150 мс) і IVRT, знижується передсердне наповнення (пік А), що призводить до високого співвідношення Е/А – більше 2,0 (рестриктивний тип порушення діастолі) (рис. 6) [2].

У діагностиці амілоїдозу серця допомагає також спекл-трекінг ехокардіографія. При серцевому амілоїдозі типова ехокардіографічна картина аномальної глобальної позадвожньої деформації з аномальною базальною функцією і збереженою апікальною функцією. Ця картина може бути ключем до діагностики, коли інші ехокардіографічні дані є незначними або відсутні (рис. 7) [12].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

У випадках, коли ехокардіографічне дослідження є недостатньо інформативним, застосовується МРТ серця з гадолінієм. МРТ використовується з метою оцінки поширеності інтерстиціального фіброзу, аномальної структури тканини міокарда при інфільтративних захворюваннях. Також МРТ допомагає побачити ущільнення перикарда при констриктивному перикардиті для диференційної діагностики захворювання з РКМП. Метод МРТ часто надає додаткову діагностичну інформацію у виявленні ендоміокардіального фіброзу та ендокардиту Леффлера, оскільки допомагає виявити субендокардіальний фіброз та має більшу чутливість при виявленні тромбів у шлуночках. МРТ дуже інформативне для встановлення наявності та визначення тяжкості інфільтрації амілоїдом. Серцевий амілоїдоз асоційований з коротким субендокардіальним часом T1 та відмінною картиною дифузного, переважно субендокардіального та середньо-міокардіального уповільненого пізнього посилення гадолінію. Радіотрейсер 99mTc-пірофосфат локалізує депозити TTR-амілоїду в серці та допомагає розрізняти форми AL та TTR-амілоїдозу серця. МРТ має високу точність діагностики навантаження міокарда залізом. Відкладання заліза в міокарді призводить до зниження часу T2 зі зменшенням сигналів міокарда на T2

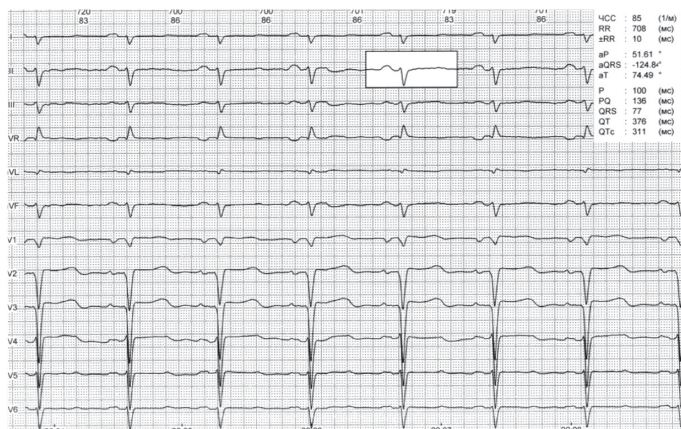


Рис. 1. ЕКГ двох хворих із верифікованим амілоїдозом



зважаючи на зображення. Час T2 <20 мс пов'язаний зі зниженою функцією лівого шлуночка. МРТ як метод діагностики залучення серця до патологічного процесу при гемосидерозі більш інформативний, ніж визначення феритину у сироватці крові [21].

Біопсія

Біопсія міокарда, отримана з правого або лівого шлуночка, інформативна в деяких випадках щодо наявності ендокардіального або міокардіального захворювання. Зростання досвіду у проведенні цієї методики дозволяє діагностувати захворювання з рестриктивною гемодинамікою, коли неінвазивні дослідження не змогли встановити чіткий діагноз.

Амілоїдоз демонструє яблучно-зелене променезаломлення, яке при фарбуванні конго червоним проглядається під поляризаційним мікроскопом. Пряма ендоміокардіальна біопсія може досягати майже 100 % чутливості, якщо під час процедури біопсії отримуються щонайменше 4 зразки. Імуногістохімічне фарбування з використанням специфічних антитіл може розрізнити типи амілоїдозу. Однак мас-спектрометрія перевищує імуногістохімію при ідентифікації амілоїдного типу з чутливістю та специфічністю понад 98 %. Тонкогольова аспірація черевного жиру легша і безпечніша, ніж біопсія міокарда для визначення амілоїдозу (рис. 8). Підтвердження діагнозу AL амілоїдозу потребує пошуку дисплазії плазматичних клітин. Для виявлення саркоїдозу проводиться біопсія печінки, лімфовузлів, трахеобронхіальна біопсія легень та ендоміокардіальна біопсія з метою виявлення специфічних гранул.

Біопсія печінки проводиться для діагностики гемохроматозу.

