

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

**ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER**

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 6, № 2 (22), 2017

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу - 4 рази на рік

*Реєстраційне свідоцтво
серія KB №18599-7399 Р
від 18.01.2012 р.*

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело. Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. До друкування приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.

*Підписано до друку 26.06.2017 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

*Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
факультету підготовки лікарів
для Збройних сил України
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол №6 від 27.06.2017 р.*

Адреса редакції:

Кафедра внутрішньої медицини №3
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. В. Винниченка, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-49-80, 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: vm3@nmu.ua

Видавець:

ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
вул. Вишгородська, 12, м. Київ, 04074

Адреса для листування:
а/с-18, м. Київ-108, 04108
zdovado@ukr.net
Тел./факс: (044) 485-15-86

Керівник проекту

О.П. Влас
(066) 785-11-56

Керівник відділу маркетингу

Т.Г. Овчаренко
(066) 753-81-78, (067) 847-85-05

Випусковий редактор

Є.О. Скіндер
(093) 701-22-93

Відділ передплати

Т.О. Деркач
(093) 827-54-57

Верстка та дизайн

В.В. Макарович

www.likar-praktik.kiev.ua
www.medkniga.kiev.ua

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

професор Свінціцький А.С.

Заступник головного редактора

професор Катеренчук І.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абрагамович О.О.	Мельник В.С.
Борисенко А.В.	Мойсеєнко В.О.
Бульда В.І.	Напреєнко О.К.
Венцківський Б.М.	Никула Т.Д.
Гиріна О.М.	Павленко Р.І.
Голубовська О.А.	Пасечніков С.П.
Дземан М.І.	Петренко В.І.
Долженко М.М.	Селюк М.М.
Жарінов О.Й.	Соколова Л.І.
Жебель В.М.	Степаненко В.І.
Журавльова Л.В.	Ткач С.М.
Заремба Є.Х.	Тяжка О.В.
Захараш М.П.	Хайтович М.В.
Колеснікова І.П.	Чернобровий В.М.
Коломоєць М.Ю.	Чешук В.Є.
Крамарьов С.О.	Чухрієнко Н.Д.
Кужко М.М.	Щербиніна М.Б.
Маньковський Б.М.	Яременко О.Б.

Відповідальний секретар: Свінціцький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Біловол О.М.	Широбоков В.П.
Коваленко В.М.	Дегенгардт Ф. (Німеччина)
Майданник В.Г.	Кухаж Е. (Польща)
Нетяженко В.З.	Макаревич А.Е. (Білорусь)
Пиріг Л.А.	Мусял Я. (Польща)
Синяченко О.В.	Рапорт С.І. (Росія)
Фомін П.Д.	Сорока М.Ф. (Білорусь)
Чайковський Ю.Б.	Хоростовська-Винімко Й.
Чекман І.С.	(Польща)

Журнал цитується
в наукометричних базах



КАРДІОЛОГІЯ

- Стрільчук Л.М.* Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка з дилатацією його порожнини та без неї: відмінності клінічних, лабораторних та інструментальних показників 5
- Філіпчук А.Л., Радченко О.М.* Оцінка інтегральних показників ендогенної інтоксикації в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та їх зв'язки із системою гемостазу 8

РЕВМАТОЛОГІЯ

- Головач І.Ю., Чипко Т.М., Корбут Н.Н.* Механізми розвитку и ведение пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями при системной склеродермии..... 11

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

- Власенко М.В., Ніжинська-Астапенко З.П., Долженко А.О.* Кортикоандростерома: розгорнута клінічна картина (випадок із практики)..... 19
- Скрипник Н.В., Марусин О.В.* Динаміка захворюваності й поширеності вузлових утворень щитоподібної залози за десятирічний період (2006-2016 рр.) в Україні та на Прикарпатті 26

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Марушко Ю.В., Асонов А.О.* Властивості екстрактів артишоку, куркуми, розторопші та їх використання в гастроентерологічній практиці 30

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

- Крамарьов С.О.* Додаткові можливості симптоматичного лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей 38
- Андрух В.С., Андрух В.Н., Слободян М.В.* Геморагічна лихоманка Ебола й діти: що потрібно знати про це педіатру або сімейному лікарю 41

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

- Радченко О.М., Стрільчук Л.М.* Роль серомукоїдів у патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення..... 45
- Макаренко Т.М., Радченко О.М.* Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення 49

КЛАСИКИ МЕДИЦИНИ

- Про геронтологію та академіка В.В. Фролькіса 54
- Фролькіс В.В.* Механізми старіння й продовження життя 57

РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

- Методичні рекомендації з питань перетворення закладів охорони здоров'я з бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства 67
- Щодо створення мережі державних і комунальних закладів охорони здоров'я із достатнім рівнем самостійності 80
- Упровадження міжнародних клінічних протоколів: нова якість медицини 84

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

- Свінціцький І.А.* Багатогранний талант професора Олександра Андрійовича Киселя 85

ВІТАЄМО 90

МЕДИЧНІ ПОДІЇ..... 91

TABLE OF CONTENTS

CARDIOLOGY

- Strilchuk L.M.* Eccentric left ventricle hypertrophy with its dilatation and without it: differences of clinical, laboratory and instrumental parameters 5
- Filipyuk A.L., Radchenko O.M.* Evaluation of integral indexes of endogenous intoxication in patients with chronic heart failure and their relationships with the hemostatic system 8

RHEUMATOLOGY

- Golovach I.Yu., Chipko T.M., Korbut N.N.* Mechanisms of development and management of patients with Raynaud's phenomenon and digital exulceration in systemic sclerosis 11

ENDOCRINOLOGY

- Vlasenko M.V., Nizhynska-Astapenko Z.P., Dolzhenko A.O.* Corticoandrosteroma: detailed clinical picture (case from practice) 19
- Skrypnyk N.V., Marusyn O.V.* Dynamics of incidence and prevalence of thyroid gland nodules in Ukraine and in the Carpathian region for ten years (2006-2016) 26

GASTROENTEROLOGY

- Marushko Iu.V., Asonov A.O.* Therapeutic roles of artichoke extracts, curcumin and milk thistle..... 30

INFECTIOUS DISEASES

- Kramarov S.O.* Additional possibilities of the symptomatic treatment of acute respiratory infections in children 38
- Androukh V.S., Androukh V.N., Slobodian M.V.* Ebola virus disease and children: what do pediatricians or general practitioners need to know 41

LABORATORY DIAGNOSIS

- Radchenko O.M., Strilchuk L.M.* Role of seromucoids in pathogenesis of internal diseases and diagnostic value of their analysis 45
- Makarenko T.M., Radchenko O.M.* Ratio of blood biochemical parameters in medical practice: clinical-diagnostic value 49

CLASSICS OF MEDICINE

- On Gerontology and Academician V.V. Frolkis 54
- V.V. Frolkis. Mechanisms of aging and life extension..... 57

HEALTH CARE REFORMS IN UKRAINE

- Guidelines for the transformation of health care facilities from budgetary institutions into municipal non-profit enterprises 67
- Regarding the creation of a network of state and municipal medical institutions with a sufficient level of independence 80
- Implementation of the international clinical protocols: new quality of medical care..... 84

HISTORY OF MEDICINE

- Svintsitskyi I.A.* Professor Oleksandr Kysil: a multifaceted talent 85

CONGRATULATIONS..... 90

MEDICAL EVENTS..... 91

Л.М. Стрільчук

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

ЕКСЦЕНТРИЧНА ГІПЕРТРОФІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА З ДИЛАТАЦІЄЮ ЙОГО ПОРОЖНИНИ ТА БЕЗ НЕЇ: ВІДМІННОСТІ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

Резюме

Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) та збільшення маси міокарда ЛШ асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), більшою смертністю, вищою частотою аритмій. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) виступає предиктором раптової зупинки серця в осіб зі зниженою функцією ЛШ. ЕГЛШ можна розподілити на два підтипи: з дилатацією порожнини ЛШ та без неї, причому перший підтип супроводжується більш вираженими несприятливими змінами серця та, відповідно, гіршим прогнозом перебігу ССЗ. Метою нашого дослідження стало порівняння клінічних, лабораторних та ультразвукових параметрів осіб з ЕГЛШ із дилатацією ЛШ та без неї. Проаналізовано дані 132 пацієнтів з ЕГЛШ, що проходили загальноклінічне обстеження, загальний та біохімічний аналізи крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електро- та ехокардіографію у Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центрі ім. В. Поліщука (70 чоловіків, 52 жінки; середній вік 57,0 (50,0; 65,0) років). Учасників дослідження було поділено на 2 групи: група з дилатацією ЛШ (ГДЛШ, n=36) та група без дилатації ЛШ (ГБДЛШ, n=96). Результати було обраховано із застосуванням програми Statistica 10 (Statsoft, США). Цифрові дані представлені як медіана (нижній кuartиль; верхній кuartиль). Було виявлено, що дилатація порожнини ЛШ за умов ЕГЛШ є несприятливим чинником, оскільки веде до погіршення структурно-функціонального стану серця, а саме збільшення лівого передсердя (4,30 (3,50; 4,70) см проти 3,80 (3,55; 4,10) см у ГБДЛШ), зниження фракції викиду (53,00 (45,00; 58,00)% проти 64,00 (61,00; 67,00)% у хворих ГБДЛШ). Дилатація порожнини ЛШ у пацієнтів з ЕГЛШ супроводжувалась більшою товщиною стінки жовчного міхура (3,70 (3,00; 3,90) мм проти 3,00 (2,00; 3,60) мм серед пацієнтів ГБДЛШ; $p=0,004$), вищим рівнем білірубіну (19,4 (11,70; 24,20) проти 14,3 (9,80; 17,60) ммоль/л у ГБДЛШ; $p=0,043$) та меншою кількістю базофілів (0 (0; 0) проти 0 (0; 1)% у ГБДЛШ; $p=0,039$). Було виявлено обернений зв'язок індексу маси тіла з товщиною стінки жовчного міхура, а також показано, що несприятливі зміни жовчного міхура відбуваються паралельно з погіршенням стану серця, що підкреслює важливість подальших досліджень у галузі холецистокардіального синдрому.

Ключові слова

Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, дилатація порожнини лівого шлуночка, стінка жовчного міхура, білірубін, базофіли.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) та збільшення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ) та більшою смертністю як від ССЗ, так і від усіх причин, а також вищою частотою аритмій (надшлуночкових і шлуночкових) та раптової зупинки серця [8]. Індексований показник ММЛШ (іММЛШ) та відносна товщина стінок ЛШ (ВТСЛШ, співвідношення товщини стінки та діаметра ЛШ) лежать в основі поділу геометрії

© Л.М. Стрільчук

ЛШ на 4 типи: нормальна геометрія (іММЛШ та ВТСЛШ у нормі), концентричне ремоделювання (нормальний іММЛШ та збільшена ВТСЛШ), ексцентрична гіпертрофія (збільшений іММЛШ та нормальна ВТСЛШ) та концентрична гіпертрофія (збільшені іММЛШ та ВТСЛШ) [9]. Кожен тип геометрії ЛШ характеризується відмінним від інших унікальним показником ризику смертності від ССЗ та усіх причин [8].

Ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) є досить несприятливим типом геометрії ЛШ. Зокрема,

вона виступає предиктором раптової зупинки серця в осіб зі зниженою функцією ЛШ, збільшуючи ризик раптової серцевої смерті більше ніж удвічі незалежно від рівня зменшення фракції викиду. Імовірним поясненням цього є підвищення ризику аритмій, пов'язане з ЕГЛШ [2].

ЕГЛШ можна розподілити на два підтипи: з дилатацією порожнини ЛШ та без неї. Перший підтип супроводжується більш вираженими несприятливими змінами серця та, відповідно, гіршим прогнозом стосовно перебігу ССЗ. У одному із субдосліджень LIFE (n=939) хворі з дилатаційним різновидом ЕГЛШ характеризувалися істотно нижчим співвідношенням пульсового тиску та ударного об'єму, меншою фракцією викиду, вищими показниками імМЛШ, ударного об'єму (УО), серцевого викиду, фракції вкорочення, розміру лівого передсердя (ЛП) порівняно з групою з ЕГЛШ без дилатації. Окрім того, в групі з дилатацією частіше спостерігалися сегментарні порушення скоротливості міокарда [10].

У дослідженні Bang C.N. (2014) за участю пацієнтів з ЕГЛШ наявність дилатації порожнини шлуночка асоціювалася зі збільшенням смертності від усіх причин (співвідношення ризиків 2,6; $p < 0,001$), тоді як ЕГЛШ без дилатації не супроводжувалася такою тенденцією ($p = 0,617$). Цікаво, що обидва різновиди концентричної гіпертрофії (дилатаційний та недилатаційний) підвищували показник смертності, хоча дилатаційний — вищою мірою (відношення ризиків 3,1 та 5,4 відповідно). Кінцева точка, що являла собою виникнення інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності або смерті від ССЗ, була досягнута в 5% хворих групи ЕГЛШ без дилатації та 21% хворих з ЕГЛШ із дилатацією порожнини шлуночка, що також ілюструє її несприятливий вплив [7].

Дослідження Dallas Heart Study показало, що учасники з ЕГЛШ без дилатації порівняно з хворими з дилатаційною ЕГЛШ характеризувалися вищими показниками фракції викиду та нижчими концентраціями деяких біомаркерів (тропонін Т, N-термінальний про-мозковий та мозковий натрійуретичні пептиди). Автори вважають, що нижчі рівні зазначених біомаркерів віддзеркалюють меншу вираженість патологічних впливів на серце та, відповідно, є передвісниками кращого прогнозу [1].

Незважаючи на велику кількість досліджень із цього приводу, більшість із них фокусувалися на впливі типу геометрії ЛШ на прогноз ССЗ, порівнюючи між собою чотири базові типи. Однак жодне з них не ставило за мету безпосереднє порівняння усіх доступних показників різноманітних обстежень у групах з ЕГЛШ із дилатацією ЛШ та без неї, що зумовило актуальність цієї роботи.

Метою нашого дослідження стало порівняння клінічних, лабораторних та ультразвукових параметрів осіб з ЕГЛШ із дилатацією ЛШ та без неї.

Матеріали та методи

Було проаналізовано дані 132 пацієнтів з ЕГЛШ, що проходили клінічне обстеження, загальний та біохімічний аналізи крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електро- та ехокардіографію (ЕКГ, ЕхоКГ) у Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центрі ім. В. Поліщука (70 чоловіків, 52 жінки; середній вік 57,0 (50,0; 65,0) років). За результатами ЕхоКГ учасників дослідження було поділено на 2 групи: група з дилатацією ЛШ (ГДЛШ, n=36) та група без дилатації ЛШ (ГБДЛШ, n=96). Результати було обраховано із застосуванням програми Statistica 10 (Statsoft, USA). Цифрові дані представлені як медіана (нижній квантиль; верхній квантиль). За поріг істотності було прийнято значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Порівняння за методом Mann-Whitney виявило, що більшість клінічних та лабораторних параметрів у двох групах дослідження істотно не відрізнялися. Безсумнівно, була виявлена значна кількість відмінностей у ЕхоКГ, а саме у розмірі ЛП, кінцево-сistolічному та кінцево-діастолічному розмірах та об'ємі, фракції вкорочення, індексованому значенні ударного об'єму, хвилинному об'ємі крові та його індексованому показнику, ММЛШ, імМЛШ, ВТСЛШ та окремо відносних товщинах задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки, фракції викиду (ФВ). Хоча частина цих показників входила до комплексного критерію розподілу на групи (наявність дилатації ЛШ), деякі з них більше привертають увагу. Наприклад, ГБДЛШ супроводжувалася меншим розміром ЛП (3,80 (3,55; 4,10) см проти 4,30 (3,50; 4,70) см у ГДЛШ) та вищою ФВ (64,00 (61,00; 67,00)% проти 53,00 (45,00; 58,00)% для хворих ГДЛШ), що додатково підтверджує несприятливий вплив дилатації ЛШ на структурно-функціональний стан серця та, відповідно, прогноз ССЗ. Отримані нами результати стосовно взаємозв'язків підтипів ЕГЛШ із параметрами ЕхоКГ збігаються з даними літератури [10].

Аналіз скринінгових стандартних сонографічних показників внутрішніх органів показав, що між групами з ексцентричною гіпертрофією без дилатації та з нею були виявлені певні розбіжності, які стосувались передусім стану жовчного міхура (ЖМ). Так, ГБДЛШ характеризувалася істотно меншими показниками товщини стінки ЖМ: 3,00 (2,00; 3,60) проти 3,70 (3,00; 3,90) мм у ГДЛШ ($p = 0,004$). Оскільки збільшення товщини стінки ЖМ є провідним проявом холециститу [6], виявлена нами закономірність може бути свідченням односпрямованих патологічних змін ЛШ та ЖМ.

Також групи пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією без дилатації порожнини шлуночка та з нею відрізнялися за індексом маси тіла (ІМТ): 31,90 (27,69; 35,00) кг/м^2 у ГБДЛШ та 26,70 (24,50; 31,80) кг/м^2 у ГДЛШ ($p = 0,0008$). Зазвичай товщина

стілки ЖМ прямо корелює з ІМТ, однак у нашому дослідженні було виявлено обернену кореляцію. Імовірно, це є наслідком впливу відмінних від ожиріння механізмів змін ЖМ, наприклад дією аполіпопротеїну В чи підвищеною активністю ацетил-КоА-ацетилтрансферази-2 [5]. Це ж може стосуватися і виявленої кореляції відсутності дилатації ЛШ із більшою масою тіла.

Ще одним показником, за яким істотно різнилися групи дослідження без дилатації порожнини шлуночка та з нею, виявився рівень загального білірубину, який був істотно нижчим за умов відсутності дилатації: 14,3 (9,80; 17,60) у ГбДЛШ проти 19,4 (11,70; 24,20) ммоль/л у ГДЛШ ($p=0,043$). Це може бути проявом погіршення функції гепатобіліарної системи паралельно з прогресуванням ураження серця. Окрім того, за сучасними поглядами, білірубін є антиоксидантом і певним кардіопротектором, хоча такі властивості ще тільки вивчаються.

Були встановлені відмінності за певними лабораторними показниками. Зокрема, ГбДЛШ характеризувалася істотно вищою кількістю базofilів периферійної крові, ніж ГДЛШ. Хоча медіана цього показника для усіх пацієнтів була однаковою, групи різнилися за верхнім квантилем [0 (0; 1) проти 0 (0; 0)%; $p=0,039$]. Незважаючи на те, що така різниця виглядає невеликою за числовим виміром, нею не слід нехтувати. G. Schiechl та співавт. (2016) показали, що базофіли відіграють ключову роль у активації фіброblastів та фібротичному ремоделюванні органів [4]. У свою чергу, наявність фіброзу міокарда здатна бути причиною підвищеної схильності до виникнення феномену геентру та шлуночкового аритмогенезу. Було показано, що у хворих із неішемічною дилатаційною кардіоміопатією наявність фіброзу, виявлена при магнітно-резонансній томографії серця, підвищує

ризик раптової зупинки серця, нефатальних фібриляцій шлуночків та стійкої шлуночкової тахікардії [3]. N. Babio та співавт. (2013) зазначають, що базофіли є єдиною популяцією лейкоцитів, яка жодним чином не асоціюється з метаболічним синдромом, що робить їх незалежним предиктором фіброзу міокарда [11]. У нашому дослідженні вищий рівень базofilів спостерігався у ГбДЛШ, яка загалом характеризується більш сприятливим прогнозом. Імовірно, відмінність нашого результату від даних літератури зумовлена відносно невеликою кількістю учасників.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Визначення типу ремоделювання лівого шлуночка, зокрема діагностика ексцентричної гіпертрофії з дилатацією порожнини шлуночка, є важливим доступним інформативним критерієм оцінки стану пацієнта.
2. Дилатація порожнини ЛШ за умов ЕГЛШ є несприятливим чинником, що проявляється погіршенням структурно-функціонального стану серця (збільшення лівого передсердя, зниження фракції викиду).
3. Дилатація порожнини ЛШ у пацієнтів з ЕГЛШ супроводжується більшою товщиною стінки ЖМ, вищим рівнем білірубину та меншою кількістю базofilів.
4. Несприятливі зміни ЖМ відбуваються паралельно з погіршенням стану серця, що підкреслює важливість подальших досліджень у галузі холецистокардіального синдрому.
5. Більша кількість базofilів у хворих без дилатації ЛШ може бути свідченням вищої активності фіброзу міокарда серед цих осіб.

Список використаної літератури

1. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study / M.G. Khouri, R.M. Peshock, C.R. Ayers et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. — 2010. — Vol. 3. — P. 164-171.
2. Apparent protective effect of increased left ventricular wall thickness in an ICD population / V. Dogra, R. Oliver, J. Lapidus et al. // *J. Card. Fail.* — 2003. — Vol. 9. — P. 412-415.
3. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Gulati, A. Jabbour, T.F. Ismail et al. // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309. — P. 896-908.
4. Basophils Trigger Fibroblast Activation in Cardiac Allograft Fibrosis Development / G. Schiechl, F.J. Hermann, M. Rodriguez Gomez et al. // *Am. J. Transplant.* — 2016. — Vol. 16. — P. 2574-2588.
5. Chen C.-H. Association of Gallbladder Polyp and Stroke: A Nationwide, Population-Based Study / C.-H. Chen, C.-L. Lin, C.-H. Kao // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94 (48). — P. e2192.
6. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis / A.C. van Breda Vriesman, M.R. Engelbrecht, R.H. Smithuis et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 188. — P. 495-501.
7. Four-Group Classification of Left Ventricular Hypertrophy Based on Ventricular Concentricity and Dilatation Identifies a Low-Risk Subset of Eccentric Hypertrophy in Hypertensive Patients / C.N. Bang, E. Gerds, G.P. Aurigemma et al. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. — 2014. — Vol. 7. — P. 422-429.
8. Left Ventricular Geometry and Risk of Sudden Cardiac Arrest in Patients With Severely Reduced Ejection Fraction / D. Phan, A.L. Aro, K. Reinier et al. // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5 (8). — P. e003715.
9. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 16. — P. 233-270.
10. Systolic left ventricular function according to left ventricular concentricity and dilatation in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study / C.N. Bang, E. Gerds, G.P. Aurigemma et al. // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31 (10). — P. 2060-8.
11. White blood cell counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study / N. Babio, N. Ibarrola-Jurado, M. Bulló et al. // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (3). — P. e58354.

Надійшла до редакції 01.06.2017

А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

ОЦІНКА ІНТЕГРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКИ ІЗ СИСТЕМОЮ ГЕМОСТАЗУ

Резюме

У статті наведено результати амбулаторного спостереження 121 хворого віком від 36 до 78 років із хронічною серцевою недостатністю I-III функціонального класу за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA) внаслідок ішемічної хвороби серця (післяінфарктний кардіосклероз, n=72; стабільна стенокардія I-III функціонального класу (ФК), n=49). Унаслідок дослідження доведено, що зростання інтегральних показників синдрому ендогенної інтоксикації в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю асоціюється з наростанням ФК серцевої недостатності, систолічною дисфункцією, розширенням лівого шлуночка, гіперкоагуляцією та печінковою дисфункцією, і це слід враховувати під час вибору тактики ведення пацієнта.

Ключові слова

Ендогенна інтоксикація, хронічна серцева недостатність, гіперкоагуляція.

У патогенезі хронічної серцевої недостатності (СН) важливу роль відіграє ендогенна інтоксикація, що визначає тяжкість перебігу СН. У літературі синдром ендогенної інтоксикації (CEI) переважно описаний при хірургічній патології та критичних станах, але останніми роками виявлений та описаний при хронічній СН, ішемічній хворобі серця (ІХС), метаболічному синдромі [2-4, 6]. Шляхом зменшення проявів ендогенної інтоксикації можна позитивно впливати на перебіг СН та покращити ефективність лікування, тому перспективним може бути застосування препаратів, що сприяють виведенню ендогенних токсинів.

Із лабораторних маркерів CEI можуть застосовуватись лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, рівнів молекул середньої маси, цитокінів, специфічних імуноглобулінів тощо. Визначення деяких маркерів не завжди є доступним і потребує спеціального обладнання. Досить поширена характеристика CEI за гематологічними індексами, що підвищує діагностичне значення загального аналізу крові [6, 8]. Із цією метою використовують:

1) лейкоцитарний індекс інтоксикації, який зростає при ендогенній інтоксикації та активації процесів тканинного розпаду;

2) індекс зсуву лейкоцитів, який є ознакою активного запального процесу та порушення імунітетної реактивності;

3) гематологічний показник інтоксикації, який свідчить про системну відповідь організму на запалення;

4) індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів, який відображає стан мікрофагально-макрофагальної системи;

5) ядерний індекс інтоксикації, який свідчить про компенсаторні процеси в організмі [6, 8].

Проте діагностична цінність CEI у хворих на хронічну СН вивчена недостатньо. Саме тому вивчення показників CEI, які б могли оцінити стан пацієнта, має велике значення для обрання тактики ведення хворого.

Мета дослідження — оцінити інтегральні показники CEI та їх зв'язки з показниками коагуляційного гомеостазу у хворих на хронічну СН унаслідок ІХС.

Матеріали та методи

Під амбулаторним спостереженням перебував 121 хворий віком від 36 до 78 років (медіана віку — 59 років) із хронічною СН I-III функціонального класу (ФК) за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA) внаслідок ІХС — ішемічної хвороби

серця (післяінфарктний кардіосклероз, $n=72$; стабільна стенокардія I-III ФК, $n=49$). Діагноз встановлювався на підставі клініко-лабораторного обстеження, даних ЕКГ, ехокардіографії, велоергометрії, коронарографії. Ультразвукове дослідження серця проводилося в М- та В-режимах на апараті Kontron Sigma 44 (Франція) з визначенням розмірів камер серця в діастолу: діаметр лівого передсердя (ЛП), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка.

Розраховували інтегральні гематологічні показники: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Каль-Каліфом (ЛІІ; норма — 0,3-1,5 ум. од.), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ; норма — $0,62 \pm 0,09$ ум. од.), ядерний індекс інтоксикації за Г.А. Даштаянцом (1978) (ЯІІ; норма — 0,05-0,08 ум. од.), індекс зсуву лейкоцитів за Н.І. Яблучанським (ІЗЛ; норма — 1,5-2,5 ум. од.), індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ; норма — 9,5-11,5 ум. од.) [3, 5, 8]. Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутбергом (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом («Технологія-Стандарт», Росія) [1]. Рівень загального холестерину (ХС) крові визначали спектрофотометрично-ферментативним методом реактивами фірми Pointe Scientific (США). Функції печінки та нирок оцінювали за рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), білірубину, сечовини, креатиніну, клубочкової фільтрації (КФ) (розраховували за формулою Snyder S. et al., 2005).

Опрацювання результатів проводили, використовуючи пакет програм Statistica for Windows 5.0 (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манна — Вітні та подавали як медіану [нижній — верхній квартилі]. Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, а кореляційні зв'язки — за критерієм τ Кендалла.

Результати та їх обговорення

Унаслідок дослідження встановлено, що у хворих на хронічну СН унаслідок ІХС спостерігалися різні рівні вивчених індексів, що відповідає даним літератури [2, 3, 6, 8]. Надмірне значення ЛІІ було діагностовано в 16 (13%) хворих, а в 17 (14%) осіб ЛІІ знижувався до 0,3 і менше, що може свідчити про декомпенсацію систем кровотворення та дезінтоксикацію на стадії токсемії. Високий рівень ІСНМ діагностовано в 59 (49%) хворих, ІЗЛ — у 35 (29%), ЯІІ — в 99 (82%), ГПІ — в 48 (40%). Згідно з нормами ЯІІ, стан 11 (9%) хворих оцінювався як середньотяжкий (ЯІІ=0,3-1,0). У частини пацієнтів було виявлено зниження вивчених показників СЕІ: ІСНМ — у 39 (32%), ІЗЛ — у 29 (24%), ГПІ — в 41 (34%).

Рівень показників ЛІІ, ГПІ та ІЗЛ підвищувався з наростанням ФК серцевої недостатності. Встановлено істотні кореляційні зв'язки між ФК хронічної СН та ЛІІ ($\tau=0,17$; $p=0,005$), ГПІ ($\tau=0,17$; $p=0,006$), ІЗЛ ($\tau=0,21$; $p=0,0006$). Також було виявлено істотно вищий рівень гематологічних індексів інтоксикації у хворих із III ФК СН порівняно з I ФК: ЛІІ (медіана 0,9 [0,6-1,2] і 0,6 [0,3-0,9]; $p=0,02$), ГПІ (медіана 0,9 [0,6-1,2] і 0,6 [0,2-0,9]; $p=0,03$), ІЗЛ (медіана 2,5 [1,6-3,2] і 1,7 [1,3-1,9]; $p=0,01$). Статистично вірогідних відмінностей за показниками СЕІ між хворими зі стабільною стенокардією та Q-інфарктом міокарда в анамнезі з наявністю порушень серцевого ритму і провідності та без них виявлено не було.

Високі показники ЛІІ, ІЗЛ, ГПІ, ІСНМ асоціюються із систолічною дисфункцією та розширенням лівого шлуночка. Встановлено істотні кореляційні зв'язки між ФВ лівого шлуночка та ЛІІ ($\tau= -0,14$; $p=0,02$), ГПІ ($\tau= -0,12$; $p=0,046$), ІСНМ ($\tau= -0,15$; $p=0,02$); між КДР лівого шлуночка та ІСНМ ($\tau=0,14$; $p=0,02$), ІЗЛ ($\tau=0,15$; $p=0,01$) та пограничні зв'язки між КДР лівого шлуночка та ЛІІ ($\tau=0,11$; $p=0,08$), ГПІ ($\tau=0,11$; $p=0,08$).

Заслужують на увагу виявлені істотні зворотні кореляційні зв'язки між ЯІІ та ФК СН ($\tau= -0,16$; $p=0,007$); ФВ лівого шлуночка ($\tau=0,18$; $p=0,003$); КДР лівого шлуночка ($\tau= -0,17$; $p=0,006$), які свідчать про те, що вищий ФК СН, систолічна дисфункція та дилатація лівого шлуночка асоціюються зі зниженням ЯІІ. Водночас було виявлено істотно нижчий рівень ЯІІ у хворих із III ФК серцевої недостатності порівняно з I ФК — медіана 0,13 [0,08-0,15] і 0,17 [0,11-0,25]; $p=0,03$, що може свідчити про декомпенсацію систем кровотворення та дезінтоксикацію на стадії токсемії.

Дослідження показників гемостазу у хворих на хронічну СН виявило зростання рівня фібриногену понад 4 г/л (37%) та РФМК понад 4 мг/дл (54%), що є ознакою гіперкоагуляції або тромбінемії [9]. Кореляційний аналіз показав істотну залежність між рівнем фібрин-мономерів та ФК СН ($\tau=0,295$; $p=0,0004$), розміром ЛП ($\tau=0,117$; $p=0,03$), КДР ЛШ ($\tau=0,126$; $p=0,02$). Заслужують на увагу кореляційні зв'язки між рівнем РФМК, фібриногену та гематологічними індексами інтоксикації (табл. 1).

Таблиця 1. Істотні коефіцієнти непараметричної рангової кореляції Кендалла інтегральних гематологічних показників із фібриногеном та РФМК

Показник	Показник	Kendall Tau	P
ЯІІ	РФМК	-0,28	<0,0001
ІЗЛ	Фібриноген	0,18	0,006
	РФМК	0,33	<0,0001
ЛІІ	РФМК	0,21	0,001
ГПІ	Фібриноген	0,12	0,051
	РФМК	0,21	0,0005
ІСНМ	РФМК	0,22	0,0001

У хворих на хронічну СН з ознаками гіперкоагуляції (РФМК понад 4 мг/дл) виявлено істотні вищі показники ЛПІ, ІЗЛ, ГПІ, ІСНМ і нижчі значення ЯПІ (табл. 2).

Таблиця 2. Інтегральні показники CEI у хворих із різним рівнем РФМК

Індекси інтоксикації	РФМК менше ніж 4 мг/дл	РФМК понад 4 мг/дл	p
ЛПІ	0,63 [0,39-0,92]	0,91 [0,55-1,34]	0,007
ГПІ	0,61 [0,39-0,83]	0,79 [0,54-1,29]	0,003
ЯПІ	0,17 [0,12-0,27]	0,13 [0,10-0,18]	0,0002
ІЗЛ	1,70 [1,32-1,94]	2,33 [1,71-2,84]	0,00001
ІСНМ	10,25 [7,38-15,51]	13,19 [9,71-21,10]	0,015

До речовин, вміст яких зростає при ендотоксемії, належать білірубін, холестерин, сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, а одним із показників, за яким можна оцінювати порушення перфузії органів унаслідок хронічної СН, є зниження КФ. Встановлено істотні кореляційні зв'язки між рівнем білірубину та ІЗЛ ($\tau=0,27$; $p=0,0005$), ІСНМ ($\tau=0,19$; $p=0,01$); між рівнем ХС та ІЗЛ ($\tau=-0,12$; $p=0,04$), ЯПІ ($\tau=0,13$; $p=0,04$); між рівнем креатиніну та ЯПІ ($\tau=-0,15$; $p=0,04$). Пограничні кореляційні зв'язки встановлені між білірубіном та ЛПІ ($\tau=0,13$; $p=0,08$), ГПІ ($\tau=0,14$; $p=0,07$), між ХС та ЛПІ ($\tau=-0,10$; $p=0,08$), ГПІ ($\tau=-0,11$; $p=0,07$), ІСНМ ($\tau=-0,12$; $p=0,05$); між

АЛТ та ЛПІ ($\tau=0,12$; $p=0,09$), ІЗЛ ($\tau=0,13$; $p=0,07$); між рівнем сечовини та ЯПІ ($\tau=-0,13$; $p=0,07$); між рівнем швидкості КФ та ЯПІ ($\tau=0,13$; $p=0,07$). Встановлені нами кореляційні зв'язки між показниками CEI та холестерином, білірубіном й АЛТ свідчать про те, що основним компонентом CEI є печінкова дисфункція, і це узгоджується з даними літератури [7]. Таким чином, визначення інтегральних індексів CEI у пацієнтів із хронічною СН підвищує діагностичне значення параметрів загального аналізу крові, дає змогу оцінити вираженість інтоксикації та запалення, оцінити стан пацієнта й ефективніше застосовувати лікувальні методики.

Висновки

Враховуючи наведене вище, можна зробити такі висновки:

1. Зростання інтегральних показників синдрому ендогенної інтоксикації (ЛПІ, ГПІ, ІЗЛ) у пацієнтів із хронічною СН асоціюється зі зростанням ФК серцевої недостатності, систолічною дисфункцією, розширенням лівого шлуночка, гіперкоагуляцією та печінковою дисфункцією.
2. Зниження рівня ЯПІ у хворих на хронічну СН і в умовах гіперкоагуляції може свідчити про декомпенсацію систем кровотворення та дезінтоксикацію, що слід враховувати під час вибору тактики ведення пацієнта.

Список використаної літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Бобров В.О. Значення гематологічних індексів у стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних подій / В.О. Бобров, О.В. Авдоніна, О.В. Боброва // Український медичний часопис. — 2007. — № 1. — С. 93-96.
3. Диагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих: монографія / А.І. Годлевський, С.І. Саволук. — Вінниця: Нова Книга, 2015. — 232 с.
4. Максимчук Н.О. Проблеми моніторингу ендотоксикозу септичного генезу (огляд літератури) / Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 4 (72). — С. 205-208.
5. Методичні рекомендації для викладачів з проведення лекцій для лікарів-інтернів спеціальності «Інфекційні хвороби» / Укладачі: М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна. — Суми: Видавництво СумДУ, 2009. — 288 с.
6. Радченко О.М. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження) / О.М. Радченко, М.О. Кондратюк // Медична гідрологія та реабілітація. — 2009. — Т. 7, № 3. — С. 25-32.
7. Синдром ендогенной интоксикации и его гепатотропная коррекция в клинической практике / К.К. Налапко, О.А. Гетьманенко, В.Р. Купершмидт и др. // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая. — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 28-33.
8. Сперанский И.И. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2009. — № 6 (19). — С. 37-45.
9. Characteristics and prognostic impact of plasma fibrin monomer (soluble fibrin) in patients with coronary artery disease / O. Hetland, A. Knudsen, K. Dickstein, D.W. Nilsen // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2002. — Vol. 13, № 4. — P. 301-308.

Надійшла до редакції 10.06.2017

EVALUATION OF INTEGRAL INDEXES OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND THEIR RELATIONSHIPS WITH THE HEMOSTATIC SYSTEM

A.L. Filipyuk, O.M. Radchenko

Abstract

Increasing integral parameters of endogenous intoxication syndrome in patients with chronic heart failure is associated with increasing functional class heart failure, systolic dysfunction, left ventricular enlargement, hypercoagulable and hepatic dysfunction, that should be taken into account when choosing the tactic of patient management.

Keywords: endogenous intoxication; chronic heart failure, hypercoagulation.

*И.Ю. Головач, Т.М. Чипко,
Н.Н. Корбут*

*Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев*

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО И ДИГИТАЛЬНЫМИ ИЗЪЯЗВЛЕНИЯМИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Резюме

Сосудистые осложнения системной склеродермии — феномен Рейно и дигитальные изъязвления — являются одной из основных причин боли и ранней инвалидизации пациентов, существенно снижая при этом качество жизни. В статье представлены последние новые данные о механизмах развития васкулопатий, а также подходы к ведению пациентов с феноменом Рейно и дигитальными язвами. Патофизиология феномена Рейно связана со сложными механизмами и предполагает взаимодействие между сосудистыми, внутрисосудистыми факторами и механизмами нервного контроля. Установлены клинические и серологические ассоциации возникновения дигитальных язв. Поражение легких, сердца и пищевода, длительное течение феномена Рейно, диффузное поражение кожи, раннее начало заболевания, высокая активность, поздний старт вазодилатирующей терапии являются потенциальными факторами развития и прогрессирования дигитальных язв. Наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70), аномальная картина капилляроскопии, повышение уровней эндотелина-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) являются серологическими маркера тяжелой васкулопатии. Наиболее сильными факторами риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 месяцев были: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки, число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии. Точное прогнозирование того, у каких пациентов с системной склеродермией, вероятнее всего, будут развиваться дигитальные язвы, имеет огромное клиническое значение, поскольку позволит выделить группу пациентов, требующих целенаправленных профилактических воздействий. В статье представлены современные подходы к лечению феномена Рейно и дигитальных язв, а также алгоритм длительного менеджмента пациентов. Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами/некрозами включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство. Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений системной склеродермии. Представлены данные рандомизированных клинических испытаний различных вазодилатирующих препаратов и определено их место в лечении дигитальных язв.

Ключевые слова

Системная склеродермия, феномен Рейно, дигитальные язвы, патофизиология, механизмы развития, лечение, протаноиды.

Системная склеродермия (ССД) — это системное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется фиброзом, повреждением сосудов и иммунологическими отклонениями с различной степенью вовлеченности внутренних органов. Хотя ССД часто клинически разделяется на два подтипа, основанных на степени поражения кожи: диффузный и ограниченный (лимитированный), феномен Рейно и его осложнения являются универсальными признаками заболевания, что встречается более чем у 95% пациентов [27]. Это потенциально опасный симптом, поскольку

© И.Ю. Головач, Т.М. Чипко, Н.Н. Корбут

он довольно часто прогрессирует вплоть до изъязвлений (у 50% пациентов), приводя к гангрене конечности [19]. Серьезность ситуации связана с формированием структурных нарушений и функциональных сосудистых аномалий при феномене Рейно в рамках ССД в отличие от первичных (идиопатических) форм феномена Рейно, когда сосудистые отклонения являются полностью обратимыми и никогда не прогрессируют до необратимой травмы тканей. Таким образом, дигитальная васкулопатия является одним из факторов, приводящих к хронической ишемической боли и инвалидности у пациентов с ССД.

Первичный феномен Рейно является временным обратимым вазоспастическим явлением. Феномен Рейно представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных анастомозов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса [9]. Чаще всего он затрагивает пальцы рук и ног, кончики ушей, нос и соски [38]. Как правило, изменения цвета кожи претерпевают 3 фазы: начальная бледность, цианоз и, наконец, эритема как выражение компенсаторной вазодилатации, хотя достаточно часто встречаются и двухфазовые атаки. Клинические проявления феномена Рейно можно сгруппировать следующим образом [1]:

- Наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей.
- Изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях.
- Наиболее часто вовлекаются II-IV пальцы кистей, большой палец обычно остается нетронутым.
- Изменение окраски кожи может отмечаться и на других участках — ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями.
- Во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливедо на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма.
- В редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и преходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной).
- Значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки.

Распространенность феномена Рейно составляет менее 10% в общей популяции [29]. N.A. Flavahan (2015) [14] в недавнем обзоре акцентирует внимание на терморегуляторных механизмах как основе для понимания феномена Рейно, подчеркивая роль артериовенозных анастомозов и повышенной активности α_2 -адреноблокаторов в снижении кровотока.

Феномен Рейно при ССД является следствием структурных и функциональных сосудистых нарушений с выраженной пролиферацией интимы дистальных артерий конечностей (дигитальных артерий). Сосудистые изменения имеют двойкий характер. С одной стороны, значительная пролиферация и фиброз интимы, эндотелиальное повреждение приводят к усилению вы-

свобождения сосудосуживающих медиаторов и одновременному снижению уровней сосудорасширяющих молекул. С другой — частые эпизоды вазоспазма приводят в конечном итоге к прогрессирующей ишемии тканей, продукции свободных супероксидных радикалов и еще больше усиливают патологические изменения в тканях и создают условия, на фоне которых могут возникать трофические нарушения — дигитальные язвы [3]. Патопфизиология феномена Рейно связана со сложными механизмами и предполагает взаимодействие между сосудистыми, внутрисосудистыми факторами и механизмами нервного контроля (рис. 1).

Обычно считается, что изъязвление кончиков (подушечек) пальцев является «ишемическим», тогда как изъязвление на разгибательной поверхности пальцев носит «травматический» характер. На сегодняшний день было мало доказательств данной теории [20]. Однако исследование B. Ruaro с соавт. (2015) [31] на 20 пациентах с ССД и язвами пальцев продемонстрировало достоверное снижение кровотока в месте образования язв пальцев и улучшение его при заживлении. Ишемизация тканей также лежит в основе развития остеолита, преимущественно ногтевых фаланг [2].

R. Saigusa et al. (2015) [33] провели серию экспериментов по изучению роли CCN1 (Cysteine-rich Protein 61 — секретируемый гепаринсвязывающий белок, богатый цистеином), обладающего антифибротическим эффектом, при ССД и сообщили об уменьшении его циркулирующих уровней у пациентов с текущими или предыдущими дигитальными язвами. Они также постулировали, что пониженные уровни этого белка были, по крайней мере, частично вызваны дефицитом Fli1 (Friend leukemia integration-1). Fli1 — это член семейства транскрипционных факторов, конститутивно подавленный в различных типах клеток в коже паци-



Рис. 1. Патопфизиология васкулярной патологии при системной склеродермии (адаптировано нами по M. Hughes, A.L. Herrick (2017) [21])

ентов с ССД, по крайней мере частично эпигенетическим механизмом. Таким образом, дефицит Fli1 является потенциальным предрасполагающим фактором ССД и сосудистых осложнений, отражающим влияние окружающей среды [5]. В обзорной статье I. Chora с соавт. (2015) [11] суммированы корреляции между большим количеством биомаркеров с капилляроскопическими изменениями ногтевого ложа и дигитальными язвами. Сосудистые биомаркеры могут стать полезными прогностическими факторами повреждения сосудов при ССД, позволяя проводить раннюю стратификацию пациентов и начинать более раннее лечение сосудистых осложнений.

Точное прогнозирование того, у каких пациентов с ССД, вероятнее всего, будут развиваться дигитальные язвы, имеет огромное клиническое значение, поскольку позволит выделить группу пациентов, требующих целенаправленных профилактических воздействий. За последнее время несколько исследований описали предикторы изъязвлений при ССД и прогностические факторы [6, 13, 35]. В большом проспективном исследовании 623 пациентов с ССД установлено, что наиболее сильными факторами риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 месяцев были: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки (анормальная капилляроскопическая картина), число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии [13]. К другим предикторам изъязвлений кончиков пальцев отнесены антитела к топоизомеразе (anti-Scl-70) [24, 41], наличие антител к рецептору типа А эндотелина-1 (ET-1) [35] и увеличение циркулирующих уровней ET-1, а также тяжесть изменений термографии [8]. Еще в одном систематическом обзоре PRISMA I. Silva с соавт. (2015) [34] суммировали факторы риска развития дигитальных язв, которыми являются: подтип диффузного поражения кожи при ССД, ранний дебют феномена Рейно, наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70), анормальная картина капилляроскопии, повышение уровней ET-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Одновременно широко признается, что наличие дигитальных язв связано с тяжелым течением болезни и даже повышенной смертностью. В многофакторном анализе 3196 пациентов из базы данных EUSTAR история дигитальных язв была достоверным прогностическим фактором смертности пациентов (отношение шансов 1,53) [28].

Клинические ассоциации дигитальных язв у пациентов с ССД суммированы в табл. 1. Многие из этих ассоциаций были предложены как маркеры развития язв и заслуживают дальнейших исследований с целью подтверждения их прогностической ценности [21].

Таблица 1. Клинические ассоциации дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией

Повышающие риск образования дигитальных язв	Связанные с болезнью	Наличие анамнеза дигитальных язв
		Контрактуры суставов
		Диффузное поражение кожи
		Раннее начало заболевания
		Длительность феномена Рейно и длительность заболевания
		Повышение СОЭ
		Отсутствие или позднее назначение вазодилатационной терапии
	Вовлечение внутренних органов	Поражение легких: интерстициаль- ное поражение легких
		Поражение пищевода
		Поражение сердца
Антитела	Антитела к топоизомеразе (anti-Scl-70)	
	Антицентромерные антитела	
	Антитела против фибрилларина	
	Антиэндотелиальные антитела	
Конфликтующие доказательства образования дигитальных язв	Другие	Курение
		Легочная артериальная гипертензия
		Пол
Нет ассоциаций с образованием дигитальных язв		Склеродермический почечный криз

Механизм развития дигитальных язв при ССД объясняется несколькими факторами, которые включают повторяющиеся микротравмы, истончение кожи, сухость кожи и наличие кальциноза. Считается, что 8-12% язв возникают на основе кальциноза кожи и подкожной клетчатки. Однако длительная ишемия вследствие феномена Рейно является наиболее важным механизмом [29]. Дигитальные язвы различаются размерами и границами, наличием обнаженных подлежащих тканей (кость, сухожилие), кальциноза тканей. Язвы считают острыми до 3 месяцев, хроническими — более 6 месяцев. Клинические исходы язв зависят от многочисленных факторов. Установлено, что около 30% пациентов с ССД и дигитальными язвами имеют потерю мягких тканей и костей. При анализе осложнений пациентов с язвами при 7-летнем мониторинге выявлено, что у 11% пациентов наблюдалась гангрена; при условии неэффективного лечения, его отсутствии и рецидивирующих ишемических атаках развитие гангрены впоследствии было отмечено у 100% больных [36]. 12% пациентов с дигитальными язвами требуют госпитализации и хирургического вмешательства.

Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами/некрозами при ССД включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство (табл. 2). Используемые нефармакологические модальности включают избегание триггеров, провоцирующих эпизоды ишемии, в том числе холодовой контакт, эмоциональный стресс или применение лекарств,

Таблица 2. Перечень терапевтических воздействий при феномене Рейно и дигитальных язвах/некрозах

Нефармакологическое лечение
Отказ от курения
Избегать холода, стрессов, использования сосудосуживающих средств, например β -адреноблокаторов и амфетаминов
Использование грелок для рук/ног и защитной одежды
Фармакологическое лечение феномена Рейно
Блокаторы кальциевых каналов
Блокаторы рецепторов ангиотензина
α_1 -адреноблокаторы
Лечение дигитальных язв
Ингибиторы фосфодиэстеразы
Аналоги простаглицина
Антагонисты рецепторов эндотелина
Нитраты
Статины
Локальное лечение язв
Увлажнение кожи, гель с витамином Е
Антибиотикотерапия топическая/системная при сопутствующей инфекции
Адекватный контроль боли
Дебридмент при наличии показаний
Хирургическое лечение феномена Рейно и дигитальных язв
Центральная симпатэктомия (эндоскопическая торакальная симпатэктомия)
Дигитальная симпатэктомия
Ботулинический токсин
Трансплантация аутологичного жира
Хирургическая ампутация

которые способствуют сужению сосудов. Этот перечень включает β -адреноблокаторы, антимигренозные препараты (такие как суматриптан и эрготамин), противозачаточные таблетки, некоторые химиотерапевтические агенты (такие как цисплатин, винбластин, таргетные блокаторы тирозинкиназ — пазопаниб, сунитиниб и др.), амфетамины, α -интерфероны. Прекращение курения абсолютно необходимо для предотвращения дальнейшего сосудистого повреждения уже уязвимой ткани.

Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений ССД. E. Nachulla et al. (2007) [17] сообщили, что вазодилатационная терапия значительно задержала развитие дистальных изъязвлений (отношение рисков = 0,17; 95% ДИ: 0,09-0,32).

Блокаторы кальциевых каналов мало изучены в лечении/профилактике дигитальных язв, хотя многие клиницисты используют блокаторы кальциевых каналов (чаще всего нифедипин) в лечении тяжелого феномена Рейно [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали пероральный нифедипин (30 мг ежедневно в течение 4 недель, а затем 60 мг ежедневно в течение 12 недель) и внутривенное введение илопроста для лечения тяжелого феномена Рейно. При этом среднее количество дигитальных

язв было уменьшено с 4,3 до 1,4 после 16 недель лечения нифедипином. При применении илопроста число дигитальных повреждений уменьшилось с 3,5 до 0,6. Повышение температуры рук и улучшение микроциркуляции было отмечено только при применении илопроста [30].

На сегодня блокаторы кальциевых каналов, главным образом нифедипин, являются препаратами первой линии для терапии сосудистых нарушений при ССД, а простаноиды, предпочтительнее илопрост, — для лечения тяжелого генерализованного синдрома Рейно с ишемическими нарушениями [2]. Нифедипин назначают в зависимости от его переносимости и выраженности синдрома Рейно в дозе 30-60 мг/сут на длительный срок. Доказано, что длительное использование дигидропиридиновых кальциевых блокаторов существенно снижает риск возникновения ишемических нарушений дистальных отделов конечностей.

Хотя существует достаточно сильное терапевтическое обоснование роли ингибирования ангиотензинпревращающего фермента при ССД и сосудистых осложнений в качестве агентов ремоделирования сосудов (как используется у пациентов с ишемической болезнью сердца), в настоящее время нет доказательной базы для подтверждения действенности этого вмешательства [20]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании, включавшем 210 пациентов с лимитированной ССД или аутоиммунным феноменом Рейно (с наличием специфических склеродермических аутоантител), 3-летнее лечение квинаприлом не ассоциировалось со значительным уменьшением числа новых дигитальных язв (отношение рисков = -0,08; 95% ДИ: 0,23-0,06) [15].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) ингибируют деградацию (и, следовательно, увеличивают биодоступность) циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) с последующей вазодилатацией. В метаанализе эффективности терапии дигитальных язв, включавшем 31 рандомизированное контролируемое исследование, применение ингибиторов ФДЭ-5 (на основе трех включенных РКИ с общим числом 85 пациентов) ассоциировалось с заживлением язв и улучшением состояния пациентов. Однако авторы отметили, что исследования были недостаточными для выявления значительной пользы ингибиторов ФДЭ-5 [37]. Обзор ретроспективного одноцентрового исследования 2005 года, посвященного десяти пациентам с ССД, получавшим различные дозы силденафила (от 12,5 до 100 мг в день), продемонстрировал, что у восьми из десяти пациентов наблюдалось значительное снижение частоты и тяжести феномена Рейно. Полное излечение было зарегистрировано у восьми пациентов с язвенными поражениями пальцев рук [16].

В недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в которое входило 84 пациента, лечение силденафилом в течение 12 недель сопровождалось значительным сокращением числа новых дигитальных язв (0,86 против 1,51). Тем не менее время заживления этих язв (основная конечная точка исследования) не уменьшалось [18]. Три коммерчески доступных ингибитора ФДЭ-5 включают силденафил, варденафил и тадалафил. Силденафил и варденафил имеют более короткий период полураспада около 4 часов, в то время как период полувыведения тадалафила намного дольше — в течение 18 часов. Дозы вазодилатирующих препаратов, наиболее часто используемых в терапии феномена Рейно и его осложнений, представлены в табл. 3.

Простаноиды являются мощными вазодилататорами, а также ингибируют агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Илопрост, одобренный в Европе для лечения дигитальных язв, связанных с ССД, представляет собой химически стабильный аналог простаглицина с двойным вазодилаторным и тромбоцитарным эффектами [10]. Илопрост является синтетическим аналогом простаглицина, вызывает подавление агрегации и активации тромбоцитов, дилатацию артериол и венул, повышает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин и гистамин, в системе микроциркуляции. Он активирует эндогенный фибринолиз, обеспечивает противовоспалительный эффект, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в ишемизированных тканях [2].

При внутривенном введении простаноидов отмечается достаточно высокая частота побочных

эффектов и плохая переносимость препаратов, включая системную гипотензию, головокружение, приливы, желудочно-кишечные расстройства, боль в челюсти и миалгию.

Внутривенную терапию простаноидами следует рассматривать при рефрактерном течении феномена Рейно, особенно у пациентов с генерализованной формой ССД и особенно в холодное время года. Наиболее часто используется внутривенный илопрост (3-5 дней лечения со скоростью $0,5 \pm 2$ нг/кг/мин в течение 6 часов) и эпопростенол.

Сообщалось также о внутривенной терапии простаноидами для улучшения заживления дигитальных язв и сокращения количества новых. В двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях внутривенная терапия простаноидами (илопрост $0,5-2,0$ нг/кг/мин в течение 6 ч на протяжении 5 дней подряд) была связана со значительно большим исцелением дигитальных язв, чем в группе плацебо [39, 40].

Второе из этих исследований включало 126 пациентов, завершивших курс инфузий. После 3 недель лечения у 14,6% пациентов, получавших илопрост, было $\geq 50\%$ излеченных дигитальных язв [40]. Среднее недельное число атак Рейно уменьшилось на 39,1% при применении илопроста и на 22,2% в группе плацебо ($p=0,005$). Кроме того, средний процент улучшения глобальной оценки тяжести Рейно в течение всего 9-недельного наблюдения был выше у пациентов, получавших илопрост (34,8%), чем у пациентов, получавших плацебо (19,7%) ($p=0,011$). Побочные эффекты были очень распространены: 92% пациентов, получавших илопрост, испытывали один или несколько побочных эффектов, связанных с простаноидом (хотя 57% пациентов, принимавших плацебо, также сообщали о побочных эффектах).

В тяжелых случаях течения васкулопатий, рецидивирующих незаживающих язв пациенты должны получать повторные курсы простаноидов; непрерывные или расширенные курсы внутривенной терапии следует рассматривать в клинически тупиковых ситуациях [22].

Необходимо отметить, что пероральные препараты простаноидов (илопрост, а также новые препараты — берапрост, цизапрост, трепростинил) не продемонстрировали какое-либо улучшение в заживлении дигитальных язв [37].

Другой аналог простагландина, алпростадил, вводимый внутривенно 5 дней подряд, также применялся у пациентов с упорным течением феномена Рейно [7].

Празозин как антагонист α_1 -адренергического рецептора в двух рандомизированных исследованиях продемонстрировал улучшение течения феномена Рейно [32, 42]. Сообщалось, что доза 1 мг три раза в день улучшает течение и прогноз

Таблица 3. Дозы вазодилатирующих препаратов в терапии феномена Рейно и дигитальных язв

Класс препаратов	Препарат	Обычные дозировки препаратов
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин (медленного высвобождения)	10 мг 2 раза в день → 40 мг 2 раза в день
	Амлодипин	5 мг 1 раз в день → 10 мг 1 раз в день
	Дилтиазем	60 мг 2 раза в день → 120 мг 2 раза в день
Блокаторы рецепторов ангиотензина I	Лозартан	25 мг 1 раз в день → 100 мг 1 раз в день
α -блокаторы	Празозин	0,5 мг 2 раза в день → 2 мг 2 раза в день
Ингибиторы АПФ	Лизиноприл	5 мг 1 раз в день → 20 мг 1 раз в день
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил	20/25 мг 3 раза в день → 50 мг 3 раза в день
	Тадалафил	10 мг через день → 20 мг 1 раз в день

феномена Рейно по сравнению с плацебо и переносится с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с более высокими дозами. К сожалению, не хватает опубликованных данных об его влиянии на дигитальные изъязвления.

Местные нитраты использовались для улучшения локального кровотока, но, учитывая относительно сложное применение между межпальцевыми промежутками и потенциальными побочными эффектами из-за вариабельного системного поглощения, сегодня существует меньше энтузиазма в отношении их регулярного использования [3]. M.E. Anderson с соавт. (2002) [4] исследовали влияние местного применения геля тринитрата глицерина на кровоток, измеренный с помощью сканирующей лазерной доплеровской визуализации, у пациентов с первичным и вторичным феноменом Рейно, связанным с ограниченной склеродермией. После 1-минутного применения 2% геля тринитрата глицерина отмечались статистически значимые улучшения кровотока по сравнению с пальцами, где применялся гель плацебо ($p=0,004$). Было отмечено отсутствие системных побочных эффектов при локальном применении препарата в этой небольшой когорте пациентов, что может сделать его действенным вариантом для больных с переносимостью оральных вазодилататоров.

Два других рандомизированных контролируемых исследования изучали относительно новый местный препарат нитроглицерина MQX-503 для лечения феномена Рейно. Первое исследование продемонстрировало улучшение течения феномена Рейно относительно группы плацебо, но не смогло показать статистические различия в частоте или продолжительности атак феномена Рейно [12]. Второе исследование показало улучшение кровотока, измеряемое лазерным доплером, однако не было никаких изменений в показателях боли или изменений температуры кожи [23].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является не только мощным вазоконстриктором, но также оказывает выраженное пролиферативное действие на гладкомышечные клетки и фибробласты, действуя через два рецептора (ЭТА и ЭТВ) [37]. В целом ЭТА и ЭТВ, обнаруженные в клетках гладких мышц, способствуют вазоконстрикции и гиперплазии, тогда как ЭТВ, который также находится на эндотелиальных клетках, способствует вазодилатации.

Бозентан является двойным антагонистом рецептора ЭТ-1, лицензированным в Европе для лечения легочной артериальной гипертензии и профилактики рецидивирующих дигитальных язв. Два крупных многоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что лечение бозентаном значительно сократило количество

новых изъязвлений [25, 26]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании влияния бозентана на заживление и профилактику ишемических дигитальных язв у 188 пациентов с ССД 24-недельное применение бозентана (62,5 мг 2 раза в день 4 недели и 125 мг 2 раза в день) ассоциировалось с 30%-ным снижением количества новых дигитальных язв [26]. Бозентан был одобрен в Европе для профилактики дигитальных язв при склеродермии, но FDA после тщательного анализа не одобрил его. Бозентан может быть важным методом лечения, учитывая его пероральное применение и потенциально уникальную способность предотвращать образование новых дигитальных изъязвлений.

У пациентов с некурабельными, упорными дигитальными язвами, рефрактерными к терапии ингибиторами ФДЭ-5 и внутривенным инфузиям простаноидов, антагонисты рецепторов эндотелина-1 могут быть особо полезными.

На сегодняшний день для лечения артериальной легочной гипертензии в Европе утверждены два новых антагониста рецепторов эндотелина-1: мацитентан (Macitentan) и амбризентан (Ambrisentan), которые проходят исследования в лечении дигитальных язв при ССД.

Кальциноз тканей, окружающих язву, может потребовать хирургической обработки, если другие меры по ее заживлению не увенчались успехом. Дигитальная (ладонная) симпатэктомия может принести значимую пользу пациентам, не ответившим на консервативные методы терапии [22]. Безусловным ограничением является то, что данная методика выполняется в отдельных специализированных хирургических центрах.

На рис. 2, 3 представлены адаптированные рекомендации Британской исследовательской группы по склеродермии по ведению пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями. Они представляют ступенчатый вариант усиления терапии в зависимости от эффективности или неэффективности ранее проводимой терапии, основанные на передовой клинической практике.

ССД-ассоциированная васкулопатия является серьезной и актуальной проблемой, которая значительно усугубляет течение ССД. Поэтому поиск и разработка хорошо переносимых, недорогих, доступных терапевтических вариантов лечения феномена Рейно и его осложнений в виде дигитальных язв остается приоритетным направлением. Использование предложенного многогранного терапевтического подхода для оптимизации ведения пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями позволит адекватно курировать таких пациентов и предотвратить образование новых повреждений для обеспечения пациентам достойного качества жизни.

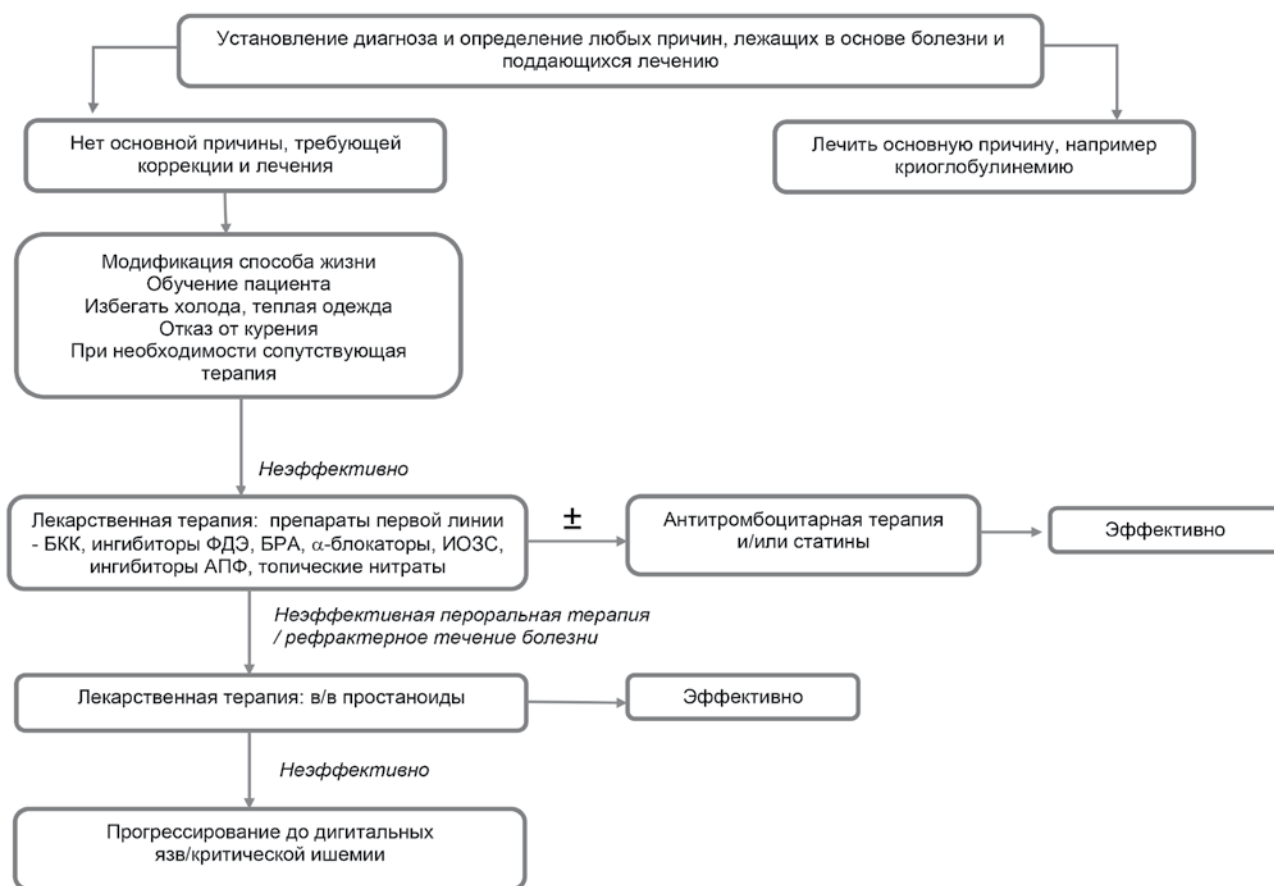


Рис. 2. Ведение пациентов с синдромом Рейно в реальной клинической практике в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано нами по Herrick A.L. (2016) [18] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E et al. (2015) [22])

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ФДЭ — ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИОЗС — ингибиторы обратного захвата серотонина.



Рис. 3. Ведение пациентов с дигитальными язвами в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано нами по Herrick A.L. (2016) [18] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E et al. (2015) [22])

Список использованной литературы

1. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема // Альманах клинической медицины. — 2014. — Т. 35. — С. 94-100.
2. Волков А.В., Юджина Н.Н. Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани // Современная ревматология. — 2013. — Т. 2. — С. 70-74.
3. Abraham S., Steen V. Optimal management of digital ulcers in systemic sclerosis // Ther. Clin. Risk Management. — 2015. — Vol. 11. — P. 939-947.
4. Anderson M.E., Moore T.L., Hollis S. et al. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // Rheumatology. — 2002. — Vol. 41 (3). — P. 324-328.
5. Asano Y., Bujor A.M., Trojanowska M. The impact of Fli1 deficiency on the pathogenesis of systemic sclerosis // J. Dermatol. Sci. — 2010. — Vol. 59 (3). — P. 152-163.
6. Avouac J., Riemekasten G., Meune C. et al. Autoantibodies against endothelin 1 Type A receptor are strong predictors of digital ulcers in systemic sclerosis // J. Rheumatol. — 2015. — Vol. 42. — P. 1801-1807.
7. Beltrán E., Pérez García C., Blanch J. et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon in collagen diseases with alprostadil IV // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (Suppl. III). — P. S304.
8. Blaise S., Roustit M., Carpentier P. et al. The digital thermal hyperemia pattern is associated with the onset of digital ulcerations in systemic sclerosis during 3 years of follow-up // Microvasc. Res. — 2014. — Vol. 94. — P. 119-122.
9. Block J.A., Sequeira W. Raynaud's phenomenon // Lancet. — 2001. — Vol. 357 (9273). — P. 2042-2048.
10. Botzoris V., Drosos A.A. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis // Joint Bone Spine. — 2011. — Vol. 78 (4). — P. 341-346.
11. Chora I., Guiducci S., Manetti M. et al. Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis // Autoimmunity Rev. — 2015. — Vol. 14. — P. 314-322.
12. Chung L., Shapiro L., Fiorentino D. et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60. — P. 870-877.
13. Cutolo M., Herrick A.L., Distler O. et al. Nailfold videocapillaroscopic and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (10). — P. 2527-2539.
14. Flavahan N.A. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015. — Vol. 11. — P. 146-158.
15. Gliddon A.E., Dore C.J., Black C.M. et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56 (11). — P. 3837-3846.
16. Gore J., Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (9). — P. 1387.
17. Hachulla E., Clerson P., Launay D. et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34. — P. 2423-2430.
18. Hachulla E., Hatron PY., Carpentier P. et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 75 (6). — P. 1009-1015.
19. Herrick A.L. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia // Curr. Rheumatol. Rep. — 2013. — Vol. 15 (1). — P. 303.
20. Herrick A.L. Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers // Curr. Opin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 28 (6). — P. 577-585.
21. Hughes M., Herrick A.L. Digital ulcers in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2017. — Vol. 56 (1). — P. 14-25.
22. Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis // Rheumatology. — 2015. — Vol. 54. — P. 2015-2024.
23. Hummers L.K., Dugowson C.E., Dechow F. et al. A multi-centre, blinded, randomized, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72. — P. 1962-1967.
24. Hunzelmann N., Riemekasten G., Becker M.O. et al. The Predict Study: low risk for digital ulcer development in patients with systemic sclerosis with increasing disease duration and lack of topoisomerase-1 antibodies // Br. J. Dermatol. — 2016. — Vol. 174. — P. 1384-1387.
25. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50 (12). — P. 3985-3993.
26. Matucci Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70 (1). — P. 32-38.
27. Meier F.M., Frommer K.W., Dinser R. et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 1355-1360.
28. Mihai C., Landewé R., van der Heijde D. et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 75 (4). — P. 681-686.
29. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma // Rheumatol. Clin. — 2012. — Vol. 8 (5). — P. 270-277.
30. Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study // BMJ. — 1989. — Vol. 298 (6673). — P. 561-564.
31. Ruaro B., Sulli A., Smith V. et al. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients // Microvasc. Res. — 2015. — Vol. 101. — P. 82-85.
32. Russell I.J., Lessard J.A. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study // J. Rheumatol. — 1985. — Vol. 12 (1). — P. 94.
33. Saigusa R., Asano Y., Taniguchi P. et al. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis // Exp. Dermatol. — 2015. — Vol. 24. — P. 127-132.
34. Silva I., Almeida J., Vasoncelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients // Autoimmunity Rev. — 2015. — Vol. 14. — P. 140-152.
35. Silva I., Teixeira A., Oliveira J. et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature // Clin. Rev. Allerg. — Immunol. — 2015. — Vol. 49. — P. 240-252.
36. Steen V., Denton C.P., Pope J.E., Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2009. — Vol. 4 (Suppl. 3). — P. 19-24.
37. Tingey T., Shu J., Smuczek J., Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2013. — Vol. 65 (9). — P. 1460-1471.
38. Wigley F.M. Clinical practice. Raynaud's phenomenon // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1001-1008.
39. Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19 (9). — P. 1407-1414.
40. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120 (3). — P. 199-206.
41. Wirz E.G., Jaeger V.K., Allanore Y. et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 1285-1292.
42. Wollersheim H., Thien T., Fennis J. et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon // Clin. Pharmacol. Ther. — 1986. — Vol. 40 (2). — P. 219.

Надійшла до редакції 05.06.2017

*М.В. Власенко,
З.П. Ніжинська-Астапенко,
А.О. Долженко*

*Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова*

КОРТИКОАНДРОСТЕРОМА: РОЗГОРНУТА КЛІНІЧНА КАРТИНА (випадок із практики)

Резюме

У статті наведено клінічний випадок занедбаного синдрому Іценка – Кушинга з особистого досвіду. Хвору після встановлення за даними УЗД наявності пухлини надниркової залози значних розмірів лікували протягом року нейрохірурги, дерматологи, кардіологи, імунологи. За цей час хворій виконано оперативне втручання з приводу перелому хребця з компресією спинного мозку, на тлі чого виникли гнійні ускладнення, тривалий час лікували дерматит та корегували стійку артеріальну гіпертензію на тлі зміни зовнішності пацієнтки. Причинами занедбаного ендогенного гіперкортицизму стала неповна оцінка клінічних симптомів без урахування системних змін у організмі в цілому.

Ключові слова

Кортикоандростерома, ускладнення гіперкортицизму, вірилізація.

Останнім часом у медицині значно покращились діагностичні можливості, що привело до збільшення частоти діагностики пухлин надниркових залоз [1, 7, 19, 20, 22, 23]. Почастішали випадки гіперкортицизму, який проявляється при різноманітних захворюваннях: хворобі та синдромі Іценка – Кушинга, АКТГ-ектопованому синдромі, екзогенному гіперкортицизмі, пубертатному диспітuitarизмі, ожирінні, цукровому діабеті 2-го типу тощо [1-4, 6, 11-14, 16]. Така різноманітність викликає труднощі в діагностиці та диференціальній діагностиці первинного та вторинного гіперкортицизму [13, 14]. Первинні пухлини надниркових залоз до нещодавнього часу вважалися доволі рідким захворюванням, але останніми роками у зв'язку з розвитком сучасних методів діагностики спостерігається виявлення не тільки клінічно проявлених пухлин надниркових залоз, але й гормонально неактивних новоутворень при ультразвукових дослідженнях і КТ у процесі диспансеризації і при інших захворюваннях органів живота [25, 26, 29]. При цьому виявляються як захворювання на ранніх стадіях, так і великі новоутворення, які не мали клінічних проявів [18, 25, 26].

Пухлини кори надниркових залоз відносять до числа найбільш тяжких і складних форм ендокринної хірургічної патології. Вони характеризуються різноманітною полісимптомною клінічною картиною, зумовленою ефектами гормонів та продуктів пухлинного метаболізму.

Уточнених даних стосовно частоти пухлин надниркових залоз вірогідно не встановлено, оскільки не завжди вчасно ця патологія діагностується або ж діагностується випадково. У структурі хірургічної патології надниркових залоз на частку пухлин кори припадає 35-40% [5]. Частота пухлин надниркових залоз при автопсії коливається від 1,4 до 9%, а за даними КТ становить від 0,4 до 4,4%. Спостерігається зростання частоти захворюваності серед дітей до 5 років та у хворих, старших за 40-50 років [4, 6, 22, 26]. Пухлини надниркових залоз частіше бувають у жінок (58,6%), ніж у чоловіків (41,4%). За епідеміологічними дослідженнями, ризик виникнення пухлин надниркових залоз збільшується в чоловіків, якщо вони палять, та в жінок у разі використання ними оральних контрацептивів [27, 28].

Змішана гормонально активна пухлина кіркового шару надниркової залози, яка отримала назву «кортикоандростерома», спостерігається досить рідко.

За даними Американської асоціації раку (2008), з 1985 по 2005 рік обстежено 3982 пацієнти з кортикоандростеромою. Було виявлено у 26,5% пацієнтів метастази в лімфовузли, а віддалені метастази спостерігалися у 21,6% пацієнтів [26].

Злоякісні кортикоандростероми в клінічній практиці спостерігаються ще рідше, мають ту ж саму симптоматику, що й доброякісні. Злоякісні форми пухлин перебігають із більш вираженими обмінними порушеннями, швидко досягають ве-

© М.В. Власенко, З.П. Ніжинська-Астапенко, А.О. Долженко

ликих розмірів і дають поширені та віддалені метастази у внутрішні паренхіматозні органи і кістки [8-10, 21, 30].

Захворювання може передаватися з покоління в покоління (генетично зумовлене). Успадковується як за жіночою, так і за чоловічою лінією однаково. Спостерігається дане захворювання у 2 осіб з 1 млн [8, 10, 11].

Згідно з даними клініки Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, кортикостероми становлять 25-30% хворих із пухлинами надниркових залоз, а серед злоякісних пухлин адренокортикальний рак із синдромом Іценка – Кушинга — понад 40%.

Кортикоандростерома — гормоноактивна пухлина, яка продукує кортизол та андрогени. В основі гіперпродукції кори надниркових залоз лежить гіперпродукція кортизолу, що проявляється синдромом Іценка – Кушинга, та андрогенів, що виражається наднирковим вірилізмом.

Клініка синдрому Іценка – Кушинга є полісиндромною, основні її прояви наведені в схемі [2]. Поширеною ознакою є диспластичне ожиріння з переважним відкладанням підшкірної жирової клітковини на обличчі, плечовому поясі, попереку, передній черевній стінці або ж андрогенний перерозподіл жирової клітковини. Обличчя має місяцеподібний вигляд, повнокровне, синьо-червоне. Трофічні порушення шкіри — множинні широкі багряно-фіолетові смуги розтягу, які локалізуються на нижній частині живота, внутрішній поверхні стегон, плеча, в ділянці молочних залоз. Виявляють пустульозні висипання на шкірі, утворення дрібних фурункулів на грудях, спині, обличчі. У жінок відзначається гірсутизм — поява грубого, темного волосся у нетипових місцях, тоді як на голові волосся потоншується, тьмяніє, випадає. До ранніх симптомів належать головний біль, що пов'язаний зі стійким підвищенням артеріального тиску і в подальшому призводить до недостатності кровообігу та серцево-судинних ускладнень [1, 2, 15]. Нерідко розвивається серцева недостатність із набряками та асцитом. Характерною є наявність різного ступеня остеопорозу, що утворюється внаслідок демінералізації кісткової тканини під впливом надмірної кількості кортизолу. У 80% хворих виникають

розлади вуглеводного обміну — від транзиторної гіперглікемії до стероїдного діабету. Клінічну картину доповнюють астенодепресивний синдром, скарги на зниження працездатності, швидку втомлювальність, загальну слабкість [1, 2, 4, 6].

Симптоми пухлини надниркової залози складаються з проявів первинної пухлини (утворення, яке пальпується, біль, лихоманка, зниження маси тіла), її метастазів (симптоми пухлини надниркової залози визначаються локалізацією відсівів пухлини) і ендокринних симптомів. Гормонально активний рак надниркових залоз становить 60% серед усіх спостережень і може викликати такі ендокринні синдроми: синдром Кушинга (30%), вірилізація і передчасне статеве дозрівання (22%), фемінізація (10%), первинний гіперальдостеронізм (2,5%), поліцитемія (менше ніж 1%), гіперкаліємія (менше ніж 1%), гіпоглікемія (менше ніж 1%), надниркова недостатність (характерно для лімфоми), резистентність до інсуліну, не пов'язана з глюкостероїдами, катехоламіновий криз (характерно для феохромоцитом), кахексія [1, 2, 6].

Оскільки зовнішні прояви синдрому Іценка – Кушинга зумовлені надлишком гормонів, тому після успішного оперативного лікування хворі поступово набувають звичайного вигляду, до них повертаються індивідуальні зовнішні риси, як і відбулось у наведеному клінічному випадку [9, 17].

Клініка надниркового вірилізму: в дорослих жінок призводить до перебудови тіла за чоловічим типом і тембру голосу, зменшення розмірів молочних залоз, випадіння волосся на голові та появи його на обличчі, кінцівках, грудях, аменореї та неплідності. У чоловіків — зниження лібідо та потенції, можлива атрофія яєчок.

У зв'язку з поліморфною симптоматикою кортикоандростероми та демонстративністю випадку ми пропонуємо до вашої уваги наше клінічне спостереження хворої з кортикоандростеромою.

Пацієнтка Х., 1968 р.н., надійшла у 2015 р. до Вінницького обласного високоспеціалізованого ендокринологічного центру (ВОКВЕЦ) в стані декомпенсації цукрового діабету зі скаргами на сухість у роті, виражену загальну слабкість, наявність росту волосся на обличчі поряд із випадінням волосся на голові, відсутність апетиту та сну, наявність рани на лівій кисті, болі в хребті, виражену загальну слабкість, почервоніння обличчя та шиї, висипи на шкірі, задишку при фізичному навантаженні, підвищення АТ до 190/110 мм рт. ст., погіршення зору, схуднення на 10 кг, інтенсивні болі в попереку, збільшення в об'ємі живота, відсутність місячних протягом 1 року. Цукровий діабет, флегмону лівої кисті виявлено вперше.

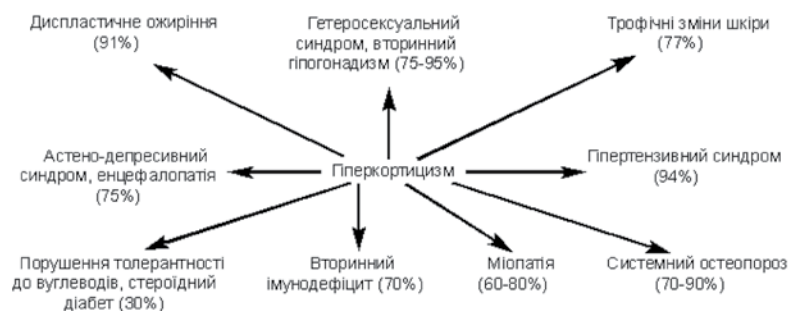


Схема. Клінічні синдроми при гіперкортицизмі, їх частота поширення

Анамнез захворювання. У ендокринолога хвора спостерігалась із 90-х років з приводу багатовузлового зоба. Двічі оперована щитоподібна залоза: в 1998 р. — субтотальна тиреоїдектомія, у 2007 р. — заключна тиреоїдектомія (гістологічно макро-мікрофолікулярний зоб, фолікулярно-папілярна аденома лівої частки із запаленням). Післяопераційний період без особливостей, замісна терапія тироксином адекватна під контролем ТТГ.

Під час збору анамнезу було встановлено, що за даними УЗД надниркових залоз рік тому в приватному медичному центрі виявлено новоутворення лівої надниркової залози розмірами 138*123 мм. Проте до ендокринолога хвора не звернулася. Першим провідним симптомом, який відмічала хвора, був інтенсивний постійний біль у спині, котрий різко посилювався та став нестерпним після падіння вдома, що й змусило хвору звернутись по медичну допомогу. Першим вузьким спеціалістом, який оглядав хвору, був нейрохірург (звернулася хвора до нейрохірурга за поширеною думкою серед населення, адже вважала, що в неї грижа в хребті). Після обстеження у зв'язку з компресійним переломом тіл хребців L₁, L₂ вона була прооперована в нейрохірургічному відділенні. Післяопераційний період перебігав з ускладненням — нагноєнням післяопераційної рани (на тлі гіперкортицизму), реабілітація тривала близько 6 місяців. За 3 місяці до останнього звернення до ендокринолога отримувала лікування в дерматолога з приводу дерматиту, але без ефекту. До дерматолога звернулася зі скаргами на почервоніння шкіри обличчя та шиї, появу висипу на тілі та кінцівках, оволосіння на обличчі за типом бакенбардів та випадіння волосся на голові. Обстежувалась у алерголога, проте всі проби на алергени були негативними. При схудненні та зміні зовнішнього вигляду відмічала підвищення артеріального тиску, призначені гіпотензивні препарати залишались неефективними. Звернення до ендокринологічного центру було зумовлено розвитком флегмони кисті після механічного ушкодження шкіри під час чищення риби та підвищення рівня глікемії. Госпіталізована була пацієнтка в хірургічне відділення ВОКВЕЦ. Призначене хірургічне розкриття флегмони, антибіотикотерапія, інсулінотерапія були результативними. Для подальшого лікування хвора була переведена в терапевтичне відділення ВОКВЕЦ. Різні вузькі спеціалісти не аналізували клінічну картину в цілому, а безпосередньо зосереджувались на «своїй» типовій клініці і давали відповідні рекомендації.

Анамнез життя. У родині патології ендокринної системи не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Двічі оперована з приводу багатовузлового нетоксичного зоба. Заміжня, має дочку 20 років. Працює кравчинєю.

Об'єктивний статус. Загальний стан середньої тяжкості. У свідомості, орієнтована в собі, часі та

просторі. Пересувається повільно, обмежує фізичні навантаження через болі в хребті, загальну та м'язову слабкість та появу задишки. Положення в ліжку активне, проте малорухлива. Температура тіла 36,5 °С. Колір шкіри обличчя та шиї рівномірно червоний (так звана плетора, а не у вигляді рум'янця) (рис. 1). Обличчя стало округлим, мало місяцеподібний вигляд, пастозним.

Чітко вираженим симптомом було випадіння волосся на голові, переважно в тім'яних ділянках та лобній, випадіння волосся в аксілярних ділянках. Визначались пасма товстого стрижневого волосся за типом бакенбардів та бороди (рис. 2). Перкуторно в легенях ясний легеневий звук, вкорочений у задньобазальних відділах, аускультативно-везикулярне дихання, ослаблене в задньобазальних відділах. Тони серця ритмічні, ослаблені. АТ 156/90 мм рт. ст. на тлі приймання гіпотензивних препаратів. Пульс 82 уд/хв, ритмічний.

Шкіра суха, витончена, з ділянками лущення, мікропошкоджень (рис. 3).

При зниженні маси тіла на 10 кг за останній рік визначались ознаки перебудови статури. Значне диспластичне ожиріння з переважним відкладанням підшкірної жирової клітковини на плечовому поясі, попереку виявлено не було. Проте накопичення жирової клітковини відзначалось у ділянці обличчя, шиї, живота. Кидалось в очі витончення кінцівок та значне зменшення в розмірах сідниць (рис. 4).



Рис. 1. Обличчя округле, надлишкове накопичення підшкірно-жирової клітковини в ділянці обличчя та шиї, рівномірний червоний колір шкіри обличчя та шиї (плетора)



Рис. 2. Хвора в перуці, яку незначно знято для демонстрації власного волосся та появи значного оволосіння за типом бакенбардів як ознаки вірилізації



Рис. 3. Структурні зміни шкіри: витончення, поява дрібних геморагій, папул, пустул

Живіт набув округлої випираючої форми (рис. 5, 6).

Язик помірно вологий, обкладений білим на шаруванням. Печінка перкуторно по правій середньоключичній лінії нижче на 2 см від реберної дуги. Живіт збільшений у розмірах. Перистальтика вислуховується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряки на стопах, переважно надвечір. Пульсація на артеріях стоп визначається задовільно, симетрична. Місячні відсутні протягом року, пов'язувала з розвитком фізіологічного клімаксу, в гінеколога не обстежувалась.



Рис. 4. Витончення кінцівок, атрофія м'язів сідниць



Рис. 5 (профіль) та 6 (анфас). Накопичення підшкірно-жирової клітковини в ділянці живота, вторинні зміни шкіри живота, накопичення вільної рідини в черевній порожнині внаслідок прогресування серцевої недостатності

Результати обстеження. Загальний аналіз крові: Нв — 130 г/л, Ер — $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $7,0 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 477 (150-500). ШОЕ — 2 мм/год.

Загальний аналіз сечі: с/ж, прозорість повна, питома вага — 1018, реакція кисла, білок — немає, лейкоцити — 10-16 у п/з, еритроцити — 0-1 у п/з, епітелій плоский — од. у п/з, солі — оксалати у незначній кількості.

Ацетон сечі при надходженні 3+, при виписці — негативний. НвA1с 05.11.2015: 16,1%. ТТГ від 11.11.2015: 0,53 (0,34-5,6 Ммод/мл) на 100 мкг тироксину; ДГЕА-С від 11.11.2015: >1000 мкг/дл (185-410 мкг/дл).

Біохімічне дослідження крові: креатинін — 64 мкмоль/л (норма: 70-96 мкмоль/л), АЛАТ — 26 IU/L (норма: 4-35 IU/L), АСАТ — 31 IU/L (норма: 5-35 IU/L), протромбіновий час — 13 с (норма: 12-17 с), калій — 3,18 ммоль/л (норма: 3,5-5,3 ммоль/л), натрій — 139 ммоль/л (норма: 135-148 ммоль/л), кальцій іонізований — 1,05 ммоль/л (норма: 1,13-1,31 ммоль/л), рН венозної крові — 7,46 (норма: 7,35-7,45). Фібриноген — 3,2 г/л (норма: 2-4 г/л), ГГТ — 77 (5-36), кортизол у добовій сечі — 1264,97 (50-190 мкг/24 год), нор- та метанефрини в нормі (лабораторія «Сінево»). Етаноловий тест негативний. МНО — 0,9 (норма: до 1,0).

Кров на RW від 09.11.2015 р. — негативна.

ЕКГ: ритм синусовий. ЧСС — 85 уд/хв. ЕВС відхилена вліво. ЕКГ-ознаки гіпертрофії лівого шлуночка з ознаками систолічного перевантаження лівого передсердя та лівого шлуночка. Дисметаболичні зміни в міокарді.

Ехокардіографія: гіпертрофія лівого шлуночка, камери серця не розширені. Сistolічна функція лівого шлуночка збережена. Діастолічна функція змінена за другим типом.

УЗД щитоподібної залози: щитоподібна залоза оперована, не візуалізується. Візуалізуються паращитоподібні залози: права — 7x4 мм, ліва — 8x5 мм.

УЗД органів черевної порожнини 11.11.2015 р. Візуалізація задовільна.

Печінка КВР правої частки — 159 мм, КВР лівої частки — 99 мм. Контур рівний, чіткий. Край правої частки виступає з-під реберної дуги на 1,0 см. Ехогенність — гіперехогенна. Структура неоднорідна за рахунок дрібних фіброзних ділянок. Судинний рисунок збережений. Печінкові вени розширені, вена ворітна — 16 мм. Об'ємних утворень виявлено — в правій частці (6-й сегм.) гіперехогенне утворення 20 мм у діаметрі, у воротах печінки — 2 гіпоехогенні утворення діаметром 16 та 20 мм відповідно. У черевній порожнині багато вільної рідини. Жовчний міхур розміром 77x33 мм, вигнутий у тілі. Стінки жовчного міхура ущільнені, потовщені. Вміст гомогенний. Підшлункова залоза: голівка — 27 мм, тіло — 23 мм, хвіст — 23 мм. Контур нерівний, нечіткий. Ехогенність — підвищена. Структура неоднорідна за рахунок великовогнищезового фіброзу. Вірсунгова протока не розширена. Селезінкова вена — 14 мм (розширена; норма — 10 мм). Селезінка не візуалізується за рахунок об'ємного утворення лівої надниркової залози та вздуття кишківника, вільної рідини. Права нирка розміром 112x63 мм. Розташована типово. Чашково-мисковий комплекс не розширений, не деформований. Кальцифікати від 2 до 5 мм у діаметрі. Об'ємні утворення не виявлені. Ліва нирка розміром 127x70 мм. Нефроптоз. Чашково-мисковий комплекс не розширений, не деформований. Кальцифікати від 2 до 5 мм у діаметрі. Об'ємні утворення виявлено в проекції лівої надниркової залози 114x69 мм, гіпоехогенне, неоднорідне за рахунок фіброзу з власним інтранодулярним кровоплином. Співвідношення паренхіми до синусу обох нирок — 1,5:1 (норма — 2:1). У правому плевральному синусі рівень рідини становить 25 мм.

КТ органів черевної порожнини без контрастування (рис. 7, 8): ознаки неопроліферативного процесу лівої надниркової залози. Вогнищеві утворення в печінці з великою імовірністю мають вторинний генез. Компресійний перелом тіл хребців L₁, L₂.

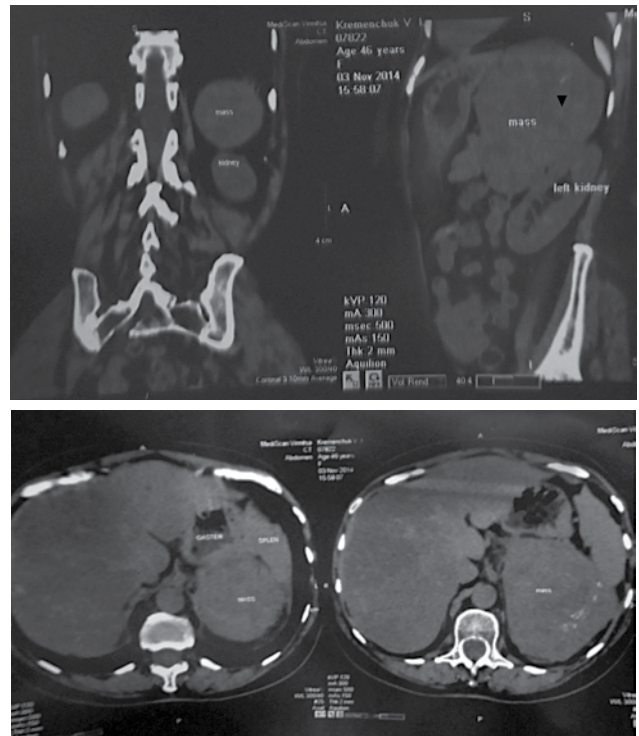


Рис. 7, 8. Маса пухлини і суміжні органи

На підставі клінічних даних, лабораторних та інструментальних обстежень хворій вставлено діагноз: кортикоандростерома лівої надниркової залози (аденокарцинома з метастазами в печінку та порталною гіпертензією?) із синдромом Іценка — Кушинга, вірильним синдромом. Вторинний цукровий діабет середньої тяжкості, стадія декомпенсації. Вторинна артеріальна гіпертензія, II стадія, ступінь 3. Гіпертрофія лівого шлуночка. Ризик III. Дисметаболична міокардіопатія. СН II Б. Вторинний ускладнений системний остеопороз (компресійний перелом хребців L₁, L₂). Післяопераційний гіпотиреоз (1998, 2007 рр. — тиреоїдектомія) середньої тяжкості, стадія медикаментозної компенсації. Стан після розкриття флегмони лівої кисті.

Через великі розміри пухлини, наявність новоутворень у печінці запідозрено злоякісність пухлини. Хворій рекомендовано оперативне втручання. Жінку направлено було в НДІЕОР, де їй виконано лівобічну адреналектомію. У післяопераційному періоді хвора нетривало отримувала замісну терапію кортизоном у добовій дозі 25 мг, контролювала кортизол у добовій сечі через місяць та через 6 місяців після оперативного видалення надниркової залози. Інсулінотерапію змінено на приймання метформіну в добовій дозі 1000 мг у два прийоми на добу під контролем глікемії (коливається в межах 5-7 ммоль/л). Нормотензія підтримується прийманням еналаприлу 10 мг на добу. За даними патогістологічного дослідження операційного матеріалу діагностовано кортикоандробластому, віддалених метастазів не виявлено. Через 4 місяці під час чергового звернення

до ендокринолога відмічено набір маси хворої та поновлення нормальної тілобудови, зникнення оволосіння в андрогензалежних зонах на обличчі, зменшення живота, зникнення надмірної жирової клітковини з обличчя, шиї, зникнення набряків на ногах. Колір та структура шкіри на обличчі нормалізувались. Збільшилась маса м'язів на кінцівках та сідницях. Користується ще перукою, турбують болі в попереку, незначна загальна слабкість.

Цей клінічний випадок ще раз доводить полісистемність ураження при ендокринних захворюваннях, множинність метаболічного впливу гормонів. Також він знову вказує на необхідність ретельного вивчення анамнезу хвороби, повного об'єктивного обстеження хворих та застосування додаткових методів дослідження з метою аналізу всієї симптоматики, а не лише звичної для різних спеціалістів вузької симптоматики, що призводить до втрати цілісного клінічного мислення та хибного лікування. У даному випадку нейрохірург бачив лише переломи 2 хребців після падіння з висоти зросту 150 см жінки вагою 52 кг у віці 43 років, не замислюючись про причину вираженого остеопорозу. Дерматолог оцінював лише зміни на шкірі, не з'ясувавши причину вторинних цих змін на шкірі. Сімейний лікар не звернув уваги на зміну зовнішності та неефективність призначеного гіпотензивного лікування. З часом, дійсно, в практичній роботі забуваються основні постулати обстеження, яким навчають ще в університеті. Утруднюють ситуацію рідкісні випадки захворювань.

За даним Американської асоціації раку (2008) [26], у цілому 5-річна виживаність для всіх пацієнтів, які перенесли резекцію надниркової залози, становила 38,6%. Несприятливий прогноз для хворих становлять великі, локально інвазивні пухлини, наявність метастазів. Виживання не залежить від розміру, але зменшується зі збільшенням віку, наявності регіонарних метастазів [1, 2, 9, 10, 27].

P.S. Пацієнтка з'явилась на черговий огляд через 10 місяців після проведеної операції. У неї змінилась зовнішність: зникло надлишкове волосся

на обличчі, відновився ріст власного волосся на голові та поступово поліпшилась його структура, відбувся перерозподіл жирової клітковини — зникли надлишкові накопичення на обличчі, животі, шиї; відновили втрачену масу м'язи сідниць та кінцівок, відновились структура шкіри. Також у неї зберігається нормальний артеріальний тиск після поступової відміни еналаприлу, рівень глікемії відповідає нормі при звичайному харчуванні з вживанням легкозасвоюваних вуглеводів. У пацієнтки відновились місячні. Демонструємо фотографію зміненої зовнішності хворої на рис. 9.

Рівень гормонів кори надниркових залоз залишається в нормі без медикаментозного лікування. Проте пацієнтку продовжує турбувати біль у хребті, з яким вона вперше звернулася до лікарів...



Рис. 9. Хвора (без перуки) через 10 місяців після оперативного видалення кортикоандробластоми лівої надниркової залози. Відновився ріст власного волосся на голові, шкіра на обличчі відновила колір та структуру, зникло надмірне накопичення підшкірно-жирової клітковини в ділянці обличчя та шиї, відсутнє надлишкове оволосіння в андрогензалежних зонах; значущість змін чітко виявляється при порівнянні знімків

Список використаної літератури

1. Довідник лікаря-ендокринолога / [С.В. Болгарська [та ін.]; за ред. чл.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька [3-є вид., перероб. та доповн.]. — К., 2010. — 460 с.
2. Ендокринологія / За ред. проф. П.М. Боднара. — Вінниця: Нова книга, 2010. — С. 305.
3. Марова Е.И., Воронкова И.А. Циклический синдром Кушинга // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 4. — С. 44-51.
4. Эндокринология. Национальное руководство / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. — М., 2009. — 597 с.
5. Бритвин Т.А. Первичные опухоли надпочечников: оценка клинико-морфологических и биохимических критериев диагностики и факторов прогноза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 181 с.
6. Большова Е.В. Клиника, диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко — Кушинга / Е.В. Большова // Здоровье Украины. — 2007. — № 10/1. — С. 80-81.

7. Араблинский А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников / А.В. Араблинский, Ю.В. Сидорова // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — Прил. 2. — С. 8-9.
8. Баронин А.А. Первичные и метастатические опухоли надпочечников / А.А. Баронин, В.Ю. Сельчук, А.В. Филимонюк // Онкология. — 2005. — Т. 13, № 13. — С. 862-868.
9. Белобородов В.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных при новообразованиях надпочечников / В.А. Белобородов, В.Ф. Высоцкий, А.В. Щербатых // Клиническая медицина. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — Т. 79, № 3 (Ч. 2). — С. 9-11.
10. Бельцевич Д.Г. Аденокортикальный рак / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия. — 2009. — № 1 (4). — С. 14-16.
11. Бельцевич Д.Г. По материалам клинических рекомендаций по диагностике синдрома Кушинга / Д.Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. — 2009. — № 1 (4). — С. 24-35.
12. Большова Е.В. Клиника, диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко – Кушинга / Е.В. Большова // Здоровье Украины. — 2007. — № 10/1. — С. 80-81.
13. Childhood Cushing disease: a challenge in diagnosis / N.S. Shah, A. Lila // Horm. Res. Paediatr. — 2011. — Vol. 76 (Suppl. 1). — P. 6570.
14. Cushing disease in children and adolescents: twenty years' experience in a tertiary care center in India / N.S. Shah, J. George, S.V. Acharya, A.R. Lila, V. Sarathi et al. // Endocr. Pract. — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 369376.
15. Secondary hypertension due to Cushing syndrome caused by macronodular adrenal hyperplasia, refractory to medical therapy / C. Mon, P. Iglesias, M.J. Fernandez Reyes, R. Sanchez // Med. Clin. (Bare). — 2004. — Vol. 123, № 11. — P. 436-437.
16. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents / J. More, J. Young, Y. Reznik et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96 (5). — P. 1213-1222.
17. Кваченюк А.Н. Хирургия надпочечников: мировые достижения в условиях Украины. По итогам Международной конференции Европейской ассоциации эндокринных хирургов / А.Н. Кваченюк // Здоровье Украины. — 2011. — № 17 (270). — С. 28.
18. Комиссаренко И.В. Классификация злокачественных опухолей надпочечников / И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, А.Н. Кваченюк // Клінічна хірургія. — 2004. — № 9. — С. 25-27.
19. Лукашевич Н.А. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей надпочечников / Н.А. Лукашевич // Новости лучевой диагностики. — 2000. — № 2. — С. 26-27.
20. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) / Н.В. Молашенко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 1. — С. 48-56.
21. Состояние и перспективы развития эндокринной хирургии в Украине / Н.Д. Тронько [и др.] // Здоров'я України. — 2009. — № 10. — С. 48-49.
22. Черенько С.М. Діагностика та лікування пухлин надниркових залоз / С.М. Черенько // Здоров'я України. — 2009. — № 1/1. — С. 36-37.
23. Шумилина Н.Ю. Возможности метода спиральной компьютерной томографии в выявлении и дифференциальной диагностике опухолевых заболеваний надпочечников / Н.Ю. Шумилина, Ю.Н. Жук, С.Ф. Пасынок // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 5 (прил.). — С. 1-2.
24. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis / A. Stojadinovic [et al.] // Modern. Patology. — 2003. — Vol. 16, № 8. — P. 742-751.
25. Alves A. Diagnostic and therapeutic strategy for an incidental finding of an adrenal mass / A. Alves, O. Scatton, B. Dousset // Journal Chirurgie (Paris). — 2002. — Vol. 139, № 4. — P. 205-213.
26. American association of clinical endocrinologists and American association of endocrine surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentaloma / M.A. Zeiger [et al.] // Endocrine practice. — 2009. — Vol. 15, July — August. — P. 1-20.
27. Arnaldi G. New treatment guidelines on Cushing's disease / G. Arnaldi, M. Boscaro // Medicine Reports. — 2009. — № 1. — P. 64-67.
28. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? / C. Sturgeon [et al.] // J. of the American College of Surgeons. — 2006. — Vol. 202, № 3. — P. 423-430.
29. Singh P.K. Adrenal incidentaloma: evaluation and management / P.K. Singh, H.N. Buch // Journal of Clinical Pathology. — 2006. — № 61. — P. 1168-1173.
30. The adrenal mass: correlation of histopathology with imaging / L. Yip [et al.] // Ann. of Surgical Oncology. — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 846-852.

Надійшла до редакції 01.06.2017

CORTICOANDROSTEROMA: DETAILED CLINICAL PICTURE (CASE FROM PRACTICE)

M.V. Vlasenko, Z.P. Nizhynska-Astapenko, A.O. Dolzhenko

Abstract

The article gives an example of the clinical case of a neglected Cushing's syndrome from the personal experience. After the ultrasound examination and detection of the adrenal tumors of considerable size, the patient had been treated by the neurosurgeons, dermatologists, cardiologists, and immunologists for almost a year. During this time, the patient had the surgery for vertebrae fracture with spinal cord compression, associated with purulent complications. After the operation dermatitis was treated and resistant hypertension on the background of the patient's appearance change was corrected. The reasons for this neglected endogenous hypercorticism was found to be noncomplete assessment of clinical symptoms without consideration of systemic changes in the whole body.

Keywords: corticoandrosteroma, hypercorticism complications, virilization.

*Н.В. Скрипник, О.В. Марусин**ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет»*

ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ Й ПОШИРЕНOSTІ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДЕСЯТИРІЧНИЙ ПЕРІОД (2006-2016 РР.) В УКРАЇНІ ТА НА ПРИКАРПАТТІ

Резюме

Основною метою дослідження було провести аналіз динаміки первинної захворюваності та поширеності вузлових утворень ЩЗ в Україні та на Прикарпатті за десятирічний період (2006-2016 рр.). Матеріалами та методами слугували дані матеріалів річних звітів за формою № 12 «Звіт про кількість зареєстрованих захворювань в районі обслуговування лікувального закладу» за 2006-2016 рр. За результатами дослідження констатовано збільшення за останні 3 роки первинної захворюваності та поширеності раку щитоподібної залози в Івано-Франківській області. Доведено, що активне виявлення осіб, які мають загрозу розвитку вузлових утворень щитоподібної залози, на підставі вивчення сімейного анамнезу, йодного дефіциту, взаємозв'язку з аварією на ЧАЕС сприяє підвищенню якості життя та працездатності пацієнтів, зменшенню смертності, зниженню інвалідності. Отже, встановлені закономірності зростання за останнє десятиріччя рівнів первинної захворюваності та поширеності вузлових утворень щитоподібної залози як в Україні, так і більш акцентовано в Івано-Франківській області засвідчує доцільність та ефективність національних і регіональних програм щодо раннього виявлення патології.

Ключові слова

Щитоподібна залоза, вузлові утворення, захворюваність, поширеність.

Протягом останніх десятиріч світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту в масштабах планети, розглядаючи його як вирішення однієї з глобальних проблем здоров'я людини [2-4, 10]. Після аварії на ЧАЕС у 1986 р. патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні [5]. Вузловий та багатовузловий зоб — поширені захворювання, особливо в регіонах, в яких зберігається йоддефіцит. За даними великих популяційних досліджень, поширеність вузлів, що пальпуються, становить від 1 до 5% у популяції (в 5% у жінок і у 1% чоловіків). За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ вдається виявити вузлові утворення, що клінічно не виявились, у 19-68% населення [1, 2, 5, 6, 10]. Клінічне значення діагностики вузлових утворень ЩЗ полягає в необхідності виключення раку щитоподібної залози (РЩЗ). Частка РЩЗ становить 0,5-1,5% у структурі усіх злоякісних новоутворень залежно від віку, статі, радіаційного опромінення, спадко-

вого анамнезу та інших чинників. За світовими даними, частота РЩЗ становить 20-80 випадків на 100 тис. населення на рік, смертність — 5 на 1 млн населення на рік [7-9]. В Україні реєструється близько 2500 нових випадків щорічно, а смертність становить 10-12 на 1 млн населення. Чорнобильська катастрофа додала нових аспектів проблемі, зокрема, щодо впливу малих доз опромінення та підвищення захворюваності на рак ЩЗ [10]. Однак в Україні відсутні уніфіковані національні клінічні протоколи з ендокринології з надання медичної допомоги дорослим із патологією ЩЗ.

