

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 7, № 3 (27), 2018

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

*Реєстраційне свідоцтво
серія КВ №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 13.09.2018 р.
Формат 60x84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

*Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол № 1 від 13.09.2018 р.*

Адреса редакції:

Кафедра внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
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. Западинська, 5, м. Київ, 04123
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. | Рапопорт С.І. (Росія) |
| Фомін П.Д. | Сорока М.Ф. (Білорусь) |
| Чайковський Ю.Б. | Хоростовська-Винімко Й. (Польща) |
| Чекман І.С. | |

**Журнал індексується
в наукометричних базах**

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: КОМОРБІДНІ СТАНИ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

| | |
|--|----|
| <i>Радченко О.М., Оленич Л.В.</i> Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів із гіпотиреозом (огляд літератури та власні дослідження) | 5 |
| <i>Спринчук Н.А.</i> Стан тиреоїдної та адренкортикоїдної функцій у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту..... | 9 |
| <i>Булат О.В.</i> Аналіз структури та функції капілярів у хворих на рак щитоподібної залози в післяопераційному періоді | 13 |

РЕВМАТОЛОГІЯ

| | |
|---|----|
| <i>Головач І.Ю., Егудина Е.Д.</i> Склеродермоподібний паранеопластический синдром: ревматологія «overlap» онкологія | 17 |
| <i>Катеренчук І.П., Талаш В.В., Шперно О.Г., Гринь К.В., Ярмола Т.І.</i> Синдром Гудпасчера: клінічні спостереження | 25 |

ГЕПАТОЛОГІЯ

| | |
|--|----|
| <i>Анохіна Г.А.</i> Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболітне захворювання: особливості профілактики та лікування..... | 35 |
| <i>Похилько С.Ю.</i> Застосування L-орнітин-L-аспартату (Гепатокс) у клінічній практиці | 41 |

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

| | |
|---|----|
| <i>Образцов В.П.</i> Про дослідження шлунка і кишок | 44 |
|---|----|

КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЯ

| | |
|---|----|
| <i>Швед М.І., Левицька Л.В., Липовецька С.Й.</i> Базові принципи кардіореабілітації пацієнтів після інфаркту міокарда | 49 |
|---|----|

ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ

| | |
|---|----|
| <i>Дземан М.І.</i> До 100-річчя заснування Національної академії наук України: акцентовані питання в дискурсі еволюції медичних пізнань українців (1-ше подання)..... | 54 |
|---|----|

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

| | |
|--|----|
| <i>Заремба Є.Х.</i> Лікар і вчений від бога: до 100-річчя від дня народження професора Степана Федоровича Олійника | 74 |
|--|----|

| | |
|----------------------------|----|
| МЕДИЧНІ ПОДІЇ | 78 |
|----------------------------|----|

TABLE OF CONTENTS

ACCENTED TOPIC: ENDOCRINE SYSTEM COMORBIDITY STATES

| | |
|---|----|
| <i>Radchenko O.M., Olenych L.V.</i> Peculiarities of arterial hypertension in patients with hypothyroidism (literature review and own research) | 5 |
| <i>Sprynchuk N.A.</i> State of thyroid and adrenocorticoid functions in children with syndrome of biologically inactive growth hormon..... | 9 |
| <i>Bulat O.V.</i> Analysis of structure and function of capillares in patients with thyroid cancer in the postoperative period..... | 13 |

RHEUMATOLOGY

| | |
|---|----|
| <i>Golovach I., Yehudina Ye.D.</i> Scleroderma-like paraneoplastic syndrome: rheumatology «overlap» oncology | 17 |
| <i>Katerenchuk I.P., Talash V.V., Shperno O.G., Gryn K.V., Yarmola T.I.</i> Goodpasture syndrome: clinical observations | 25 |

HEPATOLOGY

| | |
|--|----|
| <i>Anokhina G.A.</i> Non-alcoholic liver disease multi-systemic metabolic disease: prevention and treatment..... | 35 |
| <i>Pokhylko S.</i> The use of L-ornithine-L-aspartate (Gepatox) in clinical practice..... | 41 |

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSIS

| | |
|---|----|
| <i>Obraztsov V.P.</i> Stomach and intestine examination | 44 |
|---|----|

CARDIAC REHABILITATION

| | |
|--|----|
| <i>Shved M.I., Levytska L.V., Lypovetska S.Y.</i> Basic principles of cardiorehabilitation of patients after myocardial infarction | 49 |
|--|----|

TRADITIONS OF MEDICINE

| | |
|--|----|
| <i>Dzeman M.I.</i> For the 100th anniversary of the National Academy of Sciences of Ukraine foundation: accented issues in the discourse of Ukrainians medical knowledge evolution (first submission)..... | 54 |
|--|----|

HISTORY OF MEDICINE

| | |
|--|----|
| <i>Zaremba E.X.</i> God-given doctor and scientist: for the 100th anniversary of the birthday of professor Stepan Fedorovych Olyinyk | 74 |
|--|----|

| | |
|-----------------------------|----|
| MEDICAL EVENTS | 78 |
|-----------------------------|----|

*О.М. Радченко, Л.В. Оленич**Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Резюме

У статті наведено результати проведеного огляду літератури та власних досліджень особливостей перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) із гіпотиреозом у 177 пацієнтів, хворих на АГ II стадії 1-го та 2-го ступенів, яких поділено на дві групи: 1-а — із гіпотиреозом та 2-а — зі збереженою функцією щитоподібної залози (ЩЗ), які були порівняні за віком, гендерним складом, тривалістю, стадіями та ступенями АГ, супутньою патологією. Доведено, що гіпотиреоз призводить до розвитку як діастолічної, так і систолічної АГ (пряма кореляція T_4 із систолічним і діастолічним артеріальним тиском), прогресування яких пов'язане зі збільшенням маси тіла та зростанням показників загального холестерину. Погіршення контролю за АТ відбувається паралельно з іще більшим пригніченням функції ЩЗ, наростанням маси тіла до розвитку ожиріння, пригніченням функції кори надниркових залоз. При гіпотиреозі виникає ризик порушення функціональної здатності нирок та розвитку гепатопатії. Гіпербеталіпопротеїнемія пов'язана з активацією лімфоцитарної ланки запалення та виступає чинником підвищеної кривоточивості (за протромбіновим індексом).

Ключові слова

Особливості перебігу, артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз.

Синдром гіпотиреозу є найпоширенішою ендокринною патологією після цукрового діабету. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, США), поширеність гіпотиреозу збільшується з віком і становить близько 2% віком від 12 до 19 років та 15% у 65-річному віці [14]. Категорія пацієнтів літнього віку є найбільш складною для вчасної діагностики через особливості психосоматичного стану і наявні ураження багатьох органів та систем. До особливостей гіпотиреозу належать повільний розвиток та пізня його діагностика. Нерозпізнаний гіпотиреоз часто вважається іншим захворюванням, оскільки вже навіть субклінічний гіпотиреоз порушує функцію органів та систем [5, 12]. Субклінічний гіпотиреоз, як і вся тиреоїдна патологія, частіше буває в жінок — утричі більше, ніж у чоловіків. За даними Фремінгемського дослідження, упродовж року в 5-15% осіб із субклінічним гіпотиреозом він стає маніфестним. Частота субклінічного гіпотиреозу зростає з віком, починаючи від 40 років [8].

© О.М. Радченко, Л.В. Оленич

Серцево-судинні прояви посідають одне з провідних місць у симптоматиці гіпотиреозу та визначаються прямими та опосередкованими ефектами тиреоїдних гормонів на серце та судини. До таких проявів належать артеріальна гіпертензія (АГ), аритмії, дисліпідемії, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, кардіоміопатія [1, 10, 13, 16].

Підвищення артеріального тиску (АТ) визначають близько в 30% хворих на гіпотиреоз, досить часто воно є одним із перших його клінічних проявів. У 10% хворих із недостатністю функції щитоподібної залози (ЩЗ) АГ передуює розвитку клінічно маніфестного гіпотиреозу [9, 2]. Оскільки найбільша поширеність як АГ, так і гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 50 років, зростає проблема поєднання цих патологій в осіб старшого віку [4, 7].

До цього часу існують протиріччя щодо пояснення причини розвитку АГ у хворих на гіпотиреоз. Одні дослідники вважають АГ хворобою, що розвивається незалежно від гіпотиреозу, однак відзначають стабілізацію АТ на тлі адекватної за-

місної терапії тироксином [11]. Водночас існують дослідження, які показують збереження стійкої гіпертензії в 50% пацієнтів навіть за умов досягнення еутиреоїдного стану, що пояснюється порушенням еластичних властивостей аорти та великих артерій. АГ передусім проявляється в пацієнтів із спадковою схильністю до неї, а дефіцит тиреоїдних гормонів, збільшуючи периферійний опір судин, є могутнім її реалізатором [6].

Характерною особливістю АГ при гіпотиреозі є початкове та переважне підвищення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) унаслідок збільшення периферійного опору судин [2]. Однак останнім часом з'явилися результати досліджень, згідно з якими етіологія АГ у хворих на гіпотиреоз неоднорідна. Зі збільшенням віку пацієнтів зростає частка хворих, що мають АГ змішаного ґенезу (гіпотиреоїдного та есенціального). Вважають, що важкість гіпотиреозу корелює передовсім зі ступенем підвищення ДАТ [9], а при суттєвому підвищенні ДАТ підвищується і систолічний артеріальний тиск (САТ). Водночас гіпотиреоз безпосередньо сприяє підвищенню артеріальної жорсткості судин, що призводить до підвищення САТ [15].

Прямий зв'язок між гіпотиреозом та АГ, а також включення гіпотиреозу до чинників ризику розвитку АГ, особливо у хворих літнього віку, одними авторами підтверджується, іншими — заперечується. На сьогодні вважається доведеним, що в пацієнтів із гіпотиреозом АТ із віком підвищується значно частіше, ніж в осіб із нормальною функцією ЩЗ. Однак існують дослідження, згідно з якими в гіпотиреоїдних пацієнтів, старших від 60 років, на частоту АГ впливає вираженість тиреоїдної дисфункції: при гіпотиреозі легкого та середнього ступенів важкості АГ трапляється частіше, ніж в осіб із досягненим еутиреоїзмом [16]. Прямий зв'язок між рівнем АТ і зниженням функції ЩЗ підтверджують клінічні дані, що свідчать про рефрактерність АГ у хворих із гіпотиреозом при застосуванні тільки антигіпертензивних засобів.

Патогенез АГ при гіпотиреозі пов'язують із декількома чинниками. По-перше, відбувається активація симпато-адреналової системи. Рівні адреналіну та норадреналіну крові підвищуються, знижується щільність бета-адренорецепторів, що сприяє підвищенню реакцій на альфа-адреностимуляцію і призводить до периферійної вазоконстрикції [9]. По-друге, для гіпотиреозу притаманна затримка натрію та води в організмі внаслідок зниження секреції передсердного натрійуретичного чинника і гіперсекреції антидіуретичного гормону [3]. По-третє,

у стінці судин відбувається накопичення мукополісахаридів, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, порушення еластичної структури та функції вазодилатації, знижується кількість ендотеліального оксиду азоту. Гіпотиреоїдний стан також впливає на рівні С-реактивного протеїну (СРП) та гомоцистеїну, які вважають ранніми предикторами ендотеліальної дисфункції та чинниками серцево-судинного ризику. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями тироксину та СРП. Так, виникає каскадний ефект підвищення артеріальної жорсткості судин, що веде до посилення системного судинного опору [2, 13].

Окрім цих чинників, у хворих на гіпотиреоз за наявності АГ вміст реніну плазми переважно знижений, оскільки синтез реніну відбувається під впливом трийодтироніну (T_3), тобто діастолічна гіпертензія в них має гіпореніновий характер [13]. Також спостерігаються зміна реологічних властивостей крові, вазоконстрикція внаслідок зниження основного обміну і потреби обмеження тепловіддачі.

Деякі дослідження свідчать про те, що підвищення САТ і ДАТ виникають і зберігаються навіть за умов незначної тривалості гіпотиреозу (менше від 1 року). Не виявлено суттєвої різниці між показниками АТ у хворих із легким та середнім ступенем важкості хвороби. Тривалість гіпотиреозу суттєво не впливає на рівень АТ, а впливають лише стадія компенсації та ступінь важкості захворювання. При прогресуванні гіпотиреозу відбувається підвищення рівнів САТ і ДАТ та порушується циркадний ритм АТ у вигляді недостатнього зниження його в нічний час [3].

Таким чином, гіпотиреоз супроводжується різноманітними проявами збоїв роботи серцево-судинної системи і є поширеною патологією серед кардіологічних хворих, що потребує скринінгу та лікування. У літературних джерелах дані про зворотність АГ у хворих із первинним гіпотиреозом на тлі замісної терапії тироксином неоднозначні. Багато авторів вважають, що відновлення еутиреоїзму приводить до нормалізації АТ у більшості хворих із гіпотиреозом. Проте в низці робіт показано, що за умов досягнення еутиреоїдного стану на тлі замісної терапії L-тироксином близько 50% пацієнтів усе ж потребують продовження антигіпертензивної терапії внаслідок нестабільності рівня АТ [9, 15]. На сьогодні питання фармакотерапії АГ при гіпотиреозі з урахуванням патогенезу гемодинамічних змін, ступеня АГ, віку хворих, чергування періодів медикаментозної субкомпенсації та компенсації гіпотиреозу вивчені недостатньо.

Матеріали та методи

У дослідження включено 177 хворих на АГ II стадії 1-го та 2-го ступенів, яких поділено на дві групи: 1-а — із гіпотиреозом та 2-а — зі збереженою функцією ЩЗ, які були порівняні за віком, гендерним складом, тривалістю, стадіями та ступенями АГ, супутньою патологією. До 1-ї групи увійшов 141 пацієнт віком $53,00 \pm 9,67$ року, до 2-ї групи — 36 пацієнтів віком $61,00 \pm 11,54$ року ($p > 0,05$). Діагноз гіпотиреозу встановлювався на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) $> 4,0$ мМО/мл, зниження вільного $T_4 < 10,0$ пмоль/мл та трийодтироніну (T_3) $< 4,0$ пмоль/мл. Крім стандартних обстежень, за протоколом проводилось визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводів талії (ОТ) і стегон (ОС) та їх відношення, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), індексу маси міокарда лівого шлуночка. Визначення рівнів ТТГ, T_3 , T_4 , кортизолу здійснено за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Опрацювання результатів проводилося за допомогою стандартного пакета програм Statistica for Windows 10.0 із розрахунком медіани (М), стандартного відхилення (σ), верхнього та нижнього квантилів, кореляційні зв'язки оцінені за критерієм Кендалла, рівень істотності прийнятий як $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед усіх хворих на гіпотиреоз $76/53,5 \pm 4,2\%$ були з післяопераційним гіпотиреозом середнього ступеня важкості та важким, $62/43,66 \pm 4,2\%$ — з автоімунним тиреоїдитом, $3/2,1 \pm 1,1\%$ — із вродженою гіпоплазією ЩЗ. Це свідчить про переважання післяопераційного генезу гіпотиреозу в пацієнтів з АГ. Тривалість гіпотиреозу становила $8,5 \pm 5,4$ року, тоді як АГ у пацієнтів 1-ї групи — $6,9 \pm 4,3$ року, 2-ї групи — $10,0 \pm 6,9$ року, що може вказувати на розвиток АГ після встановленого гіпотиреозу, тобто АГ має вторинний характер. Однак, враховуючи вік пацієнтів, виключити есенціальну складову неможливо. Медіана ІМТ обстежених хворих 1-ї групи відповідала надмірній масі ($28,2 [25,8; 32,2]$ кг/м²), тоді як 2-ї групи — ожирінню I ступеня ($32,3 [28,4; 34,9]$ кг/м²) ($p < 0,05$), причому частка пацієнтів з ожирінням у 2-й групі становила $54,6 \pm 10,6\%$ проти $36,8 \pm 4,1\%$ у 1-й групі ($p > 0,05$).

В обох групах за межі норми виходили показники загального холестерину (ЗХС), середнє значення якого становило $5,7 \pm 1,6$ ммоль/л у 1-й групі та $5,7 \pm 1,7$ ммоль/л у 2-й групі ($p > 0,05$). Рівень бета-ліпопротеїдів (β -ЛП) перевищував норму за умов гіпотиреозу ($60,0 \pm 21,7$ од.), що

може свідчити про активніші процеси атерогенезу за умов коморбідності.

У пацієнтів 1-ї групи встановлені прямі кореляції САТ і пульсового артеріального тиску з рівнем ІХС ($\tau = 0,14$, $p = 0,001$ та $\tau = 0,13$, $p = 0,014$), що підтверджує роль гіперхолестеринемії в розвитку та прогресуванні АГ. Важливо, що з підвищенням рівня САТ виникає потреба збільшення дози замісної терапії левотироксином ($\tau = 0,21$, $p = 0,013$). Крім того, виявлено обернений зв'язок САТ і ДАТ із рівнем T_4 ($\tau = -0,24$, $p = 0,022$ та $\tau = -0,25$, $p = 0,024$), усі три показники корелювали з ІМТ (САТ: $\tau = 0,14$, $p = 0,031$; ДАТ: $\tau = 0,15$, $p = 0,013$; T_4 : $\tau = -0,26$, $p = 0,036$). Вміст β -ЛП виявився обернено пов'язаним з об'ємом ЩЗ ($\tau = -0,27$, $p = 0,003$), протромбіновим індексом ($\tau = -0,32$, $p = 0,009$) та рівнем сегментоядерних нейтрофілів крові ($\tau = -0,24$, $p = 0,007$). Тобто в пацієнтів із гіпотиреозом та АГ гіпербеталіпопротеїнемія асоціюється зі зменшенням розміру ЩЗ, активацією лімфоцитарної ланки запалення та схильністю до гіпокоагуляції.

Встановлено негативний вплив гіпотиреозу на функціональний стан нирок та білоксинтетичну функцію печінки, на що вказують істотно вищі медіани рівнів креатиніну ($78,3 [71,0; 90,4]$ проти $72,5 [65,0; 76,5]$ мкмоль/л, $p < 0,05$), сечовини ($5,3 [4,4; 6,6]$ проти $4,5 [3,75; 5,5]$ ммоль/л, $p < 0,05$) та тимолової проби ($2,4 [1,5; 3,9]$ проти $1,0 [0,5; 1,5]$ од., $p < 0,05$).