Диференційна діагностика

Рестриктивну кардіоміопатію необхідно диференціювати в першу чергу з констриктивним перикардитом (КП), а також з

іншими кардіоміопатіями, особливо з гіпертрофічною, враховуючи схожу ехокардіографічну картину при інфільтративних захворюваннях та хворобах накопичення та схожі зміни діастолічної функції міокарда.

При проведенні диференційної діагностики РКМП із констриктивним перикардитом слід враховувати анамнез захворювання – це може бути перикардит, серцева хірургія, травма, променева терапія, при РКМП може бути вказівка на системне захворювання. Під час огляду у хворих на КП відзначається «парадоксальний пульс», при аускультатії серця вислуховується ранній III тон «перикардіальний стукіт» (високочастотний звук), у хворих на РКМП – пізній III тон, низькочастотний тричленний ритм, іноді вислуховується IV тон. При РКМП може вислуховуватись шум мітральної або трикуспідальної регургітації, при КП він зазвичай відсутній. На рентгенограмі грудної клітки при КП визначається кальцинація перикарда в 20–30 % випадків, розміри передсердь та шлуночків нормальні, при РКМП – дилатація передсердь та зазвичай нормальні шлуночки. Під час ЕхоКС при КП визначаються нормальний розмір передсердя та шлуночків, потовщення перикарда. При доплерівському дослідженні трансмітрального потоку визначаються респіраторні зміни при КП (зниження пікового трансмітрального потоку під час вдиху), також спостерігається вирівнювання тиску наповнення лівого та правого шлуночків, при РКМП відзначається збільшення тиску наповнення лівого шлуночка. На МРТ серця при КП визначається потовщення перикарда [21, 22]. У спірних випадках проводиться біопсія міокарда, яка виявляє відсутність структурних змін міокарда при КП. Також було визначено, що у хворих на РКМП рівень NT pro BNP значно підвищений, на відміну від хворих на КП [23].