Мета дослідження — провести аналіз динаміки первинної захворюваності та поширеності вузлових утворень ЩЗ в Україні та на Прикарпатті за десятирічний період (2006-2016 рр.).

Матеріали та методи

Дані матеріалів річних звітів за формою № 12 «Звіт про кількість зареєстрованих захворювань в районі обслуговування лікувального закладу» за 2006-2016 рр.

© Н.В. Скрипник, О.В. Марусин

Результати та їх обговорення

Під час аналізу рівнів первинної захворюваності та поширеності раку ЩЗ в Україні з 2006 по 2016 рік встановлено чіткий висхідний тренд. Так, якщо у 2006 році поширеність вказаної патології становила 54,1 випадку на 100 тис. населення, то вже на кінець 2016 року її рівень зріс до 106,7⁰/₀₀₀₀ (тобто на 97,2% у показниках наочності).

Результати вивчення динаміки поширеності раку ЩЗ в Івано-Франківській області за аналогічний період часу (рис. 1) показали аналогічну до загальноукраїнської, проте ще більш акцентовану тенденцію, де відповідні показники зросли також практично вдвічі — з 15,6 до 33,7 на 100 тис. населення у 2014 році (на 116,0%).

Статистичні дані щодо динаміки рівнів первинної захворюваності на рак ЩЗ в Україні за десятирічний період також демонструють висхідний тренд. Зокрема, показник вперше виявленої онкопатології у 2006 році становив 5,1/100 тис. населення, досягнувши пікового значення у 2013 році (7,5⁰/₀₀₀₀, +47,1%) і дещо знизившись до кінця 2016 року — 7,0⁰/₀₀₀₀.

Характер динаміки показника захворюваності вказаної патології серед мешканців Прикарпаття (рис. 2) також характеризувався більш стрімкою тенденцією до зростання — з 2,3⁰/₀₀₀₀ у 2006 році до 5,6⁰/₀₀₀₀ — у 2016 (на 143,5%).

Зрозуміло, що така ситуація є, з одного боку, наслідком впливу загальновідомих чинників ризику раку ЩЗ, а з іншого — може бути зумовлена поліпшенням ранньої діагностики, а саме збільшення кількості пункційної біопсії впродовж останніх років. Так, якщо в обласній клінічній лікарні Івано-Франківської області протягом року могло бути проведено 4-6 біопсій, то вже з 2014 року їх кількість почала стрімко зростати: 267 (2014 р.), 255 (2015 р.) та 282 (2016 р.).

До найважливіших чинників, що призводять до розвитку вузлових форм ЩЗ, належать дефіцит йоду та/або селену, а також куріння, тобто чинники, які можуть бути усунені. Проте існують й інші причини розвитку вузлових утворень ЩЗ — це

вагітність, опромінення ділянки голови та шиї, сімейний анамнез (генетично чутливі особи), зміни імунного статусу.

Якщо в пацієнта в анамнезі було опромінення голови та/чи шиї або істотне внутрішнє опромінення; щільний чи твердий вузол, який поступово збільшується з обмеженою рухливістю; збільшення лімфатичних вузлів шиї; сімейний анамнез медулярного раку ЩЗ, синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН-2) або папілярний рак, хвороба Коудена, сімейний поліпоз товстої кишки, синдром Гарднера; постійна дистонія, дисфагія чи задишка — ці чинники збільшують імовірність виявлення раку ЩЗ. Існує однакова ймовірність виявлення раку як при одновузлових, так і багатовузлових утвореннях ЩЗ.

Вищевказані чинники зовнішнього середовища поряд із генетичною схильністю спричиняють дефіцит йоду або погіршення метаболізму йоду в ЩЗ, що призводить до гіперплазії тиреоїдних клітин за рахунок проліферації (спочатку локальної) більш чутливих тиреоцитів, які починають рости швидше, ніж інші. Далі відбувається підвищений синтез тиреоглобуліну, порушення йодтирозинових зв'язків та накопичення продуктів перекисного окислення, які через низку мутацій викликають стимуляцію синтезу чинників росту, а саме інсуліноподібного фактора росту, епідермального фактора росту тощо. Деякі з цих мимовільних мутацій стимулюють ріст і функцію клітин, утворюються дрібні вогнища, які часто переростають у вузлові утворення ЩЗ. Слід зауважити, що таке утворення стає резистентним до впливу йоду, кількість якого в клітині значно зменшується і може бути локальним без дифузного збільшення ЩЗ.

Західний регіон України представлений різними клімато-географічними зонами (гори, передгір'я, рівнини), характеризується значною поширеністю ендемічного зоба серед місцевого населення.

Вузловий зоб є однією з форм даної патології, яка зумовлює постійний клінічний інтерес у зв'язку із загрозою малігнізації даних новоутворень.

Динаміка епідеміологічних спостережень щодо поширеності вузлового зоба на території держави та Прикарпатського регіону характеризується зростанням поширеності та захворюваності на вузловий зоб за останнє десятиріччя (рис. 2). Так, якщо у 2006 році в Україні поширеність патології становила 385,2 на 100 тис. населення, то вже через 10 років показник поволі зростав до 707,8 випадку відповідно (+83,7%).

Уперше виявлених хворих із вузловим зобом у державі (рис. 3) у 2006 році було 28 027 осіб (60,0⁰/₀₀₀₀), найбільшого піку їх кількість досягла у 2013 році — 34 393 хворих (75,8⁰/₀₀₀₀), а станом на кінець 2016 року становила 30 618 первинно встановлених випадків (71,9⁰/₀₀₀₀).

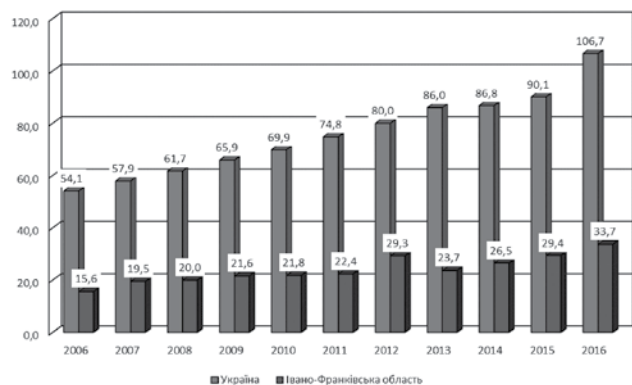


Рис. 1. Динаміка поширеності раку щитоподібної залози (на 100 тис. населення)

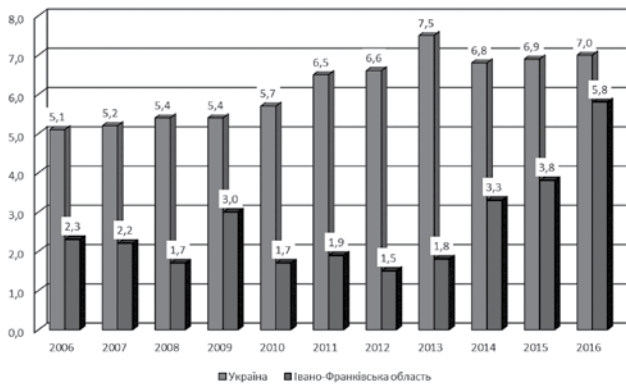


Рис. 2. Динаміка захворюваності раку щитоподібної залози (на 100 тис. населення)

Незначно різнилася ситуація з поширеності й захворюваності вузлового зоба (рис. 4) серед населення Івано-Франківської області — поширеність даної патології зросла на 94,8% у показниках наочності (з 266,7 до 519,6 на 100 тис. населення відповідно), а первинна захворюваність — на 77,8% (з 31,6 до 56,2^{0/0000}).

Попри те проведений аналіз вузлових утворень щитоподібної залози свідчить про зниження поширеності дифузного зоба II-III стадій (рис. 3). На початку спостереження (2016 р.) в Україні поширеність вказаного захворювання становила 441,6 на 100 тис. населення, а показник первинної захворюваності був на рівні 54,8^{0/0000}, проте на кінець досліджуваного періоду (2016 р.) аналогічні кое-

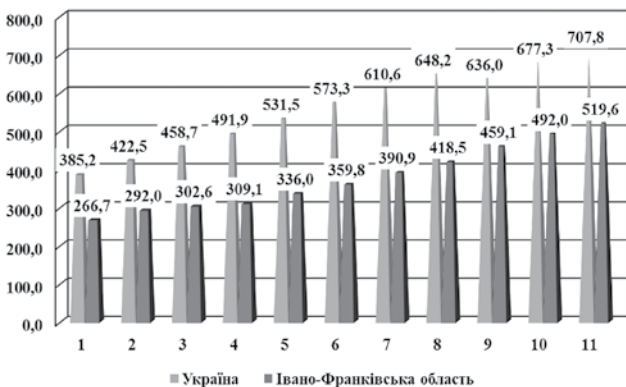


Рис. 3. Динаміка поширеності вузлового зоба (на 100 тис. населення)

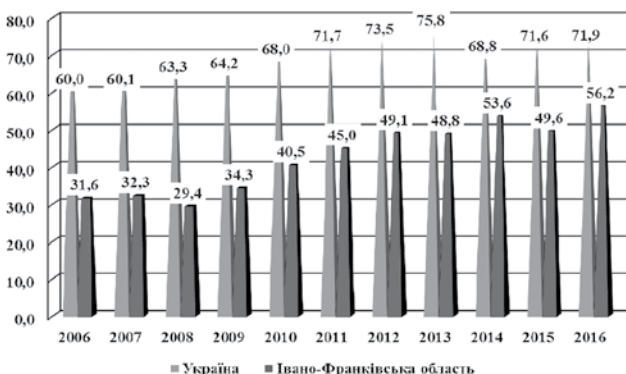


Рис. 4. Динаміка захворюваності вузлового зоба (на 100 тис. населення)

фіцієнти становили 409,4 (–7,3%) та 32,4 (–40,9%) на 100 тис. населення відповідно.

Аналогічна до загальноукраїнської спостерігається ситуація на території Прикарпаття — поширеність дифузного зоба знизилася з 335,4 до 297,4^{0/0000}, а захворюваність — із 31,8 до 23,3^{0/0000} відповідно (див. рис. 5, 6).

Аналізуючи отримані дані, нами розроблений та затверджений спільним наказом Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської облдержадміністрації та ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» регіональний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вузлові захворювання щитоподібної залози у дорослих (вузловий зоб, рак щитоподібної залози)».

Регіональний протокол розроблений на підставі сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах Американської тиреоїдної асоціації для дорослих пацієнтів із вузлами ЩЗ і диференційованим раком ЩЗ (2015 р.); у сумісному консенсусі Американської асоціації клінічних ендокринологів, Італійської асоціації клінічних ендокринологів, Європейської тиреоїдної асоціації (AACE/AME/ETA), 2010 р. [7].

Основною метою регіонального протоколу медичної допомоги при вузлових утвореннях ЩЗ є створення комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із вузловими

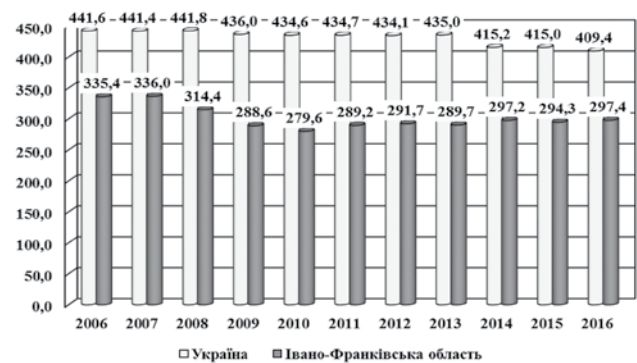


Рис. 5. Динаміка поширеності дифузного зоба (на 100 тис. населення)

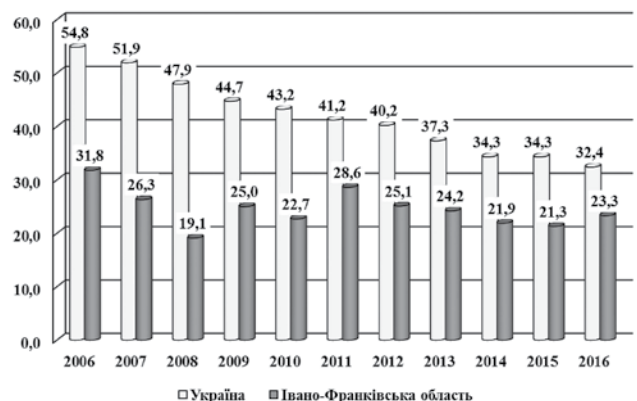


Рис. 6. Динаміка захворюваності дифузного зоба (на 100 тис. населення)

новоутвореннями ЩЗ, оцінка початкового ризику і проведення скринінгових процедур для виявлення злоякісного новоутворення.

Висновок

1. За останнє десятиріччя встановлене зростання рівнів первинної захворюваності та поширеності вузлових утворень ЩЗ як в Україні, так і більш акцентовано в Івано-Франківській області засвідчує доцільність та ефективність національних і регіональних програм щодо раннього виявлення патології.
2. Констатовано збільшення за останні 3 роки первинної захворюваності та поширеності на рак ЩЗ в Івано-Франківській області.

3. Клінічне значення діагностики вузлових утворень ЩЗ полягає в необхідності виключення раку ЩЗ.
4. Активне виявлення осіб, які мають загрозу розвитку вузлових утворень ЩЗ, на підставі вивчення сімейного анамнезу, йодного дефіциту, взаємозв'язку з аварією на ЧАЕС сприяє підвищенню якості життя та працездатності пацієнтів, зменшенню смертності, зниженню інвалідності.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення взаємозв'язків вузлових утворень ЩЗ із йодним дефіцитом, наявністю сімейного анамнезу та аварією на ЧАЕС.

Список використаної літератури

1. Вацеба Т.С. Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність / Т.С. Вацеба, Н.В. Скрипник // Ліки України. — 2013. — № 8 (174). — С. 62-66.
2. Оцінка ступеня йодного дефіциту в Карпатському регіоні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» / Н.В. Скрипник, В.І. Боцюрко, Т.С. Вацеба [та ін.]. — Івано-Франківськ, 2015. — С. 100.
3. Скрипник Н.В. Подолання йододефіциту — ключ до соціально-економічного розвитку країни / Н.В. Скрипник // Здоров'я України. — 2016. — № 1 (33). — С. 34-36.
4. Роль йодного дефіциту та гіпотиреозу в розвитку метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, Т.С. Вацеба. — Івано-Франківськ: Петраш К.Т., 2016. — 360 с.
5. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля (2-е вид.) / За ред. д. мед. н. О.В. Камінського. — К.: Старт-98, 2015. — 224 с.
6. Поширеність вузлових захворювань щитоподібної залози в Івано-Франківській області / Н.В. Скрипник, В.І. Боцюрко, О.М. Дідушко [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2016. — № 3 (27). — С. 139-140.
7. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle and Leonard Wartofsky // <http://online.liebert-pub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>
8. Park Y.J., Kim J.A., Son E.J., Youk J.H., Kim E.K., Kwak J.Y., Park C.S. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy // Yonsei Med. J. — 2014. — Vol. 55. — p. 339-344.
9. Perros P., Boelaert K., Colley S., Evans C., Evans R.M., Gerrard B.G., Gilbert J., Harrison B., Johnson S.J., Giles T.E., Moss L., Lewington V., Newbold K., Taylor J., Thakker R.V., Watkinson J., Williams G.R. Guidelines for the management of thyroid cancer // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2014. — Vol. 81 (Suppl. 1). — p. 1-122.
10. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V., Thomas G.A., Likhtarov I., Yamashita S. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. — 2014. — 175 p.

Надійшла до редакції 05.06.2017

DYNAMICS OF INCIDENCE AND PREVALENCE OF THYROID GLAND NODULES IN UKRAINE AND IN THE CARPATHIAN REGION FOR TEN YEARS (2006-2016)

N.V. Skrypnyk, O.V. Marusyn

Abstract

The main purpose of the study was to analyze the dynamics of incidence and prevalence of thyroid nodules in Ukraine and in the Carpathian region for ten years (2006-2016). Materials and methods were used as material data of annual reports f. # 12 «Report on the number of reported diseases in the area of hospital services» for 2006-2016. According to the study established the increase of incidence and prevalence of thyroid cancer in Ivano-Frankivsk region in the last 3 years. Proved that active detection of persons with the threat of nodules of the thyroid gland, a study of family history, iodine deficiency, relationship to the accident at Chernobyl improves the quality of life of patients and efficiency, reduce mortality, reduce disability. Thus established patterns of growth in the last decade the level of incidence and prevalence of thyroid nodules in Ukraine and more accentuated in the Ivano-Frankivsk region, demonstrates the feasibility and effectiveness of development national and regional programs for the early detection of disease.

Keywords: thyroid gland, node formation, incidence, prevalence.

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТІВ АРТИШОКУ, КУРКУМИ, РОЗТОРОПШІ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

Проблема захворювань гепатобіліарної системи є однією з провідних у педіатричній, терапевтичній практиці та гастроентерології зокрема. Мета роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо можливостей застосування екстрактів артишоку, куркуми та розторопші в комплексній терапії захворювань гепатобіліарної системи в дітей та дорослих.

У результаті досліджень зроблено такі висновки: 1. Проблема захворювань гепатобіліарної системи є однією з важливих у педіатричній, терапевтичній практиці та гастроентерології зокрема. Останніми роками спостерігається зростання хвороб печінки та жовчовивідних шляхів серед дорослого і дитячого населення. 2. До найбільш вивчених рослин належать артишок, розторопша та куркума. Їх комбіноване застосування потребує подальшого вивчення в клінічній практиці у хворих із патологією біліарного тракту.

Ключові слова

Розторопша, куркума, артишок, діти, Енгілен.

Останні роки характеризуються негативною динамікою показників здоров'я дитячого населення в Україні, що зумовлено несприятливими соціально-економічними, екологічними умовами життя. Проблема захворювань гепатобіліарної системи є однією з провідних у педіатричній, терапевтичній практиці та гастроентерології зокрема. Про це свідчить суттєве зростання хвороб печінки та жовчовивідних шляхів за останні роки серед дорослого і дитячого населення. Звертає на себе увагу той факт, що, за даними ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», поширеність хвороб органів травлення зростає з віком дитини від 60,0 на 1000 дітей віком 0-6 років до 190,68 на 1000 дітей віком 15-17 років. При цьому постійно відбувається пошук лікарських препаратів, які, з одного боку, давали б доказовий клінічний ефект, з іншого — мали максимально природне походження [1-3]. Актуальним є також те, що захворювання гепатобіліарної системи нерідко є вторинними і розвиваються на тлі захворювань травної, серцево-судинної, ендокринної систем [4]. У зв'язку з цим виникають проблеми

застосування ліків, які б мали різноспрямовані ефекти. Із цією метою широко використовуються препарати, що містять екстракти артишоку, розторопші, куркуми [5, 6].

Мета роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо можливостей застосування екстрактів артишоку, куркуми та розторопші в комплексній терапії захворювань гепатобіліарної системи в дітей та дорослих.

До найбільш вивчених гепатопротекторів рослинного походження належать артишок, розторопша та куркума.

Властивості артишоку та його використання в медичній практиці. Починаючи з 50-х років з'явилися роботи, в яких досліджувалася ефективність екстрактів артишоку при дисфункціях жовчовивідних шляхів [7], а також для профілактики атеросклерозу [8]. Біологічно активні компоненти артишоку включають специфічні вуглеводи (такі як інулін), гідроксикоричні кислоти (зокрема, похідні кофеїнової кислоти — цинаропикрин, цинарин), біофлавоноїди [9] та інші поліфенольні сполуки. Також в екстрактах виявлено багато есенціальних макро- та мікроелементів [9].

© Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Цинаропікрин — один з основних компонентів артишоку, має виражені антиоксидантні властивості [10-12]. Завдяки цьому цинаропікрин попереджає розвиток оксидативної напруженості і старіння шкіри під впливом ультрафіолетового опромінення [13, 14]. Цинаропікрин долає спазмуючу дію ацетилхоліну на сфінктери тонкого кишечника. Спазмолітичний ефект цинаропікрину прирівнюється до ефекту папаверину [15].

Цинарин (1,5-дикофеїнохінова кислота) приводить до збільшення евакуації жовчі і зниження рівня холестерину. Встановлено, що антиоксидантна активність ціанідину сильніша, ніж вітаміну Е, С і ресвератролу (відомого фітоалексину, виділеного з червоного винограду). Цинарин також індукуює апоптоз ракових клітин. Експериментальні дослідження показали, що екстракт артишоку (завдяки лютеоліну) пригнічує фермент ксантиноксидазу, що справляє антиуремічний вплив [16].

Визначено антипроліферативні властивості листя артишоку [17]. Поліфеноли артишоку мають хемопревентивний вплив при раку молочної залози [18, 19]. Екстракти листя артишоку мають терапевтичну дію при злоякісній мезотеліомі [20], попереджають розвиток гепатоцелюлярної карциноми [21].

Визначено антиульцерогенні властивості метиленових екстрактів качанів артишоку, які пов'язують зі здатністю артишоку збільшувати виділення пристінкового слизу шлунка [22]. Рандомізовані клінічні дослідження показали, що приймання збагаченого пробіотиками артишоку має виражений терапевтичний вплив при хронічних закрепах [23]. Рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження показали, що щоденне приймання інуліну артишоку чинить пребіотичний вплив на мікрофлору кишечника [24].

Приймання артишоку покращує симптоми синдрому подразненого кишечника [25]. Артишок має жовчогінну, холеретичну дію [26, 27]. Загальновідомі гепатопротективні властивості артишоку [28]. Експерименти на тваринах показали, що препарати артишоку покращують стан мітохондрій гепатоцитів [29]. Вивчена ефективність екстракту артишоку при хронічних гепатитах. Споживання артишоку попереджає ураження гепатоцитів під час тривалого приймання нестероїдних протизапальних препаратів [30, 31].

Підтверджено і гіпотензивні властивості екстракту артишоку. Експериментальні дослідження показали, що приймання листя артишоку пригнічує процес синтезу катехоламінів у надниркових залозах [32]. Під впливом глікозидів артишоку знижується рівень холестерину в крові, що підтверджено результатами рандомізо-

ваних клінічних досліджень [33]. Визначено, що екстракт артишоку є інгібітором процесу синтезу холестерину в печінці [34]. Окрім того, приймання артишоку збільшує виділення за допомогою калу жовчних кислот і нейтральних стеролів. Екстракт артишоку стимулює процес окислення пальмітинової кислоти в організмі, збільшує в крові концентрацію ліпопротеїдів високої щільності, зменшує в крові концентрацію ліпопротеїдів низької щільності [35].

Низка досліджень доказової медицини вказують на позитивний вплив артишоку на атеросклероз. У дослідженні ліпідного профілю взяли участь 75 добровольців, які щодня вживали 1280 мг стандартизованого артишоку протягом 12 тижнів. Загальний вміст холестерину плазми знизився в групі на препараті в середньому на 4,2% і збільшився в контрольній групі в середньому на 1,9% ($p=0,025$) [33]. В іншому дослідженні 143 дорослих пацієнти з початковими рівнями загального холестерину $>7,3$ ммоль/л (>280 мг/дл) щодоби протягом 6 тижнів вживали 1800 мг сухого екстракту артишоку або плацебо. Зменшення загального холестерину в групі, що приймала артишок, становило 19% порівняно з 8,6% у групі плацебо [36]. Застосування артишоку при синдромі подразненого кишечника свідчить про значне поліпшення самопочуття пацієнтів від характерного для даного захворювання «перемежованого закрепу/діареї» до «нормального стільця» [9].

У проведеному в 1999 році дослідженні [37] спостерігалось поліпшення індексу де Рітіса від 1,2 до 1,3, що свідчить про гепатопротективний ефект застосування препарату. Ефективною є терапія артишоком, що має м'який сечогінний і гіпоазотемічний вплив, разом із препаратом нефропротектором (комбінація трави золотистячника, кореня любистку, листя розмарину). Така комбінація під час приймання в 34 дітей із рецидивуючими інфекціями сечової системи, що перебігали на тлі частих ГРВІ, вогнищ хронічної інфекції ЛОР-органів і патології травної системи (дискінезії жовчовивідних шляхів), сприяла позитивній клінічній динаміці, поліпшенню за лабораторними критеріями (покращення видільної та/або секреторної функцій нирок за даними радіоізотопної ренографії), в тому числі і в дітей із тубулоінтерстиціальними ураженнями нирок [38].

Є позитивний клінічний досвід застосування курсу артишоку в геронтологічних пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки (стеатоз печінки), що характеризується відкладенням тригліцеридів у гепатоциті, який ініціює та обтяжує атеросклероз. Терапія супроводжувалася значним зниженням рівнів тригліцеридів, білірубину, АЛТ, АСТ, гамма-глутаматтранспеп-

тидази і не чинила впливу на рівні загального білка, альбуміну і гамма-глобуліну [9].

Властивості розторопші та її використання в медичній практиці. Розторопша плямиста широко застосовується для лікування захворювань печінки, уражень шкіри, слизових оболонок, виразок різної етіології, дерматитів, виведення токсичних речовин з організму.

Усі препарати розторопші містять у своєму складі флавоноїд силімарин, який являє собою суміш 3 основних ізомерів: силібініну, силікристину і силідіаніну. Силібінін є основним компонентом не тільки за вмістом, але й за клінічною дією. Протизапальна дія силібініну зумовлена блокадою, залежною від фактора некрозу пухлин α (TNF- α) активації ядерного чинника NF κ B, модулюючого синтез багатьох прозапальних медіаторів і каспаз. Окрім того, силібінін блокує фосфодіестеразу, що сприяє уповільненню розпаду цАМФ і, отже, стимулює зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію в гепатоцитах, а також зменшує Ca^{2+} -залежну активацію фосфоліпаз, що ушкоджують мембрани [39, 40]. Антиоксидантний ефект силібініну зумовлений його фенольною структурою, що дозволяє пов'язувати високоактивні форми та сполуки кисню і переривати процеси перекисного окиснення ліпідів, тим самим посилюючи захист печінки при окисному стресі [5].

Метаболічна дія силібініну полягає в стимуляції РНК-полімерази I у клітинному ядрі, активації транскрипції, підвищенні швидкості синтезу РНК, а отже, і білка в клітинах печінки без впливу на змінені клітини, що виключає можливість пухлинопроліферуючої дії [39, 40].

Силібінін при внутрішньовенному введенні здатний блокувати специфічні місця зв'язування і транспортні системи одного з токсинів блідої поганки — α -амантину (інгібітора РНК-полімерази II), що дозволяє (за даними неконтрольованих і контрольованих досліджень) значно знизити летальність у хворих з отруєнням ксенобіотиками [5, 41].

Показаннями до застосування силімарину є захворювання печінки з клінічними та біохімічними ознаками активності. У декількох невеликих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях продемонстрована здатність силімарину швидко усувати у хворих на вірусні гепатити А явища цитолізу (оцінка за рівнем аланін- й аспартатамінотрансферази/АЛТ і АсАТ), знижувати рівень білірубину і скорочувати тривалість госпіталізації порівняно з плацебо. Є результати досліджень щодо ефективності силімарину при хронічному вірусному гепатиті [5, 42].

Активність силімарину при цирозі печінки алкогольної етіології вивчена в декількох клінічних дослідженнях. Приймання препарату протягом

6 міс. — 3,5 років знижувало рівень трансаміназ і маркерів фіброзу печінки в сироватці крові при алкогольному ураженні цього органа [5].

Досліджена нейропротективна дія силібініну в експериментах на мишах із цукровим діабетом. Встановлено, що силібінін забезпечує захист ДНК у нейронах і зменшує прояви окислювального стресу в головному мозку завдяки активації гемооксигенази [43].

При моделюванні ішемічного ураження міокарда в тварин встановлено, що силімарин може захистити серце, мозок, печінку і нирки від ішемії/реперфузії в результаті прекодиціювання, хоча механізм захисту серця від ішемії повністю недосліджений [5].

Існує позитивний досвід використання комбінації розторопші та артишоку з метою лікування дисфункції біліарного тракту в дорослих та дітей [5].

Загалом поєднане приймання артишоку та розторопші позитивно впливає на стан гепатобіліарної системи, приводячи:

- до попередження ушкодження гепатоцитів;
- холеретичного та холікінетичного ефектів.

Властивості куркуми та її використання в медичній практиці. Куркума справляє велику кількість різноманітних ефектів на організм людини, що було продемонстровано в більш ніж 60 різноманітних клінічних дослідженнях. Результати окремих досліджень наведені в табл. 1.

Куркумін, що входить до складу куркуми, здатний оберігати клітини у відповідь на ексайтотоксичність глутамату на тлі дії на рецептор TrkB (молекулярна мішень мозкового нейротрофічного чинника) з піковою ефективністю при 10 μ M (98,57% від контрольного значення). Куркумін *in vitro* має значний нейропротекторний ефект проти загибелі клітин, викликаній глутаматом, що зумовлено або модифікацією рецепторів N-метил-D-аспартату, або збереженням концентрації мозкового нейротрофічного чинника.

Куркумін здатний пригнічувати агрегацію бета-амілоїдних протеїнів у головному мозку і, таким чином, запобігати запаленню нейронів,

Таблиця 1. Окремі завершені клінічні дослідження з використанням куркуми [6]

Захворювання	К-ть пацієнтів	Доза, тривалість	Результат
Холецистит	67	0,1-0,25 г/день; 3 місяці	Збільшення тривалості періоду ремісії холецистити
Біліарна дискінезія	76	Екстракт, 3 тижні	Зменшення больового синдрому в пацієнтів
Цукровий діабет	240	1,5 г/добу, 9 місяців	Покращувалось функціонування бета-клітин підшлункової залози, знижувався рівень глюкози в крові
Колоректальний рак	126	1,08 г/день; 10-30 днів	Поліпшувалась динаміка маси тіла, знижувався сироватковий ФНП- α

яке в нормі відбувається після такої агрегації. На моделі щурів із прогресуючим захворюванням Альцгеймера, що характеризується накопиченням бета-амілоїд, куркумін був здатний послаблювати зниження нейронної активності і мав синергізм дії з докозагексаєнковою кислотою, компонентом жирних кислот риб'ячого жиру. Було проведено 6-місячне дослідження з вивчення дії куркуміну на хворобу Альцгеймера з використанням дозування куркуміну 1 або 4 г щодня протягом 6 місяців у популяції пацієнтів-китайців віком старше від 50 років, які страждають на когнітивну дисфункцію, принаймні, протягом 6 місяців до початку дослідження. Бали за короткою шкалою оцінки психічного статусу для оцінки хвороби Альцгеймера прогресивно збільшувалися під час приймання плацебо (що вказувало на зниження когнітивної функції) та були фіксованими в обох групах, які використовували куркумін [6, 44].

Куркумін (або, точніше, куркума) має історичне застосування як засіб зниження болю після травм. Приймання куркуміну в дозуванні 400 мг пацієнтами з гострим болем мало ефект, який можна порівняти з 1000 мг ацетамінофену і 100 мг німесулід. Куркумін починає діяти протягом двох годин із максимальною ефективністю через 3-4 години. У пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії під час приймання 500 мг куркуміну одноразово кожні шість годин відмічалось зниження больового відчуття приблизно вдвічі [45].

За допомогою індукції гемоксигенази-1 куркумін може запобігати дисфункції ендотелію в кровоносних судинах. На моделі тварин із цукровим діабетом куркумін дозволяє зберігати нормальний рівень ендотелію при прогресуванні захворювання [6].

Приймання харчової добавки з вмістом куркуміну в дозуванні 150 мг протягом 8 тижнів приводить до збільшення кровообігу за оцінкою вазодилатації [46]. Пероральне введення куркуміну в кількості 0,2% від раціону щурів здатне відновлювати знижену з віком реактивність ендотелію і рівень оксиду азоту до рівня значення контрольної групи молодих щурів. Пероральне приймання куркуміну збільшує концентрацію оксиду азоту в сироватці крові. Під час приймання 500 мг куркуми тричі на день (22,1 мг куркуміну одноразово) відзначалося значне зниження артеріального тиску в осіб із нефритом [6].

Приймання куркуміну позитивно впливає на ліпідний склад крові. У добовій дозі 500 мг куркумін знижує рівень тригліцеридів на 47% (з 110 ± 21 мг/дл до 58 ± 9 мг/дл) через 7 днів [47].

Ефект куркуміну в зниженні рівня глюкози в крові був одним із перших, що досліджувався. Один із механізмів такого ефекту зниження рів-

ня глюкози в крові полягає в стимуляції аденозинмонофосфаткінази в скелетних м'язах, в якій відбувається всмоктування глюкози. Цей ефект збільшується за наявності інсуліну, і, оскільки інсулін також активує шлях метаболізму фосфоінозитол-3-кінази, куркумін має синергічну дію з інсуліном щодо зниження рівня цукру в крові [6].

Куркумін чинить хемопротективний вплив. У подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні доведений позитивний вплив куркуміну при лікуванні ульцеративного коліту [6].

У рандомізованому подвійному сліпому перекресному дослідженні порівнювали дію 20 мг куркуміну на об'єм жовчного міхура. За допомогою ультразвукового обстеження об'єму жовчного міхура встановлено, що куркумін стимулює скорочення жовчного міхура і знижує ризик утворення жовчних каменів [48].

Доведена висока безпека використання та ефективність застосування в комбінації з багатьма іншими лікарськими сполуками. Встановлено позитивний ефект для лікування хворих на хронічний холецистит із гіпомоторним типом дискінезії жовчного міхура екстракту артишоку посівного (*Cynara scolymus*) — 25 мг у комбінації з порошком куркуми високої (*Curcuma longa*) — 50 мг та екстрактом жовчі медичної — 25 мг [49].

Загалом куркумін чинить такі ефекти на скоротливу функцію жовчного міхура:

- викликає скорочення жовчного міхура до 50% у дозі 40 мг;
- максимальний холекінетичний ефект досягається через 2 години після перорального приймання куркуміну;
- ефект куркуміну зберігається протягом 6 годин [6].

Враховуючи позитивні ефекти куркуміну на функціональний стан жовчного міхура, перспективним є його використання з артишоком та розторопшею в педіатричній та терапевтичній практиці. Такий склад на фармацевтичному ринку України має ЕНГІЛЕН, який володіє як холекінетичними, так і холеретичними властивостями, а також позитивно впливає на функцію печінки (табл. 2).

На кафедрі педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця нами розпочата робота з використання Енгілену в дітей із патоло-

Таблиця 2. Основні складові компоненти Енгілену

№	Речовина	Кількість
1.	Сухий екстракт листя артишоку посівного (<i>Cynara scolymus</i> L.)	200 мг (цимарину $\geq 5\%$)
2.	Сухий екстракт плодів розторопші плямистої (<i>Silybum marianum</i>)	140 мг (силімарину $\geq 80\%$)
3.	Сухий екстракт кореневища куркуми довгої (<i>Curcuma longa</i> L.)	25 мг (куркумінів $\geq 30\%$)

гією жовчовивідних шляхів. За попередніми даними, Енгілен має високу ефективність, добре переноситься.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Проблема захворювань гепатобіліарної системи є однією з важливих у педіатричній, терапевтичній практиці та гастроентерології зокрема. Останніми роками спостерігається зростання хвороб печінки та жовчовивідних шляхів серед дорослого і дитячого населення.

відних шляхів серед дорослого і дитячого населення.

2. До найбільш вивчених рослин належать артишок, розторопша та куркума. Їх комбіноване застосування потребує подальшого вивчення в клінічній практиці у хворих із патологією біліарного тракту.

Перспектива досліджень: є необхідність накопичення клінічних спостережень для визначення ефективності комбінації екстрактів артишоку, куркуми та розторопші в дітей із захворюваннями гепатобіліарної системи.

Список використаної літератури

1. Хворостинка Н.В. Пути совершенствования диагностики и лечения хронического бескаменного холецистита / Н.В. Хворостинка // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — № 1. — С. 62-65.
2. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A Multinational consensus. — Little, Brown and company, 1994. — 370 p.
3. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря. Диагностика. Лечение / А.А. Ильченко // Consilium medicum (экстра-выпуск). — 2002. — С. 6-8.
4. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А.В. Калинин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 3. — С. 25-34.
5. Потапова Г.А. Гепатотропні засоби: органопротекторна дія / Г.А. Потапова, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Вип. 1 (117). — С. 19-27.
6. Subash C. Gupta, Sridevi Patchva, and Bharat B. Aggarwa. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials // AAPS J. 2013. — 15 (1). — P. 195-218.
7. Hammerl H., Pichler O. Possibility of causal treatment of bile duct diseases with an artichoke preparation // Wien Med. Wochenschr. — 1957. — 107. — P. 545-546.
8. Hammerl H., Pichler O. Studies on the effects of an artichoke extract on the serum lipids with regard to the prophylaxis of arteriosclerosis // Wien Med. Wochenschr. — 1959. — 109. — P. 853-855.
9. Громова О.А. Хофитол — стандартизованный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Трудный пациент. — 2009. — № 4-5. — С. 24-31.
10. Jiménez-Escrig A., Dragsted L.O., Daneshvar B., Pulido R., Saura-Calixto F. In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats // J. Agric. Food Chem. — 2003. — 51 (18). — P. 5540-5545.
11. Magielse J., Verlaet A., Breynaert A., Keenoy B.M., Apers S., Pieters L., Hermans N. Investigation of the in vivo antioxidative activity of *Cynara scolymus* (artichoke) leaf extract in the streptozotocin-induced diabetic rat // Mol. Nutr. Food Res. — 2014. — 58 (1). — P. 211-215.
12. Yamada K., Ishii Y., Takeda T., Kuroki H., Mitoma C., Uchi H., Furue M., Yamada H. [Effect of Cynaropicrin on 2, 3, 4, 7, 8-Pentachlorodibenzofuran-Induced Wasting Syndrome and Oxidative Stress] // Fukuoka Igaku Zasshi. — 2015. — 106 (5). — P. 169-175.
13. Tanaka Y.T., Tanaka K., Kojima H., Hamada T., Masutani T., Tsuboi M., Akao Y. Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses photoaging of skin by inhibiting the transcription activity of nuclear factor-kappa B // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2013. — 15. — 23 (2). — P. 518-523.
14. Takei K., Hashimoto-Hachiya A., Takahara M., Tsuji G., Nakahara T., Furue M. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway // Toxicol. Lett. — 2015. — 234 (2). — P. 74-80.
15. Gurel E., Caner M., Bayraktar L., Yilmazer N., Dogruman H., Demirci C. Effects of artichoke extract supplementation on gonads of cadmium-treated rats // Biol. Trace Elem. Res. — 2007. — 119 (1). — P. 51-59.
16. Schutz K., Persike M., Carle R., Schieber A. Characterization and quantification of anthocyanins in selected artichoke (*Cynara scolymus* L.) cultivars by HPLC-DAD-ESI-MSn // Anal. Bioanal. Chem. — 2006. — 384 (7-8). — P. 1511-7.
17. Menghini L., Genovesi S., Epifano F., Tirillini B., Ferrante C., Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2010. — 23 (2). — P. 601-610.
18. Mileo A.M., Di Venere D., Abbruzzese C., Miccadei S. Long Term Exposure to Polyphenols of Artichoke (*Cynara scolymus* L.). Exerts Induction of Senescence Driven Growth Arrest in the MDA-MB231 Human Breast Cancer Cell Line // Oxid. Med. Cell. Longev. — 2015. — 363-827.
19. Mileo A.M., Di Venere D., Linsalata V., Fraioli R., Miccadei S. Artichoke polyphenols induce apoptosis and decrease the invasive potential of the human breast cancer cell line MDA-MB231 // J. Cell. Physiol. — 2012. — 227 (9). — P. 3301-3309.
20. Pulito C., Mori F., Sacconi A., Casadei L., Ferraiuolo M., Valerio M.C., Santoro R., Goeman F., Maidecchi A., Mattoli L., Manetti C., Di Agostino S., Muti P., Blandino G., Strano S. *Cynara scolymus* affects malignant pleural mesothelioma by promoting apoptosis and restraining invasion // Oncotarget. — 2015. — 6 (20). — P. 18134-18150.
21. Metwally N.S., Kholeif T.E., Ghanem K.Z., Farrag A.R., Ammar N.M., Abdel-Hamid A.H. The protective effects of fish oil and artichoke on hepatocellular carcinoma in rats // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — 15 (12). — P. 1429-1444.
22. Ishida K., Kojima R., Tsuboi M., Tsuda Y., Ito M. Effects of artichoke leaf extract on acute gastric mucosal injury in rats // Biol. Pharm. Bull. — 2010. — 33 (2). — P. 223-229.
23. Valerio F., de Candia S., Lonigro S.L., Russo F., Riezzo G., Orlando A., De Bellis P., Sisto A., Lavermicocca P. Role of the probiotic strain *Lactobacillus paracasei* LMGP22043 carried by artichokes in influencing faecal bacteria and biochemical parameters in human subjects // J. Appl. Microbiol. — 2011. — 111 (1). — P. 155-164.
24. Costabile A., Kolida S., Klinder A., Gietl E., Bäuerlein M., Froberg C., Landschütze V., Gibson G.R. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects // Br. J. Nutr. — 2010. — 104 (7). — P. 1007-1017.
25. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Marakis G., Booth J.C. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis // J. Altern. Complement. Med. — 2004. — 10 (4). — P. 667-669.

26. Gebhardt R. Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) and of their metabolites // *Med. Sci. Monit.* — 2001. — 7 (Suppl. 1). — P. 316-320.
27. Salem M.B., Affes H., Ksouda K., Dhoubi R., Sahnoun Z., Hammami S., Zeghal K.M. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits // *Plant. Foods Hum. Nutr.* — 2015.
28. Wegener T., Fintelmann V. [Pharmacological properties and therapeutic profile of artichoke (*Cynara scolymus* L.)] — *Wien. Med. Wochenschr.* — 1999. — 149 (8-10). — P. 241-247.
29. Juzyszyn Z., Czerny B., Myśliwiec Z., Pawlik A., Drożdżik M. The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on respiratory chain system activity in rat liver mitochondria // *Phytother. Res.* — 2010. — 24 (Suppl. 2). — P. 123-128.
30. El Morsy E.M., Kamel R. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats // *Pharm. Biol.* — 2015. — 53 (2). — P. 167-173.
31. Mirrahimova T.A., Unushodjaev A.H., Aliev H.U., Saidov S.A. Study of chronic toxicity of dry extract on the artichoke prickly basis // *European journal of natural history.* — 2013. — 6. — P. 4-8
32. Khalkova Zh., Vangelova K., Zaikov Kh. [An experimental study of the effect of an artichoke preparation on the activity of the sympathetic-adrenal system in carbon disulfide exposure] // *Probl. Khig.* — 1995. — 20. — P. 162-171.
33. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H.C. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial // *Phytomedicine.* — 2008. — 15 (9). — P. 668-675.
34. Azzini E., Bugianesi R., Romano F., DiVenere D., Miccadei S., Durazzo A., Foddai M.S., Catasta G., Linsalata V., Maiani G. Absorption and metabolism of bioactive molecules after oral consumption of cooked edible heads of *Cynara scolymus* L. (cultivar violetto di provenza) in human subjects: a pilot study // *British journal of nutrition.* — 2007. — 97 (5). — P. 963-969.
35. Barrat E., Zaïr Y., Ogier N., Housez B., Vergara C., Maudet C., Lescuyer J.F., Bard J.M., Carpentier Y.A., Cazaubiel M., Peltier S.L. A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2013. — 64 (7). — P. 882-889.
36. Englisch W., Beckers C., Unkauf M., Ruepp M. et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia // *Arzneimittelforschung.* — 2000. — 50 (3). — P. 260-265.
37. Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф. Хофитол в лечении ОПГ-гестозов // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 1999. — XLVIII (1). — С. 46-49.
38. Мамаева М.А. Современные фитопрепараты в терапии сочетанной патологии органов мочевой системы и пищеварительного тракта у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2004. — № 2. — С. 15.
39. Квиташвили М.А. Оценка эффективности гепатотропного препарата легалон (обзор материалов научной конференции) / М.А. Квиташвили // *Georgian medical news.* — 2011. — № 6 (195). — С. 71-76.
40. Chien C.F. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases / C.F. Chien, Y.T. Wu, T.H. Tsai // *Biomed. Chromatogr.* — 2011. — Vol. 25, № 1-2. — P. 21-38.
41. Степанов Ю.М. «Легалон» в терапии хронических заболеваний печени / Ю.М. Степанов, В.И. Залевский // *Сучасна гастроентерологія.* — 2007. — № 6 (38). — С. 14-21.
42. Bosch-Barrera J. Silibinin administration improves hepatic failure due to extensive liver infiltration in a breast cancer patient / J. Bosch — Barrera, Corominas B. Faja, E. Cuyàs [et al.] // *Anticancer Res.* — 2014. — Vol. 34, № 8. — P. 4323-4327
43. Marrazzo G. Neuroprotective effect of silibinin in diabetic mice / G. Marrazzo, P. Bosco, F. La Delia [et al.] // *Neurosci Lett.* — 2011. — Vol. 504, № 3. — P. 252-256.
44. Baum L., Lam C.W., Cheung S.K., Kwok T., Lui V., Tsoh J. et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2008. — 28(1). — P. 110-113. doi: 10.1097/jcp.0b013e318160862c. [PubMed] [Cross Ref]
45. Goel A., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Curcumin as «Curecumin»: from kitchen to clinic // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — 75 (4). — P. 787-809.
46. Akazawa N. et al. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women // *Nutr. Res.* — 2012. — 32 (10). — P. 795-9. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.002.
47. Khajehdehi P. et al. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study // *J. Ren. Nutr.* — 2012. — 22 (1). — P. 50-7. doi: 10.1053/j.jrn.2011.03.002.
48. Rasyid A., Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — 13 (2). — P. 245-249. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00464.x. [PubMed] [Cross Ref]
49. Мостовий Ю.М., Томашкевич Г.І. Досвід застосування холіверу при патології гепатобіліарної системи // *Здоров'я України.* — 2003. — № 10. — С. 23.

Надійшла до редакції 14.06.2017

THERAPEUTIC ROLES OF ARTICHOKE EXTRACTS, CURCUMIN AND MILK THISTLE

Iu.V. Marushko, A.O. Asonov

Abstract

Introduction. The problem of diseases of the digestive system is one of the leading in pediatric, therapeutic practice and gastroenterology in particular. **Objective:** To summarize the literature and our own experience about the use of extracts of artichoke, turmeric and milk thistle in the treatment of diseases of the digestive system in children and adults. **Conclusions:** 1. The problem of diseases of the digestive system is one of the important in pediatric, therapeutic practice and gastroenterology in particular. In recent years, an increase of liver and biliary diseases among adults and children. 2. The most-studied plants are artichoke, milk thistle and turmeric. Their combined use requires further study in clinical practice in patients with disorders of the biliary tract.

Keywords: milk thistle, turmeric, artichoke, children, Enhilen.

EndoSchool

Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
facebook.com/EndoSchool

Освітній Проект

Школа ендокринолога 2017

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,
Президент Асоціації ендокринологів України,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- | | |
|------------|--------------|
| • лютий | м. Київ |
| • квітень | м. Запоріжжя |
| • червень | м. Львів |
| • вересень | м. Полтава |
| • листопад | м. Одеса |

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net



Міністерство охорони здоров'я України
Ужгородський національний університет
Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

29–30 – 1
ЧЕРВНЯ ЛИПНЯ
2017
року



м. Ужгород
Ужгородський
національний університет
(великий конференц-зал)
площа Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

29 ЧЕРВНЯ

ЗІРКОВА ЛЕКЦІЯ

- Ефективна вторинна профілактика інсульту: досвід Гарвардської медичної школи.
Natalia S. Rost, MD, MPH, FAA, Director, Acute Stroke Services, Harvard Medical School, USA

ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ

- Спільне засідання Української асоціації боротьби з інсультом, Української асоціації нейрохірургів, Проекту ESO-EAST/Ініціативи ANGELS

ШКОЛИ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

- Перші 50 років успіху в лікуванні епілепсії
- Лікування орфанних захворювань в неврології

30 ЧЕРВНЯ

ЗІРКОВА ЛЕКЦІЯ

- Хвороба Паркінсона: що змінилося за 200 років?

ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

- Мультидисциплінарний менеджмент болю

ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ

- Вертебро-неврологічні синдроми: погляд невролога з коментарями радіолога, нейрохірурга та кінезіотерапевта

НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ

- Експертні питання клінічної неврології

ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ

- Мультидисциплінарна команда інсультного відділення
- Клінічний розбір пацієнта

1 ЛИПНЯ

ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ НУТРИЦІОЛОГІЇ

- Харчування пацієнтів у важких станах

МАЙСТЕР-КЛАС

- Сучасний менеджмент дисфагії

МАЙСТЕР-КЛАС

- УЗ-навігація в лікуванні больових синдромів

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ТРЕНІНГ

- Організація медичної допомоги інсультним хворим в гострому періоді.

Проводиться в рамках Проекту ESO-EAST/Ініціативи ANGELS

Тези приймаються до 20 травня 2017 року



Генеральний
інформаційний
партнер:



Інформаційні партнери:



ТЕЗИ ПРИЙМАЮТЬСЯ ДО 20 ТРАВНЯ 2017 РОКУ

Додаткові інформація та реєстрація на сайті WWW.UABI.ORG.UA

Оргкомітет:

Гуляєва Марина Віталіївна, (067) 465-56-61

Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com

С.О. Крамарьов

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

ДОДАТКОВІ МОЖЛИВОСТІ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме

У статті наведено додаткові можливості симптоматичного лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей. Зазначено, що стимуляція α_1 -адренорецепторів призводить до підвищеного утворення слизу з розвитком кашлю, бронхіальної обструкції та збільшення об'єму секрету. Для розриву хибного кола, що виникає при запаленні, доцільно за допомогою лікарських засобів впливати на процес запалення. До останніх належать препарати фенспіриду. На тлі призначення фенспіриду вірогідно швидше купірувалися більшість респіраторних симптомів, скорочувалися терміни одужання й пришвидшувалося відновлення працездатності. Комплексний протизапальний механізм дії фенспіриду дозволяє також значно скоротити кількість препаратів для лікування пацієнтів із ГРВІ.

Ключові слова

Гострі респіраторні інфекції, лікування, Інспірон.

Гострі респіраторні інфекції та грип посідають провідне місце в структурі загальної захворюваності населення в більшості країн світу [7].

Тільки в Україні щороку хворіє до 8 млн людей на грип і гострі респіраторні інфекції (ГРВІ), більше ніж половину з яких становлять діти. У дитячому віці часто спостерігаються різні ускладнення захворювання, серед яких ураження центральної нервової системи (енцефалопатія, енцефаліт, мєнінгіт, полінейропатія), дихальної системи (бронхіт, пневмонія), гострий середній отит, синусити. Ускладнення реєструються в кожній третій дитині, хворої на грип та ГРВІ. Що молодша дитина, тим більше в неї ймовірність розвитку ускладнень. Ця ймовірність зменшується на 20% кожні наступні 6 років життя дитини [14].

Сьогодні в арсеналі лікаря відсутні надійні протівірусні засоби прямої дії, крім протигрипозних, які б могли застосовуватися при лікуванні ГРВІ.

До першого покоління протигрипозних препаратів належать препарати адамантадинового ряду (амантадин і римантадин). Ці препарати є блокаторами іонних каналів, що утворені трансмембранною ділянкою вірусного білка М2. Шляхом перенесення протонів вони беруть участь у звільненні рибонуклеопротеїну вірусу від білка М1, що, у свою чергу, сприяє початку транскрипції вірусного геному. Показано, що молекули амантадину та римантадину, відповідні за розмірами діаметру

іонних каналів, блокуючи ці канали, інгібують перенесення протонів, пригнічують репродукцію вірусу. М2-канали є тільки у вірусу грипу А, тому препарати адамантадинового ряду неефективні при грипі В [13]. Окрім цього, у низці досліджень було показано, що до інгібіторів М2-каналів швидко розвивається резистентність вірусу грипу А [8].