Також за умов АГ та гіпотиреозу виявлено нижчі показники кортизолу крові ($222,7 [122,1; 368,7]$ проти $395,5 [217,9; 524,9]$ ммоль/л, $p < 0,05$), який обернено корелював з ІМТ ($\tau = -0,49$, $p = 0,036$) та ШКФ ($\tau = -0,57$, $p = 0,048$), прямо — із ЗХС ($\tau = 0,56$, $p = 0,016$). Фракція викиду лівого шлуночка була також істотно меншою ($63,0 [58,0; 65,0]$ проти $65,0 [64,0; 65,0]\%$, $p < 0,05$), а прогресування гіпотиреозу веде до подальшого порушення скоротливої функції міокарда, на що вказує обернена кореляція з ТТГ ($\tau = -0,32$, $p = 0,041$).

Висновки

Гіпотиреоз призводить до розвитку як діастолічної, так і систолічної АГ (пряма кореляція T_4 із САТ і ДАТ), прогресування яких пов'язане зі збільшенням маси тіла та зростанням ЗХС. Погіршення контролю за АТ відбувається паралельно з іще більшим пригніченням функції ЩЗ, наростанням маси тіла до розвитку ожиріння, пригніченням функції кори надниркових залоз. При гіпотиреозі виникає ризик порушення функціональної здатності нирок та розвитку гепатопатії. Гіпербеталіпопротеїнемія пов'язана з активацією лімфоцитарної ланки запалення та виступає чинником підвищеної кровоточивості (за протромбіновим індексом).

Список використаної літератури

1. Дідушко О.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз / О.М. Дідушко // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології»*. — Харків, 2014. — 40 с.
2. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова, Ф.Т.Агеев, Е.М. Середенина, О.Ю. Рябцева и др. // *Эндокринология*. — 2014. — № 13. — С. 980-988.
3. Килейников Д.В. Патогенез артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом / Д.В. Килейников, М.В. Макушева, В.С. Волков // *Клиническая медицина*. — 2009. — Том 87, № 5. — С. 30-32.
4. Кононенко О.А. Фактори ризику та особливості системної гемодинаміки і функціонального стану серця у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією при субклінічному гіпотиреозі та різному рівні тиреотропного гормону / О.А. Кононенко // *Проблеми старения и долголетия*. — 2015. — Том 24, № 1. — С. 32-44.
5. Орлова М.М. Возрастные особенности функции почек у пациентов с манифестным гипотиреозом / М.М. Орлова, Т.И. Родионова // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 4. — С. 347-352.
6. Паньків В.І. Симпозіум «Синдром гіпотиреозу» // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2012. — № 5 (45). — С. 136-148.
7. Пліговка В.М. Клінічні симптоми у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння при коморбідному гіпотиреозі / В.М. Пліговка // *Ліки України*. — 2015. — № 2 (23). — С. 80-82.
8. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем / О.М. Приступюк // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2011. — № 4. — С. 104-109.
9. Синдром гипотиреоза в практике терапевта и кардиолога / А.В. Ащекина, О.М. Драпкина, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин // *Российские медицинские вести*. — 2008. — Том XIII, № 2. — С. 42-50.
10. Юзвенко Т.Ю. Вплив гіпотиреозу на окремі ланки метаболізму, структури і функції серця за умов інсулінорезистентності / Т.Ю. Юзвенко // *Оригинальные исследования*. — 2014. — № 4 (60). — С. 31-35.
11. Biondi V. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / V. Biondi, D.S. Cooper // *Endocrine Reviews*. — 2008. — Vol. 29. — P. 76-131.
12. Garber J. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association / J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib // *Endocrine practice*. — 2012. — Vol. 18, No. 6. — P. 988-1028.
13. Hypothyroidism and the heart / M. Udovcic, R.H. Pena, B. Patham, L. Tabatabai et al. // *Houston Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. — 2017. — № XIII (2). — P. 55-59.
14. Hypothyroidism Statistics. — 2012. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://symptomsofhypothyroidism.weebly.com/hypothyroidism-statistics.html>
15. Stabouli S. Hypothyroidism and Hypertension / S. Stabouli, S. Papakatsika, V. Kotsis // *Expert. Reviews Cardiovascular. Therapy*. — 2010. — № 8. — P. 1559-1565.
16. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update / C. Floriani, B. Gencer, C. Tinh-Hai, N. Rodondi // *European Heart Journal*. — 2017. — P. 1-7.

Надійшла до редакції 04.09.2018

PECULIARITIES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

O.M. Radchenko, L.V. Olenych

Abstract

The article provides results of implemented literature review and own research of arterial hypertension (AH) with hypothyroidism in 177 patients with the second stage with 1st and 2nd degree who were divided into two groups: 1st is hypothyroidism and 2nd is preserved function of thyroid gland (TG) which were compared by age, gender composition, duration, AH stage and degrees, accompanying pathology. It is proved that hypothyroidism causes systolic and diastolic AH (direct correlation of T₄ with systolic and diastolic arterial pressure) which progress is related to increasing body weight and increasing general cholesterol indicators. Control deterioration happens parallel with the bigger oppression of TG functions, increasing body weight developing obesity, oppressing adrenal cortex function. With hypothyroidism occurs risk of various malfunctions of kidneys functional abilities and hepatopathy development. Hyperlipidemia is related to the activation of lymphocytic part of inflammation which is the reason enhanced hemorrhage (according to the prothrombin ratio).

Keywords: peculiarities, arterial hypertension, hypothyroidism.

Н.А. Спринчук

*ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин НАМН України
ім. В.П. Комісаренка»
Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика*

СТАН ТИРЕОЇДНОЇ ТА АДРЕНОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Резюме

У статті наведено результати вивчення особливостей тиреотропної та аденокортикотропної функцій у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Обстежено 158 хворих із цим синдромом, із них 49 дівчат і 109 хлопців, середній вік яких становив $8,3 \pm 0,24$ року; 128 дітей було передпубертатного віку, 30 дітей — пубертатного. Проводилось дослідження ТТГ, T_4 віль., АКТГ і кортизолу до та протягом 6 місяців лікування рекомбінантним гормоном росту. Аналізуючи результати дослідження, у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту порушення тиреотропної та аденокортикотропної функцій організму не було виявлено. Резервні адаптаційні механізми системи гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози мають адекватну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Ключові слова

Синдром біологічно неактивного гормону росту, тиреотропна функція, аденокортикотропна функція, діти, рекомбінантний гормон росту.

Нормальний ріст і розвиток кожного організму залежать від взаємозв'язку чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, що регулюється чіткою взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних та багатьох інших процесів в організмі, а також складних механізмів їхньої регуляції. У широкому спектрі гормонів, за участю яких відбувається ріст і життєдіяльність людини, ключовими є соматотропний гормон (СТГ) та інсуліноподібні фактори росту. Зниження синтезу гормону росту (ГР) або порушення чутливості тканин до дії ГР на різних рівнях регуляції, як правило, призводить до стійкої неадекватної відповіді тканин на діючі чинники, що в кінцевому результаті проявляється низькорослістю [1-8].

Але, крім ГР, є низка чинників, з якими він взаємодіє, для того, щоб проявився ростовий ефект, а за умов порушення цієї взаємодії спостерігається порушення росту. Відомо, що гіпоталамо-гіпофізарна система (ГГС), а саме її чинники, бере безпосередню участь у рості людини та підтримці гомеостазу організму. Безпосередню участь у рості беруть гормони щитоподібної залози (ЩЗ), їхня недостатність значно відбивається на швидкості росту (ШР) дітей. Субклінічний стан гіпотиреозу необхідно компенсувати, коли

в дитини відмічається відставання в рості, тим більше, якщо мова йде про низькорослість. Багатьма авторами доведено, що на тлі лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) потреба в гормонах ЩЗ зростає, і в разі недостатності гормональних резервів необхідно проводити замисну терапію препаратами тироксину [9-14].

Не менш важливою функцією, яка бере участь у процесі росту та адаптогенних механізмах організму, є аденокортикотропна (АКТГ — кортизол), що безпосередньо реагує на всі стресові й надзвичайні ситуації в організмі. Під час активного росту, особливо в поєднанні із статевим дозріванням, потреба в гормонах надниркових залоз значно зростає, і, за умов латентної недостатності, саме в цей віковий період вона проявляється найчастіше, не обов'язково клінічно [15]. Тому слід приділяти особливу увагу скаргам і самопочуттю хворих, а також необхідно їх активно виявляти. За умов прихованої аденокортикотропної недостатності діти погано переносять фізичні навантаження, це може проявлятися втомлюваністю з короткочасним підвищенням, а потім зниженням АТ із компенсаторним значним підвищенням пульсу, що швидко може призводити до тяжких клінічних станів, які супроводжуються втратою свідомості та потребують реанімаційної допомоги.

© Н.А. Спринчук

Мета дослідження — вивчити особливості тиреотропної та адренокортикотропної функцій у пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР).

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було обстежено 158 хворих із СБНГР, із них 49 дівчат і 109 хлопців, середній вік яких становив $8,3 \pm 0,24$ року; 128 дітей були допубертатного віку, 30 дітей — періоду пубертації. Усім пацієнтам проводилось гормональне обстеження, що включало: визначення базального та стимульованого рівнів гормону росту (ГР), інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (T_4 віль.), трийодтироніну вільного (T_3 віль.), за потреби — антитіл до тиреопероксидази (АТПО), а також АКТГ та кортизолу. Контрольну групу становили 42 здорові дитини відповідного віку. Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози та надниркових залоз.

Діти, яким проводили дослідження ТТГ та АКТГ-функції, були поділені на три групи: група 1 — контрольна, група 2 — діти із СБНГР до лікування препаратами рГР, група 3 — діти із СБНГР на тлі застосування препаратів рГР протягом 6 міс., адже відомо, що тиреоїдна та адренокортикоїдна функції гіпофіза можуть швидко реагувати на подразники й лабораторні показники відносно функції щитоподібної та надниркових залоз і можуть віддзеркалювати її стан вже через 4-6 тижнів після початку впливових чинників.

Для підтвердження СБНГР хворим обов'язково проводили 4-денну пробу на чутливість до ГР [16], у всіх пацієнтів вона була позитивною.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх значень та їхньої стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності.

Результати та їх обговорення

За даними УЗД щитоподібної залози нормальні показники за структурою та об'ємом залози були відзначені в 97 (61,4%) пацієнтів, дифузний зоб I та II ступеня зареєстрований у 61 (38,6%) дитини. Ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту виявлені в 36 (22,8%) пацієнтів, що лабораторно підтвердився в 9 (5,7%) дітей, хворих на СБНГР, причому в більшості своїй за рахунок під-

вищення АТПО, який становив $545 \pm 24,7$ Од/л за умов референтних показників до 35 Од/л.

При дослідженні ТТГ у дітей із СБНГР на момент встановлення діагнозу показник у цілому по групі дорівнював $2,29 \pm 0,23$ мкОд/мл, T_4 віль. сягав до $15,04 \pm 0,31$ нг/дл, що відповідало нормальній тиреоїдній функції. У 13 (8,2%) дітей із 158 відмічений субклінічний гіпотиреоз, за якого середній показник ТТГ дорівнював $4,53 \pm 0,24$ мкОд/мл. У двох дітей визначена мінімальна тиреоїдна недостатність, яка проявлялася субклінічними показниками ТТГ, а саме 4,04 та 4,49 мкОд/мл, і зниженими значеннями T_4 віль. відповідно 11,06 та 11,6 нг/дл; показники T_3 віль. у цих дітей були в межах референтних показників. Усім пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом були призначені препарати тироксину в дозі 25-50 мкг/добу залежно від віку, маси тіла та стадії статевого дозрівання на тривалий час. Контроль ТТГ рекомендовано провести через 4-6 тижнів після початку приймання препарату, у подальшому необхідно проводити спостереження в динаміці кожні 3 місяці на тлі лікування рГР у комбінації з тироксином.

Після 6 міс. лікування рГР усім пацієнтам із СБНГР повторно було проведено дослідження ТТГ, середній показник по групі становив $3,13 \pm 0,38$ мкОд/мл (рис. 1).

3 групи дослідження пацієнтів на тлі лікування було виключено 13 дітей із субклінічним гіпотиреозом, які отримували замісну терапію препаратами тироксину і були в стані медикаментозної компенсації. Тому обробку показників ТТГ на тлі лікування рГР протягом 6 міс. було здійснено в 145 дітей із СБНГР. Якщо дослідити різницю показників ТТГ між контрольною групою і групою дітей із СБНГР до лікування рГР, визначено вищі показники ТТГ у дітей із СБНГР, але вірогідної різниці між ними не спостерігали. Також немає

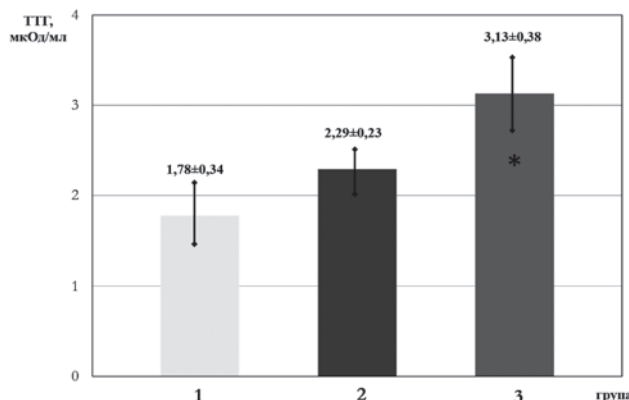


Рис. 1. Динаміка показників ТТГ у дітей, хворих на СБНГР, порівняно з контрольною групою ($M \pm m$)

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=145$. * $p > 0,01$ — вірогідність у порівнянні між групою 1 і 3.

вірогідної різниці між показниками ТТГ у хворих дітей із СБНГР на початку і через 6 міс. після лікування, але сам показник значно підвищився від $2,29 \pm 0,23$ до $3,13 \pm 0,38$ мкОд/мл. Таким чином, під час терапії препаратами рГР показники ТТГ у дітей із СБНГР залишалися в межах нормальних значень і мали тенденцію до підвищення. Але якщо проаналізувати показники ТТГ контрольної групи та дітей на тлі лікування через 6 міс. після призначення рГР, то отримуємо вірогідно змінені дані ($p > 0,01$) зі значним підвищенням ТТГ. Це може свідчити про те, що під час застосування препаратів ГР потреба в гормонах ЩЗ зростає.

Якщо оцінити периферичні тиреоїдні показники за даними T_4 віл. (рис. 2), вони не є показовими, тому що їхні відмінності не сягають вірогідної різниці, тобто регулюючою ланкою роботи ЩЗ і збереження адекватного тиреоїдного статусу є гіпофізарний компонент (ТТГ), який чітко віддзеркалює явну та лабораторну тиреоїдну недостатність.

Коли ТТГ-функція в організмі не порушена і ЩЗ має достатні резерви, вона адекватно реагує на будь-які центральні регуляторні та стресові процеси в організмі, на відміну від аналогічної ситуації в дітей із різними формами гіпопітуїтаризму (ізолювана соматотропна недостатність у поєднанні з частковою вторинною недостатністю ТТГ, комбінована латентна недостатність аденотропних гормонів), коли на тлі лікування рГР виникає вторинний гіпотиреоз і є потреба в постійній замісній терапії препаратами тироксину [17-19].

При клінічному огляді дітей із СБНГР даних за вторинну недостатність надниркових залоз відмічено не було, тобто АТ і пульс відповідали середнім віковим референтним значенням для дітей відповідного віку та статі. Більшість із пацієнтів (63%) займалися в спортивних секціях і танцювальних гуртках по 1-2 год./день 2-3 рази на тиждень і адекватно, порівняно з іншими дітьми в групах, переносили фізичні навантаження, що

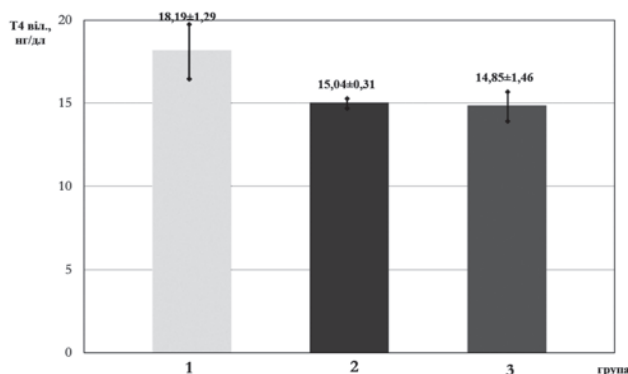


Рис. 2. Динаміка показників T_4 віл. у дітей, хворих на СБНГР, порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=145$.

уже могло свідчити про нормальну реакцію надниркових залоз.

При лабораторному дослідженні показників АКТГ і кортизолу сироватки натще, згідно з дотриманням умов преаналітичної діагностики, у дітей із СБНГР до лікування і на тлі застосування препаратів рГР отримано результати, які представлені на рис. 3, 4.

Показники кортизолу сироватки не мали вірогідних відхилень серед показників у дітей контрольної групи та хворих на СБНГР до лікування та на тлі застосування препаратів рГР. Якщо проаналізувати рівень АКТГ, який контролює гіпофізарно-надниркову вісь, то показник у дітей із СБНГР до лікування препаратами рГР і контрольною групою не мав значущих відхилень. При застосуванні препаратів рГР показник АКТГ підвищувався через 6 міс. із високим ступенем вірогідності ($p > 0,001$) порівняно з АКТГ дітей, хворих на СБНГР, до застосування рГР і практично стає на один рівень із показниками АКТГ здорових дітей контрольної групи. При цьому, як уже було відмі-

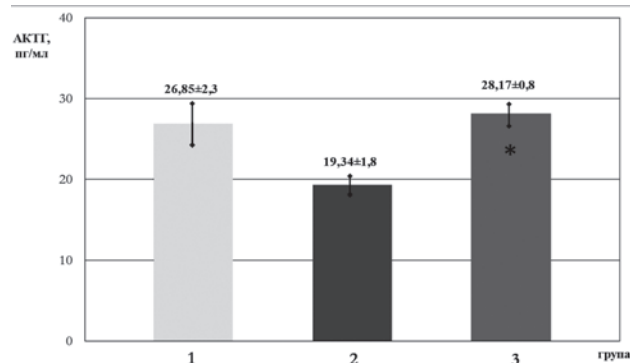


Рис. 3. Динаміка показників АКТГ у дітей, хворих на СБНГР, до і на тлі лікування препаратами рГР порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=158$. 4. $p > 0,001$ — вірогідність у порівнянні між групою 2 і 3.