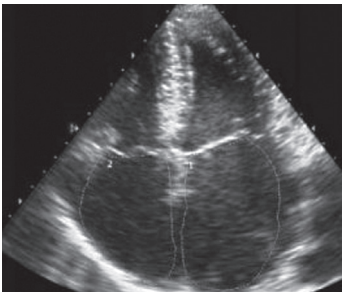


Рис. 2. Дані ЕхоКГ при рестриктивній кардіоміопатії

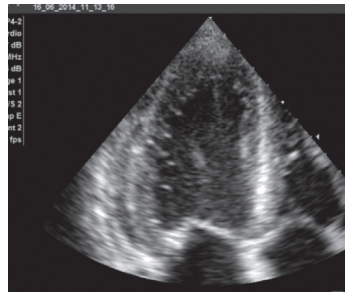


Рис. 3. Дані ЕхоКГ при амілоїдозі

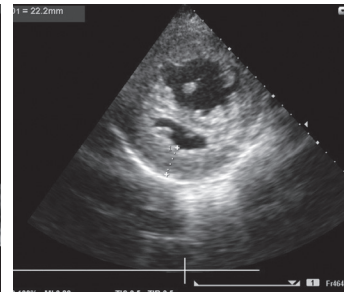


Рис. 4. Дані ЕхоКГ при саркоїдозі

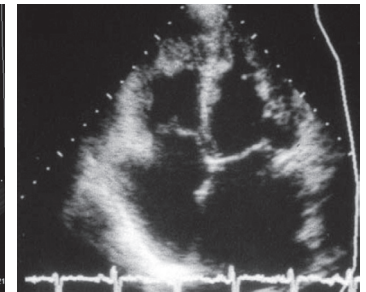


Рис. 5. Дані ЕхоКГ при ендоміокардіальному фіброзі

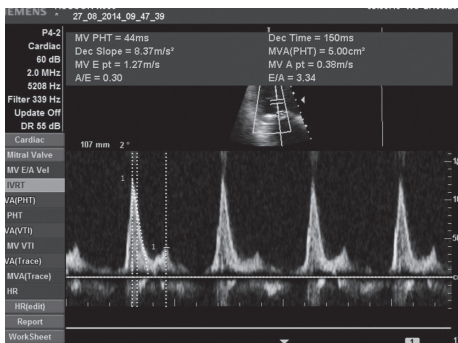


Рис. 6. Дані доплер ЕхоКГ при рестриктивному типі порушення діастолі

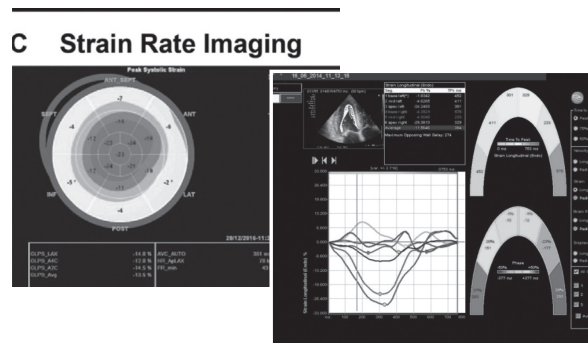


Рис. 7. Спекл-трекінг ЕхоКГ при амілоїдозі

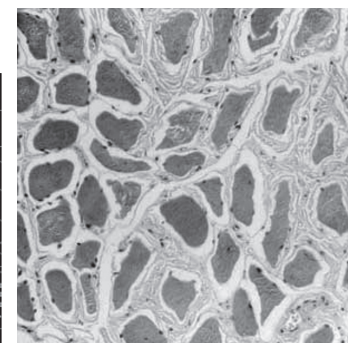


Рис. 8. Відкладання амілоїду в міокарді

При проведенні диференційної діагностики з ГКМП на користь ГКМП свідчить відсутність або слабке вираження симптомів правшлуночкової недостатності (за винятком кінцевої стадії захворювання), а також часті скарги хворих на стенокардію та синкопальні стани. На ЕКГ та ЕхоКГ у хворих на ГКМП визначається виражена гіпертрофія лівого шлуночка [11]. На відміну від ГКМП у хворих з амілоїдозом серця буде невідповідність картини гіпертрофії на ЕхоКГ з низьковольтними шлуночковими комплексами на ЕКГ, також при амілоїдозі гіпертрофія частіше має симетричний характер з частим залученням правого шлуночка, а при ГКМП гіпертрофія частіше асиметрична з переважним ураженням міжшлуночкової перетинки і частим формуванням обструкції виносного тракту лівого шлуночка. Також, як правило, при ГКМП відсутні системні прояви (ураження нирок, печінки та ін.).

Лікування та прогноз

Лікування захворювання багато в чому залежить від форми РКМП. Наприклад, кортикостероїди застосовуються для лікування саркоїдозу і на ранніх стадіях ендокардиту Лефлера, ендокардектомія – при ендоміокардіальному фіброзі та на пізніх стадіях ендокардиту Лефлера, флеботомія та комплексне лікування застосовуються для лікування гемохроматозу, хіміотерапія для амілоїдозу.

Мета лікування РКМП полягає у зменшенні симптомів за рахунок зниження підвищеного тиску наповнення без значного зниження серцевого викиду. В основному застосовується терапія діастолічної СН. Блокатори β -адренорецепторів та кардіоселективні блокатори кальцієвих каналів (наприклад, верапаміл, дилтіазем) можуть бути ефективними, збільшуючи час заповнення лівого шлуночка, покращуючи релаксацію шлуночків та зменшуючи компенсаторну симпатичну стимуляцію. Також застосовуються невеликі дози інгібіторів АПФ, оскільки існує ризик гіпотензії. Крім того, низькі дози діуретиків знижують переднавантаження та можуть покращувати стан пацієнтів. З метою запобігання гіпотензії слід розпочинати прийом діуретиків з малих доз, тому що пацієнти часто надзвичайно чутливі до змін обсягу лівого шлуночка та можуть відреагувати зниженням серцевого викиду. Пацієнти з фібриляцією передсердь, а також за наявності внутрішньосерцевих тромбів, повинні отримувати антикоагулянти. У пацієнтів з фібриляцією передсердь ЧСС має контролюватись адекватно. Зменшення вкладу передсердь у шлуночкове наповнення може погіршити існуючу діастолічну дисфункцію, а швидка відповідь шлуночків може ще більше ускладнити діастолічне наповнення. Тому важливо підтримувати синусовий ритм із застосуванням аміодарону та блокаторів β -адренорецепторів.

Дигоксин слід використовувати з обережністю тільки при фібриляції передсердь, оскільки він потенційно аритмогенний, особливо у пацієнтів з амілоїдозом (дигоксин вступає у взаємодію з амілоїдом).

У пацієнтів з ідіопатичною РКМП може бути фіброз синусового та атріовентрикулярного вузлів, що призводить до повної поперечної блокади серця і, отже, потребує постійної кардіостимуляції. При спробі кардіоверсії для лікування фібриляції передсердь, особливо у пацієнтів з амілоїдозом, аномальний

синусовий вузол може стати неефективним водієм ритму. Пацієнти з дисфункцією синусового вузла та/або прогресуючим порушенням провідності також потребують лікування з імплантацією кардіостимулятора.

У тяжких випадках може бути розглянута трансплантація серця у пацієнтів з тяжкою рефрактерною СН при ідіопатичній або сімейній РКМП, а також при амілоїдозі серця без залучення інших органів (у поєднанні з постопераційною хіміотерапією з метою пригнічення утворення нового амілоїду). При гемосидерозі може бути проведена трансплантація серця разом із печінкою.