До протигрипозних препаратів другого покоління належать інгібітори нейрамінідази. Вони застосовуються у вигляді інгаляцій або аерозольного спрею (занамівір) або у вигляді капсул або суспензії для орального застосування (осельтамівір). Ці препарати інгібують функцію вірусного ферменту нейрамінідази, ускладнюючи вивільнення нових вірусних часток із клітин і подальше їх поширення в організмі. Призначення їх у перші 48 годин захворювання зменшує вираженість симптомів грипу, а також знижує ризик розвитку ускладнень [11].

У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було показано, що в дітей віком від 1 до 12 років, що хворіють на грип А та В, застосування осельтамівіру, порівняно з плацебо, знижує медіану тривалості хвороби на 36 годин. Частота середнього отиту в групі осельтамівіру була вірогідно нижчою [14].

Слід зазначити, що останніми роками знизилася ефективність протигрипозних засобів. У систематичних оглядах зазначається зниження ефективності при лікуванні грипу інгібіторами нейрамінідази. Так, у метааналізі 2014 р. указується на відносно невисо-

© С.О. Крамарьов

ку ефективність останніх при грипі порівняно з їх небезпекою. Автори зазначають, що при призначенні інгібіторів нейрамінідази необхідно враховувати баланс між користю та шкодою, а також пам'ятати під час прийняття рішень про їх застосування для профілактики або лікування грипу [9].

Окрім того, в літературі вказується на значне зниження ефективності препаратів амантадинового ряду (амантадин, римантадин) при лікуванні грипу. За даними метааналізу 2014 р. ефективність римантадину та амантадину не перевищує плацебо або парацетамол у профілактиці або лікуванні грипу в дітей та дорослих [10].

Основний внесок у число випадків непрацездатності пацієнтів, батьків хворих дітей, пропусків учнями школи роблять нетяжкі форми ГРВІ, які становлять більшість серед усіх захворювань і можуть значно знижувати якість життя пацієнтів. Застосування протівірусних препаратів при таких формах ГРВІ не показано.

При нетяжких формах ГРВІ на перший план виступають засоби патогенетичної і симптоматичної терапії, які зменшують вираженість симптомів захворювання або взагалі їх ліквідують. Це створює умови для повноцінної життєдіяльності та покращує якість життя пацієнтів.

Основними симптомами ГРВІ є підвищення температури тіла, головний біль, біль у горлі, закладеність носа, ринорея, кашель.

До симптоматичних засобів лікування ГРВІ належать жарознижувальні та протибольові засоби, назальні деконгестанти, засоби елімінаційної терапії (сольові розчини для носа) та протикашльові засоби.

В основі ураження слизових оболонок при респіраторних захворюваннях і виникнення симптомів захворювання лежить розвиток гострого запалення. При ГРВІ в процесі запалення утворюються метаболіти арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) і цитокіни, в тому числі фактор некрозу пухлини (ФНП- α) — один із найбільш потужних прозапальних цитокінів. Змінюється активність симпатичних нервових закінчень зі зростанням активності α -адренорецепторів, H_1 -рецепторів і зниженням активності β -адренорецепторів. Запалення, що виникає в результаті вірусних інфекцій, призводить до потовщення слизової оболонки (ексудативного або проліферативного характеру), зміни складу і рН секрету бронхів, застою секрету, пошкодження війок і самого епітелію. При запаленні щонайменше у 2 рази збільшується кількість келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, які починають інтенсивно виробляти спочатку рідкий, а потім, коли збільшується продукція білково-слизових залоз підслизового шару, більш в'язкий і густий секрет.

Стимуляція α_1 -адренорецепторів призводить до підвищеного утворення слизу з розвитком кашлю, бронхіальної обструкції та збільшення об'єму секре-

ту. Причинами виражених порушень у стані дитини з обструкцією бронхів є надмірна гіперсекреція та застій слизу, виражений набряк слизової оболонки.

Для розриву хибного кола, що виникає при запаленні, доцільно за допомогою лікарських засобів впливати на процес запалення. До останніх відносяться препарати фенспіриду. Фенспірид не належить до нестероїдних протизапальних засобів і глюкокортикостероїдів, а тому позбавлений побічних ефектів, що властиві цим лікарським засобам. Механізм його протизапальної дії здійснюється шляхом інгібування активності ферменту фосфоліпази A_2 , але на відміну від кортикостероїдів фенспірид не підсилює синтез білка-інгібітора фосфоліпази A_2 , а гальмує її активність, блокуючи транспорт іонів кальцію в клітину. Недостатнє надходження іонів кальцію в клітину призводить до зниження активності фосфоліпази A_2 , що, у свою чергу, уповільнює каскад трансформації арахідонової кислоти, зменшує синтез простагландинів, лейкотрієнів та тромбоксану і, таким чином, запальну реакцію.

Фенспірид має інгібуючу дію також відносно протизапальних цитокінів, насамперед ФНП- α . Окрім цього, фенспірид має експресивну дію на α_1 -адренорецептори, зменшуючи в'язкість слизу і блокуючи H_1 -гістамінові рецептори, чинить антигістамінову дію, знижує секрецію келихоподібних клітин, сприяє зниженню об'єму продукції муцину, покращує реологію мокротиння [3, 12].

Висока ефективність фенспіриду в дітей із гострими респіраторними інфекціями була представлена в численних клінічних дослідженнях. Так, у відкритому контрольованому дослідженні, що включало 5541 дитину віком від 3 міс. до 14 років із ГРВІ легкого та середнього ступеня тяжкості, була показана клінічна картина риніту, фарингіту, ларингіту, трахеїту, бронхіту чи їх комбінації. У результаті проведених досліджень було виявлено, що до 7-го дня спостережень повне одужання і значне поліпшення було відзначено у 85,8% пацієнтів основної групи і в 78,4% пацієнтів контрольної групи. У контрольній групі 66% дітей отримували 3 лікарських засоби і більше (до 6 найменувань), тоді як в основній групі 61,4% отримували монотерапію фенспіридом, інші — 2-3 препарати [1].

Ще в одному багатоцентровому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні з вивчення ефективності та безпеки фенспіриду у хворих із різними проявами ГРВІ проведено порівняння з традиційною симптоматичною терапією. Дослідження показало, що на тлі призначення фенспіриду вірогідно швидше купірувалися більшість респіраторних симптомів, скорочувалися терміни одужання й пришвидшувалося відновлення працездатності.

Комплексний протизапальний механізм дії фенспіриду дозволив також значно скоротити кількість препаратів, що застосовувалися пацієнтами з ГРВІ.

Так, у контрольній групі хворих, що отримували традиційне лікування, 70,5% пацієнтів отримували 3 препарати і більше, 16% хворих — 2 препарати, і тільки у 13% використовувалася монотерапія. Водночас при призначенні фенспіриду клінічні ознаки ГРВІ були купіровані в 44% хворих на тлі монотерапії тільки зазначеним препаратом. При цьому 36,7% хворих отримували 2 препарати, а 18% пацієнтів додатково було призначено 3 препарати й більше. Фармако-економічний аналіз показав, що терапія ГРВІ з використанням фенспіриду виявилася у 2 рази дешевшою порівняно з групою контролю, в якій не призначали фенспірид [2].

Було проведено також вивчення клінічної ефективності препарату фенспірид (Інспірон) в Республіканському спеціалізованому науково-практичному медичному центрі педіатрії Республіки Узбекистан (Ташкент) у 2013-2014 рр. У дослідження було включено 155 дітей віком від 2 до 14 років із гострою пневмонією, асоційованою з TORCH-інфекцією, бронхіальною астмою, гострим обструктивним або рецидивуючим бронхітом, що супроводжувався кашлем з утрудненим відходженням мокротиння та обструктивним синдромом. Одним із критеріїв включення була відсутність станів, що потребують проведення інтенсивної терапії. Учасників дослідження розподілили на дві групи за віком, статтю та структурою нозологічних форм: основну — 98 дітей, що отримували фенспірид (Інспірон), та контрольну — 57 дітей, що отримували муколітичні препарати. У результаті проведеного лікування було встановлено, що на 5-у добу лікування обструктивний синдром був купірований практично в усіх

дітей (97,9%) основної групи, а в тих поодиноких випадках, коли його прояви ще мали місце, їх вираженість була мінімальною. Під час аналізу вираженості кашлю було встановлено, що 5-денна терапія препаратом фенспірид (Інспірон) супроводжувалася суттєвим його регресом. Так, встановлено, що наприкінці курсу терапії кашель був купірований у 87,2% дітей основної групи [6].

Сьогодні в усьому світі на фармацевтичних ринках зростає питома вага генеричних препаратів. Насамперед це пов'язано з економічними причинами. Вартість генеричного препарату значно дешевша за вартість оригінального препарату. В Україні можливість лікуватися оригінальними препаратами має не більше ніж 5% населення. Однак превалювання в призначеннях лікарів генеричних препаратів не тільки існує в Україні, ця практика поширена в багатьох державах Америки та Європи. Так, у США, Великій Британії, Німеччині в середньому 8 із 10 рецептів виписуються на генеричні препарати. Вартість із брендом у деяких випадках різниться в десятки разів. Якість генеричних препаратів підтверджується визначенням їх фармацевтичної та терапевтичної біоеквівалентності відносно оригінального препарату [4].

На фармацевтичному ринку України існує декілька препаратів фенспіриду. Серед них — вітчизняний препарат Інспірон. Біоеквівалентність цього препарату була підтверджена в порівняльному рандомізованому перехресному дослідженні з двома періодами та двома послідовностями з вивчення біоеквівалентності при введенні волонтерам одноразової дози препарату, з висвітленням аналітичного етапу дослідження [5].

Список використаної літератури

1. Геппе Н.А. Воспаление при респираторных инфекциях у детей — мишень воздействия фенспирида // Педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 23-283.
2. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? // Режим доступа: <http://con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/160555>
3. Зайцева О.В. Острые респираторные заболевания у детей: роль воспаления в патогенезе и пути его терапевтической коррекции (Пособие для врачей). — М., 2003. — 11 с.
4. Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов «инспирон», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и «Эриспал», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, производства «Les Laboratoires Servier» (Франция) с участием здоровых добровольцев, версия 01 от 28.04.2010.
5. Подтверждение биоэквивалентности генериков — лакмус, определяющий уровень ответственности фармпроизводителей // Фармацевт. практик. — 2017. — № 1. Режим доступа: www.FP.com.ua
6. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Дифференцированный подход к терапии детей с заболеваниями органов дыхания // Український медичний часопис. — 2015. — № 2. Режим доступа: <http://www.umj.com.ua>
7. Шаханова И.Л. Гипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Вакцинопрофилактика гриппа. — М.: Медицина, 1998. — С. 10-16.
8. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 in the United States // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 891-894.
9. Cochrane Database Syst. Rev.: 2014 CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children.
10. Cochrane Database Syst Rev.: 2014 ID: CD002745. DOI: 10.1002/14651858.CD002745.pub4. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly.
11. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of influenza: randomized controlled trial // Lancet. — 2000. — Vol. 335. — P. 1845-1858.
12. Oliveri F., Del Donno M. Efficacy of fenspirid on mucociliary transport // Bull. Eur. Physiopatol. Respir. — 1987. — Vol. 348. — P. 297-304.
13. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbell H., Mackinnon H.F. // Antihistamines for the common cold. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2003; (3): CD001267.23.
14. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment in children // Ped. Inf. Dis. — 2001. — № 2. — P. 127-133.

*В.С. Андрух, В.Н. Андрух,
М.В. Слободян*

*Міська дитяча лікарня, м. Долина,
Івано-Франківська обл.*

ГЕМОРАГІЧНА ЛИХОМАНКА ЕБОЛА Й ДІТИ: ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ ПРО ЦЕ ПЕДІАТРУ АБО СІМЕЙНОМУ ЛІКАРЮ

Резюме

У статті описано епідеміологічну ситуацію, пов'язану з реєстрацією випадків цього захворювання, охарактеризовано збудника, механізми розвитку, особливості перебігу хвороби в дітей. Із сучасних позицій описано методи лікування та профілактики захворювання. EVD — природно вогнищева, особливо небезпечна інфекція з важким перебігом, яка характеризується лихоманкою, геморагічним синдромом і поліорганными пошкодженнями життєво важливих органів і систем організму.

Ключові слова

Геморагічна лихоманка Ебола, етіологія, патогенез, клініка, курації, діти.

У 2014 році в щомісячному рецензованому медичному журналі «JAMA (The Journal of the American Medical Association) Pediatrics» опубліковано статтю «Геморагічна лихоманка Ебола і діти». У вступній частині йдеться про те, що найбільший спалах геморагічної лихоманки Ебола (Ebola Virus Disease, EVD) спостерігався в Західній Африці. Тоді Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила, що станом на 8 жовтня 2014 року відомо про 8399 випадків EVD (зокрема, 416 у представників медичного персоналу), з яких 4033 випадки призвели до смерті. Слід зазначити, що кількість зареєстрованих випадків, імовірно, значно вища. Головним чином EVD було зареєстровано у Гвінеї, Ліберії та Сьєрра-Леоне, меншу кількість випадків — у Нігерії, жодного випадку — в Сенегалі. Станом на 15 жовтня 2014 року зареєстровано ще 3 випадки EVD у США, серед них 2 серед медичного персоналу, та 5 випадків EVD у Західній Африці, зокрема 4 серед медперсоналу. Хворі евакуйовані в США для подальшого лікування і догляду. Епідситуація швидко змінюється, і нова інформація буде розміщуватися на сайтах Центру з контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>) і ВООЗ (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>).

9 травня 2017 року ВООЗ одержала інформацію з Демократичної Республіки Конго про хворобу з невідомим діагнозом і летальними

© В.С. Андрух, В.Н. Андрух, М.В. Слободян



випадками, що перебігали з геморагічним синдромом. МОЗ країни також повідомило, що серед хворих один із п'яти лабораторних аналізів дав позитивний результат на вірус Ебола. За даними міністерства, з 22 квітня зафіксовано дев'ять підозрілих випадків, серед яких три з летальним наслідком, а шість хворих госпіталізовано. Отже, проблема існує, тому фахівці

педіатричної охорони здоров'я повинні знати таке: **EVD — природно вогнищева, особливо небезпечна інфекція з важким перебігом, яка характеризується лихоманкою, геморагічним синдромом і поліорганными пошкодженнями.** EVD є рідкісним зоонозним захворюванням, спричиненим еболавірусом (Ebola virus). Підтип вірусу Заїр (Zairebolavirus), відповідальний за нинішній спалах, уперше виявлений у 1976 році в районі річки Ебола в Заїрі (нині Демократична Республіка Конго). З тих пір спалахи EVD обмежувалися переважно віддаленими районами Східної та Центральної Африки. Резервуаром еболавірусу вважаються фруктови кажани. Більшість людей поширює вірус через кров, фекалії, слину, слиз, кал, піт, сльози, грудне молоко, сечу, сперму і блювотні маси. Він проникає через ніс, рот, очі, відкриті рани, порізи і подряпини та може поширюватися краплинно. Однак це відбувається тільки тоді, коли людина дуже хвора. Інфекція також може передаватися при контакті з поверхнями або предметами, забрудненими вірусом, зокрема через голки і шприци. Вірус здатний вижити на об'єктах протягом декількох годин у сухому стані і протягом декількох днів у рідинах організму. Поховальні обряди, при яких люди присутні на похоронах, мають прямий контакт із тілом померлого, також можуть відігравати роль у передачі вірусу Ебола. Зараження людини може відбутися при безпосередньому контакті з приматами або карликовими антилопами, які загинули від еболавірусної інфекції. Вірус Ебола може зберігатися до 7 тижнів у спермі тих, хто вижив після захворювання, і передаватися статевим шляхом. Він може перебувати в грудному молоці жінок після одужання, проте поки не відомо, коли безпечно годувати груддю знову. В інших випадках люди, які одужали, незаразні. Відсутність повітряного шляху передачі вірусу від людини до людини може бути пов'язана з рівнем вірусу в легенях, який недостатній, щоб викликати нову інфекцію. Поширення вірусу з водою або їжею, крім м'яса диких тварин, також не спостерігалось. Немає даних про поширення вірусу комарами або іншими комахами. Хоча смертність від лихоманки Ебола дуже висока, є люди, яким вдається вижити після зараження.

Потрапляючи в організм, вірус Ебола знищує імунні Т-клітини, після чого починається генералізований запальний процес. Чинники запалення (прозапальні цитокіни) атакують кровеносні судини, що призводить до фатальних кровотеч. Але якщо імунна система людини змогла встояти перед цією атакою і кількість Т-клітин не виснажується, висока ймовірність, що людина виживе. Відомий і генетичний маркер, що сприяє виживанню після зараження вірусом Ебола. Це

ген, який кодує людський лейкоцитарний антиген В, один із білків тканинної сумісності. Носії деяких варіацій цього гена мають більше шансів вижити, ніж носії інших варіацій. Нарешті, стійкості до інфекції сприяє певна мутація в гені NPC1. Учені брали клітини від людей із такою мутацією і намагалися в лабораторії заразити їх вірусом Ебола. Клітини не заражались. У європейській популяції таку мутацію має 1 людина на 300-400 фізичних осіб.

Людина з еболавірусною інфекцією не є інфекційним хворим, поки в неї не наявні симптоми захворювання.

Середній інкубаційний період під час спалаху оцінюється в 11,4 доби (типовий діапазон — 2-21 доба). Оскільки спалах EVD, як правило, відбувається за умов обмеженості ресурсів, докладна інформація про педіатричні випадки не систематизована. На підставі наявних даних, діти і підлітки становлять невелику частку хворих на EVD. Наприклад, у 1995 році під час спалаху в Заїрі, де більше половини населення мають вік до 18 років, тільки в 9% випадків вік хворих був <18 років. При спалаху EVD у Гвінеї в 147 випадках (18% із 823 зареєстрованих) хворі були дітьми; в 13,8% випадків вік постраждалих був <15 років. Дослідники припустили, що невелику кількість педіатричних випадків EVD можна пояснити культурними традиціями, завдяки яким дітей оберігають від хворих членів родини, що сприяє зниженню частоти зараження.

Основне завдання, що стоїть перед фахівцями, — відрізнити ознаки й симптоми EVD від проявів більш поширених педіатричних інфекційних захворювань. Як правило, симптоми EVD у дітей аналогічні таким у дорослих. Все починається з лихоманки, головного болю, болю в м'язах, болю в животі, слабкості. Через кілька днів з'являються блювання, діарея, рідше — нез'ясовні кровотечі або синці. Важливе значення мають дані щодо подорожей, особливо нещодавніх прямих контактів із кров'ю або біологічними рідинами людини, яка захворіла або померла від підозрюваної або підтвердженої еболавірусної інфекції. Під час спалаху EVD у 2000-2001 рр. у Судані та Уганді у всіх дітей із лабораторно підтвердженою EVD була наявною гарячка, тоді як тільки 16% із них мали геморагічні прояви, 7% — респіраторні прояви (кашель і задуху). Шлунково-кишкові симптоми були доволі поширені серед дітей, тоді як патологічні ознаки з боку нервової системи траплялися нечасто. Лабораторні тести виявляли низькі рівні лейкоцитів із нейтрофілією та тромбоцитів поряд із підвищеним вмістом ферментів печінки (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази). Порушення в процесі згортання крові часто відповідають дисеміно-

ваному внутрішньосудинному згортанню крові: подовження тромбінового та протромбінового часу і подовжений час кровотечі; порушення водно-електролітного стану, кислотно-основної рівноваги, наростання ниркової недостатності.

Відновлення може початися між 7-м і 14-м днями від появи симптомів. Смерть, якщо це відбувається, настає, як правило, від 6-го до 16-го дня від появи симптомів у результаті низького рівня артеріального тиску в результаті втрати рідини. Загалом кровотеча також часто вказує на найгірший прогноз. Загальна частка летальності становить 70,8%, зокрема:

- 73,4% — серед дітей віком до 15 років;
- 66,1% — серед осіб віком від 15 до 44 років;
- 80,4% — серед осіб від 44 років.

Ті, хто виживають, часто мають постійні м'язові і суглобові болі, гепатит і зниження слуху.

На підставі наведеного вище доходимо висновку, що лікарі повинні мати високий рівень підозри на EVD у випадку, якщо дитина має зазначені вище симптоми і проживає в країні, де реєструються випадки EVD, або ж протягом останніх 21 дня відвідувала таку країну. Дуже важливо, щоб медичні працівники знали, що малярія, кір, черевний тиф та інші інфекційні захворювання також є ендемічними в Західній Африці, що слід враховувати при диференціальній діагностиці. Якнайшвидше застосування рекомендованих заходів інфекційного контролю і відповідної звітності закладів охорони здоров'я також має важливе значення для запобігання подальшому поширенню хвороби. На сьогодні, з урахуванням досвіду, накопиченого під час попередніх спалахів, і обмежених даних щодо нинішньої епідемії, можна зробити висновок, що ризик розвитку EVD у дітей, можливо, нижчий, ніж у дорослих. Тому фахівцям у галузі охорони здоров'я під час оцінки хворих дітей із цього регіону слід також розглядати можливість інших загальних інфекційних захворювань, поширених у Західній Африці, зберігаючи при цьому високий рівень настороженості щодо EVD.

Лікування EVD фокусується на симптоматичній терапії ускладнень: корекція водно-електролітного обміну, кислотно-основної рівноваги, з метою запобігання ДВС-синдрому застосовують гепарин та фактори згортання крові, еритроцитарну, тромбоцитарну масу, свіжозаморожену плазму. В окремих випадках за показаннями може застосовуватися екстракорпоральний діаліз, екстракорпоральна мембранна оксигенація. Антибіотики, інтерферони не ефективні. ВООЗ рекомендує уникати використання аспірину або ібупрофену для зменшення болю через ризик кровотечі, пов'язаної з використанням цих препаратів. Щодо специфічної профілактики, то вакцина rVSV-EBOV розроблялася Агентством

суспільної охорони здоров'я Канади. Дія вакцини ґрунтується на заміщенні гена безпечного вірусу, відомого як вірус везикулярного стоматиту (VSV), і не містить живих вірусів Ебола. Апробація вакцини проводилася в прибережному районі Нижньої Гвінеї, де на момент дослідження в 1915 році продовжували реєструватися нові випадки EVD. Дослідження здійснювалися за інноваційною схемою з використанням методу «кластерної вакцинації». Це означає, що під час реєстрації нового випадку захворювання виявлялися всі особи, які могли перебувати в контакті з хворим протягом трьох тижнів. Це члени сім'ї, сусіди, такі, що відвідували хворого та мали тісний контакт із ним, його одягом, білизною, а також особи, які були в контакті з «контактними». Спочатку вакцинувалися особи, старші від 18 років, проте пізніше у вакцинальний процес були включені діти віком старші від 6 років. Проміжні результати вакцинації, опубліковані в серпні 2015 року, показали, що вакцина захищає тварин і викликає імунну відповідь у людей.

Все ж за відсутності ефективного лікування та вакцин для людей підвищення інформованості щодо чинників ризику інфікування вірусом Ебола та індивідуальних заходів захисту є єдиним шляхом скорочення захворюваності і смертності. Тому **важливо, щоб медичні працівники під час виконання будь-яких функцій і під час догляду за будь-якими пацієнтами постійно застосовували стандартні запобіжні заходи**. До них належать: базова гігієна рук та органів дихання, використання засобів індивідуального захисту (залежно від ризику розбризкування чи інших шляхів контакту з інфікованими матеріалами), здійснення безпечних ін'єкцій та безпечне поховання померлих. Медичні працівники, які здійснюють догляд за пацієнтами з передбачуваною або підтвердженою вірусною інфекцією Ебола, повинні, крім стандартних заходів, вживати заходи інфекційного контролю для запобігання будь-якому впливу на них крові і рідин організму пацієнта та/або прямого незахищеного контакту з імовірно забрудненим довкіллям. При тісному контакті (ближче за один метр) з хворим на вірусну інфекцію Ебола медичні працівники повинні носити захист для обличчя (медичну маску та окуляри), чистий нестерильний халат із довгими рукавами і рукавички (для деяких процедур — стерильні). Лабораторні працівники також піддаються ризику. Зі зразками, взятими для діагностики в людей і тварин із підозрою на лихоманку Ебола, повинен працювати персонал, що пройшов спеціальну підготовку, в належним чином обладнаних лабораторіях.

Еболавіруси можуть бути знезаражені шляхом нагрівання від 30 до 60 хвилин при 60 °C або кип'ятіння протягом 5 хвилин. Для дезін-

фекції поверхонь використовуються деякі ліпідні розчинники, продукти на спиртовій основі, миючі засоби, що містять гіпохлорит натрію або гіпохлорит кальцію.

Виявлення контактів вважається важливим для локалізації спалаху. Це включає в себе пошук усіх, хто мав тісні контакти з інфікованими особами, та огляд на наявність ознак хвороби протягом 21 дня. Якщо який-небудь із цих контактів захворіє, його слід ізолювати, протестувати на вірус Ебола і пролікувати. Інформування широкої громадськості про чинники ризику інфекції Ебола та індивідуальні захисні

заходи може запобігти поширенню інфекції. У цьому плані ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» видав низку методичних рекомендацій: «Рекомендації з інфекційного контролю у стаціонарах для госпіталізації пацієнтів з підтвердженим діагнозом або з підозрою на діагноз: хвороба, викликана вірусом Ебола»; «Алгоритм застосування засобів індивідуального захисту»; «Пам'ятка для населення. Хвороба, що викликається вірусом Ебола (хвороба Ебола)». Цих рекомендацій слід ретельно дотримуватися.

Список використаної літератури

1. World Health Organization. WHO statement on the Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the 2014 Ebola outbreak in West Africa. Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/>
2. World Health Organization. Ebola response roadmap update: 10 October. — 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136161/1/roadmapupdate10Oct14_eng.pdf
3. Baize S., Pannetier D., Oestereich L. et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371 (15). — P. 418-425.
4. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa: the first 9 months of the epidemic and forward projections. Published online September 22. — 2014.
5. Dowell S.F. Ebola hemorrhagic fever: why were children spared? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996. — Vol. 15 (3). — P. 189-191.
6. United Nations International Children's Emergency Fund. UNICEF Guinea: Humanitarian Situation Report, 29 August 2014. September 5. — 2014. Режим доступу: <http://reliefweb.int/report/guinea/unicef-guinea-humanitariansituation-report-29-august-2014-0>
7. Mupere E., Kaducu O.F., Yoti Z. Ebola haemorrhagic fever among hospitalised children and adolescents in northern Uganda: epidemiologic and clinical observations // *Afr. Health Sci.* — 2001. — Vol. 1 (2). — P. 60-65.
8. Peacock G., Uyeki T.M., Rasmussen S.A. Ebola Virus Disease and Children // *JAMA Pediatrics*. Published online October 17. — 2014.
9. ВОЗ сообщила о стопроцентной эффективности вакцины от лихорадки Эбола. Режим доступу: <https://meduza.io/news/2015/07/31/voz-soobschila-o-stoprotsentnoy-effektivnosti-vaktsiny-ot-lihoradki-ebola>

Надійшла до редакції 02.06.2017

EBOLA VIRUS DISEASE AND CHILDREN: WHAT DO PEDIATRICIANS OR GENERAL PRACTITIONERS NEED TO KNOW

V.S. Androukh, V.N. Androukh, M.V. Slobodian

Abstract

EVD — natural focal, particularly dangerous infection with severe course characterized by fever, hemorrhagic syndrome and the field of organ damage to vital organs and body systems. The article describes the epidemiological situation related with the registration of cases, given the characteristics of the pathogen, mechanisms of development, peculiarities of disease in children. With modern positions described methods of treatment and prevention of disease.

Keywords: Ebola virus disease, etiology, pathogenesis, clinic, supervision, children.

О.М. Радченко, Л.М. Стрільчук

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

РОЛЬ СЕРОМУКОЇДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ВНУТРІШНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЇХ ВИЗНАЧЕННЯ

Резюме

Патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення серомукоїдів (орозомукоїди, кислі глікопротеїни) остаточно не встановлено. З метою вивчення сучасних поглядів на роль серомукоїдів у патологічних процесах та оцінки їх змін залежно від адаптаційних процесів та маси тіла проведений огляд літератури в базі Pubmed і вітчизняних джерелах та визначено вміст у 487 хворих із хворобами внутрішніх органів. За даними літератури, роль серомукоїдів продовжує вивчатись, вони пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних метаболічних шляхів, зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імунорегуляторами, наносять та кардіопротекторами, переносниками лікарських препаратів, хоча остаточно механізми не встановлені. За власними дослідженнями, вміст серомукоїдів залежав від адаптаційних процесів, був максимальним при стресі та зростав за умов надваги та ожиріння, коли корелював із вираженістю жирового гепатозу. Перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

Ключові слова

Серомукоїди, орозомукоїди, кислі глікопротеїни, механізми, значення в клініці.

Сучасна наука переживає бум дослідження все нових і нових маркерів перебігу та прогнозу різних хвороб. Але й інтерес до давно відомих показників не має втрачатись, оскільки використання новітніх, більш чутливих методик визначення дозволяє відкрити нові напрямки їх клінічного використання. До таких лабораторних маркерів належать серомукоїди (орозомукоїди, кислі глікопротеїни) — складні комплексні гострофазові білки родини ліпокаїнів із вуглеводневим компонентом, неспецифічні для певних нозологій, зі складною остаточно ще не вивченою дією [4, 18, 26]. Їхнє клінічне значення часто недооцінюється, практичні лікарі інтерпретують вміст серомукоїдів лише як допоміжний доказ запалення, спрямовуючи основну увагу на визначення рівня С-реактивного білка. Однак серомукоїди потребують прицільної уваги науковців та клініцистів з огляду на певні особливості їх біологічної ролі в організмі та впровадження в практику більш чутливих методик визначення вмісту [4, 23].

Мета роботи — вивчити сучасні погляди на роль серомукоїдів у патологічних процесах і значення визначення їх рівня та оцінити зміни вмісту серомукоїдів залежно від адаптаційних процесів та маси тіла.

© О.М. Радченко, Л.М. Стрільчук

Матеріали та методи

Огляд літератури проведений у базі Pubmed (близько 1800 посилань) та вітчизняних джерелах за ключовими словами: серомукоїд(-и), орозомукоїд(-и), кислий глікопротеїн, гострофазові показники. Вміст серомукоїдів визначений у 402 хворих із хворобами внутрішніх органів, у патогенезі яких має місце запалення, за уніфікованим орциновим методом (норми: 0,13-0,23 од; 0,22-0,28 г/л; 1,2-1,6 ммоль/л; за автоматичним імуноферментним методом норма становить 35 мг/дл). Визначення адаптаційних процесів проведено за типом адаптаційної реакції та індексом адаптації [2]. Кореляційний аналіз вмісту серомукоїдів із клінічними та лабораторно-інструментальними параметрами проведений окремо у 85 хворих на гіпертонічну хворобу (II-III стадій) з підвищеною масою тіла та ожирінням. Аналіз результатів проведено за методами варіаційної статистики з використанням пакета програм Statistica (Statsoft, USA) та визначенням середнього арифметичного значення з похибкою, критерію Стьюдента за умов нормального розподілу, медіани і квартилей із кореляційним аналізом Кендалла за умов негаусівського розподілу. Рівень істотності прийнятий за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Огляд літератури показав, що використання автоматичного імуноферментного аналізу повернуло інтерес науковців до вивчення ролі серомукоїдів у патологічних процесах, однак зараз він стосується переважно фундаментальних проблем. Із понад 4 тисяч цитувань до клініки так чи інакше належать лише близько 30. Загальні положення щодо ролі серомукоїдів указують, що вони є досить чутливим маркером запальних процесів, під час яких їх рівень підвищується в декілька разів [4, 9, 15, 19]. Збільшення серомукоїдів описано за умов багатьох запалень бактерійної та вірусної етіології [4, 15, 18], періодонтиті та ожирінні [19], пухлинах, травмах [10, 18]. За іншими даними, серомукоїди вважаються маркерами не гострого, а хронічного запалення [3, 16, 19]. Окрім того, в нормі серомукоїди є складовими елементами сполучної тканини, тому за умов її руйнування вони в значній кількості попадають у кров і тому вважаються маркерами деструктивних та дегенеративних процесів [1]. Однак сучасні дослідження виявили, що значення серомукоїдів не зводиться лише до відповіді на запальні стимули [4].

Механізми дії та патогенетична роль. Про роль та значення серомукоїдів в організмі дотепер відомо недостатньо. Насамперед до серомукоїдів належать декілька білків родини ліпокаїнів (кислі глікопротеїни-1, -2). Вважається, що механізмами їх дії виступають: (а) пригнічення експресії прозапальних генів та патологічних шляхів, таких як ядерний фактор NF-κB та міоген-активована протеїн-кіназа; (б) зменшення продукції активованих форм кисню [3, 18]. Патогенетична роль їх також включає (в) захист жирової тканини від запалення та метаболічної дисфункції [3]. Вони беруть участь у патогенезі метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням [21] (г); (д) у диференціації та проліферації клітин імунної системи як сигнальної молекули [26], мають імуносупресивну дію, пригнічують міграцію нейтрофілів [5]. Серомукоїди є наноносіями (е) та кардіопротекторами (ж) [7], активують запалення в кишках [25] (з), а також (і) зв'язують та переносять лікарські препарати [10, 13, 14].

Незважаючи на такий перелік імовірних механізмів впливу, на субклітинному та клітинному рівнях механізми остаточно не встановлені. Описана також кореляція вмісту серомукоїдів із вмістом вітаміну D₃ — гормону, що впливає на проліферацію та диференціацію клітин імунної системи, зокрема макрофагів [26], тому збільшення рівня серомукоїдів свідчить про зростання ймовірності сепсису. Також встановлена асоціація підвищення серомукоїдів із розвитком цукрового діабету серед дорослих середнього віку [17] та з іншими порушеннями відживлення [8].

Регуляція продукції серомукоїдів остаточно також не встановлена. Основний їх синтез відбувається в печінці у відповідь на прозапальні цитокіни, насамперед інтерлейкіни-6, -1, фактор некрозу пухлин; у меншій кількості вони синтезуються в нирках, щитоподібній залозі, легенях, пародонті [27], а також у нейтрофілах та моноцитах [19]. Продукція серомукоїдів у печінці регулюється фарнезоїд-X рецептором (FXR), який також регулює метаболізм жовчних кислот, ліпідів та вуглеводів [25].

Для клініки вкрай важлива здатність серомукоїдів (альфа-1-кислого глікопротеїну) переносити лікарські засоби, механізм чого відрізняється від дії універсального носія альбуміну, що привернуло увагу вчених лише останнім часом [14]. У звичайних умовах кількість серомукоїдів у крові невелика і в кожній молекулі є лише одне місце для такого зв'язування, що впливає на міжлікарську взаємодію та токсичність дії медикаментів. На думку провідних учених, зростання кількості серомукоїдів як гострофазового компонента може значно змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів [10, 14], що потребує подальшого вивчення. Окрім того, існує і генетичний базис такої відповіді організму на медикаменти. Зокрема, описаний генний поліморфізм серомукоїдів (CYP2C9 rs1057910 (3); VKORC1 rs7294 (-1639 G>A); rs17650 (S>F)), який впливає на ефективність застосування, наприклад, варфарину [13], що значно утруднює вивчення ролі серомукоїдів та значення їх для клініки. На думку науковців, у майбутньому призначення препаратів буде проводитись з урахуванням його переважного носія — альбуміну чи серомукоїду [14].

Зараз увагу вчені також приділяють вивченню ролі серомукоїдів за умов ожиріння, яке, за сучасними концепціями, розглядається як активатор запалення м'якого перебігу. Описано збільшення серомукоїдів у пацієнтів із морбідним ожирінням [6, 11, 22], коли їх вміст у крові прямо корелював із рівнями арахідонової кислоти та співвідношенням n-6/n-3-поліненасичених жирних кислот та обернено — з лауриловою та ейкозапентаєновою кислотами [23]. За одними даними, серомукоїди також корелювали з індексом маси тіла та вмістом жирової тканини [21], з рівнем адипонектину [21], хоча в інших дослідженнях таких кореляцій не знайдено [4].

Досить мало відомо про кардіопротективну роль серомукоїдів, яка почала вивчатись. Кислий глікопротеїн-2 (AGP2), що синтезується в печінці, зараз названий потужним кардіопротектором, оскільки поруч з іншими білками (BMPER, FGF21, NRG4, TFF3) в експерименті він зменшував ішемію міокарда [7], що в майбутньому може бути основою створення нових фармакологічних препаратів. Підвищення вмісту серомукоїдів у сечі

визнано незалежним предиктором кардіоваскулярної та загальної смертності у хворих на цукровий діабет обох типів упродовж 5-10 років [12, 20]. Модифіковані молекули серопротейну (кислого глікопротеїну-1α) зараз розглядаються як антибактеріальний агент в експерименті при сепсисі [24].

Оскільки серомукоїди належать до гострофазових показників, потребує розгляду визначення їх місця в клініці. Насамперед особливістю серомукоїдів є те, що на відміну від С-реактивного протеїну (СРП) вони мають досить тривалий час півжиття (близько 5 діб), що дає змогу використовувати їх як критерій ефективності лікування. Тому паралельне визначення СРП та серомукоїдів може бути корисним для моніторингу перебігу запального синдрому: на ранніх стадіях відбувається підвищення лише СРП (гостра стадія запалення), потім обидва параметри є підвищеними, а після ефективного лікування першим зменшується також СРП, що дозволяє використовувати серомукоїди як маркер хронічного запалення [19], який має нормалізуватись за умови досягнення повної ремісії. По-друге, перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

Результати власних досліджень

Визначення вмісту серомукоїдів у 85 хворих на гіпертонічну хворобу (II стадія — 80,9%, III стадія — 19,1%; 2-3-го ступенів, СН I-II ФК за NYHA) з підвищеною масою тіла (28,6%) та ожирінням (71,4%) віком 60 [50; 68] років (63,5% жінки та 36,5% чоловіки) показало, що медіана (нижній квартиль; верхній квартиль) становила 0,35 [0,27; 0,45] г/л, тобто перевищувала норму. У дослідження не були включені пацієнти з гострими процесами чи загостреннями хронічних запалень. Отже, навіть стандартний метод визначення серомукоїдів показує зростання їх вмісту за умов надмірної маси тіла та ожиріння, що свідчить про активацію жировою тканиною запалення. За проведенням коре-

ляційним аналізом Кендалла, рівень серомукоїдів істотно корелював із сонографічними параметрами печінки та іншими показниками запалення (з розміром правої частки печінки $\tau=0,80$, $p=0,01$; з ехогенністю печінки $\tau=0,73$, $p=0,04$; з лейкоцитами периферійної крові $\tau=0,61$, $p=0,05$; з паличкоядерними нейтрофілами $\tau=0,56$, $p=0,049$). Незважаючи на описані в літературі кореляції рівня серомукоїдів з індексом маси тіла та жировою тканиною, в нашому дослідженні встановлені лише негативні істотні кореляції з обводом талії та його відношенням до обводу стегон, що може вказувати на те, що відношення між серомукоїдами та жировою тканиною є неоднозначними та складними. Таким чином, зростання продукції серомукоїдів за умов надваги та ожиріння чітко асоціюється з розвитком жирового гепатозу (неалкогольної жирової хвороби печінки).

Проведене визначення рівня серомукоїдів у 402 хворих із внутрішньою патологією запального генезу показало, що його рівень не був специфічним для певних нозологій, але залежав від адаптаційних процесів. Так, максимальний рівень серомукоїдів ($0,57 \pm 0,04$ г/л) був притаманний пацієнтам із стрес-реакцією, а мінімальний рівень спостерігався за умов найбільш сприятливої адаптаційної реакції — спокійної активації (табл., рис.). Серед усіх стандартних лабораторних гострофазових показників (серомукоїди, С-реактивний протеїн, загальний фібриноген, лейкоцитоз периферійної крові, зсув вліво) частота підвищення серомукоїдів у крові за умов стрес-реакції була максимальною ($88 \pm 4\%$; С-реактивний протеїн $65 \pm 8\%$, $p < 0,05$; лейкоцитоз периферійної крові $9 \pm 3\%$, $p < 0,05$; паличкоядерний нейтрофілоз $36 \pm 6\%$, $p < 0,05$).

Висновки

За даними літератури, серомукоїди пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних шляхів, зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імуноре-

Таблиця. Рівні серомукоїдів та частота їх підвищення за умов різних адаптаційних реакцій у хворих із внутрішньою патологією запального генезу

Показник	Тип адаптаційної реакції					
	Стрес n=152	Орієнтування n=102	Спокійна активація n=45	Підвищена активація n=21	Переактивація n=15	Неповноцінна адаптація n=67
Серомукоїди, г/л	$0,57 \pm 0,04$ ^①	$0,54 \pm 0,07$ ^②	$0,27 \pm 0,04$ ^{①②③}	$0,48 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,15$	$0,52 \pm 0,07$ ^①
Частота, %						
- нормального рівня	12 ± 4 * ^①	24 ± 7 * ^②	61 ± 11 ^{①②③}	25 ± 15 *	33 ± 27	29 ± 10 * ^③
- підвищеного рівня	88 ± 4 * ^①	76 ± 7 * ^②	39 ± 11 ^{①②③}	75 ± 15 *	67 ± 27	71 ± 10 * ^③

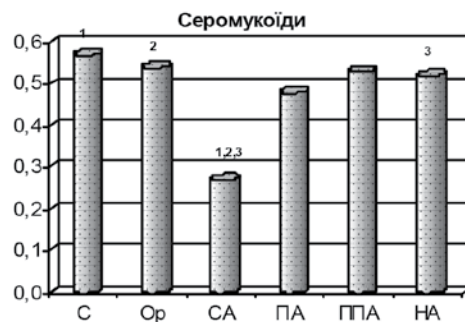


Рис. Зміни серомукоїдів при стресі (С), орієнтуванні (Op), спокійній активації (CA), підвищеній активації (ПА), переактивації (ППА), неповноцінній адаптації (НА) (цифрами зазначено істотні відмінності)

гуляторами, наноносіями, кардіопротекторами, переносниками лікарських препаратів. За власними дослідженнями, їх вміст залежить від адаптаційних процесів та зростає за умов надваги та ожиріння, коли корелює з жировим гепатозом.

Перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

Список використаної літератури

1. Анасашвили А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. — М.: Мед., 1968. — 228 с.
2. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко. — Львів: Ліза-прес, 2004. — 246 с.
3. Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation / Y.S. Lee, J.W. Choi, I. Hwang et al. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2010. — Vol. 285, № 29. — P. 22174-22221.
4. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties / T. Hochepied, F.G. Berger, H. Baumann, C. Libert // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2003. — Vol. 14. — P. 25-34.
5. Alpha1-Acid glycoprotein decreases neutrophil migration and increases susceptibility to sepsis in diabetic mice / F. Spiller, D. Carlos, F.O. Souto et al. // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61. — P. 1584-1591.
6. Bariatric surgery can correct iron depletion in morbidly obese women: a link with chronic inflammation / R. Anty, M. Dahman, A. Iannelli et al. // *Obesity Surgery*. — 2008. — Vol. 18, № 6. — P. 709-714.
7. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia / S.Q. Liu, B.J. Tefft, D.T. Roberts et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2012. — Vol. 303, № 12. — P. 1446-1458.
8. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? / L.P. Chen, C.K. Chiang, C.P. Chan et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006. — Vol. 47. — P. 815-822.
9. Fournier Th. Alpha-1-acid glycoprotein *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* / Th. Fournier, N. Medjoubi, D. Porquet // *Protein Structure and Molecular Enzymology*. — 2000. — Vol. 1482. — P. 157-171.
10. Huang Z. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics / Z. Huang, T. Ung // *Curr Drug Metab.* — 2013. — Vol. 14, № 2. — P. 226-238.
11. Impact of laparoscopic roux-en-Y gastric bypass on metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance in super versus morbidly obese women / A. Iannelli, R. Anty, T. Piche et al. // *Obesity Surgery*. — 2009. — Vol. 19, № 5. — P. 577-582.
12. Increased orosomucoid in urine is an independent predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes at 10 years of follow-up / M. Svendsen, M.S. Christiansen, E. Magid et al. // *J. Diabetes Complications*. — 2013. — Vol. 27, № 6. — P. 570-575.
13. Influence of ORM1 polymorphisms on the maintenance stable warfarin dosage / L.S. Wang, J.J. Shang, S.Y. Shi et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 69, № 5. — P. 1113-1120.
14. Israilit Z.H. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs / Z.H. Israilit, P.G. Dayton // *Drug Metab. Rev.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P. 161-235.
15. Gabay C. Acute-phase and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, J. Kushner // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 2. — P. 448-454.
16. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process / S. Baveye, E. Elaiss, Ja. Mazurier et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 1999. — Vol. 37, № 3. — P. 281-286.
17. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study / M.I. Schmidt, B.B. Duncan, A.R. Sharrett et al. // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 1649-1652.
18. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein / M. Rothenburger, A. Markewitz, T. Lenz et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 1999. — Vol. 37, № 3. — P. 275-279.
19. Orosomucoid, a New Biomarker in the Association between Obesity and Periodontitis / H. Rangé, C. Poitou, A. Boillot et al. // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 3.
20. Orosomucoid in urine is a powerful predictor of cardiovascular mortality in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes at five years of follow-up / M.S. Christiansen, E. Hommel, E. Magid, B. Feldt-Rasmussen // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, № 2. — P. 386-393.
21. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans / A.A. Alfadda, S. Fatma, M.A. Chishti et al. // *Molecules and Cells*. — 2012. — P. 1-7.
22. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after roux-en-Y gastric bypass / E.J. Cabrera, A.C. Valezi, V.D.A. Delfino et al. // *Obesity Surgery*. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 42-49.
23. Relationship between acute phase proteins and serum fatty acid composition in morbidly obese patients / R. Fernandes, B.T. Beserra, R.S. Cunha et al. // *Dis. Markers*. — 2013. — Vol. 35, № 2. — P. 105-112.
24. S-nitrosated α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis / K. Watanabe, Y. Ishima, T. Akaike et al. // *FASEB J.* — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 391-398.
25. The hepatic orosomucoid/ α 1-acid glycoprotein gene cluster is regulated by the nuclear bile acid receptor FXR / G. Porez, B. Gross, J. Prawitt et al. // *Endocrinology*. — 2013. — Vol. 154, № 10. — P. 3690-3701.
26. The Orosomucoid 1 protein is involved in the vitamin D-mediated macrophage de-activation process // C. Gemelli, A. Martello, M. Montanari et al. // *Exp. Cell Res.* — 2013. — Vol. 31, № 20. — P. 3201-3213.
27. Zborowska H., Bobilewicz D. Prognostyczna rola parametrow ostrej fazy // *Diagnostyka laboratorijna i wiadomosci*. — 1994. — P. 211-298.

Надійшла до редакції 31.05.2017

ROLE OF SEROMUCOIDS IN PATHOGENESIS OF INTERNAL DISEASES AND DIAGNOSTIC VALUE OF THEIR ANALYSIS

O.M. Radchenko, L.M. Strilchuk

Abstract

Pathogenetic, diagnostic and prognostic value of seromucoids (orosomucoids, acid glycoproteins) is not yet established. The aim of this work was to investigate modern view onto seromucoids' role in pathological processes and estimate their changes in dependence of adaptational processes and body weight. We held a literature review of Pubmed database and Ukrainian sources and also investigated seromucoids' level in 487 patients with internal diseases. According to the literature data, seromucoids' role is being studied even now; they suppress expression of proinflammatory genes and pathological metabolic pathways, decrease production of reactive oxygen species, protect adipose tissue from inflammation and metabolic dysfunction. Seromucoids are immune regulators, nanomediums, cardioprotectors, carriers of various drugs, whereas mechanisms of these processes are not finally established. According to own research, seromucoids' level depended of adaptational processes, being maximal in stress-reaction. Seromucoids also were increased in patients with overweight or obesity, correlating with prominence of fatty liver. Investigation of seromucoids as a target for pharmaceutical correction and study of their influence on pharmacodynamics and pharmacokinetics, especially taking into account genetic aspects, is a promising field of future research.

Keywords: seromucoids, orosomucoids, acid glycoproteins, mechanisms, clinical value.

Т.М. Макаренко, О.М. Радченко

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
ГалицькогоСПІВВІДНОШЕННЯ
БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
КРОВІ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ:
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ

Резюме

Метою нашої роботи став огляд деяких співвідношень стандартних біохімічних показників, що мають клініко-діагностичне значення в практиці лікаря загальної практики чи терапевта. Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт є простим інформативним критерієм білкового метаболізму, зменшення якого $<1,2$ свідчить про перевагу каболізму над анаболізмом та вимагає передусім виключення наявності запалення, хвороб печінки та нирок. Розрахункові співвідношення показників ліпідного метаболізму дозволяють збільшити інформативність ліпідограми, а коефіцієнт атерогенності $((\text{ХС} - \text{ЛПВЩ})/\text{ЛПВЩ})$ залишається найбільш простим інформативним критерієм, зростання якого понад норму є індикатором потреби в гіполіпідемічній терапії, незважаючи на нозологію. Використання співвідношень ензимів крові в клініці найчастіше проводиться за умов уражень печінки та серцевого м'яза (коефіцієнти де Рітіса, Шмідта, ЛДГ/АСТ, АЛТ/ГлДГ, ГГТП/АСТ, КФК/АСТ), що дозволяє прискорити діагностичний пошук і більш точно визначити прогноз, однак має проводитись з урахуванням органної специфічності та локалізації ензимів у клітині. Хоча визначення співвідношень молекул середньої маси як показника ендогенної інтоксикації не включено до стандартів обстеження пацієнтів у клініці, зменшення коефіцієнтів $\text{МСМ}_{280/254}$, $\text{МСМ}_{238/280}$, $\text{МСМ}_{238/260}$ є свідченням зростання ендогенної інтоксикації та вимагає пошуку та усунення ймовірної причини цього. Співвідношення між процесами перекисного окиснення та антиоксидантного захисту за їх окремими показниками потребує подальшого вивчення та узагальнення для використання в практичній діяльності лікарів.

Ключові слова

Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт, коефіцієнт атерогенності, коефіцієнт де Рітіса, молекули середньої маси, індекс антиоксидантної активності.

Для сучасної медичної практики біохімічний аналіз крові залишається важливим джерелом інформації про зміни метаболізму. Однак за винятком деяких (таких як концентрація глюкози чи кальцію, які відіграють регуляторну роль у метаболізмі) більшість біохімічних показників крові має широкі межі фізіологічних коливань, що зменшує їх діагностичне значення для практики. Більш інформативним як з теоретичної точки зору, так і з клінічної емпіричної є визначення певних співвідношень між біохімічними показниками, які часто є більш інформативними та характеризують конкретні ланки метаболізму та патогенетичних процесів. Сучасні реалії роботи терапевта та лікаря загальної практики — сімейної медицини свідчать про те, що найбільш важливим завданням клінічної лабораторної діагностики є збільшення інформативності без зростання обсягу обстежень, що має важливе не тільки медичне, а й соціально-економічне значення.

© Т.М. Макаренко, О.М. Радченко

Мета роботи — огляд деяких співвідношень стандартних біохімічних показників, що мають клініко-діагностичне значення в практиці лікаря загальної практики чи терапевта.

Альбумін-глобуліновий коефіцієнт (А/Гк) у характеристиці білкового метаболізму є комплексним показником загальної активності катаболізму та анаболізму. У нормі рівень альбумінів крові становить 35-55 г/л, глобулінів — 23-35 г/л, співвідношення кількості альбумінів до глобулінів крові в нормі коливається в межах 1,2-2,2 [1]. Для клініки найбільше значення має зменшення А/Гк, що можливе як за рахунок зменшення вмісту альбумінів, так і за рахунок підвищення кількості глобулінів крові або одночасно обох цих процесів із перевагою якогось одного. Зниження рівня альбумінів спостерігається переважно за умов порушення білоксинтетичної функції печінки (100% альбумінів синтезуються саме гепатоцитами) або внаслідок хвороб нирок із протеїнурією, оскільки

ки альбуміни мають меншу відносну молекулярну масу (35-70 тис.) порівняно з глобулінами (0,9-1,5 млн) і, відповідно, менші розміри, тому виділяються із сечею раніше за глобуліни. Підвищення рівня глобулінів найчастіше спостерігається за умов посилення синтезу γ -глобулінів у відповідь на запалення переважно інфекційного ґенезу. Зниження А/Гк описано при аліментарній дистрофії, раневій дистрофії, раковій кахексії, за умов посилення процесів розпаду білків в організмі, при інфекційних, запальних та гнійних процесах, тобто зниження коефіцієнта є характерним для патологічних станів, за яких процеси катаболізму переважають над анаболічними. Зниження А/Гк також можливе при голодуванні та вагітності. Зростання коефіцієнта спостерігається рідко, зокрема при білкової дієті, тобто переважанні анаболічних процесів над катаболічними.