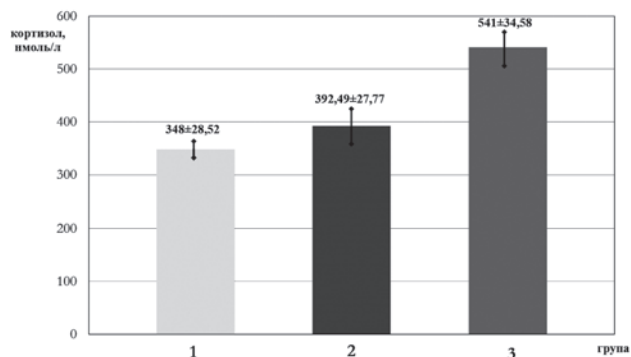


Рис. 4. Динаміка показників кортизолу у дітей, хворих на СБНГР, до і на тлі лікування препаратами рГР порівняно з контрольною групою

Примітка. 1. Контрольна група, $n=42$. 2. Діти із СБНГР до лікування рГР, $n=158$. 3. Діти із СБНГР на тлі лікування рГР протягом 6 міс., $n=158$.

чено, показники кортизолу сироватки в усіх групах дітей залишалися вірогідно незмінними, що є свідченням хорошої адаптаційної можливості надниркових залоз і відсутності явної та прихованої адренкортикотропної недостатності гіпофіза в дітей, хворих на СБНГР.

Таким чином, діти, хворі на СБНГР, мають нормальні адаптаційні механізми тиреотропної та адренкортикотропної функцій гіпофіза, що дає можливість забезпечити організм необхідною кількістю відповідно тиреоїдних та глюко-

кортикоїдних гормонів за потреби залежно від ситуації.

Висновки

У пацієнтів із СБНГР не виявлено порушення тиреотропної та адренкортикотропної функцій організму. Резервні адаптаційні механізми системи гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози мають адекватну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного гормону росту.

Список використаної літератури

1. Петрова Ж.В., Евстифеева Г.Ю., Сетко А.Г., Ветеркова З.А. Лине́йный рост как интегральный показатель здоровья (обзор литературы) // Оренбургский медицинский вестник. — 2015. — Т. 3, № 2. — С. 71-74.
2. Яковлева Л.В., Изотова Л.Д., Малиевский О.А. Оценка патологии физического развития детей с позиции врача педиатра // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 4. — С. 97-105.
3. Aguayo V.M., Nair R., Badgaiyan N., Krishna V. Determinants of stunting and poor linear growth in children under 2 years of age in India: an in-depth analysis of Maharashtra's comprehensive nutrition survey // Maternal & Child Nutr. — 2016. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 121-140.
4. Baron J., Sövendahl L., De Luca F., Dauber A., Phillip M., Wit J.M. et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges // Nat. Rev. Endocrinol. — 2015. — Vol. 11, № 12. — P. 735-746.
5. Dabas A., Khadgawat R., Gahlot M., Surana V., Mehan N., Ramot R. et al. Height velocity in apparently healthy North Indian school children // Indian. J. Endocrinol. Metab. — 2018. — Vol. 22, № 2. — P. 256-260.
6. Foote J.M. Optimizing linear growth measurement in children // J. Pediatric. Health Care. — 2014. — Vol. 28, № 5. — P. 413-419.
7. Ismail H., Ness K. Evaluation of short stature in children // Pediatr. Ann. — 2013. — Vol. 42, № 11. — P. 217-222.
8. Lüger J. How should we investigate children with growth failure? // Ann. d'Endocrinol. — 2017. — Vol. 78, № 2. — P. 106-107.
9. Ayatollahi S.M., Haem E., Sharafi Z. Growth velocity of infants from birth to 5 years born in Maku, Iran // Glob. J. Health. Sci. — 2015. — Vol. 8, № 2. — P. 56-63.
10. Ayatollahi S.M. Growth velocity standards from longitudinally measured infants of age 0-2 years born in Shiraz, southern Iran // Am. J. Hum. Biol. — 2005. — Vol. 17, № 3. — P. 302-309.
11. deOnis M. The WHO child growth standards // World Rev. Nutr. Diet. — 2015. — Vol. 113. — P. 278-294.
12. Ghaemmaghami P., Ayatollahi S.M.T., Alinejad V., Haem E. Longitudinal standards for growth velocity of infants from birth to 4 years born in West Azerbaijan province of northwest Iran // Epidemiol. Health. — 2015. — Vol. 37. — P. e2015029.
13. Gutch M., Kumar S., Razi S.M., Gupta A., Kumar S., Gupta K.K., Singh M.M. Prevalence of short stature in juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on various skeletal manifestation and growth velocity in a tertiary care center // CHRISMED J. Health Res. — 2015. — Vol. 2. — P. 251-256.
14. Rose S.R. Isolated central hypothyroidism in short stature // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38, № 6. — P. 967-973.
15. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nat. Rev. Endocrinol. — 2013. — Vol. 9, № 5. — P. 265-276.
16. Спринчук Н.А. Роль тесту на чутливість до соматотропіну в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 287-290.
17. Audi L., Fernandez-Cancio M., Camats N., Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update // Minerva Endocrinol. — 2013. — Vol. 38, № 1. — P. 1-16.
18. Binder G. Growth hormone deficiency: New approaches to the diagnosis // Pediatric. Endocrinology Reviews. — 2011. — Vol. 9, № 1. — P. 535-537.
19. Nielsen J., Jensen R.B., Afdeling A.J. Growth hormone deficiency in children // Ugeskr. Laeger. — 2015. — Vol. 177, № 26. — P. 1260-1263.

Надійшла до редакції 27.08.2018

STATE OF THYROID AND ADRENOCORTICOID FUNCTIONS IN CHILDREN WITH SYNDROME OF BIOLOGICALLY INACTIVE GROWTH HORMON

N.A. Sprynchuk

Abstract

The aim of this work was to study the features of thyrotropic and adrenocorticotropic functions in patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. There were examined 158 children with this syndrome, among them 49 girls and 109 boys, whose average age was 8.3±0.24 years, 128 children had prepubertal, 30 children — pubertal age. TSH, fT4, ACTH, and cortisol were studied before and during 6 months of treatment with a recombinant growth hormone. Analyzing the results of the study, no the disturbances in thyrotropic and adenocorticotropic functions of the body in patients with syndrome of biologically inactive growth hormone were revealed. Reserve adaptive mechanisms of the hypothalamic-pituitary-thyroid and the hypothalamus-pituitary-adrenal systems have an adequate responses to long-term treatment with recombinant growth hormone preparations.

Keywords: syndrome of biologically inactive growth hormone, thyrotropic function, adrenocorticotropic function, children, recombinant growth hormone.

О.В. Булат

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ

АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ТА ФУНКЦІЇ КАПІЛЯРІВ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме

У статті наведено результати дослідження ендотеліальної функції капілярів у молодих пацієнтів на тлі замісної супресивної гормонотерапії, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, у віддалені післяопераційні строки. **Матеріали та методи.** Було обстежено 60 хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, через 7-10 років після тиреоїдектомії. Структура та функція капілярів вивчалася за допомогою бінокулярного мікроскопа МБС-1. **Результати.** Структурні зміни капілярів проявлялися у звуженні або розширенні капілярних петель, а також у збільшенні кількості відкритих капілярів. Функціональні зміни капілярів полягали в наявності перикапілярного набряку, згладженості сосочкової лінії, зміні фону. Виявлені порушення можуть свідчити про переважання вазоконстрикторних або вазодилатуючих чинників у кровоносній системі та розглядатися як компенсаторний механізм, спрямований на підтримку внутрішнього гомеостазу. **Висновки.** Виявлені зміни структури та функції капілярів можуть свідчити про порушення судинної регуляції й розглядатися як предиктор раннього розвитку серцево-судинних порушень у таких пацієнтів.

Ключові слова

Рак щитоподібної залози, ендотеліальна дисфункція, морфологія капілярів.

На сьогодні понад чотири мільйони жителів України мають захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Існує тенденція до щорічного зростання патології цього органа, у тому числі онкологічного переродження. Більшість хворих, яким встановлено діагноз «рак щитоподібної залози», — це люди працездатного віку [1, 2].

Роль тиреоїдних гормонів в обмінних процесах організму беззаперечна. Окрім калоригенного ефекту, участі в розвитку ЦНС та росту організму, вони стимулюють синтез ферментативних білків, підвищують захват Са клітинами, збільшують концентрацію цАМФ, впливають на транспорт цукрів та амінокислот із клітинних мембран, збільшують чутливість тканин до катехоламінів, впливають на всі структури клітини та ядра.

Ключем до регуляції функції ЩЗ є тиреотропний гормон (ТТГ) — глюकोпротеїд, що продукується базофільними клітинами передньої частки гіпофіза.

Взаємодія між гіпофізом та ЩЗ підпорядкована механізмові зворотного зв'язку. Так, тиреоїдектомія супроводжується збільшенням вмісту ТТГ у крові. Нормалізація ж рівня T_3 - T_4 під впливом замісної терапії знижує рівні ТТГ у крові. Існують також дані про позагіпофізарний вплив ЦНС на ЩЗ, який здійснюється шляхом вегетативної іннервації.

© О.В. Булат

Беручи до уваги той факт, що підвищення рівня ТТГ є чутливим маркером гіпотиреозу, вимірювання його вмісту в крові вважається найліпшим способом діагностики гіпотиреоїдних станів.

Відомо, що розлади в роботі ЩЗ здатні істотно дезорганізувати стан серцево-судинної системи шляхом впливу на нейрогуморальну та гемодинамічну регуляцію, а також метаболічний обмін. За умови повної відсутності ЩЗ можна передбачити швидке виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ.

Наукові дослідження останніх років переконливо свідчать про те, що порушення в системі кровообігу можуть бути викликані змінами судинного тону та рецепторного апарату судин завдяки виникненню ендотеліальних розладів.

Ендотелій — найбільший орган в організмі людини й найбільший ендокринний орган, маса якого становить 2 кг, що в 5 разів перевищує масу серця. На сьогодні саме судини вважаються ключовою ланкою кровообігу, тоді як серце — орган, що керує кровообігом. Ендотелій — метаболічно активний орган, що має вибіркочувачу пасивну проникність. Основною функцією ендотелію є підтримка судинного гомеостазу. Анатомічна локалізація ендотелію між просвітом судин та гладенькими м'язами судин модулює вазомоторний тонус, ріст, тромбоз, запалення судин та оксидативний стрес.

Ендотелій формує бар'єр між кров'ю та тканинами, одночасно дозволяє крові проникати через тканини, ендотеліоцити являють собою як пасивний фільтр, так і метаболічно активну систему, що виділяє різні речовини в кров, а також усуває їх із крові, регулюючи таким чином місцевий гомеостаз.

Ендотелій виконує ендокринну, аутокринну, паракринну та інтракринну функції і бере участь у патогенезі практично усіх серцево-судинних захворювань, а також у розвитку запальних, аутоімунних та канцерогенних процесів [3, 4]. Саме ендотелій є місцем утворення чинників вазорелаксації та вазоконстрикції, співвідношення між якими зумовлює стан судинного тонусу [5, 6].

Зниження синтезу вазодилаторів поряд із збільшенням вазоконстрикторів не тільки впливає на судинний тонус, а й сприяє трансформації судинної стінки [7].

У попередніх досліджах доведено [8], що у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, виникають суттєві порушення з боку електричної активності серця та його вегетативної регуляції, що, у свою чергу, не може не позначитися на стані судин. Як вже зазначалося, саме периферичні судини на сьогодні вважаються вирішальною ланкою кровообігу, адже відомо, що саме на рівні капілярів відбувається обмін речовин між кров'ю та оточуючими тканинами. Оскільки кровеносні капіляри зовсім не мають м'язових елементів у складі своїх стінок, а складаються з одного шару плоских ендотеліальних клітин, саме тому капіляроскопія — інформативний метод у вивченні функції ендотелію. Проте в спеціальній медичній літературі посилань на вивчення функції ендотелію у хворих із патологією ЩЗ, а також прооперованих із приводу раку щитоподібної залози ми не знайшли.

Мета дослідження — оцінка ендотеліальної функції капілярних судин нижніх кінцівок у хворих на рак щитоподібної залози у віддалені післяопераційні строки на тлі супресивної терапії залежно від віку та тривалості захворювання.

Матеріали та методи

Для вивчення капілярного кровообігу використовувалася бінокулярний мікроскоп МБС-1. Обстеження проводилося на нігтьовому валику 1-го пальця нижніх кінцівок з урахуванням чинників: 1) функціональних змін капілярного кровообігу — фону, рельєфу сосочкового шару, наявності перикапілярного набряку; 2) структурних змін капілярів — розташування, довжини, форми і кількості капілярних петель, ширини просвіту капілярних браншів, наявності анастомозів, внутрішньокапілярного руху формених елементів крові.

Залежно від віку та тривалості захворювання було обстежено 60 хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози (через 5-7 років після операції), з яких 48 жінок і 12 чоловіків віком

від 15 до 40 років (середній вік $32,5 \pm 12,5$ року). Усім хворим у післяопераційному періоді було призначено супресивну дозу L-тироксину або еутироксу (у середньому — 175 мг).

Результати капіляроскопії у хворих порівнювалися з групою контролю та показниками в доопераційному періоді.

Більшість хворих (50 чоловік) скаржилися на прояви вегетосудинної дистонії (прискорене серцебиття в основному під час фізичних навантажень, запаморочення, задишка, підвищення артеріального тиску, екстрасистолія).

Результати та їх обговорення

Капіляроскопічна картина в осіб контрольної групи свідчила про відсутність структурних і функціональних змін капілярного кровообігу та характеризувалася прозорим блідо-рожевим фоном, сосочкова лінія була фестончастою, перикапілярний набряк був відсутній. Капілярні петлі (3-4 ряди) розташовувалися вертикально або дещо косо до поверхні і формою нагадували дамську головну шпильку або вісімку, артеріальна бранш капілярів була вужчою та коротшою за венозну, внутрішньокапілярний кровотік був рівномірним та безперервним, кількість капілярів — 12-15 у полі зору (рис. 1 а).

Зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, були верифіковані в більшості обстежених і залежно від виразності порушень структури і функції капілярів були класифіковані як незначні (I стадія), помірні (II стадія), виражені (III стадія).

У більшості хворих (55 пацієнтів) у віддалені післяопераційні терміни спостерігалися функціональні та структурні зміни капілярів від незначних до виражених.

У 29 хворих (I стадія) спостерігали порушення функції капілярів, яке полягало в незначній мутності фону та дещо згладженості сосочкової лінії. Також мали місце структурні порушення: кількість капілярних рядів — 2-3, спостерігалася незначна деформація капілярних петель, в основному на ділянці венозних браншів, порушення співвідношення діаметра капілярів проявлялося незначним звуженням або розширенням артеріальних та венозних частин як у декількох капілярних петлях, так і у всіх капілярах, капілярний кровотік був нормальним, прискореним або уповільненим, кількість функціонуючих капілярів лишалася в межах норми — 15-20 у полі зору (рис. 1 в).

Функціональні зміни капілярів у 18 хворих (II стадія) характеризувалися блідо-рожевим фоном, помірним або вираженим перикапілярним набряком, згладженою сосочковою лінією. Структурні зміни капілярів полягали в зменшенні кількості рядів капілярних петель, що проглядалися (1-2 ряди), капілярні петлі 1-го ряду були укороче-

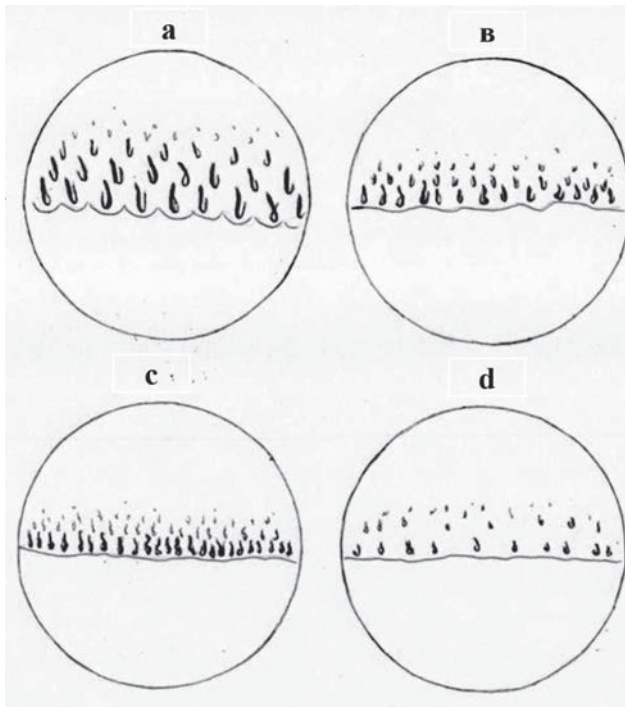


Рис. 1. Структурні зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, у віддалені післяопераційні строки на тлі приймання замісної супресивної гормонотерапії (а – норма; б – I стадія; с – II стадія; д – III стадія)

ними, помірно або значно звивистими, одна або обидві бранші капілярів були спазмованими, капілярний кровотік був уповільненим щільним або уповільненим переривчастим, в окремих капілярах проглядався стаз формених елементів крові, відмічалася збільшення кількості відкритих капілярів у полі зору — 20-25 (рис. 1 с).

У 8 хворих (III стадія) капіляроскопічна картина характеризувалася такими функціональними змінами: блідо-рожевим фоном, іноді з жовтуватим відтінком, сосочкова лінія була згладженою, перикапілярний набряк був від помірного до вираженого. Структурні порушення капілярів проявлялися місцями відсутності капілярних петель, так званими «прогалинами». Деякі капіляри були скороченими у вигляді крапок або ком. Збережені капілярні петлі були значно звивистими, в основному на ділянках венозних браншів, рух формених елементів крові в спазмованих капілярах не проглядався, у розширених венозних браншах відмічався стаз формених елементів крові, кількість відкритих капілярів у полі зору була 8-10 (рис. 1 d).

Виявлені зміни в структурі та функції капілярів можуть свідчити про те, що функція ендотелію у хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, була порушена порівняно з контрольною групою.

Таким чином, незважаючи на те, що хворі, прооперовані з приводу раку ЩЗ, пожиттєво приймають супресивні дози L-тироксину, все ж таки вони мають певні прояви гіпотиреозу, оскільки немож-

ливо повністю врахувати та простежити опосередковані механізми обмінних процесів в організмі таких хворих за умови повної відсутності щитоподібної залози.

Дані нашого дослідження свідчать про наявність функціональних змін капілярного кровообігу (наявність перикапілярного набряку, згладженість сосочкової лінії, зміна фону), що яскраво свідчить про ендотеліальну дисфункцію. Відомо, що ендотелій впливає на судинну проникність [9]. Проте при зниженні функції щитоподібної залози змінюється розподіл загального альбуміну в організмі. Високобілкові сполуки затримуються в тканинах, у серозних просторах акумулюється рідина, знижується лімфатичний кліренс інтерстиційних рідинних білків [10].