Прогноз РКМП, навіть за умови застосування специфічної терапії окремих форм, зазвичай є несприятливим.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 270–276.
2. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies / B. J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1807–1816.
3. Мутафьян О. А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О. А. Мутафьян. – СПб. : Издательство Диалект, 2003. – 272 с.
4. Towbin J. A. Inherited Cardiomyopathies / J. A. Towbin // Circ. J. – 2014. – Vol. 78 (10). – P. 2347–2356.
5. Sen-Chowdhry S. Genetics of restrictive cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, W. J. McKenna // Heart Fail Clin. – 2010. – Vol. 6. – P. 179–186.
6. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy / C. Caleshu, R. Sakhuja, R. L. Nussbaum [et al.] // Am. J. Med. Genet A. – 2011. – Vol. 155A. – P. 2229–2235.
7. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era / P. Teekakirikul, M. A. Kelly, H. L. Rehm [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2013. – Vol. 15. – P. 158–167.
8. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. J. Ackerman, S. G. Priori, S. Willems [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – P. 1308–1339.
9. Genetic Cardiomyopathies / Burke [et al.] // JACC. – 2016. – Vol. 68, №25. – P. 2871–2886.
10. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype / T. Kubo, J. R. Gimeno, A. Bahl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2419–2426.
11. Амосова Е. Н. Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. – К. : Книга плюс, 1999. – 421 с.
12. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response / M. Grogan et al. // Heart. – 2017. – Vol. 103. – P. 1065–1072.
13. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment / Gertz M.A. // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89. – P. 1133–1140.
14. The right ventricle in Fabry disease / C. Kampmann, F. A. Baehner, C. Whybra [et al.] // Acta Paediatr. Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 15–18.
15. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization / M. Pieroni, C. Chimenti, F. De Cobelli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1663–1671.
16. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease / V. Patel, C. O'Mahony, D. Hughes [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101. – P. 961–966.
17. Kushwaha S. Restrictive cardiomyopathy / In: Murphy J., Lloyd M. (eds). Mayo Clinic Cardiology. – Mayo Press, 2007. – P. 1145.
18. Моисеев В. С. Кардиомиопатии и миокардиты / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 352 с.

19. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy / F. S. Laya, D. Arab, D. Joyal [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (11). – P. 1900–1902.
20. Справочник по эхокардиографии : пер. с нем. / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М. : Мед. лит., 2008 – 240 с.
21. Garcia M.J. Constrictive Pericarditis Versus Restrictive Cardiomyopathy? / M. J. Garcia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 2061–2076.
22. Hancock E. W. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis / E. W. Hancock // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 343–349.
23. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy / N. Parakh, S. Mehrotra, S. Seth [et al.] // Indian heart journal. – 2015. – Vol. 67. – P. 40–44.

Summary

Restrictive cardiomyopathy

O. A. Butko, K. Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The article deals with the classification, etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of restrictive cardiomyopathy (RCMD) as a wide range of diseases united by a single pathophysiological mechanism of restrictive diastolic dysfunction due to widespread fibrosis or infiltration of ventricular walls by various pathological substances.

Key words: restrictive cardiomyopathy (RCM), diastolic dysfunction, amyloidosis, Leffler endocarditis, endomyocardial fibrosis, hemosiderosis, Fabry's disease

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2025

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.