Таким чином, А/Гк є простим інформативним критерієм білкового метаболізму, зменшення якого $<1,2$ свідчить про перевагу каболізму над анаболізмом та вимагає передусім виключення наявності запалення, хвороб печінки та нирок.

Коефіцієнт атерогенності (КА) в оцінці ліпідного обміну дозволяє оцінити співвідношення між фракціями ліпопротеїнів крові. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), що виконують функцію виведення холестеролу (ХС) з організму, мають антиатерогенні властивості, тоді як ліпопротеїни дуже низької (ЛПДНЩ) та низької щільності (ЛПНЩ), що транспортують холестерол до тканин, атерогенні [10]. Оскільки рівні ліпопротеїнів коливаються в широких межах і залежать від багатьох чинників, діагностично значущим є визначення співвідношення між цими фракціями, яке визначає сумарний вектор холестерол-транспортних потоків та ймовірність розвитку атеросклерозу. Коефіцієнт атерогенності (КА) дорівнює відношенню (загальний ХС — ЛПВЩ)/ЛПВЩ, або (ЛПДНЩ + ЛПНЩ)/ЛПВЩ. Норма КА: у 20-30 років — 2,0-2,8; старше від 30 років без ознак атеросклерозу — 3,0-3,5. Діагностичне значення має зростання КА понад 4,0, що свідчить про високу ймовірність розвитку атеросклерозу. За даними асистента кафедри внутрішньої медицини канд. мед. наук Кондратюк М.О., зростання КА у хворих із хронічною серцевою недостатністю супроводжувалося збільшенням рівнів АЛТ, кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, маси міокарда лівого шлуночка, холестеролу-ЛПНЩ, L-аргініну.

Для підвищення інформативності показників ліпідного метаболізму запропоновано використовувати також інші співвідношення ліпідів, які, однак, частіше використовуються в науково-медичних дослідженнях: ТГ/ЛПВЩ, ЛПДНЩ/ХС,

ЛПДНЩ/ХС, ЛПДНЩ/ХС-ЛПНЩ, ЛПВЩ/ХС, ЛПНЩ/ЛПВЩ (де ТГ — тригліцериди). Так, за даними канд. мед. наук Стрільчук Л.М., виявлена позитивна кореляція відношення ТГ/ЛПВЩ із КА та ЛПДНЩ, із лейкоцитами периферійної крові та загальним фібриногеном, із протромбінним часом, із частотою серцевих скорочень, креатиніном та сечовиною, з АЛТ. Відношення ЛПДНЩ/ХС та ЛПДНЩ/ЛПНЩ свідчать про швидкість перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ, що асоціювалась із вираженістю синдрому системного запалення та обернено із синдромом цитолізу та протромбінним часом. Відношення ХС/ТГ, що відображує синтез ХС, було прямо пропорційне кількості білірубину та АЛТ сироватки крові, протромбінному часу, розміру підшлункової залози та обернено — рівню лейкоцитів периферійної крові. Зниження відношення ЛПВЩ/ХС одночасно із зростанням ЛПНЩ є свідченням блоку апоВ-рецепторів, що асоціювалось із кардіоваскулярним ризиком, зростанням вмісту ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА, активацією системного запалення за загальним фібриногеном, подовженням активованого часу рекальцифікації. Зростання відношення ЛПНЩ/ЛПВЩ та зменшення ЛПВЩ є свідченням порушення зворотного транспорту ХС, що прямо асоціювалось із зростанням КА та подовженням активованого часу рекальцифікації. Іноді використовують відношення сумарного вмісту ХС у крові до вмісту фосfolіпідів, який у нормі становить близько 1,0. За умов атеросклерозу він зростає до 1,5, а при клінічно виражених ознаках ішемічної хвороби серця — до 1,7-1,9.

Таким чином, розрахункові співвідношення показників ліпідного метаболізму дозволяють збільшити інформативність ліпідограми, а коефіцієнт атерогенності ((ХС — ЛПВЩ)/ЛПВЩ) залишається найбільш простим інформативним критерієм, зростання якого понад норму є індикатором потреби в гіполіпідемічній терапії за будь-яких нозологіях.

Співвідношення активності амінотрансфераз крові має діагностичне значення за рахунок органоспецифічності та органелоспецифічності ензимів [Клінічна-06]. Найбільш відомим коефіцієнтом, що використовується в клініці, є коефіцієнт де Рітиса (КдР), який відображає співвідношення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) й аланінамінотрансферази (АЛТ) крові (АСТ/АЛТ). Обидва ферменти є внутрішньоклітинними, і в сироватці крові здорових людей їхня активність є незначною (АСТ: 0,1-0,45 ммоль/годхл, або 8-40 МО; АЛТ: 0,1-0,68 ммоль/годхл, або 5-30 МО). Відповідно, КдР становить у нормі $1,33 \pm 0,42$, або $0,91 \pm 1,75$ [1]. Діагностичне значення мають зменшення КдР менше ніж 1,0 та збільшення понад 2,0.

У людини високий вміст АСТ визначається в тканинах печінки, нервової системи, нирок, скелетних м'язів і міокарда у вигляді двох ізоферментів — мітохондріальної і цитоплазматичної АСТ. АЛТ також присутня в багатьох органах, зокрема в печінці, нирках, скелетних м'язах, міокарді, підшлунковій залозі, у вигляді цитозольного і мітохондріального ізоферментів, проте вміст останнього надзвичайно низький. Активність обох трансфераз у крові суттєво зростає під час руйнування клітин, тобто є критерієм синдрому цитолізу. Зменшення КдР може спостерігатись за умов зменшення активності АСТ або збільшення АЛТ. Оскільки активність цитоплазматичного ізоферменту АЛТ переважає над активністю цитоплазматичного ізоферменту АСТ, то цитоліз клітин із виходом обох цитоплазматичних ізоферментів супроводжується зменшенням КдР < 1,0 [9], що спостерігається за умов хвороб печінки. За умов виходу у кров як цитоплазматичних, так і мітохондріальних ізоферментів трансфераз, що відбувається при хворобах некротичного типу, прикладом яких є інфаркт міокарда, сумарна активність обох ізоферментів АСТ переважає над сумарною активністю обох ізоферментів АЛТ і коефіцієнт де Рітіса зростає понад 2,0. Зростання КдР може спостерігатись і за умов алкогольного ураження печінки.

Власні дослідження показали, що визначення КдР має клініко-діагностичне значення не тільки для діагностики хвороб печінки та інфаркту міокарда, а й інших хронічних форм ішемічної хвороби серця. За результатами співробітників кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ канд. мед. наук Панчишина Ю.М. та канд. мед. наук Гук-Лешневської З.О., перебіг стабільної стенокардії відрізнявся в пацієнтів із різними показниками КдР та гіпохолестеролемією. Так, у хворих із КдР < 1,0 частіше спостерігались анемія, гіпокаліємія, гіперфібриногенемія, зниження антиоксидантних сил організму за величиною білірубіну крові, збільшене ліве передсердя. За критерієм χ^2 анемію можна вважати вірогідною ознакою пацієнтів зі стабільною стенокардією та КдР < 1,0. До того ж пацієнти з КдР < 1,0 дали гіршу відповідь на лікування (за динамікою холестеролу на початку і в кінці терапії). Група пацієнтів із КдР > 1,0 включала більше хворих зі зниженою фракцією викиду та більшим розміром лівого шлуночка. За критерієм χ^2 фракція викиду менше ніж 50% та дилатація лівого шлуночка виявились вірогідними ознаками пацієнтів із КдР > 1,0. Автори вважають доцільним подальше вивчення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та різним КдР, який може служити прогностичним критерієм перебігу хвороби.

Окрім коефіцієнта де Рітіса, для діагностики хвороб печінки використовують також інші співвідношення печінкових ензимів — (АСТ+АЛТ)/ГлДГ (коефіцієнт Шмідта), ЛДГ/АСТ, АЛТ/ГлДГ, ГГТП/АСТ [7] (табл.). Глутаматдегідрогеназа (ГлДГ) — мітохондріальний ензим, найбільша активність якого визначається в тканині печінки. Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — цитоплазматичний ензим, локалізований в усіх органах та тканинах, найбільше — в серцевому м'язі, скелетних м'язах, печінці, нирках, еритроцитах; гемолізована сироватка крові для визначення ЛДГ не придатна. Гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) міститься переважно в мембрані клітин, що володіють значною секреторною та адсорбційною здатністю: епітеліальні клітини жовчовивідних шляхів, печінкових каналців, проксимальних каналців нефрону, панкреатична екзокринна тканина та вивідні протоки, ворсинчасті клітини тонкої кишки. Окрім мембран ендоплазматичного ретикулума, визначається в лізосомах і цитоплазмі. Найвища активність ГГТП спостерігається в нирках, підшлунковій залозі та печінці.

Таблиця. Співвідношення показників ферментів крові для діагностики захворювань печінки

Патологічний процес чи хвороба	Показник
АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітіса)	
Запальний тип: АСТ < АЛТ	<1
Некротичний тип: АСТ > АЛТ — при алкогольному ураженні чи пухлинах печінки	>1 >2
(АСТ+АЛТ)/ГлДГ (коефіцієнт Шмідта)	
Метастази в печінку	<10
Обтураційна жовтяниця	5-20
Біліарний цироз	20-30
Загострення хронічного гепатиту, активний цироз печінки	30-40
Холестатичний гепатоз	40-50
Гострий вірусний гепатит. Гострий алкогольний гепатит	>50
ЛДГ/АСТ	
Гемолітична жовтяниця	>12
Гепатоцелюлярна жовтяниця	<12
АЛТ/ГлДГ	
Обтураційна жовтяниця	<10
Гепатоцелюлярна жовтяниця	>10
ГГТП/АСТ	
Гострий вірусний гепатит	<1
Токсичний гепатит. Хронічний персистивний гепатит	<2
Хронічний гепатит. Гострий алкогольний гепатит. Цироз печінки	2-3
Алкогольний цироз. Гостра обтураційна жовтяниця	3-6
Біліарний цироз. Хронічна обтураційна жовтяниця	>6
Рак печінки/метастази в печінку	>12

Для диференціальної діагностики інфаркту міокарда та уражень скелетних м'язів використовують також визначення співвідношення активностей креатинфосфокінази (КФК) і АСТ. КФК міститься в клітинах серця, скелетних м'язів, головного мозку, щитоподібної залози, легень.

Основна кількість КФК зосереджена в цитоплазмі, однак суттєва активність КФК визначається також у мітохондріях м'язової та нервової тканин і міофібрилах. Зростання активності загальної КФК є неспецифічним і спостерігається при цитолізі клітин усіх вищезазначених органів. За умов ураження скелетних м'язів співвідношення КФК/АСТ дорівнює приблизно 27, імовірно, за рахунок цитоплазматичних ферментів; тоді як про патологію кардіоміоцитів свідчать значення близько 5, ймовірно, за рахунок як цитоплазматичних, так і мітохондріальних ферментів.

Таким чином, використання співвідношень ензимів крові в клініці найчастіше проводиться за умов уражень печінки та серцевого м'яза (коефіцієнти де Рітца, Шмідта, ЛДГ/АСТ, АЛТ/ГЛДГ, ГГТП/АСТ, КФК/АСТ), що дозволяє прискорити діагностичний пошук і більш точно визначити прогноз, однак має проводитись з урахуванням органної специфічності та локалізації ензимів у клітині.

Менше уваги в клінічній практиці приділяється процесам ендогенної інтоксикації та перекисного окиснення, хоча вони мають значення в патогенезі багатьох хвороб. На нашу думку, в майбутньому інтегральні показники цих процесів будуть включені до стандартів обстеження пацієнтів, адже зараз відбувається накопичення фактів змін основних показників та попередній аналіз доцільності використання їх у практиці лікаря.

Співвідношення величин середніх молекул (МСМ_{280/254}, МСМ_{238/280}, МСМ_{238/260}) є комплексними показниками ендогенної інтоксикації [5, 6], на яку лікарі не завжди звертають увагу, хоча саме вона зумовлює важкість стану пацієнта та прогноз перебігу багатьох нозологій. До молекул середньої маси (МСМ) крові належать речовини середньої молекулярної маси (300-5000 Д): пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини пептидної природи, а також похідні ліпідів, фосfolіпідів, які лише в невеликій кількості присутні в організмі здорових людей. Проте їх зростання негативно впливає на метаболічні процеси в організмі. МСМ гальмують гліколіз, пентозофосфатний шлях, глюконеогенез, дихання мітохондрій, знижують зв'язувальну здатність альбуміну, порушують тканинне дихання, процеси перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантну активність, мембранний транспорт, синтез гемоглобіну та ДНК у гепатоцитах, активність низки ферментів, здійснюють кардіотоксичну, нейротоксичну, імунодепресивну та цитотоксичну дію [2]. Кількість МСМ крові значно збільшується за умов ендогенної інтоксикації найрізноманітнішого походження — при пухлинах, опіковій

хворобі, недостатності функції печінки і нирок, запальних процесах, серцевій недостатності [6]. Визначаються фракції МСМ на різних довжинах хвиль: 1) на мінімальній 238 нм (МСМ₂₃₈), 2) на 254 нм (МСМ₂₅₄), 3) на 260 нм (МСМ₂₆₀), 4) на максимальній довжині хвиль 280 нм (МСМ₂₈₀, які містять ароматичні кислоти) [1, 6]. Запропоновано визначати співвідношення МСМ_{280/254} — коефіцієнт розподілу, МСМ_{238/280} — коефіцієнт ароматичності, МСМ_{238/260} — пептидно-нуклеотидний коефіцієнт. У клініці найбільше значення має зменшення запропонованих коефіцієнтів. Так, коефіцієнт розподілу МСМ_{280/254}, який у нормі має бути >1,0, виявився більш інформативним для діагностики сепсису, за умов якого знижувався [3]. За результатами асистента кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ канд. мед. наук Кондратюк М.О., пептидно-нуклеотидний коефіцієнт МСМ_{238/260} був істотно нижчим за умов хронічної серцевої недостатності, ніж у здорових осіб (2,36±0,18 проти 3,39±0,40; p<0,05).

Таким чином, хоча визначення співвідношень молекул середньої маси як показника ендогенної інтоксикації не включено до стандартів обстеження пацієнтів у клініці, зменшення коефіцієнтів МСМ_{280/254}, МСМ_{238/280}, МСМ_{238/260} є свідченням зростання ендогенної інтоксикації та вимагає пошуку та усунення ймовірної причини цього.

Співвідношення між ферментативною та неферментативною ланками антиоксидантної активності переважно використовуються в науково-медичних дослідженнях. Показники перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегід (МДА) та дієнові кон'югати (ДК)) й антиоксидантної активності (АОА) (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатіонпероксидаза (ГПО)) визначають для оцінки інтенсивності деструктивних процесів та їх компенсації. Проте значні межі нормативних значень змушують шукати певні співвідношення, які б більш вірогідно відображали характер і спрямованість цих біохімічних процесів [8]. Наукова література містить численні дослідження активності процесів окиснення в клініці з використанням різноманітних співвідношень (МДА/СОД, СОД/КАТ тощо), однак для практики усі вони не мають достатньої інформативної цінності. Єдиним науково обґрунтованим показником цієї ланки метаболізму є індекс антиоксидантної активності (ІАОА), описаний ще в 1991 році співробітниками кафедри біохімії ЛНМУ [4], який, однак, недостатньо представлений у наукових виданнях.

На нашу думку, співвідношення між процесами перекисного окиснення та антиоксидантного захисту за їх окремими показниками потре-

бує подальшого вивчення та узагальнення для використання в практичній діяльності лікарів.

Висновки

Співвідношення біохімічних показників (А/Гк, КА, КДР, (АСТ+АЛТ)/ГлДГ, ЛДГ/АСТ, АЛТ/ГлДГ, ГГТП/АСТ, КФК/АСТ) є інформативними, не потребують збільшення обсягу обстежень, харак-

теризують конкретні ланки метаболізму та патогенетичних процесів і мають використовуватись у повсякденній практиці лікаря. Співвідношення МСМ, визначених на різних довжинах хвиль, та показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту потребують подальшого вивчення та узагальнення для використання в практичній діяльності лікарів.

Список використаної літератури

1. Клінічна біохімія: підручник / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. — К.: Медицина, 2006. — 432 с.
2. Бондаренко В.В. Молекулы средней массы в тканях слюнных желез при экспериментальной ожоговой болезни / В.В. Бондаренко, Л.Г. Нетюхайло, Д.С. Аветиков // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 3 (Ч. 1). — С. 59.
3. Гаврилов Б.Д. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови / Б.Д. Гаврилов, М.М. Бидула, Д.А. Фурманчук // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 2. — С. 13-17.
4. Индекс антиокислительной активности биологического материала / В.Б. Мартынюк, С.Н. Ковальчук, М.Ф. Тымочко, Е.Н. Панасюк // Лаб. дело. — 1991. — № 3. — С. 19-22.
5. Радченко О.М., Кондратюк М.О. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження) // Медична гідрологія та реабілітація. — 2009. — Т. 7, № 3. — С. 25-32.
6. Радченко О.М., Кондратюк М.О., Якубенко Ю.П. Вплив ендогенної інтоксикації на формування загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Acta Medica Leopoliensia. — 2011. — Т. 17, № 3. — С. 11-15.
7. Чорна І.В. Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика: навч. посіб. / І.В. Чорна, І.Ю. Висоцький. — Суми, 2013. — 243 с.
8. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases / R. Buddi, B. Lin, S.R. Atilano et al. // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50 (3). — P. 341-351.
9. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic-pyruvic transaminase (GPT) levels in children and adolescents with intellectual disabilities / J.D. Lin, P.Y. Lin, L.M. Chen et al. // Res. Dev. Disabil. — 2010. — Vol. 31 (1). — P. 172-177.
10. Stocker R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J.F. Keaney Jr. // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84 (4). — P. 1381-1478.

Надійшла до редакції 31.05.2017

RATIO OF BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN MEDICAL PRACTICE: CLINICAL-DIAGNOSTIC VALUE

T.M. Makarenko, O.M. Radchenko

Abstract

The aim of this paper was to make a review of usage of some standard biochemical parameters ratios, which have clinical and diagnostic value in practice of general practitioner or therapist. Albumin-to-globulin coefficient is a simple informative criterion of protein metabolism; its decrease to <1.2 shows superiority of catabolism over anabolism and, first of all, requires exclusion of presence of inflammation, diseases of liver and kidneys. Calculated ratios of lipid metabolism parameters can increase lipidogram significance. Atherogenic ratio is the simple informative criterion; its increase is an indicator of the need for lipid-lowering therapy regardless of pathological condition. Usage of different enzyme ratios in clinics is often performed in case of disorders of liver and heart. It can accelerate diagnostic search and help to determine prognosis more accurately, but such analysis should be done with regard of organ specificity and localization of enzymes in the cell. Although determination of ratios of middle molecules as a measure of endogenous intoxication is not included into standard examination of patients in clinical circumstances, reducing of ratios $MMM_{280/254}$, $MMM_{238/280}$ and $MMSM_{238/260}$ is a sign of increase of endogenous intoxication, which requires identification and correction of probable reasons. Interrelations between peroxidation processes and antioxidant protection, according to their special parameters, needs further study and recommendations for use in medical practice.

Keywords: albumin-to-globulin ratio, atherogenic coefficient, de Ritis coefficient, middle molecules, index of antioxidant activity.



ПРО ГЕРОНТОЛОГІЮ ТА АКАДЕМІКА В.В. ФРОЛЬКІСА*

За всієї ейфоричності футурологів слід визнати: у XXI столітті буде відкрито найважливіші механізми старіння та розроблено засоби продовження життя.

*Академік Володимир Веніамінович ФРОЛЬКІС,
з інтерв'ю в газеті «День», 27 липня 1999 року*

Наукові здобутки академіка В.В. Фролькіса в галузі геронтології другої половини ХХ ст. мають практичне значення й дотепер і посідають вагоме місце в здоров'язбережувальних технологіях сучасного цивілізованого суспільства.

Внесок академіка В.В. Фролькіса в розвиток геронтології досліджується в публікаціях Ю.К. Дупленка, В.І. Медведя, В.В. Безрукова, О.А. Палієнка.

Родоначалником наукової геронтології вважають І.І. Мечникова, який почав експериментальне дослідження процесу старіння. У 1906 році він уперше використав термін «геронтологія» (наука про старіння). Його вважають «батьком» геронтології, котрий визначив еволюційний підхід до досліджень у біології старіння, висунув автоінтоксикаційну гіпотезу старіння, звернувся до вивчення міжклітинних зв'язків. Він принципово вважав можливим розробку засобів впливу на темп старіння, тривалість життя.

Академік О.О. Богомолець надавав першорядного значення в механізмах старіння стану фізіологічної системи сполучної тканини і, виходячи з цього, для впливу на темп старіння радив вводити малі дози антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС).

Велике значення у вивченні змін обміну при старінні мають роботи харківської школи онтофізіологів. Її засновник О.В. Нагорний (1887-1953) видав українською мовою першу монографію з експериментальної геронтології «Проблема старіння та смерті і матеріали до вікової фізіології» (1935), де він розглядає старіння як наслідок затухаючого самооновлення цитоплазми. Надзвичайно важливе твердження О.В. Нагорного про роль нервової системи в довголітті людини. Ця ідея перегукується із сучасними уявленнями про роль вікових змін нейрогуморальної регуляції у виникненні адаптаційних реакцій у старіючому організмі.

Дуже важливим етапом у розвитку вікової фізіології, геронтології є наукова спадщина професора В.М. Нікітіна. Вона знаменує новий етап у розвитку харківської школи онтофізіологів. В.М. Нікітін уперше висунув ідею про те, що в основі старіння лежить зміна структури і функції геному клітини, що пов'язано зі структуризацією хроматину, зміною зв'язку між білками і нуклеїновими кислотами. Саме ці зрушення лежать в основі прогресуючого загасання самооновлення протоплазми. В.М. Нікітіним розроблена концепція ендокринної формули віку, котра є не менш важливою в процесі старіння організму. Також актуальне значення мають дослідження В.М. Нікітіна і його учнів з експериментального продовження життя та вивчення механізмів впливу калорійно недостатньої дієти.

Еволюційні підходи до розуміння сутності старіння були розроблені професором Київського університету О.М. Северцевим. Його учень І.І. Шмальгаузен установив найважливіші закономірності зв'язку між межею росту, біологічною організацією і старінням. Ці дослідження вплинули на розвиток загальної біології старіння. Не менш важливе положення вченого про причини старіння, в основі яких лежать процеси, котрі перешкоджають відновленню зруйнованих структур в організмі. Ці науково обґрунтовані ідеї співзвучні із сучасними уявленнями про внутрішньосуперечливий характер вікового розвитку.

Тобто, аналізуючи науковий доробок і досвід українських учених у галузі геронтології, можна з упевненістю вважати, що Україна завжди була лідером у вивченні проблем старіння та довголіття і найважливіші пріоритети в цій галузі науки належать українським ученим. Перспектива розвитку медико-біологічних наук вимагала організації спеціалізованого інституту з проблем старіння. І саме тому в 1958 році було оголошено про створення в Києві першого в СРСР та одного з перших у світі Інститу-

* За матеріалами статті О.А. Палієнка. СТАНОВЛЕННЯ ГЕРОНТОЛОГІЇ В УКРАЇНІ У ХХ СТОЛІТТІ: ВНЕСОК АКАДЕМІКА В.В. ФРОЛЬКІСА. Наукові праці історичного факультету Запорізького національного університету, 2014, вип. XXXIX, с. 331-334.

ту геронтології та експериментальної патології АМН СРСР (із 1964 р. — Інститут геронтології АМН СРСР, нині — Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України), першим директором якого було призначено академіка М.М. Горєва (1958-1961).

Підбір кадрів для новоствореного інституту проводився досить ретельно. На посаду завідувача лабораторії фізіології Інституту геронтології та експериментальної патології АМН СРСР було рекомендовано В.В. Фролькіса. Вибір на цю посаду був не випадковим, оскільки за його плечима була відмінна наукова школа. Як зазначав М.М. Горєв, «по-перше, відмінна наукова школа І.П. Павлова, по-друге, знання його наукових робіт (М.М. Горєв був опонентом докторської дисертації Фролькіса В.В.), по-третє, геронтологія — молода наука, і нею повинні займатися молоді».

Наукові дослідження, що проводилися в лабораторії, зосереджувалися на вивченні механізмів старіння та пошуку методів продовження життя. У результаті плідної роботи в секторі біології старіння вже в 1967 році В.В. Фролькіс разом з академіком Д.Ф. Чеботарьовим видав монографію «Сердечно-сосудистая система при старении». Учені детально дослідили молекулярні та клітинні механізми вікової патології кровообігу.

Основна увага академіка В.В. Фролькіса була спрямована на з'ясування фундаментальних механізмів старіння. Ці дослідження в подальшому суттєво вплинули на розвиток сучасної геронтології, ставлячи його важливий етап.

Упродовж 60-70-х рр. ХХ ст. ученим була запропонована та розроблена разом з його учнями і співробітниками адаптаційно-регуляторна теорія старіння, яка розкрила внутрішньосуперечливий характер вікового розвитку. Найбільш детально викладена ця теорія в монографії «Регулювання, пристосування і старіння» (1970), за яку Президія АН Української РСР присудила доктору медичних наук Фролькісу В.В. премію імені О.О. Богомольця [11, арк. 40]. Адаптаційно-регуляторна теорія старіння висвітлена також у низці праць В. Фролькіса у співавторстві з В.В. Безруковим, В.Г. Шевчуком, О.К. Кульчицьким, зокрема «Кровообращение и старение» (1984), «Старение и экспериментальная патология сердечно-сосудистой системы» (1994) тощо. Згідно з цією теорією, віковий розвиток і тривалість життя визначаються балансом двох процесів: разом зі старінням (руйнівним процесом) розвивається процес антистаріння, для якого В.В. Фролькіс запропонував термін «вітаукт» (від лат. *vita* — життя, *auctum* — збільшувати). Цей процес, на думку вченого, спрямований на підтримку життєздатності організму, його адаптації, збільшення тривалості життя. Уявлення про антистаріння знайшли широке визнання у світовій науці.

«Двадцяте століття довело, що розум стрімкий, а підсвідоме, інстинкти — найзашкарубіше в лю-

дині. Нехай це й спрощено — тонкий шар кори головного мозку і масивні, потужні підкіркові центри, що визначають підсвідоме. Пристрасть Ромео і Джульєтти, зрада Яго — феномени двадцятого століття. Мораль людини відстає від її творчих можливостей, досягнень у науці та культурі. Двадцяте століття засвідчило, що ця невідповідність моралі можливостям людини, особливо у сфері науки й техніки, може бути причиною жаклих наслідків» — з інтерв'ю в газеті «День», 27 липня 1999 року.

Проведена серія експериментальних досліджень академіком В.В. Фролькісом та його співробітниками дала змогу з'ясувати характер і сутність вікових змін нейрогуморальної регуляції. Встановлено, що в процесі старіння слабшають як швидкоплинні медіаторні впливи на тканини, так і довготривалі — типу аксоплазматичного проходження речовин по нервових волокнах. Ці процеси призводять до порушень нервового контролю над трофікою тканин, що є важливим механізмом старіння. Обґрунтовано, що ці порушення пов'язані зі змінами біосинтезу білка в нейронах, у системах енергетичного забезпечення та транспорту речовин, у синтезі медіаторів. За таких умов підвищення чутливості клітин до низки фізіологічно активних агентів має адаптивний сенс, хоча реакційна здатність — можливий діапазон із віком зменшується [1, с. 64-72].

Водночас В.В. Фролькіс установив, що вікові зміни нейрогуморальної регуляції дещо різноспрямовані, зміни нервового та гормонального контролю призводять до обмеження діяльності деяких життєво важливих органів і до розвитку в них вторинних порушень обміну та функцій. Було доведено, що за умов цілісного організму провідними ланками в механізмах старіння стають неоднакові зміни функцій різних центральних нервових структур, нейрон-гормональних зв'язків, послаблення нервового трофічного контролю над тканинами. При цьому гіпоталамус, якому в концепції В.В. Фролькіса відводиться одна з ключових ролей, старішає як складна, структурно, метаболічно й функціонально неоднорідна система. Учений разом зі співробітниками одержав дані щодо нерівномірних змін збудливості окремих ядер гіпоталамуса та підвищення їхньої чутливості до дії деяких ендогенних гуморальних чинників. Унаслідок неоднакових змін чутливості гіпоталамуса до цих чинників розвивається «гіпоталамічна дезінформація» відносно стану внутрішнього середовища організму, що стає однією з головних причин порушення регуляції гомеостазу [2, с. 83]. Таким чином, коли в нервових центрах нарастають неминучі вікові зміни, саме це стає основним механізмом старіння цілісного організму — змін його психіки, поведінки, емоцій, репродуктивної функції, працездатності, регуляції гомеостазу, зниження можливостей пристосування до середовища.

Академік В.В. Фролькіс висунув й обґрунтував одну з теорій процесів старіння — адаптаційно-регуляторну, суть якої полягала у вікових змінах нейрогуморальної регуляції організму.

Наступним компонентом теорії старіння є розроблена В.В. Фролькісом генно-регуляторна гіпотеза старіння, яка розглядає порушення в регуляторній частині геному як первинний ланці цього процесу. Гіпотезою передбачається, що вікові порушення генної регуляції можуть призвести не лише до зміни співвідношення вмісту білків, які синтезуються, але й до експресії генів, які раніше не працювали, появи раніше не синтезованих білків і, як результат, до старіння і загибелі клітин. В.В. Фролькіс вважав, що генно-регуляторні механізми старіння є основою розвитку поширених видів вікової патології — атеросклерозу, раку, діабету, паркінсонізму, хвороби Альцгеймера.

«Міжнаціональні конфлікти породжують усі біди людства. Звірині інстинкти — інтелектуальний маразм. Зверхнє ставлення до іншого народу або до окремої людини за національною ознакою принижує й ображає передусім свій народ. Патріотизм несумісний із ненавистю до інших. Людина й відрізняється від тварин тим, що вона долає цю внутрішньовидову жорсткість. Найбільше право людини — бути рівним незалежно від того, якої вона нації, де народилася й де жила» — з інтерв'ю в газеті «День», 27 липня 1999 року.

Результати досліджень, проведених у відділі біології старіння, який очолював В.В. Фролькіс в Інституті геронтології АМН України, багато в чому визначають стратегію і тактику пошуку засобів, які застосовують при лікуванні вікової патології та подовжують тривалість життя. Під керівництвом ученого було синтезовано деякі нові препарати, зокрема новий клас антиаритмічних засобів, запропоновано інгібітори вазопресину для лікування коронарної недостатності, артеріальної гіпертензії.

Наукові здобутки академіка отримали світове визнання. У 60-70-х рр. ХХ ст. він був відомим лідером геронтологічної науки з високим індексом цитування. Водночас, незважаючи на жорсткі умови інформаційної ізоляції радянських учених у цей період, В.В. Фролькіс надсилав свої доповіді до Швеції, Америки та інших країн світу. При цьому він зазначав: «Певний час я був «невиїзним». Усе змінилося після одного симпозиуму, що проходив багато років тому у Швеції. Я в черговий раз надіслав доповідь і не поїхав» [3, с. 48-57]. У листі-зверненні американського вченого професора Стреллера до голови Президії Верховної Ради СРСР М. Підгорного висловлювався подив тим, що «досить молодий учений Фролькіс постійно заявляє доповіді, які включаються в програми, але потім не приїжджає через хворобу» [12, с. 4-5]. Після визнання вченого

міжнародною спільнотою його науковий доробок оцінили і в Україні та СРСР.

Важливу роль у розвитку геронтології в Україні в другій половині ХХ ст. відіграв Інститут геронтології АМН СРСР. Проведені в ньому наукові розробки за активною участю В.В. Фролькіса дозволили розкрити важливі механізми старіння, встановити зв'язок між старінням та віковою патологією, запропонувати новий клас геропротекторів, виконати соціальне замовлення уряду, що визначає його тактику та політику щодо населення похилого та старечого віку.

Коротко про біографічні дати

Фролькіс Володимир Веніамінович (27.01.1924-02.10.1999) — фізіолог, академік НАН України (1988), віце-президент АМН України, лауреат Державної премії України (1984, 2003 — посмертно), премій ім. О.О. Богомольця (1970), ім. І.І. Мечникова (1996), ім. М.Д. Стражеска (2000 — посмертно), заслужений діяч науки і техніки України (1992), народився 27 січня 1924 року в м. Житомирі в сім'ї лікарів. У 1945 р. із відзнакою закінчив Військово-медичну академію в Ленінграді, учасник Великої Вітчизняної війни.

У 1946-1959 рр. В.В. Фролькіс працював у Київському медичному інституті на кафедрі фізіології спочатку асистентом, а потім доцентом і професором кафедри.

Із 1959 року і до кінця свого життя вчений працював в Інституті геронтології АМН УРСР керівником лабораторії фізіології й одночасно керівником відділу експериментальної геронтології.

Наукові праці В.В. Фролькіса присвячені геронтології, фізіології та експериментальній патології кровообігу. Він розробив адаптаційно-регуляторну теорію старіння та нові експериментальні підходи до подовження життя. Наукові дослідження В.В. Фролькіса мають практичне значення для обґрунтування вікової фармакології.

Під його керівництвом створено низку фармакологічних препаратів для лікування аритмій, коронарної недостатності, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу. В.В. Фролькіс автор понад 700 робіт, 16 посібників, 25 монографій, багато з яких опубліковані в різних країнах світу. Він був членом редколегій низки вітчизняних і зарубіжних журналів.

В.В. Фролькіс створив велику наукову школу. Під його керівництвом захищено понад 100 дисертацій, серед них 46 докторських. Багато з його учнів очолюють лабораторії та кафедри в Україні та країнах СНД.

Наукову та громадську діяльність В.В. Фролькіса було відзначено високими державними нагородами — орденом Вітчизняної війни II ст., відзнаками Президента України — орденом Ярослава Мудрого V ст. та багатьма медалями.

Помер В.В. Фролькіс 2 жовтня 1999 року в м. Києві на 76-му році життя, похований на Байковому кладовищі м. Києва.

Член-кореспондент АН УРСР
В. Фролькіс,
м. Київ

МЕХАНІЗМИ СТАРІННЯ Й ПРОДОВЖЕННЯ ЖИТТЯ*

Жити довше — природне прагнення людини. Але скільки вона може прожити? Яка тривалість життя біологічного виду гомо сапієнс, до якого всі ми належимо? Що допомагає, а що заважає жити довго? Усі ці речі, звичайно, цікавлять усіх нас разом і кожного окремо. Повні, вичерпні відповіді на ці запитання наука поки дати не може, але вчені, насамперед геронтологи, продовжують свої дослідження, і багато чого поступово стає зрозумілішим.

Відомий фахівець у цій галузі, керівник експериментального відділу Інституту геронтології АМН СРСР професор Володимир Веніамінович ФРОЛЬКІС** пропонує читачам «Науки і життя» статтю про основні проблеми, пов'язані з тривалістю життя людини.

ПРОГНОЗИ

Наукова творчість, як і будь-який вид творчої діяльності, процес не тільки розумовий, але й емоційний. Розвиток науки несе в собі відбиток усіх рухів душі людської — захоплення і розчарування, спадів і підйомів, перебільшень і сумнівів. Саме цим пояснюється своєрідна ейфорія, що неминуче виникає на деяких етапах розвитку тієї чи іншої науки. Так, відкриття рентгенівського випромінювання, електрона, створення квантової теорії й теорії відносності, відкриття все нових і нових елементарних частинок тощо створили ілюзію того, що науці фізиці все доступно, що вона — на межі пізнання всіх основних законів природи, і найбільший фізик В. Гейзенберг писав у 1937 році: «Протягом кількох років ми навели порядок в електродинаміці; тепер потрібно ще кілька років на атомні ядра і з фізикою буде покінчено. Тоді ми візьмемось за біологію...»

Існує феномен ейфорії й у біології. Відкриття генетичного коду, механізмів спадковості, синтезу білка, саморегуляції живого та деякі інші революційні події визначили нове розуміння суті життєвих процесів, у тому числі й старіння. Водночас саме вони породили й часом занадто райдужні прогнози. Серед них — необґрунтоване зведен-

ня всієї суті найскладнішого біологічного процесу старіння до якоїсь однієї, нехай і важливої зміни в життєдіяльності організму; передбачення різкого збільшення найближчим часом тривалості життя людини. Так, наприкінці 60-х років американська наукова корпорація «Ренд» передбачала збільшення тривалості життя людини до 2020 року на 50 років, а інша корпорація, «Сміт і Френч», подібне зростання передбачала навіть до середини 90-х років нашого століття. Група дослідників із ФРН у 1969 році писала: «З упевненістю можна стверджувати те, що до початку наступного століття тривалість життя може бути збільшена на 50 років».

Факти ж закликають до стриманості. Середня тривалість життя давніх римлян сягала 22 років. До кінця минулого століття, тобто приблизно за 2 тисячоліття, ця цифра зросла на 20-30 років. У нашій країні середня тривалість життя збільшилася більше ніж удвічі порівняно з дореволюційними роками. У всіх цих випадках мова йде про збільшення середньої тривалості життя, і зростання її пов'язане зі зменшенням насамперед інфекційних хвороб, дитячої смертності тощо. Біологічно можлива тривалість життя людини за цей історичний період істотно не змінилася.

Більшість дослідників вважає, що тривалість життя виду гомо сапієнс, а це вік, до якого зможуть дожити більшість людей, перебуває в межах 90 років. Однак є й максимальна тривалість життя, є довгожителі — ці «генії» довголіття.

Виявляється, що й самі довгожителі, і їхні родичі відрізняються від інших людей низкою особливостей — електричною активністю головного мозку, організацією хромосом, функцією серцево-судинної системи, частотою захворювань тощо. Чи означає це те, що людина, яка не мала предків-довгожителів, не може жити довго? Звичайно, ні! Адже тільки близько 40% довгожителів мають батьків, яких відносять до тих, хто прожив довше, ніж звичайні люди. При виникненні організму, злитті батьківських і материнських статевих клітин можливі такі генетичні рекомбінації, які можуть привести до народження біологічно надійної особини, яка живе довше за звичайних людей. Окрім того, середовищні, соціальні чинники, спосіб життя можуть приводити до активації процесів антистаріння, зростання тривалості життя. Водночас не всі родичі довгожителів живуть довго. Очевид-

* Журнал «Наука і життя», № 9, 1985, стор. 60-65 і № 10, 1985, стор. 75-80 (із незначними змінами та скороченнями), переклад О. Власко.

** Прошло небагато часу в історичному вимірі й натеper дослідження академіка ФРОЛЬКІСА В.В. ми відносимо вже до класичних.

но, слід не тільки мати, а й уміти: довгожителі не тільки народжуються, але й стають.

Однак кількість довгожителів є дуже невеликою. Так, у розрахунку на один мільйон населення досягли й перевершили столітній вік у СРСР 80 осіб, у НДР*** — 39, у Франції — 28. Максимальна тривалість життя людини перебуває в межах 115-120 років (хоча в пресі повідомлялися й більш високі дані). Ці цифри й орієнтують дослідників при прогнозуванні тривалості життя всередині видових можливостей і прориві через бар'єри виду.

За прогнозом ООН за 1975 рік, середня тривалість життя до кінця століття в СРСР становитиме 73 роки, в Європі — 74,1; у Північній Америці — 72,5; у Латинській Америці — 70,6; у Східній Азії — 71,2; у Південній Азії — 61,2; в Африці — 57,4 року. За розрахунками демографів, ліквідація смертності від злоякісних новоутворень, хвороб серцево-судинної системи збільшить середню тривалість життя на 8-9 років. Але в цих умовах її стануть обмежувати інші захворювання, інші причини смертності, оскільки прогресуюче старіння неминуче призводить до невідповідності пристосувальних можливостей організму та умов його існування. Ось чому значного збільшення термінів життя можна очікувати, тільки якщо будуть створені засоби гальмування самого процесу старіння.

У цій великій глобальній проблемі є тактичне й стратегічне завдання. Тактичне — збільшення тривалості життя людини до верхньої її видової межі; стратегічне — збільшення самої видової тривалості життя. Про те, наскільки це можливо, в 1982 році висловилися провідні радянські геронтологи. Значна частина їх вважає, що до початку майбутнього століття вдасться використати в людей засоби впливу на старіння і збільшити тривалість їх життя в межах можливостей виду. Що ж стосується видової тривалості, то більше половини експертів вважають, що її взагалі не можна буде збільшити, тоді як третина фахівців стверджують, що це станеться в середині наступного століття.

Згоди, як бачимо, немає, і це правильна ознака того, що проблема не вирішена, істина ще не відкрита. Багато хто взагалі вважає, що продовження термінів життя буде можливим тільки після встановлення основних механізмів старіння. Однак і на це є чим заперечити: по-перше, історія природознавства знає безліч прикладів, коли найважливіші завдання вирішувалися задовго до розкриття сутності процесу. Медицина ось уже десятки років застосовує низку ефективних засобів лікування багатьох захворювань (серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати, антибіотики, нейротропні засоби тощо), механізм дії яких ще тільки

*** Колишня Німецька Демократична Республіка (тепер — ФРН).

з'ясовується. По-друге, експериментальні пошуки засобів збільшення тривалості життя важливі саме для розкриття конкретних механізмів старіння. І, нарешті, головне — низка фундаментальних механізмів старіння нам вже відома, і вони — надійна основа в пошуку засобів продовження життя.

СТАРІННЯ Й ВІТАУКТ

Геронтологи завжди прагнули знайти причини, які впливають на скорочення життя, механізми старіння, розвиток вікової патології. На цьому шляху виникли сотні гіпотез, що пояснюють сутність старіння дією якого-небудь одного чинника, скажімо, порушення в тій чи іншій ланці життєзабезпечення. Однією ж із перших синтетичних теорій старіння, заснованих на дії комплексу, системи чинників, є адаптаційно-регуляторна. Адаптаційною ця теорія називається тому, що бачить основу старіння в зменшенні пристосувальних можливостей організму з віком; а регуляторною — тому що зрушення, які настають, пояснюються зміною механізмів регуляції обміну та функції.

Відповідно до адаптаційно-регуляторної теорії в еволюції разом зі старінням, процесом руйнівним, розвивається процес вітаукту (від віта — життя, ауктум — збільшувати), спрямований на стабілізацію життєздатності організму. Таке уявлення визначило тактику й стратегію вирішення цієї проблеми — сповільнювати темп старіння й максимально оптимізувати процес вітаукту, адаптаційні можливості організму.

Багато суперечок викликає думка про зв'язок старіння з генетикою. Одні геронтологи вважають, що старіння — генетично запрограмований процес, тобто подібно до ранніх етапів розвитку, починаючи від заплідненого яйця, старіння є результатом розгортання програми, закладеної в генетичному апараті. Інші дослідники зазначають, що старіння — процес не запрограмований, а ймовірнісний, результат будь-якого випадкового пошкодження живої системи в ході її життєдіяльності.

Але є й третя точка зору, що долає ці протиріччя: генетично запрограмоване НЕ старіння, а тип обміну речовин, від якого залежить кількість і дієвість чинників, стійкість до них структур організму й, отже, темп руйнування, старіння організму. Миші живуть у десятки разів менше за людину не тому, що в них раніше включається генетично запрограмований механізм загибелі, а тому що генетично запрограмовані на таку біологічну організацію, такий обмін речовин, які створюють матеріальні умови для раннього пошкодження живих систем і механізмів їх регуляції.

Старіння — процес багатоглинистий і багаточинниковий. Багатоглинистий, оскільки ушкодження розвиваються в різних частинах клітини — в ядрі, мітохондріях, плазматичній мемб-

рані та інших; у різних молекулярних циклах — біосинтез білка, процесах утворення, транспорту і використання енергії тощо; в різних системах організму — нервової, ендокринної, серцево-судинної. Багаточинниковий — тому що не один який-небудь продукт життєдіяльності клітини або зміна будь-якого одного процесу порушує згодом функцію клітини, а великий їх комплекс. Серед цих чинників велике значення має пошкодження макромолекул вільними радикалами, пов'язане зі зниженням потужності захисних антиокисних систем; накопичення водневих іонів у клітинній цитоплазмі, що порушує оптимальний перебіг багатьох біохімічних процесів; кисневе голодування (гіпоксія), яке погіршує забезпечення клітини енергією; ушкодження клітини аміаком, який неминуче виникає всередині неї; накопичення жирних кислот, що призводить до зміни бар'єрних властивостей мембран; виникнення «зшивок» макромолекул, нуклеїнових кислот і білків, що грубо змінює їх властивості; вихід із лізосом, цих «мішків-самогубців», активних ферментів, які руйнують білки, ліпіди тощо. Звичайно, значення цих окремих чинників у механізмі старіння є неоднаковим, а збільшення тривалості життя при впливі на той чи інший із них може слугувати відносною мірою «внеску» кожного в механізми старіння.

Багаточинність причин старіння вказує на те, чому ніяка інша гіпотеза, що пов'язує цей процес із дією одного будь-якого чинника, не може претендувати на його повне пояснення. До того ж стає зрозумілим, чому, впливаючи на ту чи іншу

ланку порушеного метаболізму, не вдається значно збільшити тривалість життя, а найнефективнішими виявляються впливи, що мають безліч точок прикладення. У цьому виявляється сутність старіння як складного системного процесу з безліччю перехресних регуляторних зв'язків між окремими ланками системи.

Провідне значення в механізмі старіння відіграють порушення в системі, яка визначає творення структур клітини, синтез білків, тобто зміни в генетичному апараті, в якому закладена вся інформація про будову білків і механізми спадкової передачі. Порушення в генетичному апараті є небезпечними для клітини тим, що позначаються в кінцевому підсумку на всіх її частинах, на всіх сторонах її діяльності.

Складовою частиною адаптаційно-регуляторної теорії вікового розвитку є так звана генорегуляторна гіпотеза старіння. Відповідно до неї первинні механізми старіння пов'язані не зі зміною змісту генетичної інформації, а з порушенням її реалізації, тобто зі зміною механізмів регуляції зчитування (транскрипції) і синтезу тих чи інших білків. Це в кінцевому підсумку й порушує обмінні цикли, стан органів, які вимагають певного співвідношення активностей ферментів і структурних білків. При старінні знижуються потенційні можливості систем, які синтезують білок: вони не можуть так само довго й надійно синтезувати білки, як у більш ранньому віці. Так, у відповідь на дію стимулюючого чинника синтез білка в печінці старих щурів активується меншою мірою, ніж



Рис. 1. Чинники старіння й вітаукту. Старіння — процес руйнівний, що призводить до обмеження пристосувальних можливостей організму, спричиняє розвиток хвороб, наближує смерть. Вітаукт — процес, який стабілізує життєздатність організму, уповільнює старіння й тим самим збільшує тривалість життя. Взаємозв'язок процесів старіння й вітаукту, який здійснюється через механізми саморегуляції, визначає тривалість життя. На схемі показані деякі чинники старіння й вітаукту



Рис. 2. Хроматин. Хроматин — білкова речовина, з якої сформовані хромосоми, в нього «запакована» ланцюгова ДНК. Приблизно п'ята частина хроматину є генетично активною, тобто відіграє регуляторну роль у роботі спадкового апарату клітини. Решта хроматину містить гени, які активізуються лише за певних фізіологічних станів організму. У старості кількість активного хроматину знижується, що призводить до згасання біосинтетичних процесів у клітині

у дорослих, а при тривалій активації в старих тварин настає швидше виснаження систем, які синтезують білок. Усе це призводить до того, що за великих навантажень нервові, м'язові, печінкові та інші клітини не можуть тривалий час підтримувати високий рівень активності.

Молекула ДНК з її генетичним кодом перебуває в клітині не в оголеному вигляді, вона «запакована» в хроматин і, таким чином, є частиною складного регуляторного комплексу, завдяки якому й відбувається зчитування генетичної інформації. Виявилося, що в процесі старіння настають істотні зміни саме в хроматині — знижується його активна, робоча фракція, наростає неактивна, змінюється співвідношення білків, які збуджують і пригнічують активність окремих генів, тощо. Ці зміни регуляторного апарату — хроматину ще раз доводять роль генорегуляторних механізмів у старінні клітини.

Генетичний апарат розташований у клітинному ядрі. Однак існує й позаядерна ДНК. Дослідження показали, що частина білків мітохондрії (а це силові станції клітини, її основні джерела енергії) кодується власною мітохондріальною ДНК, і саме синтез цих білків страждає з віком. Очевидно, тому знижується енергетичне забезпечення клітини в старості.

За нашими даними, велику роль у старінні клітини відіграють також мембранні механізми. Клітинна мембрана визначає сприйняття інформації, що надходить, збудження й гальмування клітини, проникнення речовин, регуляторні впливи на обмінні процеси тощо. Виявилося, що з віком зменшується число рецепторних білків, цих своєрідних клітинних антен, які сприймають вхідну інформацію; зменшується число іонних каналів, змінюється в'язкість, текучість мембрани, послаблюються регуляторні впливи клітинної мембрани на генетичний апарат тощо. Усе це змінює основні, фундаментальні властивості клітини, міжклітинні відносини, порушує діяльність органів.

Молекулярні зміни при старінні в кінцевому підсумку призводять до загибелі клітин, що впливає, звісно, на діяльність органів і тканин. Інтенсивність загибелі клітин є неоднаковою в різних органах і різних структурах мозку. Так, наприклад, у деяких ділянках кори головного мозку спад нейронів сягає 40-50%, а в корі мозочка й у деяких ядрах гіпоталамуса вона зовсім не відзначається. Немає прямого відношення між кількістю загинувших клітин і ступенем зміни будь-якого органа або структури мозку. Це пов'язано з посиленням діяльності клітин, що залишилися, збільшенням їх розмірів, появою кількох ядер в одній клітині тощо.

У механізмі старіння цілісного організму вирішальне значення відіграють зрушення в нейрогуморальній регуляції (спільний керуючий вплив мозку та біологічно активних речовин, що містять-

ся в рідинах внутрішнього середовища організму — крові, лімфі тощо). Завдяки процесам вітауту мозок має здатність тривалий час підтримувати пристосувальні можливості організму, а це сприяє значній тривалості життя багатьох видів тварин, насамперед людини. Однак, коли процеси старіння неминуче починають переважати в мозку, то це стає провідним механізмом старіння всього організму. Вікові зрушення в психічній діяльності, пам'яті, емоційній сфері, розумовій і фізичній працездатності визначаються саме старінням мозку. Нейрогуморальна регуляція впливає на найглибші механізми діяльності клітини. Ось чому первинні зміни в мозку, ендокринній системі викликають вторинні порушення в інших органах і тканинах.

Наші дослідження показали, що при старінні настає не просто згасання діяльності мозку, а складна перебудова його функцій. Збудливість різних відділів мозку в старості змінюється неоднаково, ніби зрівнюються відмінності збудливості різних мозкових структур. Це призводить до зміни емоційної та рухової діяльності, появи реакцій, які не відповідають (неадекватні) зовнішнім впливам. Особливе значення тут мають зрушення в гіпоталамусі, який регулює стан внутрішнього середовища та чимало особливостей поведінки. У цьому відділі мозку збирається інформація про стан внутрішнього середовища, і завдяки цьому організм пристосовується до зовнішніх впливів, наприклад до підвищення або зниження температури повітря.