Структурні зміни капілярів у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, що насамперед проявлялися у звуженні або розширенні капілярних петель та збільшенні кількості відкритих капілярів, можуть розглядатися як компенсаторний механізм задля забезпечення тканин організму киснем та іншими поживними речовинами та свідчити про переважання вазоконстрикторних або вазодилатуючих чинників у кровоносній системі.

У клініці та експерименті переконливо доведено, що гормони щитоподібної залози стимулюють як Ca^{++} АТФ-азну активність, так і просування Ca^{++} через клітинну мембрану завдяки змінам у кальцієвих каналцях. Існує також прямий, незалежний від ядерних рецепторів вплив гормонів ЩЗ на активність сарколемної Ca^{++} АТФ-ази. T_3 опосередковує специфічні зміни на рівні мРНК, яка координує Ca^{++} АТФ-азу [11]. Швидкість течії крові впливає на здатність ендотеліальних клітин сприймати напруження зсуву і викликає зсувну деформацію ендотеліальних клітин. Цю деформацію сприймають чутливі до розтягнення іонні канали ендотелію, що призводить до збільшення вмісту Ca^{++} в цитоплазмі та вивільнення NO. Оксид азоту, у свою чергу, знижує деформацію ендотеліальних клітин, а також ефективність дії іонних каналів і пригнічує механочутливість ендотеліальних клітин [12].

Таким чином, іонні канали відіграють важливу роль у регуляції судинного тонуусу. Потік Ca^{++} всередину клітини через потенціал-залежні, керовані резервом та активовані розтягненням кальцієві канали є головним джерелом активації резистентних артерій і артеріол. Як калієві та хлорні, так і кальцієві канали зумовлюють мембранний потенціал клітин [13].

На думку дослідників [14], зміни капілярів у хворих із патологією ЩЗ можуть пояснюватися наявністю васкуліту та ангіопатій, що розвиваються на тлі метаболічних змін, а також ушкодженням ендотелію під впливом імунних комплексів на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту.

У хворих, що зазнали тотальної тиреоїдектомії, за відсутності паращитоподібних залоз, незважаючи на екзогенне надходження кальцію (пре-

парати кальцію, вітамін D) та супресивну замісну гормонотерапію, може виникати дискоординація електролітного обміну, що призводить до судинної дисрегуляції.

На етапі впливу чинників ризику ендотеліальна дисфункція є ключовою, первинною і найбільш ранньою подією в розвитку судинних уражень і за багато років передує потовщенню інтими, чим зумовлює майбутні серцево-судинні події.

Виявлені в нашому дослідженні зміни морфології та функції капілярного русла можуть свідчити про порушення ендотеліальної функції судин у хворих, що зазнали тиреоїдектомії і протягом кількох років постійно приймають супресивні дози L-тироксину. Прояви ендотеліальної дисфункції в таких хворих можуть зумовлювати ранній прояв судинної дисфункції, зокрема вегетосудинної дистонії, гіпертонії, аритмії, що спостерігалось в більшості досліджуваних хворих.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, у віддалені післяопераційні строки спостерігається порушення структури та функції капілярів, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції і може розглядатися як компенсаторний механізм за умови зниженого метаболізму в тканинах організму.
2. Визначення стану ендотеліальної дисфункції, а також морфофункціональних змін капілярів як передвісників серцево-судинної патології може бути критерієм раннього розвитку атеросклеротичних уражень судин у молодих хворих на рак щитоподібної залози в післяопераційному періоді для удосконалення алгоритму довгострокового клінічного нагляду за цими хворими.

Список використаної літератури

1. Матасар И., Голубникова М., Водопьянов В. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // *Ліки України*. — 2002. — № 3. — С. 48-53.
2. Тронько М.Д., Терещенко В.П., Богданова Т.І. Рак щитовидної залози у дітей та підлітків України після Чорнобильської катастрофи // *Ендокринологія*. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 358-358.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ИАПФ // *Кардиология*. — 2001. — № 5. — С. 100-104.
4. Yamauchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T., Kobayashi T., Aihara H., Sakai S. et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters. Increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin-a receptor antagonist on survival and cardiac function // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2171-2176.
5. Бабаджан В.Д., Шевченко О.С., Немцова В.Д. Эндотелин и его роль в патогенезе артериальной гипертензии // *Укр. кардіол. журн.* — 1999. — № 6. — С. 70-77.
6. Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии // *Журн. АМН України*. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 39-53.
7. Поливода С.Н., Сычов Р.А., Соловьяк А.О. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: возможности терапевтической коррекции // *Здоров'я України*. — 2005. — № 15-16. — С. 31.
8. Зубкова С.Т., Булдигіна Ю.В., Варгатиї С.Я. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму у молодих хворих на рак щитоподібної залози у перед- і післяопераційному періодах // *Ендокринологія*. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 25-35.
9. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
10. Parving H.H., Hansen J.M., Nielsen S.L., Rossing N., Munck O., Lassen N.A. Mechanisms of edema formation in N. myxedema — increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 301, N9. — P. 460-465.
11. O'Doherty M.J., Coakley A.J. Drug therapy alternatives in the treatment of thyroid cancer // *Drugs*. — 1998. — Vol. 55, N6. — P. 801-812.
12. Ceccarelli C., Bencivelli W., Morciano D., Pinchera A., Pacini F. I131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N8. — P. 3512-3515.
13. Jackson W.F. Ion channels and vascular tone // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35 (part 2). — P. 173-178.
14. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N12. — P. 5076-5082.

Надійшла до редакції 27.08.2018

ANALYSIS OF STRUCTURE AND FUNCTION OF CAPILLARES IN PATIENTS WITH THYROID CANCER IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

O.V. Bulat

Abstract

The aim was to study the endothelial function of capillaries in young patients on the background of substitutive suppressive hormone therapy, who were operated for thyroid cancer in distant postoperative periods. **Material and methods.** Sixty patients were examined in 7-10 years after total thyroidectomy. The structure and function of the capillaries was carried out using the MBC-1 binocular microscope. **Results.** Structural changes in capillaries consisted in constriction or expansion of capillary loops, as well as in an increase in the number of open capillaries. Functional disorders were manifested by the presence of pericapillary edema, smoothing of the papillary layer, change in background. The revealed changes may indicate the prevalence of vasoconstrictive or vasodilative factors in the circulatory system and be a compensatory mechanism aimed to maintaining internal homeostasis. **Conclusions.** The revealed changes in the structure and function of capillaries may indicate a disorder of vascular regulation and be considered as a predictor of early development of cardiovascular disorders in such patients.

Keywords: thyroid cancer, endothelial dysfunction, morphology of capillaries.

И.Ю. Головач¹,
Е.Д. Егудина²

¹Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

²ДЗ «Днепропетровская
медицинская академия»
МЗ Украины

СКЛЕРОДЕРМОПОДОБНЫЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РЕВМАТОЛОГИЯ «OVERLAP» ОНКОЛОГИЯ

Резюме

В обзорной статье проведен анализ сосуществования системной склеродермии, паранеопластических реакций и злокачественных опухолей. Иммунные реакции, участвующие в патогенезе системной склеродермии, могут способствовать развитию онкологической патологии, поэтому пациенты с факторами риска этого заболевания требуют тщательного наблюдения за возможным неопластическим процессом. С другой стороны, симптомы системного склероза могут быть маской различных видов злокачественных новообразований. Дифференциация между идиопатической формой системной склеродермии, склеродермоподобным паранеопластическим синдромом и развитием рака на фоне аутоиммунной патологии вызывает множество трудностей. Пациенты с системной склеродермией, особенно старшего возраста, при высокой активности заболевания, быстропрогрессирующем и атипичном течении, высоком титре антител к аутоантителам, нетипичной капилляроскопической картине должны быть подвержены более тщательному диагностическому поиску и контролю по поводу онкологической патологии, особенно если пациент проявляет признаки и симптомы обоих состояний.

Ключевые слова

Системная склеродермия, паранеопластический процесс, склеродермоподобный синдром, онкологические заболевания, диагностика.

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) (ССД) — это стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми атаками по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [5, 41]. Клинические и патологические проявления заболевания являются результатом трех различных, но параллельных процессов:

- 1) нарушения работы врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, приводящего к аномалиям гуморального (синтез аутоантител) и клеточного иммунитета;
- 2) фибропролиферативной васкулопатии сосудов малого калибра;
- 3) дисфункции фибробластов, приводящей к избыточному накоплению коллагена и других матричных компонентов в коже, кровеносных сосудах и внутренних органах [30].

Однако характерные клинические признаки ССД могут маскировать онкологические заболе-

вания, а паранеопластический процесс нередко маскируется под симптомы ССД.

Неопластические заболевания и ревматические синдромы. Сосуществование ревматических и неопластических процессов широко дискутируется. Общеизвестно, что хроническое течение ревматических заболеваний (дерматомиозит, синдром Шегрена, системный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) путем иммунологической стимуляции может способствовать канцерогенезу. Генетические факторы окружающей среды (вирусы, химические вещества, радиация) и изменения иммунологического контроля могут быть причиной развития как ревматических, так и паранеопластических синдромов [2, 17]. В научной литературе хорошо представлены данные о сосуществовании ревматических заболеваний с новообразованиями различной локализации. С одной стороны, онкологические заболевания могут вызывать паранеопластические ревматические синдромы, а с другой — они могут быть осложнением ревматического заболевания [38].

Паранеопластический синдром — это симптом или совокупность симптомов, которые

вторичны по отношению к первичному онкологическому процессу. Эти симптомы могут быть вызваны веществами, секретлируемыми опухолью (гормонами и другими биологически активными веществами), или обусловлены реакцией иммунной системы на опухолевые клетки (аутоиммунные реакции, образование иммунных комплексов, супрессия иммунной системы), что вовлекает в патологический процесс различные органы и системы, расположенные дистантно от первичного очага или метастазов [2].

В литературе есть множество сообщений о существовании новообразований и паранеопластических ревматических синдромов, таких как дерматомиозит и полимиозит, ревматическая полимиалгия, эозинофильный фасциит, узелковая эритема, синдром Шегрена с моноклональной гаммопатией, стероидорезистентный лейкоцитокластический васкулит, асимметричный артрит у пожилых пациентов, артрит с моноклональной гаммопатией, сакроилеит, болезнь Стилла у взрослых, антифосфолипидный синдром, смешанная криоглобулинемия, феномен Рейно у пациентов в возрасте 50 лет и старше и системная склеродермия (ССД) [4, 24, 29, 47, 48]. С другой стороны, некоторые хронические ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит, гигантоклеточный височный артериит, системная красная волчанка, ССД, относятся к предраковым состояниям [12, 13, 37, 50, 51], то есть к состояниям или поражениям, которые предрасполагают к развитию злокачественной опухоли, увеличивают риск малигнизации отдельных тканей или органов, а одним из важных механизмов, стимулирующих его развитие, является активация иммунной системы.

Ревматические паранеопластические синдромы. Паранеопластический синдром может предшествовать появлению локальных симптомов злокачественной опухоли (иногда на несколько лет), возникать одновременно с ним или же развиваться уже после установления опухолевого процесса или же появляться при рецидиве неоплазмы. При этом паранеопластический процесс не находится в прямой зависимости от объема опухоли и количества метастазов [2].

Часто бывает трудно отличить паранеопластические состояния от первичного идиопатического заболевания, что требует глубокой дифференциации, специфических исследований, врачебного опыта и мастерства. Считается, что наличие паранеопластического синдрома является прогностически неблагоприятным состоянием для течения злокачественного новообразования [11-13]. Одновременно с выздоровлением/излечением симптоматика

ревматического заболевания исчезает, а ее повторное появление может указывать на рецидив неоплазмы [39].

Предрасположенность к любым, в т.ч. и злокачественным, процессам определяется генетической предрасположенностью, которая при наличии триггерных агентов (инфекции, химические вещества) приводит к различным аутоиммунным проявлениям болезни. С одной стороны, в ревматологии считается доказанной этиологическая и триггерная роль вирусов, в частности групп гепаденовирусов, ретровирусов и др. С другой стороны, хорошо известна вирусная теория онкогенеза. Доказано участие вирусов в развитии определенных опухолей в эксперименте и клинике у животных и человека. У человека этиологическая роль вирусов доказана при Т-клеточных лейкозах, лимфомах, раке печени, раке матки и др. Обсуждаются онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления. Вероятно, можно говорить и о ревматогеном потенциале вирусов, которым свойственно вызывать иммунные, аутоиммунные реакции и заболевания ревматического профиля. Особое внимание уделяется тем вирусам, которые вызывают развитие как опухолей, так и ревматических болезней. Это прежде всего вирусы гепатита В и С, ДНК-содержащие вирусы Эпштейна — Барр, группы РНК-содержащих вирусов, особенно ретровирусы, и др. [1].

Ревматические паранеопластические синдромы индуцируются такими факторами, как гормоны, цитокины, пептиды, аутокринными и паракринными медиаторами, экскретиремые злокачественной опухолью [25, 56]. Поскольку неопластические клетки не подвергаются апоптозу, они могут быть источниками различных аутоантигенов, которые вызывают дисфункцию иммунной системы, что проявляется в стимуляции выработки аутоантител или цитотоксических лимфоцитов. Циркулирующие аутоантитела, иммунные комплексы или сенсбилизированные Т-лимфоциты вместе с медиаторами, экскретирруемыми новообразованием, могут повреждать эндотелиальные клетки и/или мезенхимальную ткань [39, 40]. Противоопухолевое лечение препаратами и/или ионизирующее излучение также могут оказывать ятрогенное действие и приводить к ревматическим поражениям [18]. Так, особую форму ассоциации ревматических и опухолевых заболеваний представляет постхимиотерапевтический лекарственный синдром, который развивается через 2-16 месяцев после проведенной по поводу злокачественной опухоли комбинированной химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, флуорацил и др.). Чаще речь идет о появлении

миалгии, артралгии, периартикулярных изменений, теносиновитов, реже — склеродермо- и СКВ-подобных заболеваний. Нередко в этих случаях используется условный термин «пост-химиотерапевтический ревматизм» [1].

Многочисленные данные подтверждают общую концепцию об этиологической или триггерной роли ксенобиотиков и других факторов окружающей среды на фоне генетической предрасположенности к ревматическим и онкологическим заболеваниям в рамках мультифакториального генеза.

Прогресс в развитии новых технологий в последние годы в онкологии и иммунологии позволил идентифицировать более 400 аутоантигенов, среди которых выделены онкопротеины, тумор-супрессорные, пролиферативные и другие антигены, которые могут участвовать в образовании аутоантител и развитии аутоиммунных и ревматических заболеваний. Наиболее значимыми группами антигенов являются:

- онкопротеины (p185, 1тус, с-тус, с-туб);
- тумор-супрессорные антигены (p53);
- пролиферативные антигены (циклины, CENP-F, CDK.U3-RNP);
- онконевральные (Hi, Jo, Ri);
- другие антигены, ассоциированные с онкологическими (MAGE, BACE, SSX) и ревматическими (RNP, Sm) заболеваниями.

Группа аутоантител, характерная для ревматических заболеваний, в частности антитела к ДНК, гистонам, РНП, Ro- и La-антитела, ревматоидный фактор (РФ) и антифосфолипидные антитела (аФЛ), также обнаруживаются у части онкологических больных. С патогенетических и клинических позиций заслуживает внимания тот факт, что повышение аФЛ чаще выявляется у раковых больных с тромбозами. Активация аутоиммунных механизмов у больных злокачественными заболеваниями является основой развития ревматических паранеопластических синдромов и болезней [2, 52].

Онкологические заболевания на фоне ревматических заболеваний

Примером нарушений иммунной регуляции при ревматических заболеваниях, которые могут инициировать неопластический процесс, является синдром Шегрена, ассоциированный с увеличением риска развития неходжкинской лимфомы [22]. У генетически предрасположенных лиц с синдромом Шегрена (с наличием HLA B8, DR2, DR3, DQ), оказавшихся под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды (УФ, радиация) и перенесших инфекционные процессы (вирусная инфекция, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита С, ретровирусы), работа иммунной системы претерпевает значимые изменения, такие как

инфильтрация CD4+, CD8+ Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами и мастоцитами в слюнных и слезных железах, а также в других органах и тканях, образование аутоантител (антинуклеарные антитела — SS-A(Ro) и SS-b(La) и антитела к мускариновому рецептору M₃), цитокинов, интерферона γ . Наблюдается пролиферация моноклональных В-клеток, приводящая впоследствии к развитию лимфом. Есть данные о подобных патогенетических построениях при ревматоидном артрите, полимиозите, дерматомиозите, системной красной волчанке и ССД [3, 16, 21, 54, 59].

Этиопатогенез системной склеродермии и склеродермоподобных паранеопластических синдромов

Системный склероз и склеродермоподобные синдромы характеризуются сложными иммунными нарушениями, повреждением сосудов и активированием фибробластов с избыточной продукцией внеклеточного матрикса. Развитие этих заболеваний связано со сложными взаимодействиями между эндотелиальными клетками, лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, а также с действием ряда медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста, секретлируемые воспалительными и мезенхимальными клетками, последние играют важную роль в развитии фиброза [58].

Сегодня установлено, что иммунологические патогенетические реакции при ССД также могут способствовать развитию злокачественных новообразований [36]. Высокие концентрации профибротических цитокинов, участвующих в патогенезе ССД, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), можно обнаружить также при некоторых раковых заболеваниях (например, рак молочной железы, яичников, почек) [33]. Как ССД, так и склеродермоподобные паранеопластические синдромы могут быть инициированы различными экзогенными факторами, включая триптофан [53], кремневую пыль, ароматические углеводороды, алифатические растворители, хлорированные углеводороды, винилхлорид, трихлорэтилен, эпоксидные смолы, карбидопа, пентазоцин, кокаин, фенфлурамин, D-пеницилламин. Некоторые из веществ, такие как органические растворители, могут одновременно являться фактором риска и неопластического заболевания, и ССД, например силиконовые грудные имплантаты [18, 35]. Обнаружено, что в популяции женщин с силиконами грудными имплантатами увеличивается относительный риск ССД [10]. Доказаны токсический и адьювантный механизмы действия, возможны также мутагенный и стимулирующий эффекты химических факторов.

Ассоциация между ССД и неопластическими заболеваниями

Связь между неоплазмой и ССД, осложненной фиброзом легких, была впервые описана в 1953 году [62]. Частота рака у пациентов с ССД колеблется в пределах 3-7% [3], а в некоторых исследованиях достигает даже 11,4% [34]. Стандартизованный коэффициент заболеваемости раком среди таких пациентов в 2,1 раза выше, а для рака легких выше в 7,4-16,5 раза, чем в общей популяции [48]. Стандартизованный коэффициент заболеваемости гемопоэтическими раковыми заболеваниями составил 2,3, первичного рака печени — 3,3, а немеланомного рака кожи — до 3,3 [47].