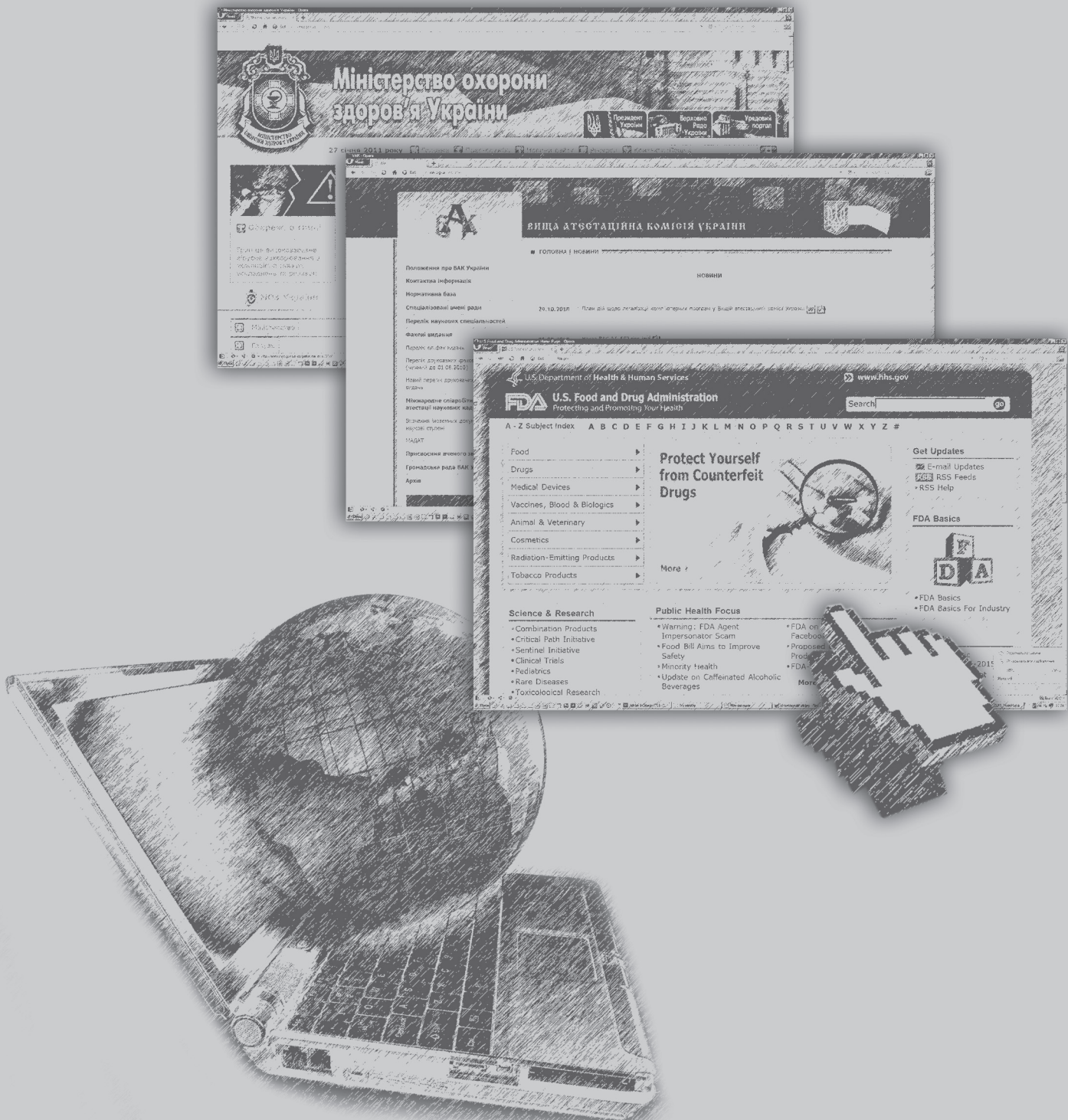
Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

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. Тип дисфункції міокарда, що спостерігається при рестриктивній кардіоміопатії (РКМП):**
 - а) систолічна;
 - б) діастолічна.
- 2. Що лежить в основі патогенезу ендокардиту Леффлера:**
 - а) відкладання заліза;
 - б) відкладання амілоїду;
 - в) тривала гіперезинофілія.
- 3. Де поширений ендоміокардіальний фіброз:**
 - а) у помірних широтах;
 - б) у екваторіальних районах;
 - в) у північних широтах.
- 4. Де в міокарді відкладається амілоїд:**
 - а) в інтерстиції;
 - б) усередині міофібрил;
 - в) периваскулярно.
- 5. У кого частіше розвивається хвороба Фабрі:**
 - а) у жінок;
 - б) у чоловіків;
 - в) однаково часто в чоловіків та жінок.
- 6. Ознаки застою при РКМП найчастіше бувають:**
 - а) у малому колі кровообігу;
 - б) у великому колі кровообігу;
 - в) немає ознак застою.
- 7. Для амілоїдозу характерно:**
 - а) тяжка артеріальна гіпертензія;
 - б) м'яка артеріальна гіпертензія;
 - в) ортостатична гіпотензія.
- 8. За даними ЕКГ для амілоїдозу не характерно:**
 - а) низьковольтна ЕКГ;
 - б) виражена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка;
 - в) ознаки навантаження лівого та правого передсердь.
- 9. При рестриктивному типі порушення діастолі співвідношення Е/А:**
 - а) менше 1,0;
 - б) 1,0–2,0;
 - в) понад 2,0.
- 10. Специфічні зміни, які можуть спостерігатися на ЕхоКГ при ендоміокардіальному фіброзі:**
 - а) зернистість міокарда;
 - б) облітерація порожнини шлуночка;
 - в) асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перегородки.
- 11. Неінвазивний метод дослідження, найбільш інформативний для виявлення міокардіального фіброзу:**
 - а) спекл-трекінг ЕхоКГ;
 - б) біопсія міокарда;
 - в) МРТ серця.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Всесвітній день шизофренії: щодо пріоритетів у лікуванні психічних захворювань

Щороку 24 травня відзначається Всесвітній день шизофренії, що має на меті підвищити обізнаність населення про одне з найскладніших та не до кінця зрозумілих порушень психічного здоров'я. Шизофренія, яка нині уражає близько 25 млн людей у світі, є хронічним захворюванням, що впливає на мислення, сприйняття, емоційний стан і поведінку людини. Здебільшого ця патологія виникає в молодому віці та потребує довічного лікування.