Так ось, з'ясувалося, що з віком розвивається стан так званої гіпоталамічної дезінформації. Суть її в тому, що чутливість гіпоталамуса порівняно з нормою змінюється: до одних впливів — зростає, до інших — падає. У підсумку в гіпоталамусі формується неправильна інформація про стан внутрішнього середовища. Наприклад, при зни-

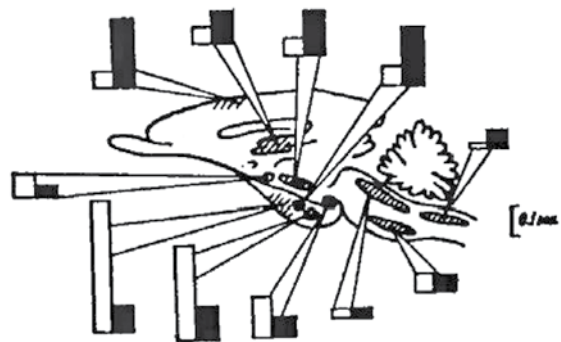


Рис. 3. Збудливість нервових центрів при старінні. При старінні збудливість нервових центрів змінюється, але неоднаково: в одних — падає, в інших — зростає, а в третіх — не змінюється. На рисунку позначені пороги збудливості нервових центрів кролика: білими стовпчиками — в дорослих тварин, чорними — в старих

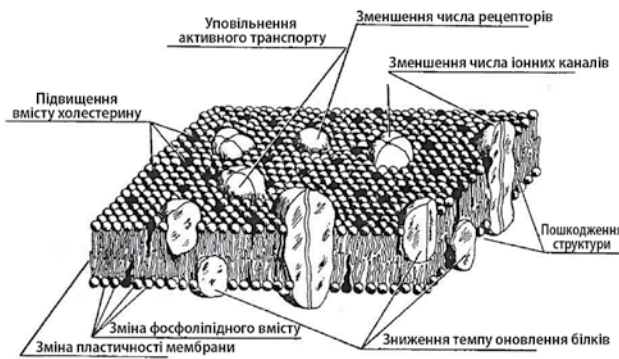


Рис. 4. Властивості й функції мембран із віком. Мембрана клітини на 25-75% складається з ліпідів — низькомолекулярних жироподібних речовин, серед яких велике значення має холестерин. У подвійний ліпідний шар занурені більші білкові молекули — ферменти, рецептори, транспортні системи тощо. Із віком фізико-хімічні властивості й функції мембран змінюються в напрямках, зазначених на рисунку

женні зовнішньої температури тіло охолоджується, але гіпоталамус цього «не помічає» і не дає звичайного в цих випадках сигналу про посилення вироблення тепла — людина мерзне.

Цей механізм відіграє важливу роль у розвитку вікової патології. Але вже відомо, які хімічні речовини й реакції визначають сутність подібних змін, і це відкриває можливості для нормалізації функції старіючого гіпоталамуса.

Мозок і його найважливіший відділ гіпоталамус регулюють також синтез білків в організмі, стан генетичного апарату клітин. У старості надійність цього найважливішого механізму падає. Порушується контроль за найважливішими механізмами обміну речовин у клітині. У роботах нашої лабораторії доведено, що в старих тварин подразнення гіпоталамуса призводить до менш вираженої стимуляції функції хроматину, синтезу РНК і білків, зростання вмісту ферментів. Через це обмежуються можливості участі клітин у складних реакціях організму. Напружена діяльність клітин не отримує належного забезпечення білком, який синтезується знову. Створюється ситуація, коли клітини органів могли б ще правильно відповідати на зовнішні подразнення, але нервові центри не реалізують цю можливість. Таким чином, причини зміни функціональної активності генетичного апарату в багатьох клітинах, як нам вдалося показати, слід шукати не в них самих, а в особливостях нейрогуморальної регуляції.

Унаслідок біохімічних і структурних порушень у процесі старіння послаблюються нервові впливи на органи й тканини, змінюється їхня реакція на дію фізіологічно активних речовин, особливо таких важливих, як гормони та медіатори. Це зменшення нервових впливів пов'язано з тим, що в нервових закінченнях послаблюється синтез

медіаторів — речовин, які передають інформацію від нерва на робочі органи. Тому зміни й зрушення в центральній нервовій системі не знаходять належного відгуку на периферії. Від тіла нервової клітини по відростках (аксонах) рухаються різні речовини — білки, РНК, амінокислоти, медіатори тощо. Цей феномен отримав назву аксонного транспорту речовин. Значення його велике — він підтримує структуру та функції самого нейрона, впливає на систему життєзабезпечення тканин. У нашій лабораторії доведено, що в процесі старіння аксоплазматичний транспорт речовин сповільнюється, і це стає причиною порушень як у клітинах, так і в органах і тканинах.

Клітина одночасно перебуває під контролем багатьох фізіологічно активних речовин, у тому числі й гормонів. Одні з них діють через рецептори, що розташовані на мембранах клітин, інші — через внутрішньоклітинні рецептори. При старінні здатність клітин та органів реагувати на дію подібних речовин також змінюється, часом настільки, що в певних життєвих ситуаціях може викликати активне пригнічення діяльності залоз внутрішньої секреції. Таким чином, ослаблення нервових впливів на органи й тканини, зростання чутливості до низки фізіологічно активних речовин істотно змінюють реакції організму в старості — амплітуда їх знижується, вони набувають затяжного характеру, що і є передумовою для виникнення патології.

Але, незважаючи на розвиток процесів старіння від найбільш ранніх етапів існування організму, тривалість життя може бути значною завдяки процесам вітаукту. Між проявами старіння та вітаукту виникають зв'язки, в основі яких лежать механізми саморегуляції. Завдяки їм по мірі старіння організму відбувається безліч зрушень, спрямованих на відновлення його життєздатності. Так, у відповідь на загибель низки клітин інші посилено працюють; у відповідь на зниження концентрації гормону або медіатора може зростати чутливість до нього тканин і клітин; у відповідь на зміну складу генів у клітині можуть утворюватися додаткові ядра тощо. Іншими словами, не тільки й не стільки вплив чинників, скільки надійність, стійкість живих структур визначають тривалість життя.

Отже, життя наше — це не тільки постійна трата отриманого при народженні спадку, але й поповнення його фондів, не просто старіння, але й процеси вітаукту, що тренують і підвищують надійність організму.

Сучасна геронтологія багато в чому нагадує картини голландських живописців, які написані в манері світлотіней, — поряд із глибоким проникненням у сутність окремих механізмів старіння багато ще залишається нез'ясованим. Однак уже й сьогоднішні знання досить чітко визначають деякі шляхи збільшення тривалості життя.

ШЛЯХИ ПРОДОВЖЕННЯ ЖИТТЯ

Збільшення тривалості життя може бути досягнуто засобами, які запобігають розвитку захворювань, і прямими впливами на темп старіння. Саме цей, другий шлях є найбільш перспективним і привабливим для геронтологів. Існують методи, що дозволяють визначити «внесок» кожного з цих чинників у збільшення термінів життя. Зараз з'явилася й група спеціальних речовин, які назвали геропротекторами (сповільнювачі старіння), тепер важливо вивчити їх вплив не тільки на тривалість життя, а й на функціональний стан організму, на його біологічний вік, щоб знати, яку «ціну» беруть геропротектори за приріст термінів життя.

Серед чинників другого роду великий інтерес викликає обмеження харчування — і за обсягом, і головним чином за калорійністю. Після того, як американські вчені Т. Осборн у 1915 році і С. Маккей у 1935 році встановили, що обмеження раціону збільшують тривалість життя піддослідних тварин, сотні дослідників звернулися до вивчення цієї моделі.

Здавалося б, рецепт дуже простий — менше їсти, не доводячи себе до виснаження. Існують різні варіанти дієти, що продовжує життя, але головне визначається так: **їжа має бути якісно повноцінною, але кількісно недостатньою, тобто вона повинна містити всі необхідні харчові речовини, але за калорійністю поступатися звичайному раціону.**

Цей метод дав дивовижні результати. Виявилось, що обмежена дієта, за даними різних авторів, продовжувала життя піддослідних тварин на 30-80%. До того ж, що в більш ранньому віці її починали застосовувати, тим більшою була прибавка в роках. Останнім часом встановлено, що використання її в другій половині життя приводить до тих самих результатів. У нашому інституті було доведено, що зниження не лише загальної калорійності, а вмісту одного білка викликає бажаний ефект. До того ж низкою авторів доведено, що навіть нестача в їжі лише однієї амінокислоти — триптофану також приводить до зростання тривалості життя.

Важливим є й те, що обмеження харчування збільшує середню тривалість життя за рахунок зниження смертності не на ранніх, а саме на пізніх етапах розвитку, тобто це збільшення йде від стримування самого процесу старіння. Обмежена дієта відсуває в часі наступ низки захворювань, хоча і не виліковує ті, що виникли. Так, пухлини спостерігалися в 60% контрольних тварин, а в дослідних тварин того ж віку — лише в 10% випадків; захворювання серця в контрольних старих пацюків виявлялися в 92%, а в тварин того ж віку з обмеженою дієтою — тільки у 26% випадків. Зменшення раціону сприятливо впли-

вало на імунітет і виникнення так званих імунodefіцитних захворювань. Надзвичайно важливим є й те, що обмеження харчування впливає на темп вікових змін, біологічний вік тварин — у них повільніше розвиваються зміни в ДНК, хроматині, колагені, обміні білків і ліпідів, активується низка залоз внутрішньої секреції тощо.

Є підстави вважати, що й у людини існує зв'язок між харчуванням і тривалістю життя. По-перше, ожиріння. За даними низки авторів, огрядні живуть на 10-12 років менше, ніж люди нормальної вгодованості. За статистичними даними, кожен кілограм надлишкової маси тіла зменшує тривалість життя на 2%. По-друге, співробітник нашого інституту Ю.Г. Григоров установив зв'язок між калорійністю їжі протягом життя й розвитком патології серцево-судинної системи в літньому віці. Виявилось, що в людей похилого віку, які постійно споживають протягом дня 2650-3000 кілокалорій, частота захворювань серцево-судинної системи є значно вищою, ніж у людей, раціон яких містить 1600-2650 кілокалорій. Слід, утім, зазначити, що й надмірно худі люди живуть менше за норму.

Таким чином, найважливіше завдання фізіологів і гігієністів харчування полягає в тому, щоб обґрунтувати використання експериментальних даних людиною й домогтися того, щоб вони мали позитивний вплив і на тривалість життя, і на працездатність людини. Але, з іншого боку, немає підстав стверджувати, що завдяки обмеженій дієті можна досягти віку 140-160 років. Подібне перенесення результатів експериментів є некоректним, науково необґрунтованим: у лабораторних щурів і в людини різні терміни життя, тому немає й не може бути кількісно однотипного впливу на процеси обміну й старіння, які перебігають у тварин і людини з різною швидкістю. У нашій лабораторії було проведено одне з перших досліджень із порівняння особливостей старіння тварин із різною видовою тривалістю життя. Виявилось, що поряд зі спільністю фундаментальних механізмів старіння існує безліч видових відмінностей протягом цього процесу, що також не може не позначитися на особливостях дії геропротекторів.

Отже, обмежена дієта є зараз найефективнішим методом збільшення тривалості життя. Це пов'язано з тим, що вона впливає не на одну якусь ланку в складному механізмі старіння, а на весь хід вікового розвитку, множинність чинників старіння, найважливіші механізми регуляції. Доведеним є й те, що при обмеженій дієті відбувається виражена перебудова гормональної регуляції, зміна функції гіпоталамуса, який контролює все внутрішнє середовище організму. Окрім того, обмежена дієта переводить обмін речовин на менш інтенсивний режим.

Великі надії дослідники пов'язують також із розробкою засобів управління температурою тіла. Зниження інтенсивності обміну речовин призводить до повільнішого розгортання вікових змін і попередження пошкоджуючої дії чинників. У холоднокровних тварин зниженням температури вдається збільшити тривалість життя в десятки й сотні разів. При зниженні температури тіла знижується також інтенсивність енергетичних процесів, біосинтезу РНК і білка.

Існують розрахунки, які показують, що зниження температури тіла теплокровних тварин, у тому числі й людини, на 2,0-3,5 градуса може майже подвоїти тривалість життя в умовах, коли буде зберігатися їх працездатність. Передбачається зміна температурних режимів удень і вночі, під час сну, що привело б також до значного збільшення життя. При зниженні температури тіла зміниться співвідношення процесів старіння й вітаукту. За нашими розрахунками, при зниженні на кілька градусів температури тіла швидкість старіння знижується у 2-3 рази, а процесів вітаукту — тільки в 1,5 раза. Ця зміна співвідношення і має привести до прискорення термінів життя.

Ноголосимо: мова йде про зниження саме постійної температури тіла, тобто про переведення її на нижчий, але також стабільний рівень, оскільки сталість цього показника є найважливішою умовою збереження життєздатності теплокровних тварин. При цьому середовище проживання має залишитися незмінним, звичайним, оскільки зниження температури середовища активує виробництво тепла в організмі, тобто підвищує інтенсивність обміну речовин, що призводить до скорочення термінів життя.

В еволюції сформувалися надійні механізми терморегуляції. Так, у гіпоталамусі розташований дуже чутливий термостат, який тонко реагує на відхилення температури тіла. Розроблення засобів управління цим термостатом може відкрити привабливі перспективи. У старості він стає менш чутливим, і організм повільніше пристосовується до змін температури навколишнього середовища. Зараз накопичується інформація про хімічну суть вікових змін у гіпоталамусі, саме вона дозволить знайти способи ефективних впливів на цей орган.

Абсолютно виправдано в способі життя сучасної людини все більше місце посідає активний руховий режим, фізична культура. Будучи потужним засобом профілактики захворювань серцево-судинної системи, вони вже завдяки цьому можуть впливати на тривалість життя людини. Окрім того, розвиваючи пристосувальні можливості організму, вони роблять його менш уразливим у похи-

лому й старечому віці. Є непрямі дані про те, що певний рівень рухової активності позначається й на темпі старіння. Однак мова йде про оптимальні навантаження. Відомо: при напруженій фізичній роботі різко змінюються функції фізіологічних систем організму, обміну речовин. Оптимальним слід вважати таке фізичне навантаження, після якого організм встигає за час відпочинку відновитися. Якщо ж утомлення буде накопичуватися, то це неминуче призведе до грубих порушень в організмі. До того ж в експерименті на тваринах доведено, що при оптимальних величинах навантаження тривалість життя зростає, а при максимальних — знижується.

Водночас обмеження рухової активності — гіпокінезія також вкорочує життя. У клініках нашого інституту доведено, що гіпокінезія особливо глибоко позначається на літніх людях, посилюючи вікові зміни. Необхідно розірвати це порочне коло: при старінні у зв'язку зі змінами в рухових центрах, опорно-руховому апараті неминує виникати гіпокінезія, а, виникнувши, вона, у свою чергу, посилює вікові порушення. Саме тому активний руховий режим так важливий у літньому віці, тим більше що й у цьому віці він має помітний тренувальний вплив.

Адже відомо, що при фізичних навантаженнях різко зростають енергетичні витрати. Але завдяки механізмам саморегуляції в стані спокою в тренуваних людей відзначається зниження основного та енергетичного обмінів, економніше здійснення функцій органів і систем. Саме це й приводить до зростання тривалості життя.

У 1889 році відбулася подія, яка принесла сподівання райдушній надії, а потім і гірко розчарування — французький учений-ендокринолог С. Броун-Секар повідомив про омолоджуючий вплив витяжок із сім'яних залоз. Після 20 років попередніх дослідів на тваринах Броун-Секар зробив собі 8 упорскувань витяжок і повідомив про неймовірний приплив сил, підвищення працездатності тощо. Віденський геронтолог Е. Штейн пересаджував старим тваринам — щурам, собакам, баранам насінники й також зазначив омолоджуючий ефект. І, нарешті, французький хірург С. Воронов пересаджував старим людям статеві залози козлів, баранів, шимпанзе й стверджував, що в них зникає дряхлість, повертаються втрачені функції та психічні сили. Надалі досліді з пересадкою молодих статевих залоз і перев'язкою сім'яних протоків, які були виконані в різних країнах, не виправдали очікувань. Виявилось, що короткочасний спалах апетиту, статевого потягу поєднувався з одночасним погіршенням пам'яті й інших психічних функцій, і незабаром постаріння знову прогресувало, як і раніше.

Але, хай там що, ці роботи дали поштовх дослідженням механізмів старіння, привернули увагу до використання гормонів із метою збільшення термінів життя. Зараз накопичено великий фактичний матеріал про вплив різних гормонів на тривалість життя. Так, виявилося, що зниження впливу деяких гормонів гіпофіза, введення гормону кори надниркових залоз, жіночого статевого гормону дещо збільшувало тривалість життя, а застосування гормонів щитоподібної залози, тестостерону — чоловічого статевого гормону, навпаки, вкорочувало її. Очевидно, через те що в організмі існує складний взаємозв'язок у системі нейрогормональної регуляції, введення одного будь-якого гормону не може вирішальним чином позначитися на тривалості життя. Тут дуже перспективними є комплексні, системні дії за допомогою нейрогормональної регуляції.

У механізмі старіння, на думку відомого канадського дослідника Г. Сельє, велику роль відіграють повторні стреси. Він вважав, що при стресі виснажується так звана адаптаційна енергія, й це вкорочує терміни життя. Однак проблема виявилася значно складнішою. Стресорні впливи великої сили при багаторазовому повторенні дійсно вкорочують життя, тоді як помірні та регулярні подразнення, постійно підтримуючи тонус механізмів нейрогормональної регуляції, можуть не скорочувати, а продовжувати життя. Про це свідчать досліді з переміжним голодуванням, а також проведене нами вивчення впливу «м'якого» стресу на тривалість життя. Ці досліді були розпочаті на щурах у віці 600 днів і привели до збільшення середньої тривалості життя до 1100 днів порівняно з 938 днями у контрольних тварин. Максимальне ж оберігання тварин від стресу не подовжувало, а вкорочувало їх життя.

Від часів І.І. Мечникова йде лінія досліджень, яка пов'язує старіння з накопиченням чинників, зокрема токсичних речовин. Зараз очевидно, що це тільки одна з можливих ланок у складному механізмі старіння. Важливо є не тільки, а, можливо, й не стільки саме збільшення концентрації токсичних речовин, скільки підвищення чутливості тканин до них у старості.

Ці передумови визначили створення нами принципово нового методу збільшення тривалості життя — використання ентеросорбції. Принцип її такий. Відомо, що кількість шлунково-кишкового соку в людини на добу становить 8-9 літрів, велика частина якого обернено всмоктується в кров. Додаючи в їжу сорбенти — речовини, що зв'язують певні молекули, вдається видалити з організму токсичні речовини. У наших експериментах на щурах ентеросорбція збільшувала тривалість життя на 30-40%, підтримуючи оптимальний рівень біо-

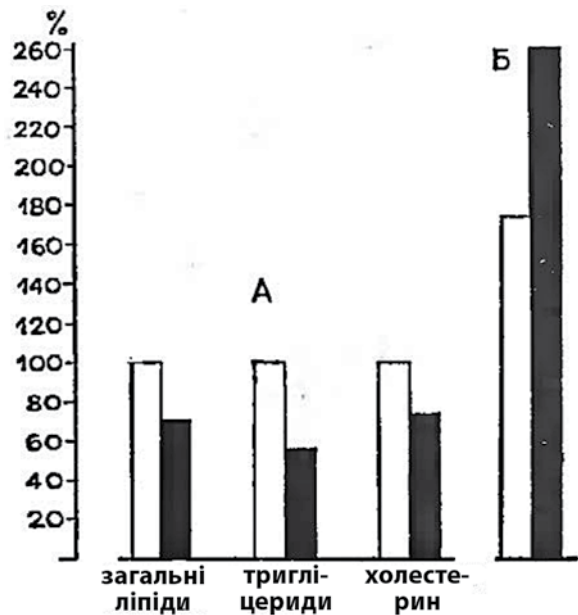


Рис. 5. Ентеросорбція. Ентеросорбція — очищення внутрішнього середовища організму від токсинів — сприяє збільшенню терміну життя. Зокрема, під її впливом у старих тварин оптимізуються обмінні процеси печінки: зменшується вміст загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину (А); росте активність ферментів (Б) при введенні ліків (білі стовпчики — до ентеросорбції, чорні — після)

синтезу білка, уповільнюючи метаболічні й структурні порушення, зрушення ліпідного обміну, затримуючи наступ грубих патологічних змін.

Переконливим доказом детоксикаційної дії ентеросорбції є виявлене в нашій лабораторії зниження вмісту в печінці піддослідних тварин цитохрому Р-450, рівень якого зазвичай тим вищий, чим більше токсичних речовин в організмі. До того ж ентеросорбція приводить до підвищення потенційних можливостей ферментних систем печінки у старих щурів. Відомо й те, що коли в організм потрапляють чужорідні, токсичні речовини, то в печінці активуються спеціальні ферментні системи, які знешкоджують «чужинців». До старості надійність цих ферментних систем знижується, однак після ентеросорбції можливості активації їх знову зростають. Дуже важливим є те, що органи й тканини в старих щурів після ентеросорбції ставали «молодшими», в них відзначалися лише грубі структурні вікові зміни, а захворювання в цих тварин наставали пізніше.

Однією з вигідних особливостей ентеросорбції як методу продовження життя є те, що її вплив, імовірно, проявляється найефективніше на пізніх етапах онтогенезу, коли через зниження захисних можливостей організму інтоксикація стає реальною загрозою для життя.

Наразі важко повною мірою оцінити можливий діапазон геропротекторної дії ентеросорбції. Адже цей напрямок досліджень тільки зароджується. З огляду на простоту й доступність методу, можли-

вості використання в майбутньому ефективніших і високоспецифічних сорбентів, можна сподіватися, що незабаром ентеросорбція стане одним із найнадійніших і реальних методів корінного втручання в процеси старіння. При цьому перспективними можуть виявитися й інші сорбційні методи.

Серед геропротекторів цілеспрямованої дії великої надії покладаються на антиоксиданти (антиокислювачі). У США американський геронтолог Д. Харман, а у нас у країні академік Н.М. Емануель розробили вільнорадикальну теорію старіння. Суть її в тому, що в процесі перекисного окислення речовин, особливо ненасичених жирних кислот, виникають вільні радикали — високоактивні хімічні групи, що мають неспарені електрони. Вільні радикали можуть пошкоджувати структуру нуклеїнових кислот і білків, порушуючи діяльність клітин. Особливо активно їх шкідлива дія проявляється на клітинних мембранах.

Але в клітині є велика група речовин — антиоксидантів, які знешкоджують дію вільних радикалів. Із віком концентрація вільних радикалів у більшості органів істотно не змінюється. Однак потужність антиоксидантних систем падає, і, коли утворення вільних радикалів посилюється, захисних механізмів клітини виявляється недостатньо. Звідси виникла ідея введення в організм антиоксидантів ззовні.

Були випробувані десятки речовин. Одні з них виявлялися абсолютно не ефективними, інші давали слабкий ефект, треті істотно позначалися на тривалості життя. За даними лабораторії

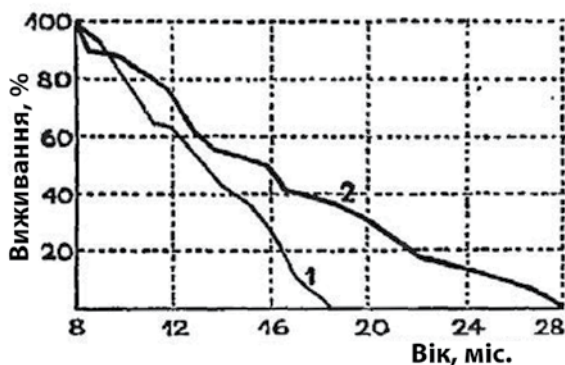


Рис. 6. Вплив похідного оксипіридину на тривалість життя лабораторних мишей. У ході обміну речовин в організмі виникають так звані вільні радикали — хімічні речовини, що здатні порушувати діяльність клітин і тим самим скорочувати терміни життя. Їм протистоять інші речовини — антиоксиданти, або антиокислювачі. На графіку показано вплив одного з антиоксидантів (похідного оксипіридину) на тривалість життя лабораторних мишей. Уведення препарату розпочато у віці 8 місяців. Тут: 1 — контроль, 2 — дослідна група

Н.М. Емануеля, найефективнішими виявилися дибунол і похідні оксипіридинів. У нашій лабораторії було показано, що виражену геропротекторну дію має також декстрамін. З'ясувалося й те, що під впливом декстраміну вікові зміни рухової активності, поведінкових реакцій, газообміну, ліпідного обміну наставали в піддослідних щурів на 8-10 місяців пізніше, ніж у контрольних тварин.

Механізм геропротекторної дії антиоксидантів ще далеко не з'ясований. Особливо помітний ефект геропротектори мають на мишей, які страждають на спонтанні пухлини, і, можливо, їхня дія пов'язана з впливом на розвиток пухлин. У нашій лабораторії було доведено й те, що під впливом антиоксидантів настають суттєві гормональні зрушення — зміни концентрації гормонів гіпофіза, кори надниркових залоз, щитоподібної залози. Не виключено, що певну роль у геропротекторних ефектах антиоксидантів відіграють саме ці зрушення в нейрогормональній регуляції. Нам вдалося також показати, що ці препарати ефективно запобігають розвитку порушень серцевого ритму, тобто є антиаритміками.

Переважає більшість дослідників пов'язують первинні механізми старіння з молекулярно-біологічними зрушеннями в геномі (одинарний комплект генів цього організму). Водночас до останнього часу вкрай рідко робилися спроби продовження життя шляхом цілеспрямованої модифікації тих чи інших функціональних характеристик геному.

Одним із перших таких підхід, заснований на використанні інгібіторів транскрипції (синтез РНК) і трансляції (синтез білків), був випробуваний у нашій лабораторії. Інгібітори — це речовини, які уповільнюють або майже припиняють синтез РНК і білків і в результаті знижують інтенсивність обміну речовин в організмі. Вивчення їх впливу на тривалість життя почалося з дрозофіл. У наших дослідках додавання інгібіторів транскрипції в живильне середовище приводило до зниження активності синтезу як РНК, так і білка і подовжувало життя на 20-30%. Приблизно так само діяли інгібітори трансляції та енергетики.

Зокрема, при введенні щурам олівоміцину (інгібітора транскрипції), починаючи з 20-місячного віку, середня тривалість життя збільшувалася до 35,6 місяця порівняно з 30,9 місяця в контрольних тварин, а максимальна, відповідно, дорівнювала 47,1 і 38,3 місяця. Збільшення терміну життя цих щурів супроводжувалося затримкою вікового зниження споживання кисню. Уведення олівоміцину знижує вміст загальних ліпідів і холестерину в сироватці крові, міокарді, мозку, печінці й особливо — в м'язах. Концентрація жирних кислот

знижується в усіх досліджених тканинах, окрім печінки. Цікавим є те, що олівоміцин мав пригнічувальний вплив на розвиток атеросклерозу, попереджав багато грубих змін, спричинених цим захворюванням.

Намічаються нові перспективні шляхи впливу на тривалість життя. Так, відомо, що існує спеціальна система «ремонту» ДНК. Є дані про зв'язок між активністю цієї системи і видовою тривалістю життя. У процесі старіння відбуваються певні зміни в ДНК, на думку багатьох дослідників, її стає легше пошкоджувати. І тому активація процесів репарації ДНК має найістотнішим чином позначитися на тривалості життя.

Великі надії покладаються на генну інженерію, яка здатна відновлювати пошкоджені генетичні локуси (блоки генів) і видаляти гени, що кодують синтез незвичайних білків; на імунодепресанти, які протидіють помилкам у роботі імунітету, й активатори імунних можливостей організму тощо.

Звичайно ж, усі експериментальні (на тваринах) пошуки шляхів збільшення тривалості життя робляться з надією перенесення їх на людину. Однак у цьому, як і в прогнозуванні можливих ре-

зультатів, потрібно бути обережним і стриманим. По-перше, тому, що необхідно знати, якою ціною досягається збільшення тривалості життя. Адже важливо не тільки наскільки тривалим є життя, але й яка його якість. Водночас у низці випадків геропротектори, подовжуючи життя, можуть несприятливо впливати на деякі функції організму, наприклад на вищу нервову діяльність.

По-друге, більшість засобів, які подовжують життя, було випробувано на тваринах, наділених малим терміном життя, і незрозуміло, якою мірою цей ефект проявиться в людини, яка живе довго й володіє, крім того, безліччю біологічних і соціальних відмінностей. Ось чому неприпустимими є спекуляції, що часто зустрічаються в пресі, коли ефект, одержуваний на лабораторних тваринах, переноситься на людину й широкомовно рекламується як завтрашній успіх. Це тільки завдає шкоди великій і важливій справі.

Понад 50 років тому один із творців експериментальної геронтології австрійський учений Е. Штейн писав про проблему старіння: «Численні прогалини в моїх працях я собі уявляю. Однак вирішити всі питання не в змозі, навіть якщо він має помічників і засоби... Ця цікава діяльність вимагає створення своїх дослідницьких установ, інститутів експериментальної та практичної біології або експериментального дослідження проблем старості. Нехай закладуть камінь у фундамент цього нового розділу науки успішніші міста й держави».

Уперше у світовій науці в нас у країні висунута комплексна наукова програма «Продовження життя», в якій беруть участь десятки інститутів АН і АМН СРСР, АН союзних республік, Міністерства охорони здоров'я СРСР****. Мета її — встановити фундаментальні механізми старіння, розробити підходи до збільшення тривалості життя. Саме висунення цієї програми, об'єктивно обґрунтована тактика й стратегія наукового пошуку є чималим досягненням на шляху вирішення найважливішої проблеми, в якій зацікавлений кожен із нас і всі ми разом.

**** Разом із СССР канула у вічність і наукова програма «Продовження життя». На превеликий жаль... Водночас світові дослідження продовжуються. І ми продовжуватимемо інформувати про це наших читачів у наступних числах журналу «ПЛ».

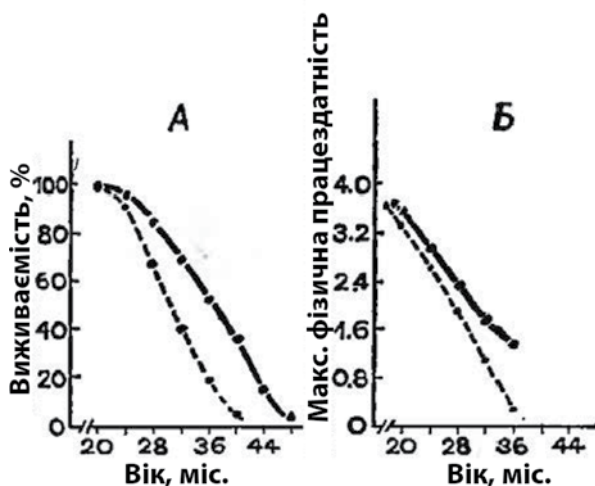


Рис. 7. Вплив інгібітора генетичних процесів олівоміцину на тривалість життя (А) і максимальну працездатність (Б). Суцільна лінія — піддослідні тварини, штрих — контрольна група

Список використаної літератури

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы к закономерности индивидуального развития. — М.: Наука, 1982.
2. Биология старения / Под ред. В.В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1982.
3. Бутенко Г.М., Войтенко В.П. Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии. — К.: Здоровье, 1983.
4. Дильман В.М. Большие биологические часы. — М.: Знание, 1981.
5. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — К.: Наукова думка, 1981.
6. Чеботарев Д.Ф. Геронтология и гериатрия. — М.: Знание, 1984.

** Схвалено «Робочою групою з питань реформи фінансування сфери охорони здоров'я України» Міністерства охорони здоров'я України, Протокол № 9 від 14 квітня 2017 року, м. Київ*

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПИТАНЬ ПЕРЕТВОРЕННЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я З БЮДЖЕТНИХ УСТАНОВ У КОМУНАЛЬНІ НЕКОМЕРЦІЙНІ ПІДПРИЄМСТВА*

Терміни та скорочення, що використовуються

ЦК України	Цивільний кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV
ГК України	Господарський кодекс України від 16.01.2003 № 436-IV
БК України	Бюджетний кодекс України від 08.07.2010 № 2456-VI
ПК України	Податковий кодекс України від 02.12.2010 № 2755-VI
КЗпП України	Кодекс законів про працю України від 10.12.1971 № 322-VIII
Закон про місцеве самоврядування	Закон України «Про місцеве самоврядування в Україні» 21.05.1997 № 280/97-ВР
Основи	Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-XII
Закон про публічні закупівлі	Закон України «Про публічні закупівлі» від 25.12.2015 № 922-VIII
Закон про реєстрацію	Закон України «Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб — підприємців та громадських формувань» від 15.05.2003 № 755-IV
Закон про оплату праці	Закон України «Про оплату праці» від 24.03.1995 № 188/95-ВР
Державний реєстратор	Орган, що здійснює державну реєстрацію юридичних осіб та фізичних осіб — підприємців та громадських формувань
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
ЄДР	Єдиний державний реєстр юридичних осіб, фізичних осіб — підприємців та громадських формувань

Вступ

Відповідно до Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я України, схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1013-р, одним з основних стратегічних завдань цієї реформи є перехід до оплати діяльності постачальників медичних послуг на підставі конкретних результатів їх діяльності. Для вирішення цього завдання необхідно змінити характер відносин між постачальником медичних послуг та їх замовником — відповідним розпорядником бюджетних коштів.

На зміну командно-адміністративній моделі взаємовідносин між цими суб'єктами має прийти контрактна модель, у якій взаємовідносини регулюються договорами. За зазначеними договорами розпорядник бюджетних коштів діятиме в інтересах пацієнтів, як третя сторона-платник, а заклад охорони здоров'я (далі — ЗОЗ) або лікар фізична особа — підприємець, який одержав ліцензію на здійснення господарської діяльності з медичної практики, виступатимуть як постачальники послуг.

Запровадження такої моделі взаємовідносин потребує надання державним та комунальним ЗОЗ управлінської та фінансової автономії. З урахуванням кращих світових практик цю автономію передбачається забезпечити шляхом реорганізації, зокрема перетворення таких ЗОЗ у повноцінні суб'єкти господарської діяльності — державні та комунальні некомерційні підприємства.

Метою розробки цих Методичних рекомендацій є надання методичної допомоги органам місцевого самоврядування, керівникам місцевих органів управління охороною здоров'я та закладів охорони здоров'я, а також депутатам місцевих рад, відповідальним за підготовку та прийняття рішень щодо зміни господарсько-правового статусу комунальних закладів охорони здоров'я шля-

хом їх реорганізації (перетворення) з бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства в межах чинного законодавства України.

Застереження

Рекомендації експертів, що наведені в даному документі, відображають правову позицію авторів з питань реорганізації комунальних закладів охорони здоров'я шляхом їх перетворення з бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства (далі — перетворення ЗОЗ у підприємство). Така позиція не може вважатися необґрунтованою, якщо вона відрізняється від позиції окремих органів державної влади та місцевого самоврядування або інших консультантів через неоднозначність положень законодавства України або відсутність практики застосування окремих його норм.

Автори звертають увагу на те, що рекомендації, викладені в даному документі, базуються на положеннях чинного законодавства України та стані практики його застосування на момент розробки і затвердження цих Методичних рекомендацій і не несуть відповідальності за наслідки дій та/або заходів органів державної влади, місцевого самоврядування та їх посадових осіб, якщо вони були здійснені/вжиті після зміни законодавства або практики його застосування, якими керувалися автори під час підготовки цього документа.

Дані Методичні рекомендації стосуються механізмів та процесу зміни господарсько-правового статусу закладів охорони здоров'я, що належать до комунальної власності, становлять більшість наявної в Україні мережі публічних постачальників медичної допомоги та споживають переважну більшість ресурсів національної системи охорони здоров'я. Враховуючи пріоритетність реформи первинної медичної допомоги та її вирішальну роль у забезпеченні успіху реформування системи охорони здоров'я України в цілому, ці механізми та процеси розглядаються на прикладі зміни господарсько-правового статусу ЗОЗ, відповідальних за надання населенню первинної медичної допомоги. Однак описані в Методичних рекомендаціях загальні підходи можуть бути використані й у процесі підготовки та прийняття рішень щодо зміни господарсько-правового статусу комунальних ЗОЗ, що відповідають за забезпечення населення іншими видами медичної допомоги, зокрема комунальних лікарень, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу. Під час розробки цих Методичних рекомендацій були враховані норми Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я», що був прийнятий 6 квітня 2017 р.¹, у частині створення спостережних та опікунських рад.

¹ Законопроект за реєстраційним № 2309а-д.

Однак, зважаючи на те, що вказаний закон буде введено в дію лише через шість місяців з дня, наступного за днем його опублікування, загальний алгоритм реорганізації (перетворення) закладу охорони здоров'я з бюджетної установи в комунальне підприємство, що пропонується у цих Методичних рекомендаціях, викладено в межах норм чинного на даний час законодавства, без урахування особливостей, встановлених вищевказаним Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я».

Інформація щодо можливих способів організації фінансування перетвореного закладу охорони здоров'я, що викладена в цих Методичних рекомендаціях, також базується на положеннях чинного законодавства, без урахування особливостей, передбачених зазначеним вище Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я».

Процес перетворення ЗОЗ державної форми власності має свої особливості та відмінності, які не відображені в цьому документі.

Методичні рекомендації не містять в собі будь-яких правових висновків чи рекомендацій щодо інших форм реорганізації ЗОЗ, окрім перетворення.

Резюме

Чинне законодавство України надає можливість власникам публічних закладів охорони здоров'я (відповідним територіальним громадам, від імені яких право комунальної власності здійснюють відповідні місцеві ради) перетворювати належні їм на підставі зазначеного права ЗОЗ, що нині мають статус бюджетних установ, у комунальні унітарні підприємства. Рішення про запровадження таких організаційно-правових змін щодо комунальних ЗОЗ не потребує погодження Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України чи інших органів державної влади України.

Водночас, з метою запобігання можливому надмірному податковому навантаженню на комунальні ЗОЗ, що будуть перетворені з бюджетних установ у підприємства, недопущення банкрутства та скорочення існуючої мережі комунальних ЗОЗ, заклади охорони здоров'я комунальної форми власності доцільно перетворювати в комунальні некомерційні підприємства.

Перетворення ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства дозволяє захистити такі заклади та публічний сектор медичного обслуговування від їх приватизації за умови, якщо перетворені комунальні підприємства будуть внесені до переліку об'єктів комунальної власності відповідної територіальної громади, що не підлягають привати-

зації (за аналогією з казенними підприємствами). Тому територіальним громадам рекомендується включати ЗОЗ, що перетворені в комунальні некомерційні підприємства, до зазначених переліків. Також перетворення ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства сприяє збільшенню господарської та фінансової автономії (самостійності) й управлінської гнучкості комунальних закладів охорони здоров'я, формуванню в них стимулів для поліпшення якості медичного обслуговування населення і водночас підвищення економічної ефективності використання активів.

Джерелами фінансування перетвореного в комунальне некомерційне підприємство ЗОЗ можуть бути як бюджетні кошти, так і кошти юридичних та фізичних осіб (див. розділи «**Механізм забезпечення бюджетного фінансування закладу охорони здоров'я, перетвореного у підприємство**» та «**Додаткові джерела фінансування закладу охорони здоров'я, що має статус підприємства**»).

Трудові відносини з працівниками реорганізованого ЗОЗ продовжуються, а звільнення під час реорганізації можливе лише у випадку скорочення чисельності (штату). У процесі реорганізації окремі працівники можуть бути переведені на інші посади, переміщені в інші структурні підрозділи в разі потреби. У розділі «**Механізм оптимізації штату та чисельності працівників закладу охорони здоров'я**» наведена детальна інформація з цього питання.

Процес перетворення ЗОЗ у некомерційне комунальне підприємство не призводить до виникнення негативних податкових наслідків у вигляді виникнення нових, пов'язаних із перетворенням податкових зобов'язань. Створене (внаслідок перетворення) комунальне некомерційне підприємство не буде платником податку на прибуток й податку на нерухомість. Особливості сплати інших податків наведені в розділі «**Особливості оподаткування закладів охорони здоров'я, які мають статус комунальних некомерційних підприємств**» цих Методичних рекомендацій.

Процес перетворення ЗОЗ із бюджетної установи в комунальне некомерційне підприємство може тривати від 6 місяців.

Перевагами перетворення ЗОЗ із бюджетної установи в комунальне некомерційне підприємство, зокрема, є такі:

- керівник ЗОЗ, що діє в статусі підприємства, отримує значно більшу, ніж це можливо в умовах статусу бюджетної установи, свободу в розпорядженні активами, фінансами та формуванні кадрової політики ЗОЗ, визначенні внутрішньої організаційної структури закладу;
- ЗОЗ (підприємство) має можливість самостійно встановлювати будь-які форми оплати праці працівників, що допускаються законодавством;

- фінансування ЗОЗ зі статусом підприємства здійснюється не за постатейним кошторисом витрат, а на підставі власного фінансового плану, що дозволяє такому ЗОЗ бути більш гнучким та самостійним в прийнятті рішень порівняно із суб'єктами, що мають статус бюджетної установи;
- право ЗОЗ (підприємства) утворювати об'єднання підприємств з іншими ЗОЗ, які також діють у статусі підприємства, з метою перерозподілу функцій між ними та спільної оптимізації використання матеріальних, людських та фінансових ресурсів ЗОЗ — членів об'єднання;
- ЗОЗ (підприємство) може наймати за договорами підряду лікарів фізичних осіб — підприємців, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію на здійснення господарської діяльності з медичної практики.

1. Механізм перетворення ЗОЗ із бюджетної установи в підприємство

Згідно із законодавством України, перетворення ЗОЗ, як і перетворення будь-якої іншої юридичної особи, є одним із різновидів реорганізації юридичної особи і полягає в зміні її організаційно-правової форми. Оскільки для сектору охорони здоров'я саме цей вид реорганізації суб'єктів надання медичної допомоги буде найбільш поширеним, інші різновиди реорганізації в даному документі не розглядаються.

У разі застосування такого виду реорганізації, як перетворення, має місце правонаступництво: до нової юридичної особи — правонаступника (комунального підприємства) переходить усе майно, права та обов'язки юридичної особи — попередника, у даному випадку — майно ЗОЗ-комунальної бюджетної установи (ст. 104-108 ЦК України).

Рішення про перетворення ЗОЗ, що діють у формі комунальної бюджетної установи, в комунальні підприємства приймають ради територіальних громад сіл, селищ, міст, які є власниками майна відповідного ЗОЗ. Це зумовлено тим, що відповідно до п. 30 ст. 26 Закону про місцеве самоврядування прийняття рішень про створення, ліквідацію, реорганізацію та перепрофілювання підприємств, установ та організацій комунальної власності відповідної територіальної громади є виключною компетенцією сільських, селищних, міських рад.

У рішенні ради про перетворення ЗОЗ визначається вид комунального підприємства, в яке перетворюється ЗОЗ-бюджетна установа.

Відповідно до ст. 78 Господарського кодексу України комунальні унітарні підприємства поділяються на комунальні комерційні підприємства, що діють з метою отримання прибутку, та комунальні некомерційні, що діють без мети отримання прибутку.

Майно комунальних унітарних підприємств перебуває в комунальній власності відповідної територіальної громади і закріплюється за **комунальним комерційним підприємством на праві господарського відання, а за комунальним некомерційним підприємством — на праві оперативного управління.**

Однак, незважаючи на те, що Господарський кодекс України та Закон про місцеве самоврядування не обмежують права територіальних громад щодо створення тих чи інших видів комунальних підприємств, з урахуванням специфіки правовідносин у системі охорони здоров'я та її соціальної значущості, територіальним громадам варто взяти до уваги те, що оптимальним рішенням при реорганізації комунальних ЗОЗ-бюджетних установ є перетворення останніх у комунальні некомерційні підприємства.

Саме такий варіант реорганізації цих закладів є найкращим інструментом для запобігання можливому надмірному податковому навантаженню на комунальні ЗОЗ, що будуть реорганізовані з бюджетних установ у підприємства. Також він відкриває додаткові можливості для запобігання банкрутству реорганізованих у підприємства комунальних ЗОЗ та скороченню існуючої мережі комунальних ЗОЗ. Перетворення ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства дозволяє захистити такі заклади та публічний сектор медичного обслуговування від їх приватизації за умови, що перетворені комунальні підприємства будуть внесені до переліку об'єктів комунальної власності відповідної територіальної громади, що не підлягають приватизації (за аналогією з казенними підприємствами). Тому територіальним громадам рекомендується включати ЗОЗ, що перетворені в комунальні некомерційні підприємства, до переліків об'єктів комунальної власності відповідної територіальної громади, що не підлягають приватизації. Також перетворення ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства сприяє збільшенню господарської і фінансової автономії, управлінської гнучкості комунальних закладів охорони здоров'я, формуванню в них стимулів для поліпшення якості медичного обслуговування і водночас підвищенню економічної ефективності використання активів. Таким чином, за своїми правовими, економічними та політичними можливостями і ризиками такі суб'єкти, як некомерційні підприємства, займають своєрідну «золоту середину» між бюджетними установами та комерційними підприємствами. Саме тому подібна організаційно-правова форма використовується в інших країнах світу для організації діяльності переважної більшості публічних медичних закладів.

Рада приймає рішення, зокрема:

- про перетворення ЗОЗ-бюджетної установи в ЗОЗ-підприємство;
 - призначення комісії з реорганізації ЗОЗ-установи, голови комісії та встановлення порядку і строку заявлення кредитором своїх вимог до ЗОЗ-установи, що припиняється. Виконання функцій комісії з реорганізації може бути покладено на орган управління (керівника) відповідної ЗОЗ-бюджетної установи, що підлягає реорганізації;
 - вид ЗОЗ-підприємства та його найменування;
 - розмір його статутного капіталу;
 - затвердження статуту комунального підприємства. Може бути використаний статут комунального некомерційного підприємства, що наведений у цих Методичних рекомендаціях;
 - контроль за виконанням цих рішень ради може бути доручено виконавчому органу ради відповідної територіальної громади або іншому уповноваженому органу. Виконання заходів із перетворення ЗОЗ-бюджетної установи в комунальне підприємство (проведення розрахунків із кредиторами ЗОЗ; організація інвентаризації та оцінки майна ЗОЗ-бюджетної установи й підготовка проекту передавального акту; організація державної реєстрації припинення ЗОЗ-бюджетної установи та створення ЗОЗ-підприємства тощо) здійснюється комісією з припинення (реорганізації).
- Протягом трьох робочих днів з дати прийняття рішення про припинення (перетворення) ЗОЗ-установи державний реєстратор має бути письмово повідомлений про прийняття такого рішення.
- До комісії з реорганізації з моменту її призначення переходять повноваження щодо управління справами ЗОЗ-установи. Голова комісії та її члени представляють її у відносинах із третіми особами та виступають у суді від імені ЗОЗ, що припиняється. Комісія з припинення організує проведення інвентаризації та оцінки майна ЗОЗ-установи, що припиняється, розрахунків із кредиторами.
- Строк заявлення кредитором своїх вимог до ЗОЗ-бюджетної установи, що припиняється, не може становити менше ніж два і більше ніж шість місяців з дня оприлюднення повідомлення про рішення щодо припинення ЗОЗ-установи.
- Кожна окрема вимога кредитора, зокрема, щодо сплати зборів, єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування, страхових коштів до Пенсійного фонду України, фондів соціального страхування розглядається, після чого приймається відповідне рішення, яке надсилається кредитору не пізніше як за тридцять днів з дня отримання ЗОЗ-бюджетною установою, що припиняється, відповідної вимоги кредитора.
- Кредитор може вимагати від ЗОЗ-бюджетної установи, що припиняється, виконання зобов'язань, припинення або дострокового виконання зобов'язання або забезпечення виконання зобов'язання, крім випадків, передбачених законом.

Після закінчення строку для висування вимог кредиторами та задоволення чи відхилення цих вимог комісія з реорганізації ЗОЗ-бюджетної установи складає передавальний акт, який має містити положення про правонаступництво щодо майна, прав та обов'язків ЗОЗ-бюджетної установи, що припиняється, стосовно всіх її кредиторів та боржників, включаючи зобов'язання, які оскаржуються сторонами.

Передавальний акт затверджується органом, який прийняв рішення про припинення ЗОЗ-бюджетної установи. Згідно з передавальним актом ЗОЗ-підприємство отримує відповідні активи (нерухоме та рухоме майно) та пасиви ЗОЗ-бюджетної установи.

Із закінченням строку на заявлення вимог кредиторами та закінчення процедури припинення (реорганізації) ЗОЗ як бюджетної установи здійснюється державна реєстрація новоствореного ЗОЗ-комунального підприємства та державна реєстрація припинення ЗОЗ-бюджетної установи.

Законом може бути запроваджений спеціальний (спрощений) порядок реорганізації (в тому числі перетворення) ЗОЗ із бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства, наприклад, у частині здійснення оцінки майна, задоволення вимог кредиторів тощо. У такому разі ЗОЗ перетворюється в порядку, передбаченому цими Методичними рекомендаціями, з урахуванням наведених Законом особливостей.

Найменування комунального підприємства повинно містити слова «комунальне підприємство», вказівку на орган місцевого самоврядування, до сфери управління якого входить дане підприємство. Зазначене в статуті та інших документах закладу найменування ЗОЗ, який перетворено з бюджетної установи в комунальне підприємство, може також містити вказівку на вид цього підприємства (комерційне чи некомерційне). Оскільки перетворене комунальне підприємство має отримати статус закладу охорони здоров'я, то його назва має відповідати Переліку закладів охорони здоров'я, що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я № 385 від 28.10.2002.

Управління комунальним підприємством здійснює рада (засновник) територіальної громади села, селища, міста, яка є власником майна відповідного ЗОЗ. Поточне керівництво (оперативне управління) комунальним підприємством здійснює керівник підприємства. Контроль за діяльністю керівника підприємства забезпечує наглядова рада підприємства (в разі її утворення). Критерії, відповідно до яких утворення наглядової ради комунального підприємства є обов'язковим, а також порядок утворення, організації діяльності та ліквідації наглядової ради та її комітетів, порядок призначення членів наглядової ради затверджуються рішенням Засновника.

З метою здійснення ефективного громадського контролю за діяльністю ЗОЗ та сприяння забезпеченню права членів територіальної громади на участь в управлінні об'єктами комунальної власності, а також дотримання прав та забезпечення безпеки пацієнтів, додержання вимог законодавства при здійсненні ЗОЗ медичного обслуговування населення, при ЗОЗ може бути створена спостережна рада, яка є консультативно-дорадчим органом Засновника та дорадчим органом керівника ЗОЗ. При ЗОЗ, що надають медичну допомогу вторинного і третинного рівня, з якими головними розпорядниками бюджетних коштів укладені договори про медичне обслуговування населення, спостережні ради утворюються обов'язково, якщо інше не передбачено законом. При інших ЗОЗ — на розсуд та за рішенням Засновника Підприємства. Порядок утворення, склад та строк повноважень спостережної ради наведені в примірному Статуті комунального підприємства, що надає первинну медичну допомогу. Законом можуть бути визначені особливості утворення, права та обов'язки спостережної ради для окремих комунальних ЗОЗ залежно від рівня медичної допомоги, що ними надається, — первинна, вторинна (спеціалізована) чи третинна (високоспеціалізована) медична допомога.

При ЗОЗ, з метою сприяння їх діяльності, можуть також утворюватися опікунські ради, до складу яких (за їхньою згодою) можуть включатися благодійники, представники громадськості та громадських об'єднань, благодійних, релігійних організацій, органів місцевого самоврядування, засобів масової інформації, волонтери тощо. Рішення про створення опікунської ради при ЗОЗ та положення про неї затверджуються наказом керівника ЗОЗ або уповноваженого органу.

Після перетворення ЗОЗ із бюджетної установи в підприємство ліцензія на господарську діяльність з медичної практики зберігає чинність протягом трьох місяців і протягом цього строку має бути переоформлена.

Після державної реєстрації ЗОЗ у формі підприємства на це підприємство мають бути переоформлені права щодо нерухомості, в тому числі на користування земельною ділянкою.

Комунальне підприємство не несе відповідальності за зобов'язаннями власника та органу місцевого самоврядування, до сфери управління якого воно входить.

Особливості господарської діяльності комунальних підприємств визначаються відповідно до вимог, встановлених Господарським кодексом України щодо діяльності державних комерційних або казенних підприємств, а також інших вимог, передбачених законом. При цьому варто зважати на те, що відповідно до Господарського кодексу України особливості діяльності комунального не-

комерційного підприємства визначаються за аналогією з особливостями діяльності державного казенного підприємства.