Наиболее частыми злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ССД, являются рак легких и молочной железы, а также новообразование гемопоэтической и лимфатической систем. Пожилой возраст при диагностике ССД признан значимым фактором риска озлокачествления [42]. Была также описана взаимосвязь между продолжительностью течения склеродермии и типом карциномы [6]. Системный склероз на ранней стадии связан с развитием рака молочной железы, а через 10 лет — с раком легких. Интересно, что новообразование, которое наиболее часто встречается у пациентов с ССД — рак легкого, не связан с курением сигарет [43], а наиболее частым типом карциномы является мелкоклеточная [60].

P. Bielfeld (1996) описал 21 случай злокачественных поражений у пациентов с ССД: у восьми пациентов развитие опухоли предшествовало развитию ССД в интервале 3-24 года, в пяти случаях оба заболевания были диагностированы в один год. У восьми пациентов возникновение ССД предшествовало манифестации новообразования в течение 5-20 лет накануне. В случае лимфомы химиотерапия, которая привела к ремиссии, облегчила симптомы ССД, тогда как бластный кризис у пациентов с хроническим миелобластным лейкозом усугубил симптомы склеродермии [8].

Следует отметить особую связь ССД и онкогематологических заболеваний. Так, имеются данные об одновременном возникновении ССД и миелобластного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы Беркитта, а также иммуноцитарной лимфомы [8, 28].

Исследование, проведенное в Австралии, продемонстрировало, что риск развития рака (особенно рака легких) увеличивается у пациентов со ССД по сравнению с общей популяцией. Не было различий между пациентами с лимитированной и диффузной ССД, также не было никакой связи между распространенностью рака и наличием антицентромерных анти-

тел (ACA) или антитопоизомеразных I антител (анти-SCI-70). Продемонстрировано, что в большинстве случаев ССД манифестирует после диагностирования карциномы молочной железы, тогда как в случае карциномы легкого склеродермия нередко предшествовала диагностике опухоли [42]. Одновременно в этом же исследовании авторы сообщили, что рак легких встречался в 16,5 раза чаще у пациентов с лимитированной ССД и с наличием антицентромерных антител. Кроме того, было обнаружено, что у 62% пациентов с ССД и фиброзом легких развился рак легких по сравнению с 28% пациентов с ССД, у которых рак не был диагностирован.

Результаты исследования M. Higuchi (2000) [27] показали, что присутствие антицентромерных антител значительно увеличивает риск развития рака у пациентов с ССД, в то время как СОЭ, концентрация лактатдегидрогеназы, γ -глобулина в сыворотке, наличие антиядерных антител, антител к топоизомеразе I не были связаны с риском развития рака при ССД. С другой стороны, результаты, полученные французскими исследователями [34], противоречили этим наблюдениям, поскольку они не обнаружили никакой связи между частотой неопластических поражений и полом, вариантом течения ССД, легочным фиброзом, синдромом Шегрена, наличием антиядерных антител и анти-Sci-70, а также терапией иммунодепрессантами. Аналогичные результаты получены и в исследовании C.T. Derk et al. (2003) [20], которые не отметили различий в присутствии и отсутствии аутоантител у пациентов с ССД с новообразованием и без него.

Было высказано предположение, что анти-Sci-70, обнаруживающиеся у 10-15% пациентов с ССД и направленные против топоизомеразы I, принимают участие в репарации ДНК и могут нарушать репарацию поврежденного генома, тогда как антицентромерные антитела (ACA), обнаруживающиеся у 80% пациентов с лимитированной формой ССД, могут привести к повреждению хромосом. В обоих случаях риск неопластической трансформации возрастает. С другой стороны, избыточная экспрессия E-селектина, наблюдаемая при ССД, которая влияет на эндотелиальные клетки, может способствовать раковой инвазии путем стимуляции ангиогенеза [26]. Кроме того, неопластические клетки могут экспрессировать лиганд E-селектина и присоединяться к эндотелиальным клеткам, «облегчая» метастазирование опухолей, таким образом, ССД может способствовать распространению опухоли [32].

Псевдосклеродерма как паранеопластический симптом может быть индуцирована веществами, секретлируемыми опухолью. Повышен-

ная экспрессия фактора роста соединительной ткани и коллагена типа I наблюдалась у пациентов с раком легких [45]. Сообщалось о склеродермальных поражениях кожи у пациентов с раком желудка, молочной железы, легких, носоглотки, вместе с меланомой и саркомой [9, 44].

Кроме того, пациенты с ССД имеют повышенный риск развития рака вследствие высокой активности болезни и применяемых методов лечения [7, 52]. Повреждение вследствие хронического воспаления и фиброза может привести к злокачественной трансформации клеток в некоторых органах [57]. Например, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) может способствовать развитию рака легких [31], пациенты с тяжелой рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта могут иметь более высокий риск развития рака пищевода [61]. Перекрестный синдром ССД с первичным билиарным циррозом, наблюдаемый более часто у пациентов с лимитированной формой и антицентромерными антителами, является фактором риска развития злокачественных новообразований печени [15].

Склеродермоподобные синдромы могут быть обнаружены у пациентов с РОEMS-синдромом (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи) — крайне редкий тип плазмоцитомы, представляющий собой локализованное остеосклеротическое поражение. Кроме того, для РОEMS-синдрома характерны хроническая сенсомоторная полинейропатия, органомегалия (гепатоспленомегалия), лимфаденопатия, эндокринопатия в виде гипогонадизма, гинекомастия, адренокортикальная недостаточность, гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, характерной особенностью является также наличие моноклонального белка [55]. Было высказано предположение, что склеродермальные поражения кожи могут возникать из-за дисбаланса между цитокинами с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактором некроза опухоли α .

Склеродермоподобные поражения кожи и кальцификация подкожной ткани также характерны для синдрома Вернера (прогерия) [55]. Это очень редкое аутосомно-рецессивное расстройство, связанное с преждевременным старением, которое становится очевидным в период полового созревания. Расстройство вызвано дефектом гена WRN, расположенного на коротком плече 8-й хромосомы, и кодирует ДНК-геликазу, что нарушает разделение двухцепочечной ДНК и впоследствии приводит к неправильной репликации и восстановлению. Симптомы синдрома Вернера — это небольшой

рост, потеря и седина волос, катаракта, гипогонадизм, преждевременный атеросклероз, сердечные заболевания, сахарный диабет, остеопороз. Характерной особенностью является геномная нестабильность, приводящая к повышенной вероятности соматических мутаций и более высокой частоте опухолевых поражений, особенно мезенхимальных опухолей, таких как саркомы и менингиомы.

Есть данные литературы, свидетельствующие о том, что генетическая нестабильность может привести к неоплазматическим заболеваниям и ССД. Кроме того, у пациентов с ССД IgG анти-WRN геликазные антитела и их титры коррелируют с уровнями антител против топоизомеразы I, последние были значительно выше при диффузной форме ССД, чем при лимитированной [23].

Поврежденный геном у пациентов с ССД (более высокая доля обломков хромосом, делеция центрических фрагментов, спонтанные нуклеотидные повторения, ломкость хромосом, дополнительно повреждение иммунодепрессантами) способствует развитию канцерогенеза [46]. Пациенты с ССД имели более высокую распространенность средней общей соматической мутации по сравнению с контрольной группой. Кроме того, средняя соматическая мутация чаще встречалась у пациентов с диффузной ССД по сравнению с лимитированной ССД. У пациентов с ССД наблюдалась более высокая доля митотических рекомбинантных мутаций, но корреляции между частотой соматических мутаций и продолжительностью заболевания, возрастом наступления или статусом аутоантител не было обнаружено. Было продемонстрировано, что риск развития рака выше у первой степени родственников пациентов с ССД. Предполагают, что генетический и экологический фактор также оказывают влияние на риск развития как опухоли, так и ССД. Риск в группе исследования составил 27,7% по сравнению с 9% в контрольной группе [49].

Синдром Рейно при неопластических заболеваниях. Одним из наиболее частых паранеопластических синдромов является феномен Рейно. Он может быть первым симптомом ССД, иногда задолго предшествующий поражению кожи и вовлечению внутренних органов. Наличие феномена Рейно у пациентов старше 50 лет, особенно при асимметричном поражении пальцев или прогрессирующем некрозе, может быть паранеопластическим симптомом, предшествующим диагностике новообразования [19]. Есть данные об исчезновении клинических признаков синдрома Рейно после туморэктомии [38].

Чаще всего возникновение синдрома Рейно ассоциировано с неоплазмой легких, яичника,

тонкого кишечника, молочной железы, поджелудочной железы, почек, лимфомы, плазмцитомы или лейкемией [14, 19]. Этиология феномена Рейно при неопластических заболеваниях неизвестна, определенную роль отводят парапротеинам, криоглобулинам и некоторым цитокинам. Вазодилататоры и симпатэктомию неэффективны, у 80% пациентов развиваются дигитальные некрозы [19]

Системный склероз и онкологические заболевания могут сосуществовать друг с другом. Ключевую роль могут иметь некоторые факторы окружающей среды, такие как, например, гипертриптофанемия или органические растворители, которые могут привести к канцерогенезу и склеродермоподобным изменениям. Кроме того, дефекты восстановления ДНК, такие как при синдроме Вернера, где склеродермоподобные изменения сосуществуют с новообразованиями, могут быть причиной множественных соматических мутаций, приводящих к малигнизации и аутоиммунным процессам. Иммунологические нарушения, ассоциированные с неоплазией, могут вызывать склеродермоподобные поражения, так же как хронический аутоиммунный процесс может вызвать канцерогенез. Некоторые цитостатические препараты индуцируют опухолевые и склеродермоподобные поражения.

Мы хотели бы предложить алгоритм диагностического поиска и оценки паранеопластического процесса, который должен выполняться у всех пациентов в дебюте ССД в зависимости от возраста и пола пациентов (табл.). Этот алгоритм включает в себя комплексное физикальное обследование, в том числе пальпацию передних и задних шейных, надключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, сканирование кожи на нетипичные поражения, особенно с асимметрией, нечеткими границами, цветовым разнообразием или большим диаметром (>6 мм), тщательный осмотр полости рта, пальпацию щитовидной железы. Для пожилых пациентов с манифестной ССД мы предлагаем повторить колоноскопию или мазок Папаниколау один раз, даже если пациент прошел типичный возраст для рака толстой кишки (>75 лет) или скрининга на мазок Папаниколау (>65 лет). Женщинам должен быть назначен маммографический скрининг на рак молочной железы вне зависимости от возраста. Дальнейший целенаправленный поиск может потребоваться в зависимости от наличия конкретных факторов риска. Следует отметить наличие у таких пациентов «красных флажков» — ситуаций, требующих особого внимания и дополнительных исследований: аутоантитела к РНК-полимеразе III, более старший возраст

начала склеродермии (>50 лет), атипичное течение, отсутствие эффекта от лечения, потеря веса, отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям. Таким пациентам должна быть назначена обширная визуализация, такая как компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза или всего тела, а также лабораторные исследования (электрофорез сыворотки/мочи, опухолевые маркеры).

Таблица. Алгоритм диагностического поиска возможных паранеопластических процессов или злокачественного новообразования при системной склеродермии

| Группы риска пациентов с системной склеродермией | Рекомендации |
|--|--|
| Возраст: любой | Тщательное объективное исследование, включая пальпацию лимфоузлов, щитовидной железы, осмотр ротовой полости и доступных слизистых оболочек |
| Возраст: впервые выставленный диагноз в возрасте >50 лет | Ограничение курения, инсоляции КФС или ЭФГДС + сигмоидоскопия |
| Мужчины: любого возраста | Ректороманоскопия, онкомаркеры рака предстательной железы (PSA) |
| Мужчины: <40 лет | УЗИ яичек |
| Женщины: любого возраста | УЗИ органов малого таза, осмотр гинеколога, ПАП-тест |
| Женщины: старше 40 лет | Ежегодная маммография |
| Факторы риска: | |
| Курение: 30+ пачко-лет или бросил < 15 лет назад + возраст 55-80 лет | МСКТ органов грудной клетки |
| Пищевод Барретта | ЭФГДС 1-3 раза в год |
| Эзофагит | ЭФГДС 1-3 раза в год |
| Лечение циклофосфаном | Контроль анализа мочи 4 раза в год, цитология мочи, при необходимости — цистоскопия |
| Лечение микофенолат мофетиллом | Ежегодное исследование кожи дерматоскопом |
| Особые клинические ситуации: | |
| Анти-RNA полимеразы III позитивный тест | УЗИ брюшной полости и органов малого таза, УЗИ щитовидной железы, МСКТ с внутривенным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, КФС, ЭФГДС, ПЭТ КТ, онкомаркеры (СА-125, СА-19-9, РЭА) |
| Начало дебюта ССД >65 лет | |
| Агрессивное, атипичное, резистентное к лечению течение ССД | |
| Потеря веса или выраженные симптомы, не коррелирующие с течением болезни | |
| Онкологический анамнез в семье или у пациента | |

Примечания: ССД — системная склеродермия, КФС — колонофиброскопия, ЭФГДС — эзофагофиброгастроскопия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ПЭТ КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

Появление симптомов ССД у пожилых пациентов является возможным паранеопластическим склеродермоподобным синдромом, однако не исключено дебютирование первичной ССД в таком возрасте. Кроме того, у пациентов с ССД существует повышенный риск

злокачественных новообразований, некоторые авторы описывают ССД как фактор онкологического риска, своеобразное предопухоловое состояние [52]. Так, обширный фиброз, эффект аутоантител и использование иммунодепрессантов (особенно циклофосфида) связаны

с более высокой частотой развития онкопатологии у пациентов с ССД. В частности, считается, что органы, которые страдают от чрезмерного фиброза, такие как легкие, кожа и даже грудь, подвергаются более высокому риску малигнизации.

Список использованной литературы

1. Оттева Э.Н., Шалашнова Е.Н. Паранеопластические синдромы в ревматологии (лекция) // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2008. — № 3 (35). — С. 57-67.
2. Проценко Г.А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике // *Укр. ревматол. журнал*. — 2016. — № 63 (1). — С. 33-37.
3. Abu-Shakra M., Guillemin F., Lee P. Cancer in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum*. — 1993. — Vol. 36. — P. 460-464.
4. Banaś M., Kotulska A., Kucharz E.J. et al. Zmiany w narządzie ruchu jako pierwszy objaw ostrej białaczki limfoblastycznej: opis przypadku // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2005. — Vol. 114. — P. 681-683.
5. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 24 (2). — P. 165-70.
6. Benedek T.G. Neoplastic associations of rheumatic diseases and rheumatic manifestations of cancer // *Clin. Geriat. Med.* — 1988. — Vol. 4. — P. 333-355.
7. Bernal-Bello D., Garcíade T., Guillén-del Castillo A. et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma // *Autoimmunity Rev.* — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 461-468.
8. Bielefeld P. Sclerodermie systemique et cancers: 21 observation et revue de la literature // *Rev. Med. Interne*. — 1996. — Vol. 17. — P. 810-813.
9. Botsios C., Ostuni P., Cozzi F. et al. Systemic sclerosis in a patient with recent nasopharyngeal carcinoma: an unusual combination // *Joint Bone Spine*. — 2003. — Vol. 70. — P. 396-400.
10. Brinton L.A., Buckley L.M., Dvorkina O. et al. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 160. — P. 619-627.
11. Brooks P.M. Rheumatic manifestations of neoplasia // *Curr. Opin. Rheum.* — 1992. — Vol. 4. — P. 90-93.
12. Butler R.C., Thompson J.M., Keat A.C.S. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review // *J.R. Soc. Med.* — 1987. — Vol. 80. — P. 168-172.
13. Caldwell D.S., McCallum R.M. Rheumatologic manifestations of cancer // *Med. Clin. North Am.* — 1986. — Vol. 70. — P. 385-417.
14. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases // *Sem. Onc.* — 1997. — Vol. 24. — P. 360-372.
15. Cavazza A., Caballeria L., Floreani A. et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50 (4). — P. 1162-1168.
16. Cibere J., Sibley J., Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy // *Arthritis Rheum*. — 1997. — Vol. 40. — P. 1580-1586.
17. Ciołkiewicz M., Domysławska I., Ciołkiewicz A., Klimiuk P.A., Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2008. — Vol. 118 (3). — P. 119-126.
18. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors // *Toxicol Lett.* — 2000. — Vol. 112-113. — P. 421-432.
19. DeCross A.J., Sahasrabudhe D.M. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 92. — P. 570-572.
20. Derk C.T. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case-control study // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1994-1996.
21. Dey D., Kenu E., Isenberg D.A. Cancer complicating systemic lupus erythematosus — a dichotomy emerging from a nested case-control study // *Lupus*. — 2013. — Vol. 22 (9). — P. 919-927.
22. Fragkioudaki S., Mayragani C.P., Moutsopoulos H.M. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95 (25). — e3766.
23. Goto M., Okawa-Takatsuji M., Aotsuka S. et al. Significant elevation of IgG anti-WRN (RecQ3 RNA/DNA helicase) antibody in systemic sclerosis // *Mod. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 229-234.
24. Haga H.J., Eide G.E., Brun J. et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 1335-1339.
25. Hall T.C. Paraneoplastic syndromes: mechanisms // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 269-276.
26. Hebbar M., Lassalle P., Janin A. et al. E-selectin expression in salivary endothelial cells and sera of patients with systemic sclerosis. Role of resident mast cell-derived tumor necrosis factor alpha // *Arthritis Rheum*. — 1995. — Vol. 38. — P. 406-412.
27. Higuchi M. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 123-126.
28. Hill C.L., Nguyen A.M., Roder D. et al. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 728-731.
29. Hrycek A., Olszanecka-Glinianowicz M., Życiński P. Dyskusja związana z trudnościami diagnostycznymi w przypadku chorego z toczniem rumieniowatym układowym i następnie rozpoznany rakiem płuc poprzedzonych zawodową ekspozycją na pył krzemowy // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2007. — Vol. 117. — P. 109-112.
30. Jimenez S.A. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? // *J. Int. Soc. Matrix Biol.* — 2016. — Vol. 1. — P. 51-55.
31. Kang K.Y., Yim H.W., Kim I.J. et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre // *Scan. J. Rheum.* — 2009. — Vol. 38 (4). — P. 299-303.
32. Koch A.E., Halloran M.M., Haskell C.J. et al. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 // *Nature*. — 1995. — Vol. 376. — P. 517-519.
33. Kong F.M., Ansher M.S., Murase T. et al. Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 222. — P. 155-162.
34. Kyndt X., Hebbar M., Queyrel V. et al. Sclerodermie systemique et cancer. Recherche de facteur predictifs de cancer chez 123 patients sclerodermiques // *Rev. Med. Interne*. — 1997. — Vol. 18. — P. 528-532.
35. Laurent C., Delas A., Gaulard P. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes // *Ann. Oncol.* — 2016. — Vol. 27 (2). — P. 306-314.