Сучасні дослідження фармацевтів спрямовані передусім на розробку лікарських засобів для пацієнтів із психічними захворюваннями, зокрема шизофренією, депресією та біполярним розладом. А також спрямовані на підвищення обізнаності, освіти та дестигматизацію психічних захворювань. Фармацевтичні компанії організовують освітні медичні програми та співпрацюють із психіатричними асоціаціями для забезпечення ранньої діагностики й доступу до медичної допомоги.

Так, зокрема у The Candid Book («Відверто про шизофренію»), – спеціалізованому виданні для людей, у родині яких є хворі на шизофренію, розповідають доступно про це важке захворювання: у першому виданні, зокрема, було надано базові практичні пора-

ди особам, які доглядають за хворими на шизофренію (зі змістом книги можна ознайомитися на веб-ресурсі <https://schizophrenialife.ua/>), а у другому, яке очікується до виходу найближчим часом, буде більше конкретизовано інформацію з догляду за пацієнтами з шизофренією та коморбідним розладом, пов'язаним із вживанням психоактивних речовин.

У Всесвітній день шизофренії багато представників медичної спільноти наголошували на важливості визнання, емпатії та підтримки людей, які живуть із шизофренією, тому понад 10 % річних доходів від продажу препаратів для лікування розладів психіки реінвестується у подальші науково-дослідні розробки.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Грибок на ногах: як виявити і лікувати?

Надходить літо, час активного відпочинку і водночас – період підвищеного ризику для здоров'я стоп. Волога, спека та недотримання гігієни створюють майже ідеальні умови для розвитку такого неприємного явища як грибок на ногах, або мікоз стоп. Це не просто естетична проблема, а серйозне грибкове захворювання шкіри, що може суттєво погіршувати якість життя.

Мікоз на ногах, або грибок стоп – це поширене грибкове захворювання шкіри (близько 15 % населення світу мають грибкові інфекції стоп (або епідермофітія стоп). Здебільшого потерпають стопи, зокрема шкіра міжпальцевих складок, а саме між мизинцем і сусіднім пальцем, а також підшви. Місце ураження ніг ще називають «стопою спортсмена».

Викликають мікоз ніг патогенні гриби, які розмножуються у вологому середовищі (зокрема, збудники родів *Epidermophyton*, *Microsporium*, *Trichophyton* та *Candida*) та проникають в шкіру крізь невеликі тріщини або поверхневі рани на ногах (наприклад, «підхопити» інфекцію можна у громадських басейнах). Варто зазначити, що ці ж гриби часто викликають грибкові інфекції нігтів.

Пацієнти із мікозом стоп зазвичай скаржаться на:

- свербіж ніг та відчуття печіння;
- лущення шкіри;
- появу тріщин між пальцями;
- почервоніння та запалення;
- ущільнення та зміну кольору нігтів (при поширенні інфекції на нігтьову пластинку).

Грибкові інфекції шкіри «процвітають» у вологому та теплому середовищі. А ноги людини є для них буквально «ідеальним домом»: більшу частину дня стопи перебувають у взутті, тому часто залишаються теплими й вологими. До того ж, шкіра стоп багата на кератин – білок, який слугує для грибів живильним середовищем.

Грибкова інфекція стоп передається через контакт із контамінованою поверхнею або предметами: наприклад взуттям, рушниками, підлогою, здебільшого у громадських місцях (басейнах або саунах). Варто відзначити, що ризик зараження підвищується при надмірному потовиділенні (гіпергідрозі). А призводить до швидкого зараження, особливо в умовах вологості й тепла, недотримання індивідуальної гігієни.

Попри те, що мікоз стоп не викликає серйозних проблем у здорових людей, зазвичай він не зникає самостійно. Якщо його ігнорувати, інфекція може не лише поширюватися на інші ділянки тіла, включаючи нігті (спричиняючи оніхомікоз, який складніше лікувати), але й призвести до інших, більш неприємних ускладнень (пошкоджена грибом шкіра стає вразливою для бактерій, іноді організм може відреагувати алергічним висипом на інших ділянках тіла). Особливо небезпечним мікоз стоп може бути для людей із цукровим діабетом, порушеннями кровообігу або ослабленим імунітетом (наприклад, через ВІЛ або хіміотерапію), у яких навіть незначна грибкова інфекція може стати причиною серйозних бактерійних інфекцій, виразок і навіть гангрени.

Зазвичай у таких випадках лікарі призначають топічні засоби (наприклад, креми, гелі, спреї, розчини або мазі від грибка на ногах), основою яких є протигрибкові речовини – кетоконазол, клотримазол, тербінафін, міконазол, тиконазол, біфоназол, сертаконазол, ефіноконазол, нафтифін, циклопірокс, аморолфін, ністатин, натаміцин, які чинять фунгіцидну дію.