2. Механізм оптимізації штату та чисельності працівників закладу охорони здоров'я, організації оплати праці

Під час реорганізації бюджетних ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства можуть здійснюватися заходи з оптимізації чисельності та штату персоналу. При цьому варто враховувати таке.

По-перше, реорганізований ЗОЗ зможе отримати право самостійно затверджувати штатний розпис і визначати чисельність найманих працівників.

По-друге, відповідно до ч. 3 ст. 64 ГК підприємство самостійно визначає свою організаційну структуру, встановлює чисельність працівників і штатний розпис. Це дозволяє після формування нового штатного розпису здійснити заходи щодо оптимізації чисельності та скоротити (звільнити) зайвий персонал, відмова від утримання якого не спричинить погіршення якості та доступності медичної допомоги для пацієнтів.

По-третє, сам собою факт реорганізації ЗОЗ не є підставою для звільнення працівників, якщо це не буде супроводжуватися скороченням їх чисельності або штату (ч. 3 ст. 36 КЗпП України).

2.1. Варіанти вирішення кадрових питань щодо працівників реорганізованого ЗОЗ

I. Продовження трудових відносин на попередній посаді

Працівників ЗОЗ, які залишаються працювати на своїх посадах, необхідно проінформувати про факт реорганізації закладу шляхом ознайомлення з відповідним наказом керівника. Цей наказ необхідно видати для внесення запису про реорганізацію закладу до трудової книжки працівника (п. 2.15 Інструкції про порядок ведення трудових книжок працівників, затвердженої наказом Міністерства праці України, Міністерства юстиції України, Міністерства соціального захисту населення України від 29.07.1993 № 58).

II. Переведення працівника на іншу посаду

Працівників ЗОЗ, які продовжать трудові відносини з комунальним підприємством, можливо перевести на іншу роботу всередині цього підприємства за новим штатним розписом після проведення реорганізації. Оскільки для переведення на іншу роботу відповідно до ч. 1 ст. 32 КЗпП України вимагається згода працівника, необхідно дотримуватися такого порядку:

1. Працівник подає письмову заяву на ім'я керівника підприємства з проханням перевести його на нову посаду.
2. Керівник підприємства видає наказ про переведення, з яким працівник має бути ознайомлений під розписку.

3. Протягом тижневого строку з моменту видання наказу та ознайомлення з ним працівника до його трудової книжки слід внести запис про переведення на іншу роботу.

III. Звільнення працівника за скороченням

Враховуючи потребу скорочення надлишкового персоналу, заклад може провести звільнення таких працівників за п. 1 ст. 40 КЗпП України через скорочення чисельності та штату працівників.

Звільнення проводиться в такому порядку:

1. Надання первинній профспілковій організації інформації про заплановані звільнення.

Якщо в закладі охорони здоров'я діє первинна профспілкова організація, то роботодавець повинен завчасно, не пізніше як за три місяці до запланованих звільнень, надати профспілці інформацію щодо цих заходів². Інформація повинна містити причини наступних звільнень, кількість і категорії працівників, яких це може стосуватися, терміни проведення звільнень.

Окрім того, закон передбачає проведення консультації з профспілкою про заходи щодо запобігання звільненням чи зведенню їх кількості до мінімуму або пом'якшення несприятливих наслідків будь-яких звільнень³.

На цьому етапі доцільно розробити техніко-економічне обґрунтування, в якому відобразити передумови для проведення змін в організації виробництва і праці.

2. Прийняття рішення про зміни в організації виробництва і праці або про скорочення чисельності й штату працівників⁴.

Прийняття рішення про зміни в організації виробництва і праці належить до повноважень керівника закладу.

Процедура затвердження і погодження штатного розпису чітко законом не врегульована і залежить від змісту статуту конкретного підприємства.

3. Відбір кандидатур конкретних працівників, які підлягають звільненню.

Як правило, звільненню підлягають працівники, посади яких скорочуються. Водночас під час вивільнення керівник підприємства має право в межах однорідних професій і посад робити перестановку (перегрупування) працівників, перевівши більш кваліфікованого працівника, посада якого скорочується, за його згодою на іншу посаду, звільнивши з неї менш кваліфікованого працівника.

При скороченні чисельності або штату працівників переважне право залишитися на роботі на-

² Ч. 3 ст. 22 Закону України «Про професійні спілки, їх права та гарантії діяльності».

³ Ч. 3 ст. 22 Закону України «Про професійні спілки, їх права та гарантії діяльності».

⁴ Для скорочення чисельності необов'язково проводити будь-які інші зміни в організації виробництва і праці, адже скорочення належать до окремого виду змін в організації виробництва і праці.

дається працівникам із більш високою продуктивністю праці й кваліфікацією⁵.

Право визначати рівень кваліфікації і продуктивності належить роботодавцю. Доказами більш високої кваліфікації і продуктивності праці є документи про освіту та присвоєння кваліфікаційних розрядів, підвищення кваліфікації, навчання без відриву від виробництва, досвід, стаж тощо. Значну роль також відіграє дисциплінованість працівника, відсутність стягнень.

При рівних умовах продуктивності праці й кваліфікації працівників перевага в продовженні роботи надається:

- 1) сімейним — за наявності двох і більше утриманців;
- 2) особам, у сім'ї яких немає інших працівників із самостійним заробітком;
- 3) працівникам із тривалим безперервним стажем роботи на даному підприємстві, в установі, організації;
- 4) працівникам, які навчаються у вищих і середніх спеціальних учбових закладах без відриву від виробництва;
- 5) учасникам бойових дій, інвалідам війни та особам, на яких поширюється чинність Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту»;
- 6) авторам винаходів, корисних моделей, промислових зразків і раціоналізаторських пропозицій;
- 7) працівникам, які дістали на цьому підприємстві, в установі, організації трудове каліцтво або професійне захворювання;
- 8) особам із числа депортованих з України — протягом п'яти років із часу повернення на постійне місце проживання до України;
- 9) працівникам із числа колишніх військово-службовців строкової служби, військової служби за призовом під час мобілізації, на особливий період, військової служби за призовом осіб офіцерського складу та осіб, які проходили альтернативну (невійськову) службу, — протягом двох років із дня звільнення їх зі служби.

Перевага в залишенні на роботі може надаватися й іншим категоріям працівників, зокрема громадянам, постраждалим унаслідок Чорнобильської катастрофи, ветеранам військової служби, ветеранам органів внутрішніх справ, дітям війни та іншим категоріям.

Черговість перерахованих категорій зазначених працівників із переважним правом на залишення на роботі юридичного значення не має.

Звертаємо увагу, що при розірванні трудового договору за п. 1 ч. 40 КЗпП України існують певні обмеження на звільнення окремих категорій працівників. Так, не допускається звільнення з ініціативи робото-

⁵ Ст. 42 КЗпП.

давця (крім випадків повної ліквідації підприємства) вагітних жінок і жінок, які мають дітей віком до трьох років (до шести років — якщо дитина потребує домашнього догляду), одиноких матерів, які мають дітей до 14 років, дитину-інваліда⁶.

Таким чином, особи, що належать до цієї категорії, не можуть розглядатися як кандидати на звільнення на підставі п. 1 ст. 40 КЗпП України, крім випадків повної ліквідації юридичної особи.

4. Письмове попередження працівників, що підпадають під скорочення, про майбутнє звільнення.

Про майбутнє звільнення працівника персонально попереджають не пізніше ніж за два місяці⁷. Таке попередження може здійснюватися і раніше ніж за два місяці до дати звільнення.

Документ про попередження має бути підписаний керівником підприємства, але фактично ознайомити з ним працівника може співробітник відділу кадрів.

Один примірник такого попередження вручають працівникові, а другий (або його копію) з підписом працівника про отримання (і датою отримання) залишається в роботодавця.

Якщо працівник відмовляється отримувати письмове попередження про майбутнє звільнення або давати розписку про його отримання, роботодавець складає відповідний акт.

5. Повідомлення державної служби зайнятості.

Відповідно до абз. 3 п. 4 ч. 3 ст. 56 Закону України «Про зайнятість населення» повідомлення державної служби зайнятості здійснюється у випадках масового вивільнення⁸ працівників шляхом подачі звіту за формою 4-ПН, затвердженого наказом Мінсоцполітики від 31.05.2013 № 317.

6. Пропонування працівнику, якого планують звільнити, переведення на іншу роботу.

Звільнення за п. 1 ст. 40 КЗпП України допускається, якщо неможливо перевести працівника за його згодою на іншу роботу.

Тому одночасно з попередженням про звільнення роботодавець пропонує працівникові іншу роботу за її наявності. Якщо на момент попередження відсутня можливість запропонувати пере-

⁶ Ст. 184 КЗпП України.

⁷ Ст. 49-2 КЗпП України.

⁸ Відповідно до ч. 1 ст. 48 Закону України «Про зайнятість населення» масовим вивільненням з ініціативи роботодавця є одноразове або протягом:

1) одного місяця:

вивільнення 10 і більше працівників на підприємстві, в установі та організації з чисельністю від 20 до 100 працівників;

вивільнення 10 і більше відсотків працівників на підприємстві, в установі та організації з чисельністю від 101 до 300 працівників;

2) трьох місяців — вивільнення 20 і більше відсотків працівників на підприємстві, в установі та організації незалежно від чисельності працівників.

ведення, а згодом така можливість з'явиться, то пропозицію необхідно зробити обов'язково.

При цьому повинні пропонуватися всі наявні вакансії, крім тих, робота на яких не підходить за станом здоров'я, а також вищі посади.

У разі згоди працівника на переведення відразу можливо видати відповідний наказ.

7. Отримання згоди профспілки на звільнення працівника.

Якщо на підприємстві діє первинна профспілкова організація, а працівник, який підлягає звільненню, є її членом, то на підставі п. 1 ст. 40 КЗпП України його можна звільнити за попередньою згодою профспілкового комітету.

Рішення профспілки про відмову у звільненні має бути обґрунтованим⁹. Відмова профспілки вважається обґрунтованою, якщо вона базується на відповідних нормах трудового законодавства або ділових (професійних) якостях працівника.

Якщо рішення не обґрунтоване, то роботодавець має право звільнити працівника без згоди профспілки.

8. Звільнення працівника й остаточний розрахунок.

Звільнення проводиться на підставі наказу керівника підприємства.

Днем звільнення є останній день роботи працівника. Згідно зі ст. 47 КЗпП України роботодавець у день звільнення зобов'язаний видати працівникові належно оформлену трудову книжку і провести розрахунок із ним.

Роботодавець також зобов'язаний у день звільнення видати працівникові копію наказу про звільнення з роботи.

При звільненні працівника на підставах, зазначених у п. 1 ст. 40 КЗпП України, йому передбачена виплата вихідної допомоги в розмірі не менше ніж середньомісячний заробіток.

Також на вимогу працівника підприємство зобов'язане видати довідку про його роботу на даному підприємстві із зазначенням спеціальності, кваліфікації, посади, часу роботи і розміру заробітної плати.

2.2. Рекомендації щодо організації оплати праці персоналу комунального некомерційного підприємства

Під час реорганізації бюджетних ЗОЗ у комунальні некомерційні підприємства мають здійснюватися заходи щодо зміни механізму організації оплати праці. Причиною цього є різні підходи щодо регулювання оплати праці працівників бюджетних установ і організацій та працівників інших підприємств, установ, організацій.

До моменту втрати ЗОЗ статусу бюджетної установи умови оплати праці їх працівників перебувають у сфері державного регулювання і визначаються, зокрема: ст. 98 КЗпП, ст. 8, 13 Закону

⁹ Ч. 7 ст. 43 КЗпП України.

про оплату праці, постановою Кабінету Міністрів України від 30.08.2002 № 1298 «Про оплату праці працівників на основі Єдиної тарифної сітки розрядів і коефіцієнтів з оплати праці працівників установ, закладів та організацій окремих галузей бюджетної сфери», наказом Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства охорони здоров'я України від 05.10.2005 № 308/519 «Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення» (zareestrovanim у Міністерстві юстиції України 17.10.2005 за № 1209/11489).

Після перетворення ЗОЗ у комунальне некомерційне підприємство організація оплати праці працівників переходить у сферу договірного регулювання, що передбачено ст. 97 КЗпП, ст. 15, 16 Закону про оплату праці, Законом України «Про колективні договори і угоди», положеннями Генеральної угоди про регулювання основних принципів і норм реалізації соціально-економічної політики і трудових відносин в Україні на 2016-2017 рік від 23.08.2016, відповідними галузевими та регіональними угодами. За умови отримання реорганізованими ЗОЗ дотацій із бюджету, додатково регулювання оплати праці здійснюється на підставі постанови Кабінету Міністрів України від 31.08.1997 № 948 «Про умови і розміри оплати праці працівників підприємств і організацій, що дотуються з бюджету».

Тому для комунального некомерційного підприємства на перший план виходить необхідність ухвалення колективного договору, в якому мають бути визначені форми і системи оплати праці, норми праці, розцінки, тарифні сітки, схеми посадових окладів, умови запровадження та розміри надбавок, доплат, премій, винагород та інших заохочувальних, компенсаційних і гарантійних виплат. Ці умови встановлюються підприємствами з дотриманням норм і гарантій, передбачених законодавством, генеральною, галузевими (міжгалузевими) і територіальними угодами.

У разі, коли колективний договір на підприємстві не укладено, роботодавець зобов'язаний погодити ці питання з виборним органом первинної профспілкової організації (профспілковим представником), що представляє інтереси більшості працівників, а в разі його відсутності — з іншим уповноваженим на представництво органом.

Сучасна організація оплати праці працівників ЗОЗ може ґрунтуватися як на тарифній системі оплати праці, так і на інших, модифікованих на її основі системах оплати праці, які б враховували мінливі умови фінансування та наявність конкуренції на ринку медичних послуг.

Основою реалізації стимулюючої функції заробітної плати в реформованих ЗОЗ має бути особиста зацікавленість лікаря в результатах своєї

праці. Так, наприклад, кількість пацієнтів, які обрали лікаря загальної практики — сімейного лікаря, варто враховувати у визначенні розміру його посадового окладу або додаткових виплат у вигляді доплат чи надбавок до посадового окладу.

Основну частку оплати праці варто пов'язувати з наявними результатами індивідуальної праці, виходячи з особистих якостей і результатів праці кожного працівника, а додаткову — залежно від кінцевих результатів роботи підприємства.

При цьому необхідно суворо дотримуватися державних гарантій у сфері оплати праці, зокрема, стосовно забезпечення виплати мінімальної заробітної плати в разі повного виконання працівником місячної (годинної) норми праці. Окрім того, з метою забезпечення справедливого підходу до оплати праці в реформованому ЗОЗ його власник (тобто відповідна місцева рада) має забезпечити рівень оплати праці персоналу на рівні не нижче за встановлений для бюджетних ЗОЗ постановою Кабінету Міністрів України від 30.08.2002 № 1298 «Про оплату праці працівників на основі Єдиної тарифної сітки розрядів і коефіцієнтів з оплати праці працівників установ, закладів та організацій окремих галузей бюджетної сфери», а також наказом Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства охорони здоров'я України від 05.10.2005 № 308/519 «Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення» (zareєстрованим у Міністерстві юстиції України 17.10.2005 за № 1209/11489). Відповідні фінансові ресурси мають бути передбачені в місцевому бюджеті незалежно від обраного способу фінансування ЗОЗ.

Особисті здібності, кваліфікація, досвід, результати роботи є головним чинником, що впливає на кінцеві результати роботи ЗОЗ і розмір заробітної плати. Організація оплати праці за цих умов має передбачати:

- широке використання індивідуальних трудових договорів, за якими працівнику гарантується певний розмір заробітної плати лише за умов виконання ним обов'язків, передбачених договором;
- систему обґрунтованої та справедливої, за умовами та результатами праці, персоналізації тарифних ставок і посадових окладів працівників з орієнтацією не тільки на рівень кваліфікації та стаж роботи, а й на ефективність їх праці;
- залежність посадових окладів лікарів від продуктивності їх праці, а керівників та провідних (головних) фахівців — від ефективності господарської, комерційної діяльності ЗОЗ;
- періодичний перегляд ставок і окладів, визначених працівникам на підставі оціночних показників різних характеристик виконаної роботи, з метою стимулювання їх праці.

Під час розробки й укладення колективних договорів або положень про оплату праці необхідно передбачати, щоб система оплати праці ЗОЗ була чітко сформульована й обов'язково визначала:

- мету та основні завдання діяльності ЗОЗ, які повинні вирішувати його працівники;
- структуру основної заробітної плати за елементами, з яких вона складається;
- показники, за якими певним групам та категоріям працівників нараховується заробітна плата;
- умови, за яких основна заробітна плата працівників може бути підвищена або знижена до рівня, передбаченого законом, із визначенням показників та умов діяльності, за якими це підвищення або зниження може бути застосовано, та розмірів такого підвищення або зниження;
- показники та умови нарахування додаткової оплати праці: премій, доплат, надбавок або інших заохочувальних та компенсаційних виплат.

3. Механізм бюджетного забезпечення закладу охорони здоров'я, перетвореного в підприємство

В умовах чинного бюджетного законодавства можуть бути застосовані кілька варіантів організації фінансування ЗОЗ, перетворених у комунальні некомерційні підприємства шляхом реорганізації ЗОЗ-бюджетних установ:

1. Шляхом укладення договорів про медичне обслуговування населення, укладених відповідним розпорядником бюджетних коштів у порядку, передбаченому Законом про публічні закупівлі¹⁰.
2. Шляхом фінансування з відповідного бюджету з використанням програмно-цільового методу (за бюджетною програмою), що передбачено Бюджетним кодексом України.
3. Шляхом надання фінансової підтримки з місцевого бюджету.

3.1. Здійснення фінансування за договором про медичне обслуговування населення

Здійснення фінансування за договором про медичне обслуговування населення передбачає здійснення таких кроків:

1. Визначення місцевою (обласною чи районною) радою або радою, що представляє об'єднану територіальну громаду (далі — ОТГ), органу, відповідального за забезпечення інтересів територіальної громади в медичній допомозі¹¹. При цьому необхідно враховувати вимоги ст. 89, 90

¹⁰ Після набрання чинності та введення в дію Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я» на закупівлю послуг за договорами про медичне обслуговування населення не будуть поширюватись норми Закону України «Про публічні закупівлі».

¹¹ Указаним органом може бути відповідний структурний підрозділ місцевої державної адміністрації (департамент (управління, відділ) охорони здоров'я або орган виконавчого комітету місцевої ради).

- БК України щодо розмежування видатків, які фінансуються з відповідного місцевого бюджету.
2. Під час ухвалення рішення про затвердження місцевого бюджету відповідна рада визначає розмір фінансування видатків на охорону здоров'я на відповідній території з урахуванням положень ст. 89, 90 БК України та ст. 18 Основ.
 3. Місцева рада своїм рішенням наділяє орган, відповідальний за забезпечення потреби територіальної громади в медичній допомозі, повноваженнями виступати замовником закупівлі медичних послуг (далі — Замовник). При цьому Замовнику надаються права головного розпорядника бюджетних коштів місцевого бюджету або розпорядника бюджетних коштів нижчого рівня¹².
 4. Замовник затверджує річний план закупівель, у якому визначаються процедури закупівлі. Найбільш імовірними серед них є відкриті торги (за наявності декількох ЗОЗ, що конкурують між собою на відповідній території) або переговорна процедура за відсутності конкуренції ЗОЗ.
 5. Замовник має провести в порядку і в строки, визначені Законом про публічні закупівлі, процедуру закупівлі медичних послуг з метою укладення договору. При цьому необхідно визначити порядок ціноутворення на медичні послуги та порядок підтвердження факту їх надання.
 6. Після укладення договору із ЗОЗ Замовник реєструє відповідні бюджетні зобов'язання в органах Державної казначейської служби¹³.
 7. Протягом строку дії договору Замовник і ЗОЗ щомісяця складатимуть акти про надані послуги відповідно до умов договору.
 8. На підставі актів Замовник здійснює оплату наданих послуг¹⁴ через органи Державної казначейської служби.
 9. Наприкінці року Замовник у порядку, передбаченому Законом № 922-VIII, готує й оприлюднює звіт про виконання договору про медичне обслуговування населення.

Оскільки бюджетний період для всіх бюджетів триває один календарний рік, який починається 1 січня кожного року і закінчується 31 грудня того ж року¹⁵, то щороку процедуру закупівлі необхідно проводити наново.

3.2. Здійснення фінансування з місцевого бюджету в рамках програмно-цільового методу (за бюджетною програмою)

Здійснення фінансування з місцевого бюджету в рамках програмно-цільового методу (за бюджетною програмою) вимагатиме вчинення таких дій:

¹² Ст. 22 ч. 4 БК України передбачає, що головні розпорядники коштів місцевих бюджетів визначаються рішенням про місцевий бюджет відповідно до пунктів 2 і 3 частини другої цієї статті.

¹³ Відповідно до ст. 48, 78 БК України.

¹⁴ У порядку, передбаченому ст. 49 БК України.

¹⁵ Ч. 1 ст. 3 БК України.

1. Під час прийняття місцевого бюджету відповідна рада має передбачити можливість фінансування охорони здоров'я (або окремих напрямків надання медичної допомоги) через окрему бюджетну програму¹⁶. За такою програмою можуть фінансуватися заходи із закупівлі медичного обладнання, лікарських засобів та інших витрат, що забезпечують здійснення лікувально-профілактичної (медичної) діяльності ЗОЗ.
2. Головний розпорядник бюджетних коштів¹⁷ розробляє та протягом 45 днів з дня набрання чинності рішенням про місцевий бюджет затверджує спільно з місцевим фінансовим органом паспорт бюджетної програми.
3. Головний розпорядник визначає відповідального виконавця бюджетної програми¹⁸, яким стає ЗОЗ зі статусом комунального підприємства як одержувач бюджетних коштів.
4. Головний розпорядник за погодженням із комунальним підприємством затверджує план використання бюджетних коштів на підставі кошторису розпорядника бюджетних коштів. Тобто орган охорони здоров'я у своєму кошторисі передбачає суму витрат на закупівлю медичних послуг, яку виділила за бюджетною програмою місцева рада. Ці кошти за планом використання бюджетних коштів передаються комунальному підприємству на безповоротній основі. Витрачати зазначені кошти ЗОЗ має право лише за цільовим призначенням, спрямовуючи свої зусилля на досягнення результативних показників відповідної бюджетної програми, визначених у її паспорті.
5. На підставі паспорта бюджетної програми та плану використання бюджетних коштів головний розпорядник реєструє в органах Державної казначейської служби бюджетні зобов'язання зі сплати на користь комунального підприємства коштів за надані населенню послуги з надання медичної допомоги.
6. Щомісячно згідно з даними паспорта бюджетної програми комунальне підприємство надає пакет документів на перерахування бюджетних коштів відповідно до програми й отримує ці кошти.

Фінансування комунального підприємства за бюджетною програмою передбачає можливість прогнозування на два наступні бюджетні періоди відповідно до ст. 21 БК України. Тому щороку ухвалювати відповідну бюджетну програму не потрібно.

Обсяги фінансування за нею та правила фінансування можуть корегуватися щороку з ухваленням нового бюджету.

¹⁶ Ч. 2 ст. 10, ст. 21 БК України.

¹⁷ Указаним органом може бути відповідний структурний підрозділ місцевої державної адміністрації (департамент (управління) охорони здоров'я або орган виконавчого комітету місцевої ради).

¹⁸ Ч. 4 ст. 22 БК України.

3.3. Здійснення фінансування з місцевого бюджету шляхом надання фінансової підтримки

Здійснення фінансування з місцевого бюджету шляхом надання фінансової підтримки вимагатиме вчинення таких дій:

1. Під час прийняття місцевого бюджету відповідна рада має передбачити бюджетні кошти на фінансову підтримку комунального підприємства — ЗОЗ. Ці кошти можуть надаватися для різних цілей:
 - 1.1. Для виконання заходів програми соціально-економічного розвитку відповідної території (територіальної громади).
 - 1.2. Покриття збитків, пов'язаних із господарською діяльністю комунального ЗОЗ через недостатнє фінансування (дотація на покриття збитків).
 - 1.3. Здійснення капітальних видатків, наприклад оновлення чи закупівлю основних засобів, здійснення капітального ремонту тощо.
2. Затвердження місцевою радою порядку використання відповідних коштів із визначенням головного розпорядника (відповідний структурний підрозділ місцевої державної адміністрації або виконавчий комітет місцевої ради), а також одержувача цих коштів (комунальне підприємство — ЗОЗ).
3. Затвердження в кошторисі головного розпорядника бюджетних коштів розподілу бюджетних асигнувань, що містять суми, виділені на підтримку комунального підприємства.
4. Головний розпорядник за погодженням із комунальним підприємством затверджує план використання бюджетних коштів на підставі кошторису розпорядника бюджетних коштів. Тобто орган охорони здоров'я у своєму кошторисі передбачає суму витрат на підтримку комунального підприємства, яку виділила за бюджетною програмою місцева рада. Ці кошти за планом використання бюджетних коштів передаються комунальному підприємству на безповоротній основі.
5. Відкриття рахунків, реєстрація, облік зобов'язань та проведення операцій, пов'язаних із використанням бюджетних коштів, здійснюється відповідно до Порядку казначейського обслуговування місцевих бюджетів, затвердженого Міністерством фінансів України (наказ від 23.08.2012 № 938).

Фінансування комунального підприємства здійснюється за скороченою класифікацією видатків бюджету.

При цьому цільове використання коштів, визначене планом використання бюджетних коштів, не може бути порушене. За наявності потреби кошти можуть бути перерозподілені за поданням головного розпорядника на підставі рішення місцевої ради.

Як правило, вказані кошти можуть використовуватися на фінансування витрат з оплати праці, нарахувань на оплату праці, оплату комунальних та інших послуг тощо.

Слід додати, що фінансування реорганізованого ЗОЗ за бюджетні кошти може також відбуватися за механізмом, який поєднає фінансування за бюджетною програмою, фінансову підтримку та/або укладення договору про медичне обслуговування населення.

4. Додаткові джерела фінансування закладу охорони здоров'я, що має статус підприємства

Додатковими джерелами фінансування ЗОЗ можуть бути незаборонені діючим законодавством будь-які надходження від фізичних та юридичних осіб.

До таких надходжень належать:

- оплата від страхових компаній за надані медичні послуги;
- оплата від роботодавців за медичні послуги, надані працівникам;
- грошові надходження від благодійних організацій;
- грошові надходження від надання платних послуг відповідно до чинного законодавства України тощо.

Також реорганізовані ЗОЗ можуть отримувати оплату від пацієнтів за надані сервісні послуги пацієнтам (палати покращеного сервісу тощо) та іншим закладам охорони здоров'я і лікарям, що діють як фізичні особи — підприємці (ведення бухгалтерського обліку, закупівля ліків та витратних матеріалів, проведення тренінгів тощо)¹⁹.

5. Особливості оподаткування закладів охорони здоров'я, які мають статус комунальних некомерційних підприємств

1. Перетворення ЗОЗ із бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства не матиме будь-яких податкових наслідків або додаткових зобов'язань чи то з ПДВ²⁰, чи з податку на прибуток²¹.
2. Після проведення реорганізації й утворення комунального некомерційного підприємства податковий статус такого суб'єкта матиме такі особливості:

5.1. ПДВ

Комунальне некомерційне підприємство за власним бажанням може бути зареєстровано

¹⁹ Надання сервісних послуг іншим закладам охорони здоров'я та лікарям, що діють як фізичні особи — підприємці, має бути передбачено в статуті. В іншому випадку ЗОЗ може втратити статус неприбуткового підприємства.

²⁰ Підпункт 196.1.7 ПК України.

²¹ Виходячи з принципу визначення об'єкту оподаткування на підставі даних бухгалтерського обліку, слід враховувати, що безпосередньо процедура реорганізації не створює податкових наслідків для платника податків.

платником податку на додану вартість²² та, відповідно, мати взаємовідносини з іншими платниками цього податку.

Комунальне некомерційне підприємство як заклад охорони здоров'я може мати на меті здійснення діяльності як лікарня, аптека, санаторно-курортний заклад тощо.

Чинне податкове законодавство передбачає звільнення від оподаткування ПДВ операцій щодо постачання товарів (робіт, послуг) закладами охорони здоров'я²³.

5.2. Податок на прибуток

Комунальне некомерційне підприємство створюється для здійснення діяльності, спрямованої на досягнення економічних, соціальних та інших результатів без мети одержання прибутку. Тобто, таке підприємство може бути неприбутковим у розумінні податкового законодавства.

У цілях оподаткування до числа неприбуткових²⁴ належать, зокрема, підприємства, які одночасно відповідають таким критеріям²⁵:

- утворені та зареєстровані в порядку, визначеному законом, що регулює діяльність відповідної неприбуткової організації;
- установчі документи повинні містити заборону розподілу отриманих доходів (прибутків) або їх частини серед засновників (учасників), членів такої організації, працівників (окрім оплати їхньої праці, нарахування єдиного соціального внеску), членів органів управління та інших пов'язаних із ними осіб;
- установчі документи повинні передбачати передачу активів одній або кільком неприбутковим організаціям відповідного виду або зарахування до доходу бюджету в разі припинення юридичної особи (в результаті її ліквідації, злиття, поділу, приєднання або перетворення);
- таке підприємство повинно бути внесене до Реєстру неприбуткових установ та організацій.

Отримання комунальним некомерційним підприємством статусу неприбуткової організації звільняє такого суб'єкта від сплати податку на прибуток²⁶.

Водночас для платників, які мають статус неприбуткових підприємств, існує обов'язок щодо подання звіту про використання доходів (прибутків) неприбуткової організації за формою, затвердженою Державною фіскальною службою України²⁷ (далі — ДФСУ). Строк звітування — до 1 червня наступного року, тож звіт за 2016 рік слід буде подати до 1 червня 2017 року.

Слід зазначити, що підприємство зі статусом неприбуткової організації може отримувати й інші доходи від здійснення статутної діяльності, крім дотацій або субсидій, отриманих із державного або місцевих бюджетів.

Але вказані доходи не будуть об'єктом оподаткування податком на прибуток за умови, що такі доходи використовуються підприємством виключно для фінансування видатків на утримання такої неприбуткової організації, реалізації мети (цілей, завдань) та напрямків діяльності, визначених її установчими документами²⁸.

Такі видатки повинні плануватися та визначатися неприбутковою організацією в кошторисі доходів та витрат і відповідати цілям, завданням та напрямкам діяльності, які визначені її установчими документами.

Спеціальні нормативно-правові документи, що регламентують порядок і процедуру складання кошторису неприбутковими організаціями, на сьогодні відсутні. Тому неприбуткова організація, виходячи з особливостей виду діяльності, яким вона займається, складає кошторис доходів і витрат, зважаючи на специфіку їх надходження і витрачання.

Неприбуткова організація здійснює витрати згідно із зазначеним кошторисом. До витратної частини кошторису можуть бути віднесені такі статті:

- заробітна плата працівників (за штатним розписом, трудовими договорами, нарахуванням на заробітну плату);
- витрати на утримання неприбуткової організації (опалення, освітлення, водопостачання, водовідведення, телекомунікаційні послуги, оренда приміщень, транспортних засобів, обладнання та інше утримання виробничих приміщень);
- затрати на проведення ремонту, службові відрядження, оплата послуг зв'язку, оплата послуг за цивільно-правовими договорами, канцелярські товари, господарські товари, банківські послуги (розрахунково-касове обслуговування) тощо.

У разі нецільового використання коштів неприбутковою організацією, податкове законодавство зобов'язує таку установу подати звіт про використання доходів (прибутків) неприбуткової організації та зазначити суму самостійно нарахованого податкового зобов'язання з податку на прибуток. Податкове зобов'язання розраховується, виходячи з суми операції нецільового використання коштів²⁹.

Така організація підлягає виключенню контролюючим органом із Реєстру та з наступного податкового (звітного) року буде вважатися платником податку на прибуток на загальних підставах.

²⁸ Підпункт 133.4.2 ПК України.

²⁹ Підпункт 133.4.3 ПК України.

²² Пункт 180.1, 182.1 ПК України.

²³ Підпункти 197.1.3, 197.1.5, 197.1.6 ПК України.

²⁴ Підпункт 14.1.121 ПК України.

²⁵ Підпункт 133.4.1 ПК України.

²⁶ Пункт 133.4 ПК України.

²⁷ Пункт 46.2 ПК України.

5.3. Податок на нерухоме майно, відмінне від земельної ділянки

У ході перетворення ЗОЗ у комунальне некомерційне підприємство власник (територіальна громада) передає такому суб'єкту об'єкти житлової та нежитлової нерухомості, які закріплюються за таким підприємством на праві оперативного управління, тобто без набуття права власності на таке майно.

Відповідно до норм чинного податкового законодавства комунальне некомерційне підприємство не входить до кола платників податку на нерухоме майно³⁰, оскільки таке майно отримане від органу місцевого самоврядування на праві оперативного управління.

5.4. Земельний податок

Комунальне некомерційне підприємство може набути права користування земельною ділянкою із земель державної або комунальної власності за відповідним рішенням органів виконавчої влади або органів місцевого самоврядування³¹.

Відповідно, об'єктом оподаткування земельного податку є земельні ділянки, які перебувають у користуванні юридичної особи³².

Від сплати земельного податку звільняються, зокрема, заклади охорони здоров'я, які повністю утримуються за рахунок коштів державного або місцевих бюджетів³³.

Тобто, комунальне некомерційне підприємство звільняється від сплати земельного податку лише в разі, коли воно утримується виключно за рахунок коштів державного або місцевих бюджетів, в іншому випадку оподаткування здійснюється на загальних підставах.

При цьому органи місцевого самоврядування наділені правом встановлювати ставки плати за землю та пільги щодо земельного податку, що сплачується на відповідній території³⁴. Тому органи місцевого самоврядування можуть надати пільги щодо сплати земельного податку ЗОЗ у формі комунального некомерційного підприємства.

За результатами прийняття такого рішення органи місцевого самоврядування подають відповідному контролюючому органу за місцезнаходженням земельної ділянки рішення щодо наданих пільг зі сплати земельного податку відповідним юридичним особам.

5.5. Податок на доходи фізичних осіб

Якщо комунальне некомерційне підприємство буде використовувати працю найманих працівників, таке підприємство буде вважатися податковим агентом, який відповідальний за утримання

та перерахування податку до бюджету³⁵ за ставкою 18% від бази оподаткування (з 01.01.2016).

5.6. Єдиний соціальний внесок

Якщо комунальне некомерційне підприємство буде використовувати працю фізичних осіб на умовах трудового договору (контракту) або на інших умовах, передбачених законодавством, чи за цивільно-правовими договорами, таке підприємство буде вважатися платником єдиного соціального внеску³⁶.

Розмір єдиного соціального внеску становить 22% до бази нарахування єдиного внеску³⁷ (з 01.01.2016).

Окрім того, комунальне некомерційне підприємство — роботодавець (страхувальник) повинен подавати звіт до контролюючих органів щодо сум нарахованого єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування незалежно від того, чи нараховувався дохід найманим працівникам (застрахованим особам)*.

³⁰ Пункт п. 266.1.1 ПК України.

³¹ Стаття 116 Земельного кодексу України.

³² Підпункт 270.1.1 ПК України.

³³ Підпункт 282.1.4 ПК України.

³⁴ Пункт 28 частини 1 статті 26 Закону України «Про місцеве самоврядування в Україні», стаття 284 ПК України.

³⁵ Підпункт 162.1.3, 168.1 ПК України.

³⁶ Стаття 4 Закону України від 08.07.2010 № 2464-VI «Про збір та облік єдиного соціального внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

³⁷ Підпункт 5 ч. 2 Прикінцевих положень Закону України від 22.12.2015 № 3688.

* Закінчення — в наступних номерах «ПЛ».

ЩОДО СТВОРЕННЯ МЕРЕЖІ ДЕРЖАВНИХ І КОМУНАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ІЗ ДОСТАТНІМ РІВНЕМ САМОСТІЙНОСТІ

ЗАКОН УКРАЇНИ

Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства
з питань діяльності закладів охорони здоров'я

Верховна Рада України постановляє:

І. Внести зміни до таких законодавчих актів України:

1. Частину першу статті 76 Господарського кодексу України (Відомості Верховної Ради України, 2003 р., №№ 18-22, ст. 144) доповнити абзацом сьомим такого змісту:

«здійснюється медичне обслуговування населення».

2. В Основах законодавства України про охорону здоров'я (Відомості Верховної Ради України, 1993 р., № 4, ст. 19 із наступними змінами):

1) у частині першій статті 3:

абзаци третій, п'ятий і восьмий викласти в такій редакції:

«заклад охорони здоров'я — юридична особа будь-якої форми власності та організаційно-правової форми або її відокремлений підрозділ, що забезпечує медичне обслуговування населення на основі відповідної ліцензії та професійної діяльності медичних (фармацевтичних) працівників»;

«медичне обслуговування — діяльність закладів охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію в установленому законом порядку, у сфері охорони здоров'я, що не обов'язково обмежується медичною допомогою, але безпосередньо пов'язана з її наданням»;

«охорона здоров'я — система заходів, що здійснюються органами державної влади та органами місцевого самоврядування, їх посадовими особами, закладами охорони здоров'я, фізичними особами — підприємцями, які зареєстровані в установленому законом порядку та одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, медичними та фармацевтичними працівниками, громадськими об'єднаннями і громадянами з метою збереження та відновлення фізіологічних і психологічних функцій, оптимальної працездатності та соціальної активності людини при максимальній біологічно можливій індивідуальній тривалості її життя»;

після абзацу дев'ятого доповнити новим абзацом такого змісту:

«послуга з медичного обслуговування населення (медична послуга) — послуга, що надається пацієнту закладом охорони здоров'я або фізичною особою — підприємцем, яка зареє-

стрована та одержала в установленому законом порядку ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, та оплачується її замовником. Замовником послуги з медичного обслуговування населення можуть бути держава, відповідні органи місцевого самоврядування, юридичні та фізичні особи, у тому числі пацієнт».

У зв'язку з цим абзаци десятий та одинадцятий вважати відповідно абзацами одинадцятим та дванадцятим;

2) у статті 16:

частину дев'яту викласти в такій редакції:

«Керівники державних та комунальних закладів охорони здоров'я призначаються на посаду уповноваженим виконавчим органом управління власника закладу охорони здоров'я на конкурсній основі шляхом укладання з ними контракту на строк від трьох до п'яти років. Порядок проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я та порядок укладання контракту з керівником державного, комунального закладу охорони здоров'я, а також типова форма такого контракту затверджуються Кабінетом Міністрів України»;

доповнити частинами одинадцятою — п'ятнадцятою такого змісту:

«Залежно від форми власності заклади охорони здоров'я утворюються та функціонують як державні, комунальні, приватні чи засновані на змішаній формі власності. Державні та комунальні заклади охорони здоров'я не підлягають приватизації.

За організаційно-правовою формою заклади охорони здоров'я державної власності можуть утворюватися та функціонувати як казенні підприємства або державні установи.

За організаційно-правовою формою заклади охорони здоров'я комунальної власності можуть утворюватися та функціонувати як комунальні некомерційні підприємства або комунальні установи.

Заклади охорони здоров'я приватної власності не обмежені у виборі організаційно-правової форми.

Заклади охорони здоров'я, утворені в результаті реорганізації державних та комунальних закладів охорони здоров'я — державних та комунальних установ, можуть мати відокремлене

майно (в тому числі кошти), закріплене за ними на праві оперативного управління, самостійний баланс, самостійно затверджувати штатний розпис, мати рахунки в установах банків, печатки»;

3) статті 18 і 24 викласти в такій редакції:

«Стаття 18. Фінансове забезпечення охорони здоров'я

Фінансове забезпечення охорони здоров'я може здійснюватися за рахунок коштів Державного бюджету України та місцевих бюджетів, коштів юридичних та фізичних осіб, а також з інших джерел, не заборонених законом.

Рівень фінансового забезпечення охорони здоров'я розраховується на підставі науково обґрунтованих нормативів.

Кошти Державного бюджету України та місцевих бюджетів, призначені на охорону здоров'я, використовуються, зокрема, для забезпечення медичної допомоги населенню, фінансування державних цільових і місцевих програм охорони здоров'я та фундаментальних наукових досліджень у цій сфері.

Фінансове забезпечення державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ здійснюється відповідно до бюджетного законодавства.

Медична допомога надається безоплатно за рахунок бюджетних коштів у закладах охорони здоров'я та фізичними особами — підприємцями, які зареєстровані та одержали в установленому законом порядку ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, з якими головними розпорядниками бюджетних коштів укладені договори про медичне обслуговування населення.

Договори про медичне обслуговування укладаються у межах бюджетних коштів, передбачених на охорону здоров'я на відповідний бюджетний період, на підставі вартості та обсягу послуг з медичного обслуговування, замовником яких є держава або органи місцевого самоврядування. Вартість послуги з медичного обслуговування розраховується з урахуванням структури витрат, необхідних для надання такої послуги відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Методика розрахунку вартості послуги з медичного обслуговування, перелік платних послуг з медичного обслуговування затверджуються Кабінетом Міністрів України.

Вимоги до надавача послуг з медичного обслуговування населення, з яким головними розпорядниками бюджетних коштів укладаються договори про медичне обслуговування населення, порядок укладання таких договорів та типова форма договору затверджуються Кабінетом Міністрів України.

Заклади охорони здоров'я можуть використовувати для підвищення рівня якості медично-

го обслуговування населення кошти, отримані від юридичних та фізичних осіб, якщо інше не встановлено законом. Заклади охорони здоров'я встановлюють плату за послуги з медичного обслуговування, що надаються поза договорами про медичне обслуговування населення, укладеними з головними розпорядниками бюджетних коштів, у порядку, встановленому законом»;

«Стаття 24. Участь громадськості в охороні здоров'я

Державні органи, заклади охорони здоров'я зобов'язані сприяти реалізації права громадян на участь в управлінні охороною здоров'я.

При державних та комунальних закладах охорони здоров'я, що надають медичну допомогу вторинного і третинного рівнів, з якими головними розпорядниками бюджетних коштів укладені договори про медичне обслуговування населення, за рішенням власника закладу охорони здоров'я (уповноваженого ним органу) утворюються спостережні ради з обов'язковим залученням представників громадськості (за їхньою згодою). Спостережні ради також можуть утворюватися за рішенням власника при інших закладах охорони здоров'я.

Спостережні ради розглядають питання, зокрема, щодо дотримання прав та забезпечення безпеки пацієнтів, додержання вимог законодавства при здійсненні медичного обслуговування населення закладом охорони здоров'я, фінансово-господарської діяльності закладу охорони здоров'я.

До складу спостережної ради закладу охорони здоров'я, крім представників власника закладу охорони здоров'я (уповноваженого ним органу) та відповідних органів виконавчої влади та/або органів місцевого самоврядування, входять (за їхньою згодою) депутати місцевих рад, представники громадськості та громадських об'єднань, діяльність яких спрямована на захист прав у сфері охорони здоров'я, організацій, що здійснюють професійне самоврядування у сфері охорони здоров'я.

Порядок утворення, права, обов'язки спостережної ради закладу охорони здоров'я і типові положення про неї затверджуються Кабінетом Міністрів України.

При закладах охорони здоров'я з метою сприяння їх діяльності можуть також утворюватися опікунські ради, до складу яких (за їхньою згодою) можуть включатися благодійники, представники громадськості та громадських об'єднань, благодійних, релігійних організацій, органів місцевого самоврядування, засобів масової інформації, волонтери та інші. Рішення про створення опікунської ради при закладі охорони здоров'я та положення про неї затвер-

джуються наказом керівника закладу охорони здоров'я або уповноваженого органу.

У визначенні змісту та шляхів виконання державних цільових та місцевих програм у сфері охорони здоров'я, здійсненні відповідних заходів, вирішенні кадрових, наукових та інших питань державної політики можуть брати участь організації, що здійснюють професійне самоврядування у сфері охорони здоров'я, та інші громадські об'єднання, діяльність яких спрямована на захист прав у сфері охорони здоров'я, іноземні неурядові організації»;

4) частину першу статті 75 після слова «інтернатуру» доповнити словами «лікарську резидентуру».

3. Частину третю статті 2 Закону України «Про публічні закупівлі» (Відомості Верховної Ради України, 2016 р., № 9, ст. 89, № 48, ст. 808) доповнити абзацом вісімнадцятим такого змісту:

«послуги за договорами про медичне обслуговування населення, що надаються відповідно до закону».

II. Прикінцеві положення

1. Цей Закон набирає чинності з дня, наступного за днем його опублікування, та вводиться в дію через шість місяців з дня набрання чинності цим Законом, крім підпункту 3 (щодо нової редакції статті 18 Основ законодавства України про охорону здоров'я) пункту 2 розділу I цього Закону, який набирає чинності з 1 січня 2018 року.

2. Державні та комунальні заклади охорони здоров'я — бюджетні установи можуть реорганізовуватися в казенні підприємства або комунальні некомерційні підприємства. Зміна основного виду діяльності державного та комунального закладу охорони здоров'я з медичного обслуговування населення (медична практика) у зв'язку із зміною його організаційно-правової форми забороняється.

Не підлягають реорганізації в казенні підприємства та/або комунальні некомерційні підприємства заклади охорони здоров'я Міністерства оборони України, Міністерства внутрішніх справ України, Служби безпеки України, Державної прикордонної служби України, Державної пенітенціарної служби України, а також інші заклади охорони здоров'я відповідно до переліку, затвердженого Кабінетом Міністрів України.

3. Встановити, що до 31 грудня 2018 року:

1) кредитори державних та комунальних закладів охорони здоров'я, що реорганізуються відповідно до пункту 2 цього розділу, не вправі вимагати від них виконання незабезпечених зобов'язань, припинення або дострокового виконання зобов'язання або забезпечення виконання зобов'язання. Згода кредитора на заміну боржника у зобов'язанні у такому разі не вимагається;

2) обов'язкова оцінка майна, передбачена Законом України «Про оцінку майна, майнових прав та професійну оціночну діяльність в Україні», для закладів охорони здоров'я, що реорганізуються відповідно до пункту 2 цього розділу, не застосовується;

3) звільнення працівників закладів, що реорганізуються відповідно до пункту 2 цього розділу, допускається лише у разі, якщо неможливо перевести працівника за його згодою на іншу роботу;

4) казенні підприємства та комунальні некомерційні підприємства, що утворюються у результаті реорганізації державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ відповідно до пункту 2 цього розділу, є правонаступниками всіх прав та обов'язків відповідних бюджетних установ. Органи, що здійснюють управління майном відповідних державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ, передають відповідним казенним підприємствам та комунальним некомерційним підприємствам, що утворюються у результаті реорганізації таких установ відповідно до пункту 2 цього розділу, майно, що входить до цілісного майнового комплексу державного чи комунального закладу охорони здоров'я — бюджетної установи, яким користувалися на законних підставах ці заклади. Майно, що передається від державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ відповідно до казенних підприємств та комунальних некомерційних підприємств, утворених у результаті реорганізації, закріплюється за ними на праві оперативного управління;

5) передача нерухомого майна від державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ до казенних підприємств та комунальних некомерційних підприємств, що утворюються у результаті реорганізації таких закладів відповідно до пункту 2 цього розділу, здійснюється на підставі даних бухгалтерського обліку відповідних бюджетних установ щодо такого майна та результатів обов'язкової його інвентаризації;

6) кошти, не використані державним чи комунальним закладом охорони здоров'я (крім державних та комунальних установ) протягом бюджетного періоду, не вилучаються та можуть бути використані у подальшому виключно з метою фінансування діяльності державного чи комунального закладу охорони здоров'я, у тому числі для оновлення матеріально-технічної бази, з урахуванням вимог законодавства та установчих документів. Невикористання державним чи комунальним закладом охорони здоров'я (крім державних та комунальних установ) бюджетних

коштів та/або коштів, отриманих за договорами про медичне обслуговування населення, не може бути підставою для зменшення обсягу бюджетних коштів, що будуть перераховані такому закладу охорони здоров'я у наступному бюджетному періоді, за умови належного виконання договорів про медичне обслуговування населення.

4. Кабінету Міністрів України протягом шести місяців з дня набрання чинності цим Законом:

- прийняти нормативно-правові акти, необхідні для реалізації положень цього Закону, та забезпечити набрання ними чинності одночасно з введенням у дію відповідних положень цього Закону;
- привести свої нормативно-правові акти у відповідність із цим Законом;
- забезпечити перегляд і скасування міністерствами та іншими центральними органами виконавчої влади їх нормативно-правових актів, що суперечать цьому Закону.

Президент України
П. ПОРОШЕНКО
м. Київ
6 квітня 2017 року
№ 2002-VIII

Короткий коментар:

2 травня 2017 року Президент Петро Порошенко підписав Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я».

Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я» (№ 2002-VIII), ухвалений

Верховною Радою 6 квітня цього року, передбачає впровадження заходів із реформування системи охорони здоров'я України задля створення мережі державних та комунальних медичних закладів із достатнім рівнем самостійності для ефективного та своєчасного медичного забезпечення населення.

Згідно з текстом документа заклади охорони здоров'я отримали можливість здобуття фінансової та управлінської автономії для забезпечення фінансових, матеріально-технічних ресурсів системи охорони здоров'я. При цьому, відповідно до ст. 49 Конституції України, існуюча мережа державних та комунальних закладів охорони здоров'я не буде скорочена, ці установи залишаться в державній та комунальній власності та не підлягатимуть приватизації. Документом також встановлено спрощений порядок реорганізації закладів охорони здоров'я — державних та комунальних установ — у казенні підприємства та комунальні некомерційні підприємства; уточнено існуючу гарантію, що кошти, не використані закладом охорони здоров'я (крім державних та комунальних установ) у поточному році, не будуть вилучатись та можуть бути використані на фінансування діяльності закладу (зокрема, на оновлення матеріально-технічної бази); урегульовано окремі питання, пов'язані з договорами про медичне обслуговування населення, які будуть укладатись відповідно до спеціального порядку, затвердженого Кабінетом Міністрів України.

Цей Закон набирає чинності з дня, наступного за днем опублікування, та вводиться в дію через шість місяців з дня набрання чинності цим Законом.

УПРОВАДЖЕННЯ МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ: НОВА ЯКІСТЬ МЕДИЦИНИ³⁹

Міністерство охорони здоров'я спільно з Міністерством юстиції України та фахівцями в галузі охорони здоров'я надали роз'яснення щодо особливостей впровадження міжнародних клінічних протоколів в Україні, їх переваги та важливості використання в лікарській практиці.

Завдяки активній співпраці Міністерства охорони здоров'я й Міністерства юстиції України та юридичній підтримці Офісу ефективного регулювання впровадження міжнародних клінічних протоколів в Україні стало реальністю.

Підписання Наказу, який дозволяє закладам охорони здоров'я використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи, — це дійсно важливий крок на шляху реформування системи охорони здоров'я України.

Адже зміни в галузі неможливі без підвищення якості надання медичної допомоги, а невід'ємною частиною реформування національної системи охорони здоров'я має стати її перехід від медицини, заснованої на авторитеті, до медицини, заснованої на доказах. Саме тому використання ув лікарській практиці нових клінічних протоколів — один із найважливіших шляхів впровадження доказової медицини в Україні.

Міністерство юстиції провело державну реєстрацію наказу Міністерства охорони здоров'я, який дає можливість українським лікарям використовувати міжнародні протоколи лікування та найпередовіші методики надання медичних послуг.

«Спільно з Міністерством охорони здоров'я ми завершили процес імплементації дуже важливого для всіх наших громадян рішення. На виконання доручення Уряду, незважаючи на величезний спротив з боку певних псевдоекспертів, учора Мін'юстом було зареєстровано рішення МОЗ про запровадження в Україні нових клінічних протоколів», — зазначив Павло Петренко, очільник Мін'юсту.

Заступник Міністра охорони здоров'я **Олександр Лінчевський** наголосив, що впровадження доказових клінічних протоколів несе за собою переваги як для лікарів і пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я в цілому.

«Це дозвільний наказ. Він нарешті дає право лікарям використовувати ефективні методи діагностики та лікування. Цей наказ — це захист для лікаря, він позбавляє необхідності лікувати за застарілими стандартами. Відповідно, виграє пацієнт, який отримує дійсно якісну медичну допомогу. Система починає орієнтуватися на потреби пацієнта, а не адаптовуватися під можливості закладів охорони здоров'я».