36. Lee P., Alderdice C., Wilkinson S., et al. Malignancy in progressive systemic sclerosis — association with breast carcinoma // *J. Rheumatol.* — 1983. — Vol. 10. — P. 665-666.
37. Mertz L.E., Corm D.L. Vasculitis associated with malignancy // *Curr. Opin. Rheum.* — 1992. — Vol. 4. — P. 39-46.
38. Naschitz J.E., Rosner I., Rozenbaum M. et al. Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 29. — P. 43-55.
39. Naschitz J.E., Yeshurun D., Abrahamson J. Arterial occlusive disease in occult cancer // *Am. Heart J.* — 1992. — Vol. 124. — P. 738-745.
40. Nathanson L., Hall T.C. Introduction: paraneoplastic syndromes // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 265-268.
41. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite A.E. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma) // *J. Inflamm. Res.* — 2011. — Vol. 4. — P. 105-125.
42. Pearson J.E., Silman A.J. Risk of cancer in patients with scleroderma // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 697-700.
43. Peters-Golden M. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1136-1139.
44. Pineda V., Salvador R., Soriano J. Bilateral breast cancer associated with diffuse scleroderma // *Breast.* — 2003. — Vol. 12. — P. 217-219.
45. Querfeld C., Sollberg S., Huerkamp C. et al. Pseudoscleroderma associated with lung cancer: correlation of collagen type I and connective tissue growth factor gene expression // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 142. — P. 1228-1233.
46. Roberts-Thomson P.J., Male D.A., Walker J.G. et al. Genomic instability in scleroderma // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 153-158.
47. Rosenthal A., McLaughlin J.K., Gridley G., Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76. — P. 910-914.
48. Rosenthal A.K., McLaughlin J.K., Linet M.S. et al. Scleroderma and malignancy: an epidemiologic study // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993. — Vol. 52. — P. 531-533.
49. Sakkas L.I. Cancer in families with systemic sclerosis // *Am. J. Med. Sci.* — 1995. — Vol. 310. — P. 223-225.
50. Sanchez-Guerrero J., Gutien'ez-Urena S., Daller A.V. et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature // *J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 17. — P. 1458-1462.
51. Sela O., Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 18. — P. 77-78.
52. Shah A.A., Rosen L.C. Cancer and Scleroderma: A Paraneoplastic Disease with Implications for Malignancy Screening // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 27 (6). — P. 563-570.
53. Silver I., Heyes M.P., Maize J.C. et al. Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 874-881.
54. Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K., Hochberg M.C., Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17 (1). — P. 212.
55. Soubrier M.J., Dubost J.J., Sauvezie B.J. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97. — P. 543-553.
56. Szekanecz E., Andras E., Sandor Z. et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* — 2006. — Vol. 6. — P. 42-47.
57. Szekanecz E., Szamosi S., Horváth Á. et al. Malignancies associated with systemic sclerosis // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — Vol. 11 (12). — P. 852-855.
58. Tamby M.C. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis // *Autoimmun. Rev.* — 2003. — Vol. 2. — P. 152-157.
59. Wilton K.M., Matteson E.L. Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Rheumatol. Ther.* — 2017. — Vol. 4 (2). — P. 333-347.
60. Winkelmann R.K. Lung cancer ad scleroderma // *Arch. Dermatol. Res.* — 1988. — Vol. 280 (Suppl.). — P. S15-S18.
61. Wipff J., Allanore Y., Soussi F. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52 (9). — P. 2882-2888.
62. Zatuchni J., Campbell W.J., Zarafonitis C.J.D. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma // *Cancer.* — 1953. — Vol. 6. — P. 1147-1158.

Надійшла до редакції 27.08.2018

SCLERODERMA-LIKE PARANEOPLASTIC SYNDROME: RHEUMATOLOGY «OVERLAP» ONCOLOGY

I. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

The article presents analysis of coexistence of systemic sclerosis, paraneoplastic reactions and malignant tumors. Immune reactions involved in systemic sclerosis pathogenesis can contribute to the development of cancer pathology, thus, patients with risk factors for this disease require careful monitoring of a possible neoplastic process. On the other hand, the symptoms of systemic sclerosis can be a mask for various types of malignant neoplasms. The differentiation between the idiopathic form of systemic sclerosis, scleroderma-like paraneoplastic syndrome, and the development of cancer on the background of autoimmune pathology causes many difficulties. Patients with systemic scleroderma, especially the elderly, with high disease activity, rapid progression and atypical flow, high antibody titer to autoantibodies, atypical capillaroscopic pattern should be subjected to more thorough diagnostic search and control for oncological pathology, especially if a patient shows signs and symptoms of both states.

Keywords: systemic scleroderma, paraneoplastic process, scleroderma-like syndrome, malignant neoplasms, diagnostics.

І.П. Катеренчук¹, В.В. Талаш¹,
О.Г. Шперно², К.В. Гринь², Т.І. Ярмола¹

¹ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава

²Полтавська обласна клінічна
психіатрична лікарня
ім. О.Ф. Мальцева

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА: КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме

У статті описано 2 клінічних випадки синдрому Гудпасчера, на прикладі яких відображено можливості різних варіантів перебігу цього захворювання.

Наведені клінічні випадки демонструють лікарям, які у своїй клінічній практиці стикаються з легенево-нирковим синдромом, необхідність проведення диференціального діагнозу із синдромом Гудпасчера, з метою вчасної верифікації діагнозу та невідкладного призначення активної імуносупресивної терапії, яка може сприяти купіруванню гострого епізоду хвороби і тим самим подовжити життя пацієнту.

Ключові слова

Синдром Гудпасчера, легенево-нирковий синдром, гломерулонефрит, анемія.

Синдром Гудпасчера (СГ) — імунокомплексний васкуліт (капілярит) з ураженням судин дрібного калібру, зумовлений наявністю аутоантитіл, головним чином до базальної мембрани клубочків (БМК) і/або базальної мембрани альвеол (БМА), що проявляється клінікою прогресуючого гломерулонефриту (ГН) у поєднанні з легеневою кровотечею (кровохарканням) [8, 11, 12].

Необхідно зазначити, що захворюваність становить 0,5 на 1 млн населення [1, 10, 12], причому СГ може розвиватись у людей будь-якого віку, проте найбільш часто спостерігається в чоловіків 20-30-річного віку [1, 7, 12].

Клінічна картина захворювання може бути досить різноманітною, що зумовлює труднощі в діагностиці захворювання. Залежно від первинного ураження СГ може перебігати в 3 клінічних варіантах. Наразі виділяють: злякисний варіант СГ, який проявляється швидкопрогресуючим розвитком геморагічної пневмонії, гломерулонефриту (ГН) із нирковою недостатністю (НН); повільнопрогресуюче ураження легень і нирок та варіант, коли спочатку розвивається ГН, до якого у фіналі приєднуються симптоми ураження легень [1, 8, 12]. У більшості випадків захворювання розвивається раптово, після гострої респіраторної вірусної інфекції [1, 10, 12]. У частини хворих, у дебюті хвороби, можуть відзначатись тільки неспецифічні симптоми: диспептичні явища, непостійна гарячка, схуднення, міальгії, артралгії, загальна слабкість, нездужання, ознаки серцевої декомпенсації

та легеневої недостатності [7, 9, 12], геморагії на шкірі і слизових оболонках [6, 9, 12], до яких у фіналі приєднується легенево-нирковий синдром (ЛНС), прогресуюча анемія, іноді — артеріальна гіпертензія [1, 8, 12].

Стандарти діагностики СГ включають проведення імунологічного дослідження сироватки крові, при якому виявляють антитіла до базальної мембрани клубочків (БМК) і базальної мембрани альвеол (БМА), та імунофлуоресцентне дослідження біоптату ниркової тканини [5, 11, 15] та тканини легень [7]. Характерним є виявлення лінійних депозитів, що включають імуноглобуліни (Ig) G або M і C₃-фракцію комплементу на БМК та лінійних відкладень IgG на альвеолярних септах, які є необхідною умовою для призначення специфічного лікування.

Додаткову роль у діагностиці СГ мають: рентгенологічні дослідження органів грудної клітки (ОГК) або комп'ютерна томографія (КТ); загальноклінічні та біохімічні дослідження крові, аналіз сечі і харкотиння. Зміни в легенях частіше носять двобічний характер і більш виражені в прикорневих відділах у вигляді інфільтративних змін, вогнищевих тіней або хмаркоподібних інфільтратів. У загальному аналізі крові (ЗАК) виявляються ознаки прогресуючої залізодефіцитної анемії, лейкоцитозу та прискорення ШОЕ, у загальному аналізі сечі (ЗАС) — протеїнурія, мікро- і макрогематурія, циліндрурія, у біохімічному аналізі крові (БАК) — ознаки азотемії, гіперкаліємії, гіперхолестеринемії, у пробі Реберга — ознаки зниження

© І.П. Катеренчук, В.В. Талаш, О.Г. Шперно, К.В. Гринь, Т.І. Ярмола

швидкості клубочкової фільтрації [4, 7, 12], у загальному аналізі харкотиння (ЗАХ) виявляються еритроцити і сидерофаги [9-11].

Виявлення СГ на ранніх стадіях процесу та призначення своєчасного й адекватного лікування може сприяти купіруванню гострого епізоду хвороби та уповільнювати прогресування хвороби. Однак і в цьому випадку смертність варіює від 10 до 40% [3, 12, 14].

Сучасна терапія СГ полягає у видаленні циркулюючих автоантител з одночасним запобіганням подальшому їх утворенню та зменшенні вже існуючого пошкодження БМК й альвеол [2, 12, 13]. Із цією метою усім пацієнтам, за винятком діалізозалежних, що мають 100% півмісяців, за даними нефробиопсії, і не мають легеневих кровотеч, використовують термінову імуносупресію глюкокортикостероїдами (ГКС), цитостатиками в поєднанні з інтенсивним плазмаферезом. У разі виникнення ризику розвитку легеневої кровотечі частину вилученої плазми заміщують свіжозамороженою плазмою. При досягненні ремісії використовують підтримуючу терапію цитостатиками в комбінації з мінімальними або помірними дозами ГКС [2, 3, 8]. Пацієнтам із термінальною нирковою недостатністю базову терапію поєднують із проведенням сеансів гемодіалізу, а в деяких випадках — виконують нефректомію однієї або обох нирок із трансплантацією [11-13].

За відсутності лікування СГ летальність серед пацієнтів досягає 75-90% [1, 8, 10].

Нижче наведено опис двох клінічних випадків із різними варіантами перебігу СГ, що становили найбільші труднощі для діагностики.

Клінічний випадок № 1. Пацієнт В., 1984 року народження, 26.09.2017 р. переведений із проктологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні до відділення інтенсивної терапії Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева після появи ознак неадекватності поведінки. Діагноз при надходженні: Маячний розлад органічного походження (шизофреноподібний) комбінованого генезу (токсичного, інтоксикаційно-соматична складна патологія, енцефалопатія) з галюцинаторно-параноїдним синдромом. Неспецифічний виразковий коліт (НВК) тяжкого ступеня, рецидивуюча форма перебігу, із субтотальним ураженням товстого кишечника, ступінь активності III. Кахексія. Двобічна деструктивна пневмонія середнього ступеня тяжкості, ДН II ступеня. Susp. Ca Pulmonum dextra. Вторинна кардіоміопатія, СН II. ЦД, уперше виявлений. Ацетонурія (15.09.2017). Кандидозний баланопостит. Фімоz. Гідроцеле справа.

При надходженні **скаржився** на надсадний кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння з прожилками крові, утруднене дихання з відчуттям нестачі повітря, задишку при незначному фі-

зичному навантаженні, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, відсутність апетиту, втрату маси тіла, виражену загальну слабкість, нездужання, підвищену втомлюваність.

Вважає себе хворим упродовж 5 років, коли вперше був встановлений діагноз неспецифічного виразкового коліту. Періодично лікувався за місцем проживання. Виражене погіршення стану виникло близько 3 місяців тому, коли почав прогресивно втрачати масу тіла (за 3 місяці втратив 15 кг). Упродовж останнього місяця погіршився апетит, з'явилися часті рідкі випорожнення з домішками крові, хворий вкрай ослаб і потребував сторонньої допомоги при самообслуговуванні. 04.09.2017 р. був госпіталізований до терапевтичного відділення Комсомольської ЦРЛ, а 12.09.2017 р. переведений до проктологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського зі скаргами на відсутність апетиту, діарею, виражене схуднення, нездужання, загальну слабкість, підвищену втомлюваність. 20.09.2017 р. без очевидних причин з'явився сухий кашель, який спочатку мав непостійний характер, проте наступного дня клінічно відзначали зміну характеру кашлю на продуктивний із виділенням незначної кількості харкотиння слизово-гнійного характеру з прожилками крові, підвищилась температура тіла до субфебрильних цифр, наростала загальна слабкість. При обстеженні: ЗАК: ер. — $2,68 \times 10^{12}/л$, Нb — 78 г/л, лейк. — $5,5 \times 10^9/л$, п/я — 20%, с/я — 57%, еоз. — 2%, лімф. — 14%, мон. — 7%, ШОЕ — 70 мм/год; ЗАС: світло-жовтий колір, прозора, реакція — кисла, відносна щільність — 1010, цукор — 1,82%, ер. — 6-8 у п/з, лейк. — 14 у п/з; глюкоза крові: 09:00 — 5,8 ммоль/л, 11:00 — 12,4 ммоль/л, 15:00 — 5,2 ммоль/л, 18:00-11,2 ммоль/л; БАК: загальний білок — 58 г/л, білірубін — 9,3-5,7-3,6 мкмоль/л, креатинін — 49 мкмоль/л, сечовина — 2 ммоль/л; коагулограма: фібриноген — 3,2 г/л, протромбінний час — 11 с, протромбінний індекс — 80, АЧТЧ — 22 с; ФГДС — ерозивний бульбіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; іригографія — Ro-графічні ознаки неспецифічного виразкового коліту (НВК) з ураженням прямої та лівих відділів товстої кишки. Рекомендовано: КТ-колоноскопія; при УЗД ОЧП — УЗ-ознаки нефропатії, нефроптозу; на ЕКГ — ритм синусовий, вертикальне положення ЕВС. Ознаки перевантаження правих відділів серця. Порушення процесів реполяризації задньобокової стінки лівого шлуночка. На КТ ОГК від 25.09.2017 р. — КТ-ознаки правобічної сегментарної S6 деструктивної пневмонії. Множинні порожнини розпаду в обох легенях із патогномонічною КТ-картиною грибової аспергільозної пневмонії. Рекомендований контроль КТ ОГК у динаміці. Із 13.09.2017 р. по 25.09.2017 р. хворого консультували: кардіолог, уролог, ендокринолог, пульмонолог, онколог. У динаміці лабораторних показників

зберігалась анемія, ознаки системного запалення, імунодефіциту, гіперглікемія; 15.09.2017 р. виявлена ацетонурія. На підставі даних обстеження, які були на той момент, встановлений клінічний діагноз: Неспецифічний виразковий коліт тяжкого ступеня, рецидивуюча форма перебігу, із субтотальним ураженням товстого кишківника, ступінь активності III. Кахексія. Двобічна деструктивна пневмонія середнього ступеня тяжкості, ДН II ступеня. Вторинна кардіоміопатія. СН II ступеня. Цукровий діабет, уперше виявлений. Ацетонурія (15.09.2017). Кандидозний баланопостит. Фімоз. Гідроцеле справа. У зв'язку з наявністю кровохаркання, прогресивного схуднення, багатьох чинників ризику, які мали місце в анамнезі життя хворого, фізикальних даних, анемії та змін на рентгенограмі ОГК виникла підозра на можливу ймовірність у хворого Ca Pulmonum dextra чи туберкульозу легень. Рекомендована консультація фтизіатра. Призначене лікування: фармасулін, глюкоза, оmez, реосорбілакт, глутаргін, інфезол, левофлоксацин, метронідазол, метонат. Незважаючи на проведенне інтенсивне лікування, стан хворого далі погіршувався: наростали явища інтоксикації, легеневої недостатності, з'явилися ознаки неадекватності поведінки. У зв'язку з погіршенням психічного стану та чисельними порушеннями лікувального режиму хворий був переведений до ВІТ ПОКПЛ ім. О.Ф. Мальцева для подальшого лікування.

Періодично працював різноробочим на будівництві. Із 16 років курив, періодично вживав алкоголь. Алергічних захворювань та реакцій не відмічав.

Об'єктивний статус: Загальний стан вкрай важкий. Хворий ослаблений, виснажений, перебуває в ліжку у вимушеному положенні (ортопное), потребує сторонньої допомоги в процесах самообслуговування. Температура тіла — 37,3 °С. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки ціанотичні із землистим відтінком («кава з молоком»). Висипки немає. Акроціаноз, риси обличчя загострені. Хворий зниженого харчування, кахексія. Периферичних набряків не було. Дихання часте, поверхневе, відкритим ротом, ЧДР 24/хв. В акті дихання бере участь допоміжна мускулатура. Перкуторно: справа у верхньосередніх відділах легень — притуплення перкуторного звуку, зліва — легеневий звук не змінений, при аускультатії вислуховуються сухі та різнокаліберні вологі хрипи на тлі ослабленого везикулярного дихання в середньонижніх відділах легень, переважно справа. Пульс — 72/хв, малого наповнення, м'який. АТ — 110/70 мм рт. ст. При перкусії межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2-2,5 см від серединно-ключичної лінії. Діяльність серця ритмічна, відмічається посилення звучності І тону на верхівці серця. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка по краю ре-

берної дуги, край гладенький, рівний, щільно-еластичний, чутливий при пальпації. Симптом «постукування» негативний з обох боків.

Психіатричний стан: рухливо спокійний, впорядкований, доступний мовному контакту. Правильно орієнтований у місці та часі, власній особистості. На питання відповідає вкрай детально, легко роздратовується, починає резонерувати на медичні теми. Мова не завжди по суті, поглиблюється в дрібні деталі, погано переключується. Мислення непослідовне. Стверджує, що чує голос Бога. Критика до власного стану відсутня. Виказує маячні ідеї ставлення до себе. Амбівалентний, амбітендентний. Демонстративний. Емоційно лабільний, неадекватний.