Якщо в окремих випадках мікоз стоп не вдається «зупинити» топічною терапією або процес хронізується, слід вдаватися вже до системного лікування, наприклад, пероральних форм протигрибкових препаратів, які містять гризеофульвін або тербінафін.

Звісно, найкраще не хворіти і намагатися робити все для того, щоб запобігти захворюванню. Зокрема, щоб уникнути грибкової інфекції стоп, важливо дотримуватися наступних правил:

- підтримувати гігієну ніг;
- носити взуття, яке добре пропускає повітря, та змінювати шкарпетки щодня;
- не ходити босоніж у громадських місцях (сауни, басейни);
- періодично дезінфікувати взуття та користуватися індивідуальними рушниками.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Пацієнтські організації закликають підтримати законопроект про збільшення коштів на закупівлі ліків

Нещодавно в українському кризовому медіацентрі відбувся пресбрифінг, присвячений проекту Закону України щодо збільшення фінансування на закупівлю ліків для тяжкохворих пацієнтів. Організатором заходу виступив Благодійний фонд (БФ) «Пацієнти України». Ініціатором законопроекту виступила Ольга Стефанишина, народна депутатка, членкиня Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування. Проект подано на реєстрацію у Верховну Раду України і найближчим часом йому буде присвоєно реєстраційний номер та оприлюднено текст документа.

Інна Іваненко, виконавча директорка БФ «Пацієнти України», повідомила, що, за оцінками БФ «Пацієнти України», на сьогодні недофінансування державних закупівель лікарських засобів для тяжкохворих становить 8 млрд грн. Наразі Міністерство охорони здоров'я України почало збирати інформацію про потребу на закупівлю препаратів за кошти державного бюджету на 2026 рік.

Проаналізувавши цю потребу, БФ «Пацієнти України» виявлено, що лише близько 60 % тяжкохворих осіб отримають лікарські засоби за кошти держави. Зокрема, будуть недофінансовані такі нозології, як дитяча онкологія – 33 %, вірусні гепатити – 66 %, первинний імунodefіцит – 60 % та ін. При цьому недофінансування закупівель препаратів першої та другої лінії становить близько 90 % від потреби.

У зв'язку з цим вона закликала народних депутатів та Уряд підтримати законопроект щодо збільшення фінансування на закупівлі ліків.

Ольга Стефанишина зазначила, що аналіз державних бюджетів, які ухвалено протягом останніх кількох років, свідчить, що держава почала виділяти менше коштів на закупівлю препаратів. Також через девальвацію гривні навіть на виділене фінансування вдається закупити менше лікарських засобів. При цьому бюджет закупівель ліків був дефіцитний ще до повномасштабного вторгнення, яке лише збільшило цей дефіцит.

Спікерка зауважила, що через повномасштабне вторгнення частина населення виїхала за кордон, але, попри це, пацієнтів в Україні не стало менше. Зокрема, вдвічі збільшилася кількість хворих на гепатит С. Також завдяки скринінгу новонароджених щодо виявлення орфанних захворювань зросла кількість пацієнтів, які потребують лікування від таких захворювань.

Тому з метою забезпечення потреб у ліках було подано законопроект щодо збільшення фінансування закупівель препаратів на 8 млрд грн за рахунок коштів з резервного фонду бюджету. Наразі проект проходить процедуру реєстрації у Верховній Раді України.

Вікторія Романюк, голова Громадської організації (ГО) «Афіна. Жінки проти раку», повідомила, що близько 5 пацієнтів в Україні щогодини помирають від онкологічних захворювань. Проте значна частка цих осіб могла б отримувати лікування, яке доступне для пацієнтів Європейського Союзу. Однак відповідні ліки для українців недоступні. При цьому навіть препаратів, які закуповуються і є в онкологічних центрах, не завжди вистачає на усіх хворих, які їх потребують.

Анна Хмель, клінічна онкологія Комунального підприємства «Лікарня № 1» Житомирської міської ради, підтвердила інформацію про дефіцит лікарських засобів для терапії пацієнтів з онкопатологією. За її словами, на сьогодні є дефіцит ліків навіть для базової терапії онкологічних захворювань, попри те, що це гарантовано державою. Відповідно, через відсутність препаратів лікарям доводиться відмовляти хворим у лікуванні. Своєю чергою, пацієнти змушені купувати ці ліки за власний кошт через аптечні заклади. При цьому навіть в аптеках є дефіцит таких препаратів, оскільки їх виробники не розраховували на такий великий попит на ліки, забезпечення пацієнтів якими гарантується державою.

Вона додала, що коли у 2024 р. в лікарні виникав дефіцит, то можна було звернутися до інших закладів охорони здоров'я і попросити про перерозподіл ліків. Однак у 2025 р. це зробити неможливо через дефіцит препаратів для терапії онкохворих у всій Україні. Крім цього, ці ліки є дороговартісними, через що пацієнти в деяких випадках відмовляються від лікування.