Дослідження BRDO (Офісу ефективного регулювання) показали, що українське регуляторне поле засмічене — близько 35% актів застарілі, неактуальні та неефективні. Тому Офіс ефективного регулювання працює

над переглядом і скасуванням таких застарілих нормативно-правових актів. Офіс спільно з МОЗ України розробили проект наказу, який є досить новаторським з юридичної точки зору.

Як зазначив **Олексій Гончарук**, голова BRDO: *«Це один із рідкісних випадків, коли суб'єкти господарювання — заклади охорони здоров'я та лікарі — прихильні підприємці зможуть напяму використовувати іноземне регулювання — процедуру лікування. При цьому під час застосування іноземних процедур права пацієнтів будуть захищені».*

Можливість використання міжнародних стандартів у клінічній практиці була позитивно оцінена практикуючими лікарями, представниками профільних медичних асоціацій України. **Максим Соколов**, співзасновник Асоціації інтервенційних кардіологів України, слушно зазначив: *«Впровадження міжнародних клінічних протоколів — це важливий крок уперед, це європеїзація усієї української медицини. Але не потрібно забувати, що пацієнтів лікують не протоколи, а люди. Протоколи — це інструмент, і скільки б не було видано наказів, допоки лікарі, профільні асоціації не візьмуть цей інструмент і не почнуть впроваджувати його в життя — зміни не настануть. Це наша з вами відповідальність».*

Юрій Кучин, голова комітету з освіти та міжнародних зв'язків Асоціації анестезіологів України, порушив питання недосконалості українських локальних протоколів, які є обов'язковими до виконання в закладах охорони здоров'я.

«Часто локальні протоколи базувалися на матеріалах інформаційних джерел різної давнини та клінічному досвіді розробника. Однак затвердження такого «протоколу» печаткою міського або обласного управління охорони здоров'я надавали цьому документу більшу вагомість, ніж найновіший міжнародний протокол або клінічна настанова, що містять рекомендації рівня доказовості 1A (це означає доведену в багатьох дослідженнях беззаперечну перевагу рекомендованого способу). Тепер лікуючий лікар отримає у свої руки вагомий інструмент аргументації», — підсумував Юрій Кучин.

Основними зауваженнями щодо впровадження міжнародних клінічних протоколів є тези про відсутність умов, недостатність фінансування галузі, незнання лікарями англійської мови, відповідно — неможливість дотримуватись міжнародних стандартів в українських реаліях. **Алла Вінницька**, головний лікар Лікарні ізраїльської онкології LISOD, відповідаючи на це запитання, наголосила: *«Ми не маємо права позбавляти наших пацієнтів шансів на одужання лише через свою неосвіченість, низьку кваліфікацію чи незнання іноземної мови. Пацієнт має право бути вилікованим. І найчастіше це не потребує значних фінансових витрат, потрібен грамотний підхід до лікування. Нарешті, ми робимо крок до цивілізованої європейської медицини».*

³⁹ Публікація МОЗ 25.04.2017.

І.А. Свінціцький

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

БАГАТОГРАННИЙ ТАЛАНТ ПРОФЕСОРА ОЛЕКСАНДРА АНДРІЙОВИЧА КИСЕЛЯ

Резюме

У статті наведено основні віхи життя та діяльності видатного педіатра, заслуженого діяча науки, професора Олександра Андрійовича Киселя. Особливу увагу приділено його особистому внеску в становлення та розвиток наукового руху студентів-медиків у нашій країні. Розглянуто напрями наукових досліджень (вивчення особливостей патогенезу, клінічного перебігу, діагностики і лікування туберкульозу, гострої ревматичної гарячки, малярії, мікседеми тощо), засади педагогічної, лікувально-консультативної та громадської діяльності легендарного вихованця медичного факультету Імператорського університету Св. Володимира.

Ключові слова

Олександр Андрійович Кисіль, Клінічне товариство студентів-медиків Імператорського університету Св. Володимира, педіатрія, історія медицини.

Видатний науковець, талановитий освітянин, неперевершений дитячий лікар, самобутній організатор... Ще не одним подібним епітетом можна охарактеризувати легендарного вихованця медичного факультету Імператорського університету Св. Володимира Олександра Андрійовича Киселя — особистість, яка заклала міцний фундамент для становлення та розвитку наукового руху студентів-медиків у нашій країні.

Майбутній геніальний педіатр з'явився на світ 19 (31) серпня 1859 року в місті Києві. Початкову освіту він здобув удома, а в 1870 році був зарахований до 2-го класу Києво-Подільської прогімназії, яку закінчив через 3 роки. Після цього хлопчина перейшов до 5-го класу 2-ї київської гімназії, де й одержав у 1878 році атестат зрілості. Наступні ж 5 років життя юнака були нерозривно пов'язані з медичним факультетом Імператорського університету Св. Володимира. Окрім власне навчання, в цей період відбувається формування його особистості й активної життєвої позиції. Олександр мав честь спілкуватися і переймати знання та досвід світочів вітчизняної медицини, серед яких особливо щирі та приязні стосунки в нього склалися з професорами Никанором Адамовичем Тржаска-Хржонщевським і Григорієм Миколайовичем Мінхом [11, 13, 14, 28].

Непересічною подією для студентської спільноти стало заснування в 1881 році Клінічного товариства студентів-медиків Імператорського університету Св. Володимира — першої на теренах

тогочасної Російської імперії молодіжної самоврядної науково-медичної спілки. Першочергова роль та вся ініціатива в зазначеному процесі належала саме нашому герою та деяким його колегам (серед яких були майбутні видатні вчені: хірург Михайло Григорович Черняхівський, дерматолог Петро Васильович Нікольський, інтерналіст Феофіл Гаврилович Яновський), які взяли основний тягар організаційної роботи на себе і розробили статут об'єднання. 26 жовтня (7 листопада) 1881 року на загальних зборах студентів 4-го курсу було затверджено остаточну редакцію цього документа й обрано керівний склад новоствореної організації на чолі з Олександром Андрійовичем (фото 1). Діяльність товариства



Фото 1. Студент Олександр Кисіль

© І.А. Свінціцький

доволі швидко набула шаленої популярності, в його засіданнях охоче брали участь як безпосередньо самі студенти, так і відомі професори та лікарі. Незважаючи на неабияку зайнятість через покладені на нього адміністративні обов'язки, Олександр Кисіль також неодноразово виступав із науковими доповідями. Так, на 21-му і 22-му за ліком зібранні він виголосив історію хвороби «Bronchitis putrida», а на 32-му зробив повідомлення на тему: «Мікроскопічне дослідження холеастоми» [7, 20, 21].

Варто зазначити, що Олександр Андрійович проніс любов до свого дітища через усе життя та постійно підтримував тісні контакти з його представниками, завжди давав їм цінні поради [4]. Про надзвичайно приязне ставлення вченого до юних колег свідчить зміст вітальної телеграми, надісланої 23 січня (5 лютого) 1912 року з Москви з нагоди 30-річного ювілею організації: «Сердечно вітаю Клінічне товариство, впевнений в його блискучому майбутньому. Гаряче вірю у величезне значення наукових студентських товариств» [7, 17, 21].

У 1883 році юнак завершив додипломний етап навчання та вирішив полишити Київ і переїхати до Петербургу, де протягом усього наступного року здобував нові знання з різних галузей медичної науки і таким чином готувався до самостійної практичної діяльності. Він прослухав лекції провідних професорів тамтешньої Імператорської військово-медичної академії: Веніаміна Михайловича Тарновського — з венерології, Олексія Герасимовича Полотебнова — з дерматології, Сергія Петровича Коломніна і Карла Карловича Рейера — з хірургії, Едуарда Едуардовича Ейхвальда — з терапії [4, 14, 16, 18].

У 1885 році О.А. Кисіль став ординатором дитячої клініки професора Миколи Івановича Бистрова. Водночас він часто відвідував лекції, клінічні обходи й амбулаторний прийом пацієнтів професора Сергія Петровича Боткіна. Безпосереднє спілкування з корифеєм терапії мало значний вплив на подальше його формування як клініциста, науковця, освітянина та громадського діяча. Олександр Андрійович завжди з теплотою згадував свого вчителя і був безмежно вдячний йому за підтримку і цінні настанови [5, 13, 16, 18, 19].

Із лютого 1886 року молодий науковець паралельно почав працювати в лабораторії професора Миколи Петровича Івановського, де й виконав дисертацію на здобуття ступеня доктора медицини на тему: «До питання про патологоанатомічні зміни в кістках тварин, які підростають, під впливом мінімальних доз фосфору (експериментальне дослідження)» (фото 2) [9].

Початок 90-х років XIX століття став періодом чергових змін для Олександра Андрійовича. Він



Фото 2. Дисертація О.А. Киселя

переїхав до Москви, де влаштувався працювати ординатором Дитячої лікарні Св. Ольги, з якою буде нерозривно пов'язано подальші майже п'ять десятиліть його життя. З плином часу цей заклад стане взірцем із належної організації лікувального процесу та наукової діяльності, а на честь нашого героя на одному з корпусів клініки буде встановлено меморіальну дошку [3, 4, 11, 25, 28].

1892 рік ознаменувався стартом викладацької роботи О.А. Киселя на посаді приват-доцента (фото 3) Імператорського Московського університету. Проте в 1911 році він разом із понад 130 іншими працівниками вищої школи добровільно звільнилися в знак незгоди з політикою тогочасного міністра народної освіти Л.А. Кассо. Нагадаємо, що видані цим чиновником циркуляри про заборону функціонування будь-яких молодіжних організацій та права на свободу мирних зібрань студентів спричинили бурхливу реакцію з боку молоді. Для придушення акцій



Фото 3. Приват-доцент О.А. Кисіль

протесту на територію закладу було введено наряди поліції, які не зважали на думку ректора щодо налагодження належного академічного життя, що фактично означало ліквідацію університетської автономії. Зазначені дії були абсолютно неприйнятними для прогресивної професури, ректор та два його помічники склали із себе повноваження, однак керівництво міністерства звільнило їх не лише з адміністративних, а й з викладацьких посад. Після всіх цих подій більшість професорів і приват-доцентів вважали своїм моральним обов'язком підтримати колег і студентство та піти у відставку [12]. Згаданий випадок зайвий раз яскраво характеризує Олександра Андрійовича як людину високих моральних ідеалів, яка завжди відстоювала засади справедливості та демократичні цінності.

Незважаючи на вищенаведені обставини, педагогічна діяльність О.А. Киселя не перервалася, адже з 1910 року він водночас працював професором клініки дитячих хвороб Московських вищих жіночих курсів (у 1921-1924 роках поєднував цю роботу із завідуванням кафедри в 3-му Московському медичному інституті) [1, 11, 18].

Знаменним у житті Олександра Андрійовича став 1927 рік: саме тоді було відкрито Державний науковий інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Народного комісаріату охорони здоров'я РРФСР, першим науковим директором якого обрано героя нашої оповіді [26, 27].

Професор О.А. Кисіль (фото 4) залишив у спадок майбутнім поколінням велику скарбницю знань, яка нараховує понад шість сотень наукових праць, а його науково-педагогічна школа представлена низкою професорів і видатних лікарів-практиків. Він належав до активних прихильників впровадження принципів доказовості до повсякденної клінічної практики (ще задовго до офіційної розробки цієї концепції вченими

з Університету МакМастера), виступаючи проти застосування терапевтичних методів, ефективність і безпечність яких вважав недоведеними. Подеколи колеги не погоджувалися з його думками та поглядами, вважали їх суперечливими. Дійсно, деякі з висловлених ним ідей у майбутньому не отримали свого підтвердження, проте багато з них сприяли значному вдосконаленню тогочасних підходів до діагностики та лікування різних захворювань [4, 11, 16, 19, 23].

Один з основних напрямів наукових пошуків О.А. Киселя — вивчення проблеми туберкульозу [13]. Він доволі детально дослідив особливості клінічного перебігу захворювання в дітей, зміну періодів ремісії та загострення процесу і чинники, що призводять до нього, сформулював теорію про хронічну туберкульозну інтоксикацію, розглядав зовнішній лімфаденіт як її симптом. Олександр Андрійович описав стан периферійного лімфатичного апарату в тяжкохворих, який назвав мікрополіаденією, вказуючи, що множинне збільшення дуже щільних лімфовузлів є несприятливим прогностичним чинником [8, 13, 16].

Значну увагу науковець також звертав на необхідність належної реалізації заходів із протидії цій патології. Серед його досягнень можна згадати налагодження дієвої системи виявлення захворювання в закладах освіти та серед дошкільнят, організацію функціонування першого в СРСР дитячого протитуберкульозного диспансеру, спеціалізованих санаторних дитячих садків і санаторних відділень при загальних дитячих садках, лісових шкіл тощо [4, 13, 16, 22, 24].

Не менш суттєвий інтерес для видатного лікаря становила гостра ревматична гарячка. Олександр Андрійович всупереч поширеній тогочасній думці постійно наголошував, що вона уражає осіб передусім дитячого, а не похилого віку. Він ініціював проведення вивчення поширеності цього захворювання серед дітей, які проживали в північних і південних регіонах Радянського Союзу [2].

О.А. Кисіль детально описав основні клінічні прояви ревматичної гарячки, назвавши їх «абсолютним симптомокомплексом хвороби». Лише згодом (у 1944 році) американським кардіологом Т.Д. Джонсом ці ж ознаки було доповнено так званими малими критеріями. Сьогодні у світовій медичній літературі зазначені діагностичні критерії іменуються критеріями Джонса, а згадки про Олександра Андрійовича, на жаль, відсутні [8, 10].

Варто окремо підкреслити, що за керівництва професора розроблено ефективну на той час систему боротьби проти ревматичної гарячки, базис якої становило «етапне лікування» в лікувально-профілактичних установах. Саме за його ініціативи було організовано першу в СРСР спеціалізовану ревматичну клініку для дітей, науковим



Фото 4. Професор О.А. Кисіль

керівником якої він був до останніх днів свого життя [5, 11].

Учений залишив помітний слід також у галузі інфектології: поглиблено вивчав кашлюк, грип, епідемічний цереброспінальний менінгіт, правець, малярію. Так, йому належить пріоритет у визначенні тривалості інкубаційного періоду та хвилеподібності перебігу останньої, описі клінічних проявів хвороби в міжпападний період, виявленні впливу захворювання на затримку фізичного розвитку дитини. У низці його наукових праць висвітлюються різноманітні аспекти патогенезу та лікування вродженої малярії [19].

Олександр Андрійович дотримувався поглядів професора С.П. Боткіна щодо інфекційного генезу гепатиту А та запропонував назвати це захворювання на його честь [2, 19, 26].

Вагомих успіхів професор О.А. Кисіль досяг і в царині ендокринології: його перу належить опис клінічного випадку мікседеми в дівчини 5 років, вивчення особливостей перебігу і терапії цієї хвороби [26]. Не залишилися поза увагою вченого також й актуальні питання дитячої пульмонології, гематології, неврології, дерматовенерології, санаторно-курортного лікування тощо [2, 5, 8, 24].

Про лікарський талант Олександра Андрійовича ходять легенди. Він досконало володів методикою фізикального обстеження дитини, надавши важливого значення перкусії та аускультатії серця і легень, а також пальпації периферійного лімфатичного апарату [2, 3]. Його клінічні обходи та консультації завжди користувалися величезною популярністю у фаховому середовищі, адже вирізнялися неабиякою чіткістю і простотою викладу [23].

Професійна діяльність видатного педіатра передусім передбачала профілактику захворювань шляхом проведення активної інформаційно-роз'яснювальної та мотиваційної роботи серед населення щодо важливості дотримання засад здорового способу життя. Він вважав, що зазначений напрям має неабиякі потенційні можливості та до нього необхідно залучити як медичну спільноту, так і широку громадськість [6, 19, 22, 26, 28].

Варто зазначити, що герой нашої статті був не лише неперевершеним клініцистом, а й блискучим патологоанатомом, виконував усі розтини померлих дітей власноруч [2].

Педагогічна робота професора О.А. Киселя мала багатовекторний характер. Він брав безпосередню участь у реформуванні системи вищої медичної освіти, активно пропагував ідею надання студентам певної автономії щодо обрання ними найбільш цікавих і необхідних для майбутньої професійної діяльності дисциплін, вітав задум викладання педіатрії на окремому спеціалізованому факультеті.

Лекції Олександра Андрійовича були практично-орієнтованими і завжди супроводжувалися детальним розбором клінічних випадків з обов'язковим окресленням вже з'ясованих аспектів і питань для подальших досліджень [3, 13, 15].

Професор уникав формальної перевірки знань і не вважав відповідь під час заключного іспиту об'єктивним показником успішності студентів. Значно більшого значення він надавав постійному моніторингу і контролю рівня засвоєння ними навчального матеріалу протягом практичного заняття, їх сумлінній роботі біля ліжка хворого і написанню історії хвороби. Олександр Андрійович підкреслював важливість безперервного тісного зв'язку викладача зі студентами, що суттєво полегшує і поживляє педагогічний процес, приводить до їх більш відповідального ставлення до справи ґрунтовного опанування предмета [2, 15].

Високій меті фахової підготовки лікаря слугує й науково-практична складова. О.А. Кисіль постійно підкреслював, що кожен медик, який здатний критично оцінювати та систематизувати клінічні спостереження, повинен залучатися до наукової роботи [5]. Він створив при керуванні ним кафедрі студентський науковий гурток, на засіданнях якого молодь обговорювала історії хвороб керованих пацієнтів, доповідала результати проведених досліджень і оглядів літератури з різних питань педіатрії, звітувала про здійснену санітарно-просвітницьку роботу та екскурсії до дитячих установ. Професор ставив студентам вимогу максимально самостійно і ретельно виконувати поставлені завдання. На його думку, ця робота є корисною для обох учасників процесу: гуртківці мають змогу поповнити свій багаж знань, а викладачі — підвищити рівень власної педагогічної майстерності [4, 17, 20].

Неймовірно насиченою була громадська діяльність Олександра Андрійовича: учасник і організатор низки наукових форумів, засідань секцій і комісій з дитячих хвороб, міжлікарняних конференцій, член Пироговського товариства і Московського терапевтичного товариства, один з ініціаторів створення Московського товариства боротьби з дитячою смертністю, Ліги боротьби з туберкульозом і Наукового товариства ендокринологів, голова Всесоюзного і Московського товариств дитячих лікарів тощо [5, 15, 19, 26, 28].

Варто зазначити, що професор О.А. Кисіль був всебічно розвиненою особистістю, великим поціновувачем мистецтва і літератури. Із дитинства полюбляв відвідувати мальовничі місця Києва, узбережжя Дніпра, в старшому віці він у вільний час разом із друзями виїжджав за місто й насолоджувався красою природи, а літню відпустку зазвичай проводив на Кавказі [5, 13, 25, 28].

Декількома словами обов'язково маємо згадати й про деякі риси характеру Олександра Андрійовича. За спогадами його друзів і учнів, він завжди вирізнявся особливим приятним ставленням до пацієнтів і колег, повагою до їх праці, широкою демократичністю, доброзичливістю, життєрадісністю, скромністю, ніколи не відмовив у допомозі іншим [23].

Земне життя професора обірвалося 8 березня 1938 року (похований на Новодівочому цвинтарі в Москві), проте пам'ять про цю непересічну особистість живе й досі та глибоко шанується нинішнім поколінням лікарів, а його дітище — студентське наукове товариство Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — з 1970 року носить ім'я свого засновника (фото 5). Нашим моральним обов'язком є бережно зберігати та розвивати традиції, закладені славетними попередниками, серед яких одне з чільних місць належить саме Олександру Андрійовичу Киселю [4, 20, 21].

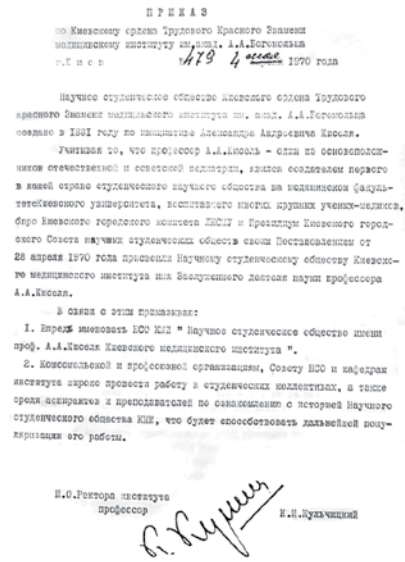


Фото 5. Наказ по КМІ від 04.05.1970 р. № 479 про присвоєння студентському науковому товариству імені професора О.А. Киселя

Список використаної літератури

1. Артамонов Р.Г. К 100-летию кафедры детских болезней лечебного факультета РГМУ / Р.Г. Артамонов, С.С. Паунова, С.С. Чакветадзе // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — № 5. — С. 156-158.
2. Беляева Е.Д. Выдающийся деятель советской педиатрии заслуженный деятель науки профессор А.А. Кисель / Е.Д. Беляева // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1967. — № 3. — С. 68-73.
3. Блохина Н.Н. Московская детская больница Святой Ольги (продолжение) (к 125-летию со дня открытия больницы) / Н.Н. Блохина // *Клиническая медицина*. — 2013. — Т. 91, № 9. — С. 74-77.
4. Віхи життя і діяльності Олександра Андрійовича Киселя (до 150-річчя з дня народження) / В.Ф. Москаленко, В.Г. Коляденко, Я.В. Цехмістер [та ін.] // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. — 2009. — № 3. — С. 6-9.
5. Власова А.Н. Александр Андреевич Кисель (к 100-летию со дня рождения) / А.Н. Власова // *Советская медицина*. — 1960. — № 9. — С. 145-148.
6. Громбах С.М. Профилактические взгляды А.А. Киселя (к 100-летию со дня рождения) / С.М. Громбах // *Педиатрия*. — 1959. — № 8. — С. 12-19.
7. История Клинического общества студентов-медиков Императорского Университета Св. Владимира с 1881 по 1913 год. — К., 1913. — 32 с.
8. Кисель А.А. Избранные труды: юбилейное издание к 100-летию со дня рождения (1859-1959 гг.) / А.А. Кисель. — М.: Медгиз, 1960. — 428 с.
9. Кисель А.А. К вопросу о патологоанатомических изменениях в костях растущих животных под влиянием минимальных доз фосфора: дис. ... д-ра мед. / А.А. Кисель. — СПб: Тип. М-ва Внутр. Дел, 1887. — 33 с.
10. Коваленко В.Н. Ревматология как одна из важнейших проблем медицины / В.Н. Коваленко, А.Г. Каминский // *Український ревматологічний журнал*. — 2000. — № 1. — С. 3-8.
11. Конюс Э.М. Александр Андреевич Кисель и его школа: монография / Э.М. Конюс. — М.: Изд-во Центр. ин-та усовершенствования врачей, 1949. — 347 с.
12. Маркин В.Л. «Университетский протест» 1911 г. и реакция российского общества / В.Л. Маркин // *Вестник Московского университета. Сер. 8: История*. — 2009. — № 5. — С. 10-19.
13. Незлин С.Е. А.А. Кисель (к 125-летию со дня рождения) / С.Е. Незлин, В.А. Фирсова // *Проблемы туберкулеза*. — 1985. — № 7. — С. 76-78.
14. Нетяженко В.З. Життя та наукова діяльність О.А. Киселя — засновника студентського наукового товариства (1859-1938 рр.) / В.З. Нетяженко, П.В. Лапін // *Медичні кадри*. — 2006. — № 6. — С. 3-4.
15. Паунова С.С. К 150-летию со дня рождения Александра Андреевича Киселя (1859-1938) / С.С. Паунова, П.Д. Ваганов, Э.Ю. Яновская // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — № 2. — С. 156-158.
16. Похитонов М.П. А.А. Кисель, его значение в развитии учения о детском туберкулезе / М.П. Похитонов // *Проблемы туберкулеза*. — 1959. — № 8. — С. 97-103.
17. Савватимская Н.П. К истории развития научных студенческих обществ в медицинских институтах и роль профессора А.А. Киселя в их организации / Н.П. Савватимская // *Педиатрия*. — 1975. — № 7. — С. 71-72.
18. Савватимская Н.П. Профессор А.А. Кисель (1859-1938) / Н.П. Савватимская // *Педиатрия*. — 1963. — № 4. — С. 83-85.
19. Савватимская Н.П. Профессор А.А. Кисель и его роль в развитии советской педиатрии / Н.П. Савватимская // *Медицинская сестра*. — 1953. — № 4. — С. 25-31.
20. Свінціцький І.А. Олександр Андрійович Кисель — видатний організатор студентської науки / І.А. Свінціцький // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. — 2012. — № 1. — С. 5-8.
21. Свінціцький І.А. Студентське наукове товариство імені О.А. Киселя: славетні сторінки минулого та перспективи на майбутнє / І.А. Свінціцький // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. — 2011. — № 1. — С. 6-16.
22. Соколов Е.И. А.А. Кисель — выдающийся деятель советской педиатрии: монография / Е.И. Соколов. — М.: Медгиз, 1957. — 44 с.
23. Соколова-Пономарева О.Д. Воспоминания об А.А. Киселе / О.Д. Соколова-Пономарева // *Педиатрия*. — 1959. — № 8. — С. 6-12.
24. Тамбовцев П.Д. А.А. Кисель — организатор и пропагандист санаторно-курортной помощи детям в СССР (к 30-летию со дня смерти) / П.Д. Тамбовцев // *Педиатрия*. — 1968. — № 9. — С. 78-81.
25. Харламов Е.В. Российская школа бескорыстия: монография / Е.В. Харламов, О.Ф. Киселева. — Ростов н/Д: Книжкин Дом, 2012. — 348 с.
26. Ширвиндт Б.Г. Очерк деятельности заслуженного деятеля науки проф. А.А. Киселя / Б.Г. Ширвиндт // *Педиатрия*. — 1959. — № 8. — С. 3-6.
27. Этапы большого пути (1927-2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии — 85 лет / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина, Ю.Л. Мизерницкого. — М.: Прессарт, 2012. — 482 с.
28. Svintitskiy I. Outstanding scientist and public man Oleksandr Kysil (to the 150th anniversary from the date of birth) / I. Svintitskiy, Yu. Stopolyanska // *Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*. — 2009. — № 4. — С. 334-338.

Надійшла до редакції 19.06.2017

18 травня 2017 року,
м. Київ

ВІТАЄМО ПРОФЕСОРА ЗАРЕМБУ ЄВГЕНІЮ ХОМІВНУ З ВРУЧЕННЯМ ОРДЕНА «БЕРЕГІНЯ УКРАЇНИ»!

18 травня 2017 року в м. Києві в Будинку офіційних прийомів Уряду відбувся заключний захід Міжнародного проекту «Я — Українка!», започаткований у минулому році Українським інформаційно-видавничим центром «Галактика» за підтримки Адміністрації Президента України, Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, керівників місцевих органів влади. На урочистому зібранні фундаторів та учасників проекту були відзначені кращі представниці прекрасної статі України, яким вручалися подяки та почесні нагороди.

Запрошення взяти участь у цьому всеукраїнському заході отримала й академік АН ВО України, доктор медичних наук, професор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Заремба Євгенія Хомівна. Під час урочистостей шановній Євгенії Хомівні було вручено громадську відзнаку — Почесний орден «Берегиня України», грамоту «За особистий внесок у розвиток України та вірність нації», а також Книгу пошани «Я — Українка», на сторінках якої представлено понад 120 історій про жінок, які поєднали наполегливу працю й любов до України для блага та розквіту нації, які возвеличують країну, множать її здобутки, вражають шляхетністю й милосердям. Одна із сторінок цього фундаментального видання присвячена Зарембі Євгенії Хомівні, яка 57 років свого життя присвятила лікарській справі.



Щиро вітаємо з почесною нагородою шановну Євгенію Хомівну! Зичимо здоров'я, невичерпної енергії, плідної праці та нових здобутків.





6 червня 2017 р.,
м. Київ

САТЕЛІТНИЙ СИМПОЗИУМ У РАМКАХ КОНФЕРЕНЦІЇ «ІМУНОПРОФІЛАКТИКА В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ» ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ТИЖДЕНЬ ІМУНІЗАЦІЇ — 2017

Наприкінці квітня 2017 року в Києві, в рамках науково-практичної конференції «Імунопрофілактика в педіатричній практиці», за підтримки компанії «ГлаксоСміт-Кляйн Фармасьютикалс Україна» (GSK), відбулася пряма трансляція доповідей, у тому числі сателітного симпозиуму GSK у режимі вебкасту з міста Ужгорода.

У заході, присвяченому Європейському тижню імунізації та спрямованому на актуалізацію проблеми вакцинації й удосконалення профілактичної роботи в боротьбі з інфекційними захворюваннями, взяли участь провідні спеціалісти сфери охорони здоров'я (СОЗ), представники наукових установ, імунологи, сімейні лікарі, педіатри, неонатологи. Формат сателітного симпозиуму дозволив приєднатися до обговорення теми фахівцям із Києва, Харкова, Дніпра, Запоріжжя, Одеси та Львова.

Вакцинація визнана найдієвішим заходом профілактики інфекційних захворювань з усіх нині існуючих. Відповідно до ключових цілей Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у боротьбі з інфекційними захворюваннями, у 2017 році основна увага буде присвячена перевагам і необхідності імунізації на кожному етапі життя. У рамках заходу експерти одноставно наголосили на необхідності вакцинувати не лише дітей, а й дорослих для формування популяційного імунітету та максимального захисту населення земної кулі від вакцин-контрольованих інфекцій, які можуть поширюватися з неймовірною швидкістю та бути причиною мільйонів випадків смертей та інвалідизації серед усіх вікових груп.

За даними ЮНІСЕФ, імунізація дозволяє знизити дитячу смертність у віці до 5 років на 17%, запобігаючи розвитку правця, дифтерії, коклюшу, поліомієліту та пневмонії. При цьому кожна п'ята дитина у світі не отримує усіх необхідних щеплень¹. Діти в нашій державі сьогодні все ще хворіють на вакцин-контрольовані недуги, які вже давно ліквідовані в цивілізованих країнах світу. Україна входить до 10 країн світу з найнижчим рівнем охоплення рутинними педіатричними щепленнями серед дітей раннього віку та має найнижчі показники охоплення імунізацією в Європейському Регіоні ВООЗ².

Перший блок конференції було присвячено проблемам та актуальним питанням імунопрофілактики дітей в Україні й спрямовано на вдосконалення знань лікарів у протидії інфекційним захворюванням.

¹ UNICEF Immunization Facts and Figures Nov. 2015 Update. https://www.unicef.org/immunization/files/Immunization_Facts_and_Figures_Nov_2015_update.pdf Доступно 29 травня 2017 року.

² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> Доступно 29 травня 2017 року.

Федір Іванович Лапій, канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та імунології НМАПО ім. Шупика, головний позаштатний дитячий імунолог м. Києва, розпочав відеоконференцію з доповіді на тему «Помилки під час вакцинації», зосередивши увагу медичної спільноти на питаннях, пов'язаних із підготовкою дитини до вакцинації, хибними твердженнями щодо існуючих протипоказань до імунізації та особливостями вакцинації дітей із порушенням Календаря планових щеплень.

Особливу увагу доповідач приділив важливості ретельного дотримання правил «холодового ланцюга» на всіх етапах зберігання й транспортування вакцини задля запобігання зниженню її ефективності й виникненню побічних реакцій.

З особливостями процесу виробництва вакцин учасників заходу ознайомила Яна Сироватка, керівник із зовнішніх зв'язків та комунікацій компанії «GSK Україна»:

«Компанія GSK є одним із світових лідерів у розробці та виробництві широкого спектра вакцин для дітей та дорослих. 4 з 10 дітей у світі вакциновані якнайменш від однієї вакцин-керованої інфекції вакциною GSK. 17 виробничих майданчиків компанії забезпечують наявність 39 вакцин у 172 країнах світу. Ми надзвичайно пишаємося тим, що GSK робить вагомий внесок для того, щоб попередити захворюваність, інвалідизацію та смертність від інфекційних хвороб у всьому світі та в Україні».

«Наукові та клінічні дослідження вакцин можуть тривати від 10 до 30 років. Виробництво вакцин — надзвичайно складний біотехнологічний та ресурсомісткий процес, що суттєво відрізняється від створення інших лікарських засобів і включає в себе 6 етапів — підготовку культури мікроорганізмів, виробництво нефасованих компонентів вакцин, виділення очищених антигенів та виготовлення лікарської форми, фасування, упаковку, випуск із заводу з фінальним посерійним етапом контролю якості, після чого вакцини транспортуються та реалізуються замовнику. Контроль якості відбувається на кожному етапі виробничого процесу та займає близько 70% від усього часу виробництва. Процес виготовлення вакцин може тривати до 26 місяців. Так, із моменту визначення обсягів виробництва до доставки вакцини до кінцевого споживача може проходити до 3 років».

«Пандемії поширюються з блискавичною швидкістю. Тож уряди багатьох країн світу сьогодні зацікавлені в посиленні своєї національної безпеки та переорієнтації від політики лікування до політики попередження інфекційних захворювань, що є найбільш ефективною та економічно обґрунтованою стратегією забезпечення

епідеміологічного благополуччя в суспільстві. Зважаючи на довготривалість процесів виробництва вакцин та зростаючу глобальну потребу в них, що по деяких антигенах сьогодні перевищує сукупні виробничі потужності всіх світових виробників вакцин, — при плануванні поставок вакцин для забезпечення національних програм імунізації в різні країни світу істотною роль відіграють багаторічні угоди, що дозволяють заздалегідь планувати обсяги виробництва, створюють можливість вчасно забезпечувати їхню доставку до країни замовника для захисту максимальної кількості населення», — підсумовує Яна Сироватка.

Під час сателітного симпозиуму було продемонстровано відео, яке дало уявлення про складність і наукоємність процесів виробництва вакцин.

Наталія Васецька, медичний радник GSK Україна, присвятила свою доповідь особливостям формування довіри до вакцинації та ролі лікаря в цьому питанні. Доповідач наголосила, що ключовим чинником відновлення довіри до імунізації та подолання упереджених поглядів батьків щодо неї є вплив лікаря і важливість підбору надійних і переконливих джерел інформації самими спеціалістами сфери охорони здоров'я.

За даними опитування TNS, що проводилось у 2016 році серед інтернет-користувачів України віком від 18 до 55 років, понад 40% респондентів вважають високим ризик зараження інфекційними захворюваннями, ще близько 30% українців визнають існування такого ризику, але не дуже високого. Лише 1/4 українців вважають вакцинацію профілактику найбільш ефективним і безпечним засобом попередження інфекційних захворювань. Проте загалом 75% громадян позитивно ставляться до імунізації. Для 52% респондентів найбільш авторитетним джерелом інформації при прийнятті рішення щодо вакцинації є саме думка лікаря. Також серед важливих джерел інформації про вакцинацію українці для себе виокремлюють офіційні сайти ВООЗ та ЮНІСЕФ (34%) та професійні медичні видання (32%).

«Відіграючи ключову роль у прийнятті рішення щодо імунізації, медичні працівники та лікарі мають досконало володіти знаннями про переваги й ризики, що пов'язані з вакцинацією, та мати у своєму «арсеналі» добірку надійних і вірогідних джерел інформації для рекомендації пацієнтам. При цьому слід доносити інформацію простою та зрозумілою мовою й використовувати індивідуальний підхід до взаємодії з кожним окремим пацієнтом, адаптуючи свою комунікацію відповідно до первинної моделі його переконань стосовно імунізації», — пояснює Наталія Васецька.

Не тільки для батьків, а й для лікарів дедалі вагомішим стає вплив інформації з ненадійних інтернет-джерел. Одна з п'яти спроб при пошукових запитах приводить до веб-ресурсів, де є критика імунізації. Згідно з даними дослідження, що проводилось у 7 європейських країнах, користувачі, які використовують менш специфічну термінологію («вакцинація» замість «імунізація»), мають більше шансів потрапляння на антивакцинальні сайти³.

Задля аналізу впливу Інтернету на прийняття рішення стосовно вакцинації організацією ЮНІСЕФ

³ Betsch. *Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. EuroSurveill* 2011;16:p19852.

було проведено спеціальне дослідження в Східній Європі. Згідно з результатами, серед ключових каналів антивакцинальних дискусій, де батьки отримують інформацію щодо щеплень у вигляді порад, виокремлюють блоги (47%), форуми (14%) та соціальні мережі (25%)⁴.

Важливим є питання отримання кваліфікованої інформації про вакцинацію самими лікарями. Згідно з опитуванням, сьогодні найавторитетнішими джерелами інформації для педіатрів залишаються друковані видання та спеціалізовані конференції⁵. При цьому понад 50% педіатрів в європейських країнах рекомендують батькам інтернет-джерела для ознайомлення з інформацією щодо вакцинопрофілактики.

Наталія Васецька навела приклад створеного за підтримки компанії GSK інформаційно-сервісного сайту «Мої щеплення» (<http://moi-privivki.com>)⁶, метою якого є підвищення рівня обізнаності українців про цінність імунізації шляхом надання найбільш повної і вірогідної інформації стосовно вакцинопрофілактики. Веб-ресурс містить добірку якісної інформації з надійних першоджерел, яка здатна допомогти пацієнтам у прийнятті важливих рішень щодо імунізації.

«Нещодавно ресурс «Мої щеплення» було також доповнено новим модулем для лікарів та середнього медичного персоналу України. Метою такої просвітницької діяльності є сприяння підвищенню рівня знань медичної спільноти про сучасні підходи до профілактики вакцин-контрольованих захворювань та існуючої вакцини», — додала Наталія Васецька.

Українські спеціалісти в галузі охорони здоров'я, представники наукових установ, імунологи, сімейні лікарі, педіатри, неонатологи, в тому числі з регіонів України, активно долучилися до дискусії в рамках вебкасту та відзначили цінність інформації та експертних порад щодо імунізації та шляхів покращення ситуації з рівнем імунізації населення в Україні.

GSK — один зі світових лідерів фармацевтичної індустрії, який займається науковими дослідженнями в галузі фармацевтики та охорони здоров'я, присвячує свою діяльність поліпшенню якості життя людей, допомагаючи людям працювати більше, відчувати себе краще та жити довше. Вакцинація можлива тільки на підставі рекомендацій Вашого лікаря. Перед проведенням вакцинації обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Для отримання більш детальної інформації про вакцинацію або захворювання зверніться до Вашого лікаря. Більше інформації про компанію GSK в Україні та світі — на сайті ua.gsk.com або звернувшись до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85.

⁴ UNICEF. *Tracking the anti-vaccination sentiment in Eastern European social media networks. UNICEF, April 2013, Regional Office for Central and Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States.*

⁵ TMSHealth. *Исследование digital-профайлов врачей, их предпочтительных каналов коммуникации и интересующих тем, маркетинговое исследование по заказу ГСК, август 2015.*

⁶ Сайт <http://moi-privivki.com> є власністю компанії ТОВ «АЙЕСДІГРУП», розроблений за підтримки ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна».

<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Свінціцький А.С.

Діагностика та лікування ревматичних захворювань

навчальний посібник

У навчальному посібнику представлено класичні та сучасні відомості про етіологію, патогенез, класифікацію, клінічну картину, алгоритми діагностики і лікування ревматичних захворювань.

Видання розраховане на терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, ревматологів, ортопед-травматологів, слухачів курсів спеціалізації та передатестаційних циклів, лікарів-інтернів та студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації.



Кайдашев І.П.

Гіперчутливість до лікарських засобів

(російською мовою)

Керівництво присвячено актуальній проблемі сучасної медицини — алергії до лікарських засобів. У ньому на сучасному теоретичному та клінічному рівнях розглянуті питання етіології та патогенезу гіперчутливості до лікарських засобів. Описана клінічна картина медикаментозних уражень різних органів і систем організму. Розглянуті особливості реакцій гіперчутливості на окремі групи найбільш поширених препаратів. Наведені підходи до лікування та профілактики реакцій гіперчутливості на лікарські засоби. Книга призначена для лікарів усіх спеціальностей.



Гострі та невідкладні стани в неврології: навчальний посібник. Погорелов О.В.	NEW
Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С.	NEW
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	NEW
Инфаркт миокарда — не вырок! Катеренчук І.П.	NEW
Сучасні технології та методи кардіореабілітації. Швед М.І., Левицька Л.В.	
Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І.	
Антимікробна терапія в оториноларингології. Науменко О.М., Задорожня А.Г., Юрочко Ф.Б.	
Актуальна гінекологія: від лікаря до пацієнта. Ткачук Т.С.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.	
Проблема боли в общей врачебной практике. Лысенко Г.И.	
Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінціцький А.С., Мойсеєнко В.О.	
Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. Свінціцький А.С.	
Избранные вопросы амбулаторной кардиологии. Корниенко С.И.	
Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії. Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.	

Как избежать сердечно-сосудистых катастроф. Коваленко В.В.	NEW
Этюды о природе человека. Мечников И.И.	
Цициурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя. Дземан М.І.	
Мое водолечение. Кнейп С.	
Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи	

Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86, на сайті www.medkniga.kiev.ua або в книгарнях за адресами:

Вінниця	Магазин «Дім книги», вул. Інтернаціональна, 3/2. Тел. 0-432-65-65-99.	Полтава	Книжковий кіоск, вул. Шевченка, 23 (УМКА). Тел. 050-857-97-37.
Житомир	Магазин «Світ книг», вул. Київська, 17/1. Тел. 0-412-47-27-52.	Рівне	Книгарня «Дружба», Майдан Незалежності, 5. Тел. 0-362-26-15-97.
Запоріжжя	Книгарня «Медична книга», вул. Сталеварів, 31-Б (ЗДМУ). Тел. 0-612-220-72-27; 0-66-292-43-75.	Ромни	Магазин «Книголюб», вул. Соборна, 8-А. Тел. 0-5448-2-26-44.
Івано-Франківськ	Книгарня «Академія», пл. Ринок, 14. Тел. 0-342-77-86-25.	Суми	Супермаркет «Книголюб», вул. Козацький Вал, 1. Тел. 0-542-22-53-00.
Кропивницький	Магазин «Книжковий світ», вул. Набережна, 11. Тел. 0-522-24-94-64.	Тернопіль	Магазин «Дім книги», вул. Й. Сліпого, 1. Тел. 0-352-43-03-71.
Кіровоград	Магазин «Книголюб», пл. Миру, 1. Тел. 0-5447-2-35-01.		Магазин «Дім книги», вул. Коперніка, 19. Тел. 0-352-43-01-39.
Львів	Магазин «Книголюб», пл. Інтернаціональна, 4-А. Тел. 0-5445-2-12-36.	Ужгород	Магазин «Книги», пр. Свободи, 3. Тел. 0-50-673-47-02.
Луганськ	Магазин «Знання», пр. Волі, 41. Тел. 0-332-77-00-46.	Харків	Книжковий магазин, вул. Корчагинців, 58 (ХМАПО). Тел. 0-66-749-75-22.
	Магазин «Медична книга», вул. Пекарська, 69-А (хол стоматологічного центру). Тел. 0-32-240-30-45; 0-97-994-78-23.		Магазин «Учбова книга», вул. Декабристів, 22. Тел. 0-552-22-26-10.
	Книгарня «Ноти», пр. Тараса Шевченка, 16. Тел. 0-32-261-19-64.	Херсон	Магазин «Учбова книга», вул. І. Кулика, 135. Тел. 0-552-34-22-90.
	Магазин «Дім книги», пл. Міцкевича, 8. Тел. 0-32-235-70-04.		Магазин «Учбова книга», вул. 40-річчя Жовтня, 27, 1-й поверх (ХДУ).
Миколаїв	Магазин «Будинок книги», вул. Радянська, 3-А. Тел. 0-512-37-29-82.	Хмельницький	Магазин «Книжковий світ», вул. Подільська, 25. Тел. 0-382-70-45-45.
	Магазин «Кобзарь», пр. Леніна, 122. Тел. 0-512-55-20-07.	Черкаси	Магазин «Дім книги», вул. Грушевського, 50. Тел. 0-382-70-40-04.
Одеса	Магазин «Бібліомед», вул. Базарна, 61. Тел. 0-97-795-44-84.		Магазин «Світ», вул. Байди Вишневецького, 38. Тел. 0-472-36-03-37.
		Чернівці	Магазин «Лучаферул», вул. Ольги Кобилянської, 39. Тел. 0-67-372-33-09.
		Чернігів	Магазин «Підручники», вул. Воровського, 29. Тел. 0-462-61-40-21.
		Шостка	Магазин «Книголюб», вул. Комуністична, 1. Тел. 0-5449-7-07-66.

Шановні випускники Ніжинського медичного коледжу (училища)!

Раді Вам повідомити, що в жовтні 2017 року Ніжинський медичний коледж святкує славетний ювілей – 110 років з дня заснування. Теперішній викладацький склад намагається зберегти та примножити історичну спадщину коледжу.

Тому, звертаючись до Вас, просимо пригадати свою першу «alma mater», роки навчання, викладачів, друзів. Для нас важливо і цікаво почути про Ваші здобутки та досягнення на професійній ниві. Будемо вдячні всім небайдужим за будь-яку інформацію про наших випускників для розміщення її в музеї коледжу та на сторінках книги «Історія розвитку, становлення Ніжинського медичного коледжу та його сьогодення».

Запрошуємо Вас до листування:

Ніжинський медичний коледж ЧОР

вул. Небесної Сотні, 18

м. Ніжин

Чернігівська обл.

16600

телефон: (04631) 3-12-47

E-mail: nmc@epsilon.com.ua

www.nmedcol.com.ua

// У темі листа бажано вказати **До 110-ї річниці** //

Дякуємо за Вашу небайдужість та відгуки,
і нагадуємо, що двері коледжу завжди гостинно відчинені для випускників!



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ МОЗ УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ЛІКАРІВ ІНТЕРНІСТІВ УКРАЇНИ

План проведення освітніх конференцій та нарад-семінарів
головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Терапія»
член-кореспондента НАМН України, професора Нетяженка В.З.
з впровадження в клінічну практику нових стандартів діагностики та лікування внутрішніх хвороб

№ з/п	Назва заходу, тема	Місто та дата проведення форуму
1.	Південна конференція «Міждисциплінарний підхід в профілактиці та лікуванні основних неінфекційних захворювань лікарями загальної практики – сімейної медицини, терапевтами, кардіологами та неврологами. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб»	м. Одеса (15.09.2017)
2.	Регіональна конференція «Міждисциплінарний підхід в профілактиці та лікуванні основних неінфекційних захворювань лікарями загальної практики – сімейної медицини, терапевтами, кардіологами та неврологами. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб»	м. Львів (29.09.2017)
3.	Регіональна нарада-семінар «Ефективність впровадження клінічних настанов та протоколів надання медичної допомоги в практику лікаря внутрішньої медицини»	м. Хмельницький (03.10.2017) м. Чернівці (04.10.2017)
4.	Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування тромбоембологічних ускладнень в клініці внутрішніх хвороб, хірургічній та акушерсько-гінекологічній практиці»	м. Київ (10.10.2017)
5.	Регіональна нарада-семінар «Ефективність впровадження клінічних настанов та протоколів надання медичної допомоги в практику лікаря внутрішньої медицини»	м. Бердянськ (17.10.2017) м. Маріуполь (18.10.2017) м. Краматорськ (19.10.2017)
6.	Регіональна конференція «Міждисциплінарний підхід в профілактиці та лікуванні основних неінфекційних захворювань лікарями загальної практики – сімейної медицини, терапевтами, кардіологами та неврологами. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб»	м. Ужгород (03.11.2017)
7.	Регіональна нарада-семінар «Ефективність впровадження клінічних настанов та протоколів надання медичної допомоги в практику лікаря внутрішньої медицини»	м. Черкаси (14.11.2017) м. Кіровоград (15.11.2017)
8.	Регіональна нарада-семінар «Ефективність впровадження клінічних настанов та протоколів надання медичної допомоги в практику лікаря внутрішньої медицини»	м. Івано-Франківськ (14-15.12.2016)

З повагою,

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»,
член-кореспондент НАМН України, професор

Нетяженко В.З.



Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

XVIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

20-22 вересня 2017 року в м. Києві відбудеться XVIII Національний конгрес кардіологів України, і я запрошую Вас до активної участі в цьому науковому форумі.

Цьогорічною тематикою Конгресу буде персоніфікований підхід до лікування хвороб органів кровообігу на основі доказової медицини.

У рамках Конгресу будуть проходити пленарні засідання, на яких будуть представлені лекції провідних вітчизняних та зарубіжних учених, секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, де будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології та можливості лікування пацієнтів.

Уже стало доброю традицією проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також Українсько-Європейського форуму за участю провідних кардіологів України та Європейського Союзу.

Традиційно буде проведений конкурс стендових доповідей та конкурс молодих учених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо Вас до активної співпраці в організації XVIII Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозицій щодо формування програми та тези доповідей на адресу оргкомітету.

*З повагою, віце-президент НАМН України,
президент Асоціації кардіологів України,
академік НАМН України, професор В.М. Коваленко*

Конгрес відбудеться в НСК «Олімпійський»

(вул. Велика Васильківська, 55 – станції метро «Олімпійська», «Палац спорту»)

Адреса Оргкомітету: 03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ

Оргкомітет XVII Національного конгресу кардіологів України

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

E-mail: stragh@bigmir.net

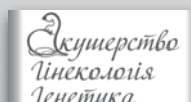
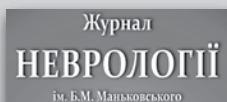
Сайт: www.strazhesko.org.ua

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





IX МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ, ПСИХИАТРОВ, ПСИХОТЕРАПЕВТОВ, ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

- современные подходы к лечению головной боли;
- заболевания экстрапирамидной нервной системы;
- острые углы в диагностике и лечении рассеянного склероза;
- современные аспекты заболеваний периферической нервной системы;
- нейроинфекции;
- сомнология;
- терапевтические и нейрохирургические подходы к лечению эпилепсии;
- нервно-мышечные заболевания и подходы к лечению;
- современные вопросы лечения больных с сосудистой патологией;
- психосоматические расстройства

ПРИГЛАШАЕМ

Место проведения:

отель «ОК Одесса», г. Одесса, Гагаринское Плато, 5
Оргкомитет: +38 (067) 548 49 09; +38 (098) 878 40 12;
+38 (050) 876 07 89; +38 (063) 240 43 74
e-mail: info@mamo.kiev.ua; mamo.director@gmail.com

УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

ЗНАЧНА ПОДІЯ У СВІТІ СУЧАСНОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ ТА ДІЄТОЛОГІЇ!

28-29 ВЕРЕСНЯ 2017 РОКУ ВІДБУДЕТЬСЯ

V З'ЇЗД ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ УКРАЇНИ

До участі в З'їзді гастроентерологів України Українська Гастроентерологічна Асоціація запрошує лікарів-гастроентерологів, терапевтів, ендоскопістів, сімейних лікарів, дієтологів та лікарів інших спеціальностей з України, країн СНД та Європи.

Наукова програма передбачає пленарні та секційні засідання з обговоренням широкого кола питань, проведення круглих столів, панельних дискусій, лекцій, майстер-класу тощо.

У роботі З'їзду візьмуть участь представники Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (UEG) та провідні фахівці різних країн світу.

У рамках З'їзду **запланована робота секцій** з питань діагностики, лікування та профілактики хвороб:

- Шлунка
- Печінки та біліарної системи
- Підшлункової залози
- Кишечника, коморбідної патології

Заплановані секція з питань раціонального харчування в профілактиці та лікуванні захворювань органів травлення та інших органів і систем, секція з питань громадського здоров'я, секція молодих учених, ендоскопії, з питань організаційної та правової бази роботи лікарів, діяльності Асоціації та осередків УГА. Будуть підведені підсумки конкурсу робіт молодих учених.

Участь українських лікарів у цій конференції дозволить підвищити рівень їх знань щодо сучасних методів профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення, сприятиме покращенню ефективності роботи УГА.

З'їзд буде проходити:

м. Київ, вул. Хрещатик, 2, Український Дім.

Початок о 9.00.

Відкрито on-line реєстрацію на сайті: www.gastroukr.org

Технічний організатор З'їзду – ТОВ «Конференції України Груп»

Для довідок: Тел. (044)520-27-27, (067)209-69-07.

Голова організаційного комітету З'їзду
чл.-кор. НАМН України, д. м. н., професор

Н.В. Харченко

International Exhibition



26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5 октября **2017**

Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
Ⓜ Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:

PREMIER EXPO



GROUP

Премьер Экспо

Тел: +38 (044) 496-86-45

E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev

www.publichealth.com.ua