Перебуваючи у ВІТ ПОКПЛ, хворий дообстежений. У динаміці показників ЗАК зауважили відсутність позитивної динаміки від лікування: зберігались ознаки анемії, прискорена ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво на тлі лімфоцитопенії: ер. — $2,5 \times 10^{12}/л$, Нb — 74 г/л, КП — 0,88, лейк. — $6,0 \times 10^9/л$, п/я — 18%, лімф. — 11%, ШОЕ — 75 мм/год; у ЗАС вперше виявився сечовий синдром: білок — 0,088 г/л, ер. — 4-6 у п/з, лейк. — 6-10 у п/з; епітелій: плоский — 2-3, перехідний — 0-1; бактеріурія «+», багато слизу; глікемічний профіль свідчив про субкомпенсацію вуглеводного обміну: глюкоза крові: 06:00 — 10 ммоль/л, 07:00 — 10 ммоль/л, 08:00 — 19,4 ммоль/л. 04.10.2017 р. у БАК вперше виявлено підвищення вмісту креатиніну до 138 мкмоль/л та сечовини — до 14,8 ммоль/л. Результати контрольної Ro-графії ОГК свідчили про наявність у верхній частці правої легені порожнини розпаду з потовщеними стінками на тлі фіброзу, у середніх відділах — ознаки масивної вогнищево-зливної інфільтрації легеневої тканини з порожнинами розпаду (рис. 1), а дані КТ ОГК від 27.09.2017 р. вказували на наявність по правому легеневому полю вогнищево-інфільтративних змін зливного характеру.

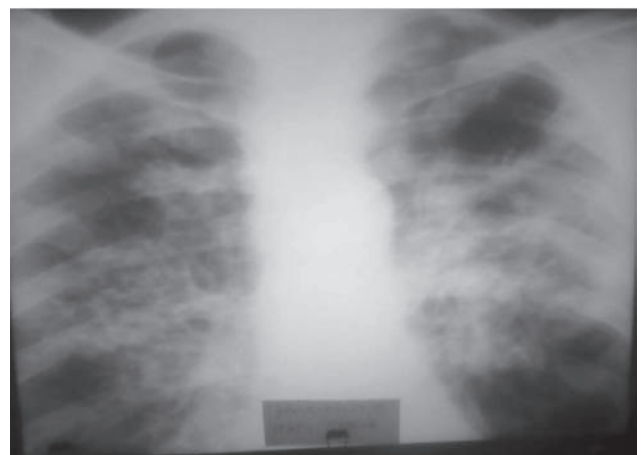


Рис. 1. Рентгенограма органів грудної клітки пацієнта В.

На КТ головного мозку від 27.09.2017 р. — ознаки дисциркуляторної енцефалопатії. У цей же день хворий оглянутий терапевтом, невропатологом, фтизіатром. Виявлені ознаки токсичної енцефалопатії, правобічної деструктивної пневмонії. З метою уточнення діагнозу та генезу наявної легеневої патології проводили диференціацію між грибовою аспергільозною пневмонією, туберкульозом легень та ВІЛ-інфекцією. На користь туберкульозу свідчили: тривалий кашель із кровохарканням (КХ), субфебрилітет, явища інтоксикації, наявність порожнини розпаду у верхній частці правої легені. Проте й для грибової пневмонії характерні КХ, причому найчастіше збудником є *Aspergillus fumigatus*, що зростає зі старої туберкульозної порожнини (Kurul I.C. et al., 2004). При цьому на Ro-грамі ОГК часто виявляються характерні зміни у вигляді порожнин двоконтурного вигляду з просвітленням у центрі, подібні до виявлених у хворого. Отриманий негативний результат аналізу крові на ВІЛ-інфекцію. З огляду на це, призначено дообстеження з подальшим обстеженням в умовах ПОКТД та рекомендовано провести курс неспецифічної комбінованої антибіотикотерапії (АБТ) і протигрибкового лікування із застосуванням високих доз флуконазолу на тлі масивної дезінтоксикації та симптоматичної терапії.

29.09.2017 р. у ЗАХ: харкотиння гнійно-кров'янисте, лейкоцити на все п/з, ер. — 1/3 п/з; епітелій бронхів та альвеолярні макрофаги, коки; диплококи, гриби роду *Candida*, чутливі до флуконазолу. Клітин з ознаками злоскісності не виявлено; на КТ ОГК: по правому легеневому полю вогнищево-інфільтративні зміни зливного характеру з нечіткими контурами, поліморфні. У S3 справа — порожнина деструкції до 10 мм із нерівними контурами, у S3 зліва — 3-4 мм. У нижній частці правої легені — бронхоектази. Висновок: КТ-ознаки деструктивної пневмонії, імовірно, грибового характеру або специфічного запалення, бронхоектазів нижньої частки правої легені, хронічного бронхіту. Бактеріологічне дослідження з ротоглотки № 6 від 03.10.2017 р. — висіяно *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, чутливі до амікацину. 04.10.2017 р. у ЗАК: ер. — $2,96 \times 10^{12}/л$, Нв — 98 г/л, КП — 0,78, лейк. — $8,0 \times 10^9/л$, п/я — 15%, лімф. — 13%, ШОЕ — 68 мм/год; при бактеріоскопії № 6566 — КСП — не виявлені (посів № 6566 — МБТ — не виявлені).

06.10.2017 р. повторно консультований фтизіатром, оглянутий інфекціоністом. Туберкульозний процес у легенях, інфекційні захворювання та грибова пневмонія відкинуті. З огляду на масивність ураження легень, верхньочасткову локалізацію деструктивного процесу, абсцедування та даних бакпосіву з ротоглотки висунуто припущення про наявність у хворого двобічної деструктивної абсцедуючої пневмонії, збудниками якої,

найімовірніше, є асоціація *Klebsiella pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*. Рекомендовано продовжувати комбіновану неспецифічну антибіотикотерапію протигрибкову терапію на тлі дезінтоксикації з подальшою оцінкою динаміки променевого досліджень. Призначено лікування: флуконазол, дексаметазон, метронідазол, левофлоксацин, амікацин, еритроміцин, сорбілакт, реосорбілакт, сода-буфер, глюкоза, оmez, йогурт, фармасулін, респерон, глутаргін, мукосол, вітамінотерапія.

На тлі проведеного лікування соматичний стан хворого значно покращився: хворий суб'єктивно відмічав покращення власного самопочуття: стало легше дихати, зменшилась вираженість задишки, з'явився апетит, нормалізувалася температура тіла, значно зменшився кашель, у харкотинні прожилки крові не виявлялись, спостерігалася тенденція до нормалізації лабораторних показників крові. Проте 08.10.2017 р. о 17:30 після вживання їжі стан хворого раптово погіршився: з'явився надсадний кашель, на тлі якого виникла масивна кровотеча з рота і хворий втратив свідомість, на стала зупинка дихання і серцевої діяльності. Реанімаційні заходи проводились згідно з діючими протоколами, проте безуспішно. О 18:00 констатовано біологічну смерть.

Заключний клінічний діагноз:

1. Госпітальна двобічна полісегментарна деструктивна, абсцедуюча пневмонія тяжкого ступеня.
2. Гостра серцево-судинна та легенева недостатність. Профузна легенева кровотеча.
3. Дисметаболична кардіоміопатія. СН II ступеня. Неспецифічний виразковий коліт тяжкого ступеня, рецидивуюча форма перебігу, із субтотальним ураженням товстого кишківника, ступінь активності III. Кахексія. Токсична енцефалопатія. Цукровий діабет, уперше виявлений. Маячний розлад органічного походження (шизофреноподібний) комбінованого генезу (токсичного, інтоксикаційного) з галюцинаторно-параноїдним синдромом.

Патологоанатомічний діагноз:

1. Двобічна пневмонія з абсцедуванням (бак. дослідження № 6. Виділені *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) у хворого із синдромом Гудпасчера (мезангіально-проліферативний гломерулонефрит, геморагічний пневмоніт).
2. Вогнищевий набряк легенів. Гідроторакс 600 мл зліва, 200 мл — справа. набряк головного мозку. Гіпертрофія серця (m — 410 гр, ЛШ — 1,8 см, ПШ — 0,6 см). Малокров'я і паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів.
3. Хронічний бронхіт. Кахексія. Цукровий діабет (клінічно). Маячний розлад органічного походження (шизофреноподібний) із галюцинаторно-параноїдним синдромом (клінічно).

Внутрішнє дослідження. У плевральній порожнині — без злук, зліва — до 600 мл, справа —

до 200 мл жовтуватої прозорої рідини. На верхівці правої легені визначаються значні злуки, що розділяються важко. Парієтальна та вісцеральна плевра сіруватого кольору. Очеревина гладка, сірувата. Кишечник не роздутий.

Органи дихання. Гортань, трахея та бронхи містять помірну кількість жовтуватого напіврідкого слизу, слизова оболонка гладенька, рожева. Отвори бронхів розширені з незначною кількістю жовтуватого напіврідкого слизу. Стінки бронхів дифузно потовщені.

Легені червоного кольору. Тканина легень щільнувата, повнокровна, коричнево-червоного кольору, з наявністю значних ділянок строкатого вигляду та порожнин від 0,8 до 2,8 см у діаметрі, заповнених зеленою рідиною. Із поверхні розрізу стікає піниста рідина, при натисканні із судин витікає рідка кров. Над поверхнею розрізу бронхи виступають у вигляді «пишучого пера» (рис. 2).

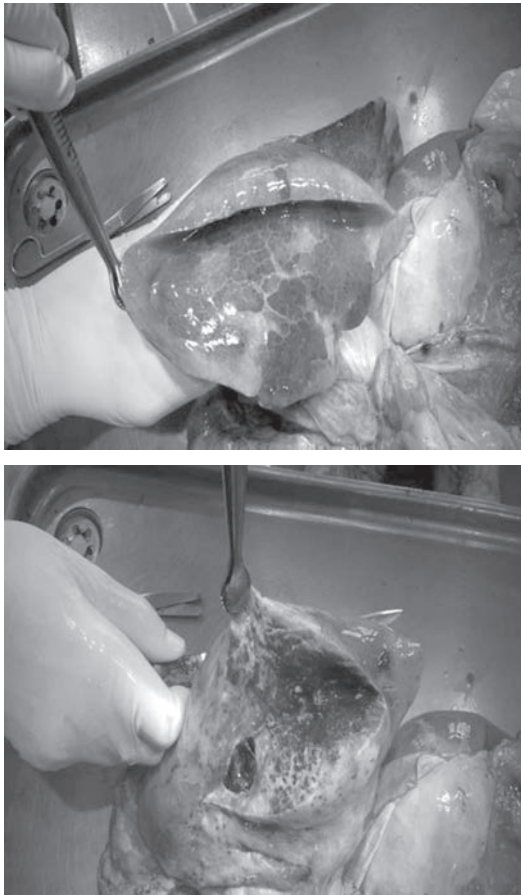


Рис. 2. Макроскопічний вигляд легень померлого В. при автопсії

Патологоанатомічна картина: деструктивний капілярит міжальвеолярних перетинок із геморагічним некротизуючим альвеолітом, гемосидероз, геморагії з крововиливами, що зливаються в масивні фокуси. Макроскопічно: легені повнокровні, інтерстиціальні геморагії, що зливаються між собою в більші фокуси, порожнини розпаду, гемосидероз.

Сечостатева система. Жирові капсули нирок помірно виражені, фіброзні знімаються із зусиллям. Поверхня нирок гладка, блідо-коричневого кольору, з множинними червоними точками. Тканина нирок щільнувата, блідо-коричнева, шари слабо диференціюють. Кірковий шар блідо-коричневий, із множинними червоними точками, пірамідки рожево-коричневі. Миски і чашечки не розширені, заповнені жовтуватою прозорою рідиною, слизова оболонка складчаста (рис. 3).

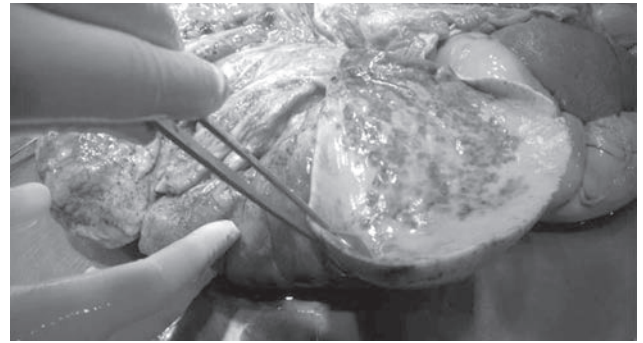


Рис. 3. Макроскопічна картина нирок померлого В.

Патологоанатомічна картина: проліферативно-мембранозний (екстракапілярний) гломерулонефрит (потовщення і гомогенізація базальних мембран клубочків, набряк та проліферація ендотеліоцитів капілярів). Макроскопічно: некротизуючий гломерулонефрит.

Клінічний випадок № 2. Пацієнт Л., 1995 року народження, надійшов до приймального відділення ПОКЛ в ургентному порядку 31.08.2017 р. зі скаргами на набряки ніг, обличчя, підвищення артеріального тиску (АТ) до 200/100 мм рт. ст, ниючий біль у поперековій ділянці з обох боків, виражену слабкість, задишку при фізичному навантаженні, запаморочення при зміні положення тіла, нудоту.

З анамнезу: захворів у квітні 2017 року, коли вперше, без доказової причини, виникли набряки на ногах. По медичну допомогу звернувся 26.05.2017 р. Упродовж 5 днів лікувався в терапевтичному відділенні клінічної лікарні № 15 м. Києва. При обстеженні вперше виявлений сечовий синдром, зниження концентраційної здатності нирок та ознаки лівобічної реномегалії й об'ємного утвору лівої нирки (ангіоліптома?) — при ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП). Проведена відповідна антибактеріальна, діуретична, антиагрегантна терапія. 06.06.2017 р. при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) із внутрішньовенним контрастуванням органів грудної клітки (ОГК) та ОЧП виявлені ознаки гіпертрофії стовпа Бертена в лівій нирці, простої кісти правої нирки. У подальшому по медичну допомогу хворий не звертався.

Погіршення стану відзначив на початку серпня, коли знову з'явилися набряки на ногах та

обличчі. Не лікувався. 25.08.2017 р. раптово виник головний біль, запаморочення, нудота, блювання, підвищився артеріальний тиск (АТ) до 160/90 мм рт. ст. Приймав антигіпертензивні препарати, проте стан не покращувався. 26.08.2017 р. з'явився кашель, кровохаркання, підвищилась температура тіла до 37,8 °С, у зв'язку з чим був госпіталізований у терапевтичне відділення клінічної лікарні № 15 м. Києва. 28.08.2017 р. без дозволу залишив стаціонар, а 29.08.2017 р. зі скаргами на головний біль, підвищення АТ, підкашлювання, періодичне відчуття важкості в грудній клітці, набряки гомілок, загальну слабкість госпіталізований до ЦРЛ за місцем проживання. 29.08.2017 р. при обстеженні: у ЗАК: анемія (ер. — $3,5 \times 10^{12}/л$, Hb — 108 г/л); лейкопенія зі зсувом лейкоцитарної формули вліво (лейк. — $3,8 \times 10^9/л$, п/я — 8%); у ЗАС: протеїнурія — 1,0 г/л, еритроцитурія — 5-6 у п/з, лейкоцитурія — 20-15 у п/з та циліндурия (зернисті — 1-2 в п/з); на електрокардіограмі (ЕКГ): порушення внутрішньощлуночкової провідності; на рентгенограмі (Ro-грамі) ОГК: у середніх легеневиких полях, зліва виявлена інфільтрація легеневого малюнка, справа — вогнищеві тіні середньої інтенсивності. Консультований фтизіатром — двобічна середньочасткова негоспітальна пневмонія, кровохаркання. 30.08.2017 р. на УЗД ОЧП — УЗ-ознаки гепатомегалії, дискінезії жовчовивідних шляхів, нефриту, асцити. Призначена антибактеріальна, антигіпертензивна та муколітична терапія ефекту не дала. У динаміці лабораторних показників наростали явища анемії (Hb — 108-106 г/л, ер. — $3,5 \times 3,4 \times 10^{12}/л$), виявлялась лімфопенія (11%), ШОЕ прискорилась до 20 мм/год; швидко наростала азотемія (креатинін — 106-278-293 мкмоль/л), у сечі — збільшилась протеїнурія (1,0-1,47 г/л) та мікрогематурія (ер. — 5-6 — 20-25 — 25-30 у п/з), тому 30.08.2017 р. хворий переведений у відділення інтенсивної терапії, а 31.08.2017 р. — направлений у центр нефрології та діалізу ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського на стаціонарне лікування з діагнозом: Гострий гломерулонефрит. Гостре пошкодження нирок II ступеня. Анемія легкого ступеня. Артеріальна гіпертензія, I стадія, 2-й ступінь, ризик дуже високий. Уремичний пневмоніт? Кіста правої нирки.

З анамнезу життя: часто хворів на ГРВІ, працював на будівництві, виконував тяжку фізичну роботу, відмічав часті переохолодження, купив — до 20 цигарок на добу, зловживав алкоголем, енерготоніками, упродовж 4 місяців вживав амфетамін. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжені.

При надходженні: стан середньої важкості, блідість шкірних покривів та видимих слизових оболонок, пастозність гомілок. Частота дихальних рухів (ЧДР) — 18/хв. У легенях — дихання жорстке, ослаблене в середніх та нижніх відділах. Пульс

(Ps) — 88/хв, ритмічний. АТ — 190/120 мм рт. ст. Діяльність серця правильна, тони ослаблені, акцент II тону над аортою. Живіт м'який, безболісний. Симптом постукування слабо позитивний з обох боків. Добовий діурез (ДД) не змінювався, орієнтовно становив 1500 мл, чотири доби не було акту дефекації.

На Сіто! проведені обстеження. На ЕКГ — синусова тахікардія. ЧСС — 107/хв. ЕВС незначно відхилена вліво. Знижений вольтаж QRS. Гіпоксія передньої стінки лівого шлуночка; на Rо-грамі ОГК: легеневикий малюнок згущений, підсилений та деформований — переважно прикоренево (можливо, за рахунок судинного компонента). Корені тяжисті. Синуси вільні. Cor — без особливостей; у ЗАК наростали явища анемії (ер. — $3,5-3,1 \times 10^{12}/л$, Hb — 108-88 г/л), лейкоцитозу ($7,5-17,1 \times 10^9/л$), ШОЕ — 15 мм/год; у ЗАС збільшилась протеїнурія (1,47-1,87 г/л) та еритроцитурія (ер. — 20-30 на 1/2 поля зору (незмінені) та 8 у п/з (змінені)), лейкоцитурія зменшилась (20-15-8-10 у п/з), виявлялись поодинокі воскоподібні циліндри; у БАК: аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 76 ОД/л, аспаратамінотрансфераза (АСТ) — 91 ОД/л, загальний білок — 58 г/л, креатинін — 330,6 мкмоль/л, сечовина — 9,2 ммоль/л, калій — 6,8 ммоль/л. Проводилась дезінтоксикаційна терапія, корекція артеріальної гіпертензії, гіперкаліємії.