Ніна Астафорова-Яценко, голова БФ «Діти з гемофілією», повідомила, що на сьогодні особи з гемофілією забезпечені необхідними препаратами на 60 % від потреби. Отже, усі пацієнти забезпечуватимуться лікуванням протягом близько 8 міс. Після цього ліки закінчаться.

Також під час заходу виступив Павло Кирієнко, ветеран війни, хворий на онкопатологію. Він закликав парламентарів підтримати відповідний законопроект і забезпечити лікуванням усіх, хто його потребує.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Міжнародний день клінічних досліджень: Україна демонструє стійкість і розвиток у сфері випробувань ліків

20 травня святкували Міжнародний день клінічних досліджень. У зв'язку з цим ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ) привітав усіх причетних до клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Адже попри війну Україна не зупиняє їх здійснення та демонструє витривалість, професіоналізм і відданість науці.

Так, у 2024 р. було подано 78 заяв на клінічні випробування лікарських засобів, що в 3 рази більше, ніж у 2022 р. За 4 міс. поточного року до ДЕЦ вже надійшло 20 заяв про здійснення клінічних випробувань. Наразі в Україні 324 клінічні випробування є активними. Понад 85 % усіх випробувань є міжнародними.

Від початку повномасштабної війни і станом на 01.01.2025 р. майже 1 400 стейкхолдерів пройшли навчальні семінари з питань дотримання Належної клінічної практики та нормативно-правового регулювання клінічних випробувань в Україні.

Також ДЕЦ повідомив, що вперше за останні роки в Україну почали подавати заяви про клінічні випробування лікарських засобів передової терапії. Так, у 2024 р. надійшло 4 заяви про клінічні випробування лікарських засобів передової терапії

(I фаза), спрямованих на лікування патологічних станів ревматологічного та онкологічного профілю (системний склероз, вовчаковий нефрит, рецидивна або рефрактерна R/R світлоклітинна нирково-клітинна карцинома ccRCC, ідіопатичні запальні міопатії).

Завдяки цьому українські пацієнти отримують безкоштовне лікування новітніми препаратами. Також це дає змогу отримати досвід застосування інноваційних технологій лікування.

Підкомітет клінічних досліджень Європейської Бізнес Асоціації також висловив вдячність усій спільноті за довіру, професіоналізм і стійкість. Адже вже понад 3 роки поспіль галузь клінічних випробувань в Україні працює у край складних умовах, спричинених повномасштабною війною.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Затверджено Перелік граничних референтних цін на лікарські засоби

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 10.05.2025 р. № 795 затверджено Перелік граничних референтних цін на лікарські засоби. Він містить 4 107 позицій препаратів. У зв'язку з цим МОЗ України оприлюднено оголошення про початок прийому документів на декларування граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, що входять до Переліку референтних цін на лікарські засоби, які включені до Національного переліку основних лікарських засобів (далі – Нацперелік).

Крім цього, МОЗ зазначає, що спільно із ДП «Державний експертний центр МОЗ України» здійснює формування: переліку граничних референтних цін на рецептурні лікарські засоби, які не включені до Нацпереліку; проекту національного каталогу цін із цінами на оригінальні (інноваційні) рецептурні лікарські засоби, що не включені до Нацпереліку.

Після завершення їх формування ці документи розмістять на сайті МОЗ разом із оголошенням і термінами щодо прийняття заяв від заявників для декларування цін на такі лікарські засоби.

Згідно із Порядком реферування цін на лікарські засоби розрахунок граничних референтних цін здійснюється для кожного готового препарату в перерахунку на одиницю лікарської форми.

Граничні референтні ціни визначаються із урахуванням таких ідентичних характеристик, як торговельна назва, міжнародне непатентоване найменування, форма випуску, дозування, кількість одиниць лікарського засобу в упаковці, за наявності – інформація

про виробника лікарського засобу та/або власника реєстраційного посвідчення на препарат (далі – ідентичні характеристики) в не менш як 4 референтних країнах. Допускається відмінність торговельної назви в референтній країні та Україні за умови збігу всіх ідентичних характеристик.

Граничні референтні ціни на лікарські засоби визначаються у гривнях без урахування постачальницько-збутових, торговельних (роздрібних) надбавок і податку на додану вартість.

Однак, якщо інформація про ціни на препарати наявна менш ніж у 4 референтних країнах або лікарські засоби, які на період розрахунку граничних референтних цін не мають зареєстрованих в Україні аналогів, то відомості про препарат включаються до переліку без зазначення граничної референтної ціни із примітками «декларування (відсутні дані про ціни)» або «декларування (відсутні зареєстровані препарати-аналоги)».

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»