Протягом чотирьох наступних днів стан пацієнта суттєво не змінювався. В об'єктивному статусі зберігалась блідість шкірних покривів, пастозність гомілок, ЧДР — 18-20/хв, у середніх та нижніх відділах легень періодично вислуховувалась крепітація на тлі ослабленого везикулярного дихання, відмічалась тахікардія (ЧСС — 94-98 уд/хв), АТ стабілізувався на рівні 140-150/90-100 мм рт. ст., при пальпації живота виявлявся незначний біль у правому підребер'ї, по ходу кишечника, без ознак подразнення очеревини. Добовий діурез у межах 1800-2400 мл.

З 1 по 4 вересня 2017 року хворого консультували: пульмонолог, гастроентеролог, кардіолог, уролог, гематолог, окуліст, отоларинголог, проведені езофагогастродуоденоскопія (ерозивна дуоденопатія, еритематозна гастропатія), УЗД ОЧП і СВС (УЗ-ознаки нефриту, помірного посилення структури печінки); контрольна ЕКГ (знизилась ЧСС до 80 уд/хв та зменшилась амплітуда зубця Т у V_2-V_5), ехокардіоскопія (змін не виявлено). Щодня здійснювався контроль клініко-лабораторних показників. У динаміці ЗАК наростали явища анемії (Hb — 86-74 г/л, ер. — $2,98-2,63-2,47 \times 10^{12}/л$), зменшувались явища лейкоцитозу ($10,2-5,8 \times 10^9/л$), показники ШОЕ в межах 36-10-37 мм/год; у БАК нормалізувались показники АЛТ, АСТ, α -амілази, лужної фосфатази, γ -ГГТ, проте відмічалось підвищення ЛДГ (620 ОД/л), холестерину (6,68 ммоль/л), тригліцеридів (2,42 ммоль/л) та зниження альбумі-

ну (30 г/л) і загального білка (48-54-47 г/л); показники вмісту креатиніну (354,8-328-290,7 мкмоль/л), сечовини (19,7-13,2-14,6 ммоль/л) та калію (5,5-5,3-4,32 ммоль/л) мали тенденцію до зниження. Рівень сироваткового заліза та латентна залізозв'язувальна здатність сироватки крові була в межах норми (15,8 і 24,5 мкмоль/л відповідно). У протеїнограмі — незначне підвищення рівня α_2 -глобулінів (12,73%) та зниження γ -глобулінів (13,59%); у коагулограмі — підвищений вміст фібриногену (4,5-4,6 г/л), укорочений латентний період, помірна гіперагрегація тромбоцитів, збільшення розчинних фібрин-мономерних комплексів (9 мг%) свідчили про активацію згортання крові; у ЗАС зменшилась протеїнурія — 1,28 г/л та еритроцитурія (ер. — до 25-30 в п/з (незмінені)), виявлялись зернисті — циліндри (1 у п/з); добова протеїнурія — 2,23 г/добу; в аналізі сечі за Нечипоренком — еритроцитурія.

04.09.2017 р. встановлений діагноз: Хронічна хвороба нирок (ХХН), III стадія: гломерулонефрит, сечовий синдром. ХНН II ступеня. Артеріальна гіпертензія, II стадія, 3-й ступінь, ризик дуже високий. Дисліпідемія. Вторинна нормохромна анемія середнього ступеня тяжкості. Кіста правої нирки. Неповне подвоєння лівої нирки. Неспецифічний реактивний гепатит. Хронічний гастрит. Ерозивний дуоденіт. Ангіоспазм сітківки обох очей. Неможливо виключити системні захворювання сполучної тканини, системний васкуліт — синдром Гудпасчера? До лікування призначили мембраностабілізуючу терапію, антитромботичні засоби, інгібітори протонної помпи, антианемічну терапію. Рекомендовано дообстеження: аналіз крові на антитіла до БМК та АНЦА, цистоскопія, фіброколоноскопія, аналіз секрету передміхурової залози.

05.09.2017 р., зранку о 08:00, хворий оглянутий лікуючим лікарем: стан стабільний, скарги на загальну слабкість. Температура тіла — 37,5 °С. АТ — 140/90 мм рт. ст. Ps — 100/хв. В іншому — виражених змін не відмічалось, проте об 11:45 стан хворого різко погіршився: розвинувся виражений абдомінальний синдром, підвищилась температура тіла до 37,7 °С, у середніх та нижніх відділах легень — ослаблене везикулярне дихання, крепітація. Ps — 100 уд/хв, АТ — 130/80 мм рт. ст., серцева діяльність ритмічна. Живіт при пальпації м'який та болючий у правій здухвинній ділянці. З метою виключення гострої хірургічної патології (гострий апендицит) на Сіто! виконані: ЗАК, УЗД ОЧП, о 13:15 хворий оглянутий хірургом.

У лабораторних дослідженнях від 05.09.2017 р.: у ЗАК — виражена анемія (ер. — $2,64 \times 10^{12}/л$, Hb — 75 г/л), лейкоцитоз ($12,9 \times 10^9/л$), лімфопенія (8%), прискорення ШОЕ — до 27 мм/год; у коагулограмі: фібриноген — 4,8 г/л; у БАК: загальний білок — 47 г/л, вміст креатиніну — 284 мкмоль/л, сечовини — 13,0 ммоль/л; С-реактивний бі-

лок, антистрептолізин-О, ревматоїдний фактор, LE-клітини, RW, HBs-Ag, HCV, ВІЛ — негативні; в імунограмі — зниження Т-лімфоцитів (39%), Т-хелперів (28%), Т-супресорів (12%); в аналізі сечі за Зимницьким — ознаки гіпоізостенурії, ніктурії; у пробі Реберга — зниження швидкості клубочкової фільтрації (42,2 мл/хв) та канальцевої реабсорбції (93,1%); на УЗД ОЧП — УЗ-ознаки нефриту, наявність вільної рідини в нижній частині живота, переважно справа. З діагнозом «гострий апендицит» хворий був переведений до хірургічного відділення, де після проведення спинномозкової анестезії виконана апендектомія. Післяопераційний період — без особливостей, проте 06.09.2017 р. о 06:00 з'явився кашель із домішками крові, ознаки швидкого прогресування легеневої недостатності. Призначена кровоспинна терапія, КТ ОГК. На КТ ОГК — ознаки двобічної вираженої інфільтрації, двобічного малого гідротораксу, лімфаденопатії. З урахуванням анамнестичних даних (кровохаркання) неможливо виключити наявність альвеолярного геморажу (рис. 4).

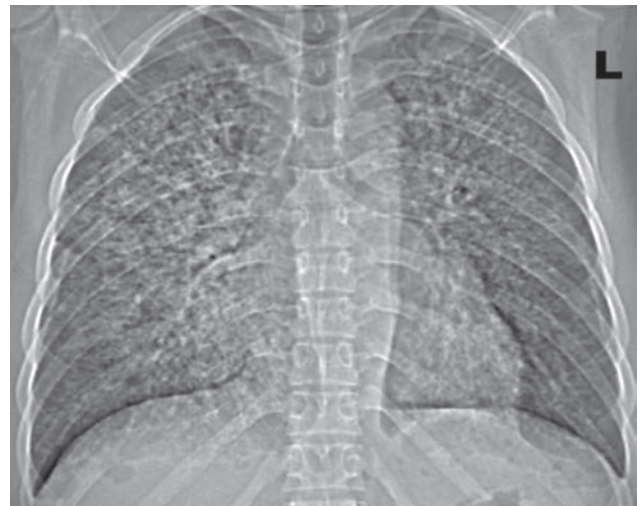


Рис. 4. КТ-картина легень пацієнта Л.

З 6 по 7 вересня 2017 р. консультований отоларингологом, торакальним хірургом, ревматологом, пульмонологом, фтизіатром, проведений клінічний розбір хворого. Хворобу диференціювали із синдромом Вегенера, мікроскопічним поліангіїтом, системним червоним вовчаком, антифосфоліпідним синдромом, міліарним туберкульозом легень [6, 8, 11]. 07.09.2017 р. встановлено діагноз: Синдром Гудпасчера (альвеоліт, легенева кровотеча 06.09.2017 р.). ХХН IV стадії: гломерулонефрит, сечовий синдром. ХНН III ступеня. Артеріальна гіпертензія II стадії, 3-го ступеня, ризик дуже високий. Вторинна гіпохромна та постгеморагічна анемія тяжкого ступеня. Гострий флегмонозний апендицит, місцевий серозний перитоніт (операція 05.09.2017 р. — апендектомія).

У динаміці ЗАК — ознаки прогресуючої анемії (ер. — $1,92-1,76 \times 10^{12}/л$, Hb — 57-50 г/л), лейкоци-

тозу ($18,4-16,1 \times 10^9/\text{л}$). Враховуючи виражену загальну слабкість, прогресуючу анемію, проведення бронхоскопії було протипоказано.

Від переливання препаратів крові родичі і сам хворий категорично відмовлялись. Продовжувалась гемостатична терапія, корекція АТ. Незважаючи на проведену терапію, о 15:10 стан хворого різко погіршився: посилилась задишка, слабкість. При огляді: загальний стан важкий. Хворий сонливий, адинамічний. Шкірні покриви і слизові бліді, сухі на дотик. Температура тіла — $36,6^\circ\text{C}$. ЧДР — 25/хв, виділення крові з дихальних шляхів немає. Дихання жорстке. Ps — 116/хв, АТ — 160/90 мм рт. ст. Живіт не здутий, помірно болючий у ділянці післяопераційної рани. Пов'язка суха. Із дренажу черевної порожнини виділилось до 100 мл серозної рідини. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перистальтика вислуховувалась. Гази відходили. Сечовиділення не порушене. Враховуючи наявність у хворого дихальної недостатності на Cito! викликаний анестезіолог. О 15:20 у хворого настала зупинка дихання. Розпочаті реанімаційні заходи. Хворий заінтубований, штучна вентиляція легень мішком АМБУ. Реанімаційні заходи проводились протягом 45 хвилин — безуспішно, о 16:03 констатовано біологічну смерть.

Заключний клінічний діагноз: ХХН IV стадія: гломерулонефрит, сечовий синдром, ХНН III ступеня. Артеріальна гіпертензія II стадії, 3-го ступеня, ризик дуже високий. Синдром Гудпасчера (альвеоліт, легенева кровотеча 06.09.2017 р.). Вторинна гіпохромна та постгеморагічна анемія тяжкого ступеня. Гострий флегмонозний апендицит, місцевий серозний перитоніт (операція 05.09.2017 р. — апендектомія). ТЕЛА. Гостра серцево-легенева недостатність. Стан після реанімаційних заходів.

Патологоанатомічний діагноз:

1. Синдром Гудпасчера: мезангіально-проліферативний гломерулонефрит, геморагічний пневмоніт. Флегмонозний апендицит із місцевим серозним перитонітом (операція 05.09.2017 р.:

- апендектомія, дренування черевної порожнини).
2. Гідроторакс 500 мл — зліва, 300 мл — справа. Малоокров'я і паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Вогнищевий набряк легенів. Набряк головного мозку.

Протокол розтину № 292. Внутрішнє дослідження. У плевральній порожнині — без злук, зліва — до 500 мл, справа — до 300 мл жовтуватої прозорої рідини. Парієтальна та вісцеральна плевра сіруватого кольору. Очеревина гладка, сірувата. Кишківник не роздутий.

Органи дихання. Гортань, трахея та бронхи містять слиз та пінисту рідину в незначній кількості, слизова оболонка блідо-сірувата. Стінки бронхів не потовщені.

Тканина легень помірно ущільнена по всьому об'єму, на розрізі темно-червоного кольору, по поверхні розрізу стікає кров'янисто-піниста рідина в незначній кількості (рис. 5). У легневих артеріях рідка кров та буруваті згортки крові.

Сечостатева система. Жирові капсули нирок помірно виражені, фіброзні знімаються із зусиллям. Поверхня нирок гладка, блідо-коричневого кольору, з множинними червоними точками. Тканина нирок щільнувата, блідо-коричнева, шари слабо диференціюють. Кірковий шар блідо-коричневий, із множинними червоними точками, пірамідки рожево-коричневі. Миски і чашечки не розширені, заповнені жовтуватою прозорою рідиною, слизова оболонка блідо-сірувата, гладка (рис. 6).

Гістологічне дослідження № 40486-88: флегмонозний апендицит із перипараапендицитом.

Гістологічне дослідження № 3815-36 до протоколу № 292. Легені — майже по всьому об'єму альвеоли заповнені кров'ю, ділянки скупчення гемосидерофагів, дрібні осередки набрякової рідини в альвеолах, міжальвеолярні перетинки дещо потовщені, з проліферацією капілярів, місцями перивазальні скупчення нейтрофільних лейкоцитів, дрібні судини з потовщеними та розрихлени-

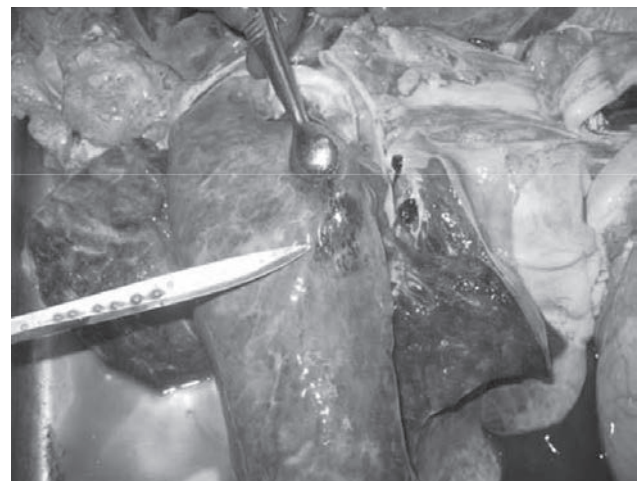


Рис. 5. Макроскопічний вигляд легень померлого Л. при автопсії

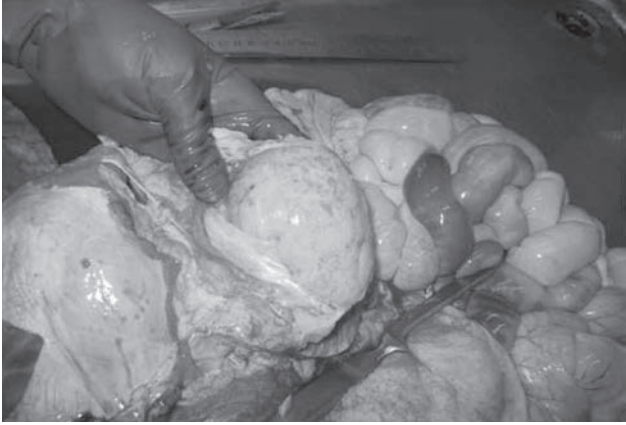


Рис. 6. Макроскопічний вигляд нирок померлого Л. при автопсії

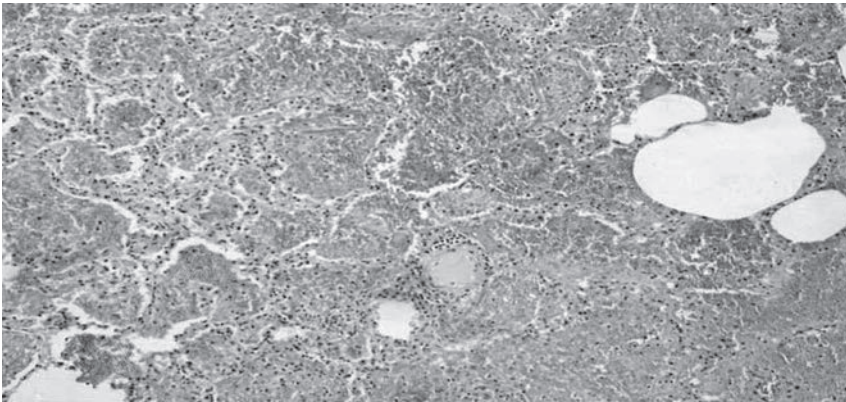


Рис. 7. Морфологічна картина легень померлого Л. Більшість альвеол заповнена геморагічним вмістом. Мікропрепарат. Окраска гематоксиліном і еозином. Об. 10^x, ок. 10^x

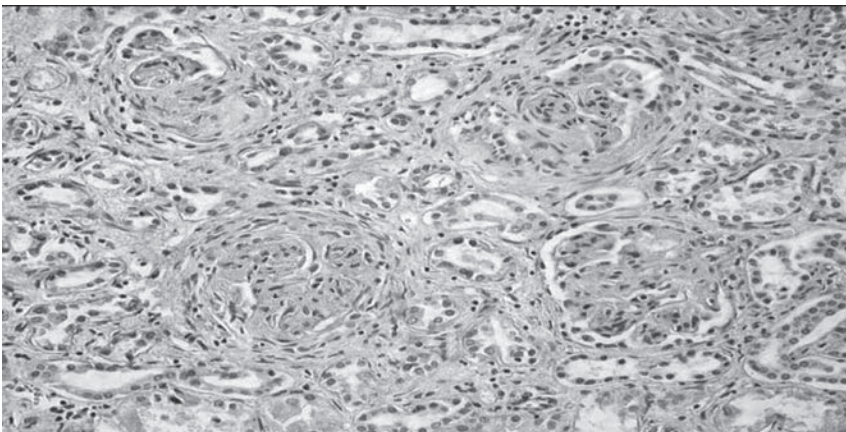


Рис. 8. Морфологічна картина нирок померлого Л. Капілярні клубочки з вираженими склеротичними змінами. У канальцях — десквамація і дистрофічні зміни епітеліоцитів. Мікропрепарат. Окраска гематоксиліном і еозином. Об. 25^x, ок. 10^x

ми стінками, проліферацією ендотелію, деякі з некрозами (рис. 7).

Нирки — клубочки переважно збільшені в розмірах, із проліферацією мезангіальних клітин, потовщенням капсули, частина клубочків із фібропластичною трансформацією та гіалінозом, деякі з них склерозовані, виражені дистрофічні зміни епітелію канальців, у багатьох епітеліоцитах не простежуються ядра, в інтерстиції — вогнищева

лімфолейкоцитарна інфільтрація (лімфоцити, нейтрофіли), нерівномірне кровонаповнення судин (рис. 8).

Висновки

Таким чином, синдром Гудпасчера — швидкопрогресуюче, прогностично несприятливе захворювання з різними варіантами перебігу, яке довгий час може перебігати під «маскою» інших хвороб та часто призводить до швидкої смерті людини від фульмінантної легеневої кровотечі або уремії. Наявність синдрому Гудпасчера можна припустити насамперед клінічно, при виникненні легенево-ниркового синдрому, а особливо при виявленні під час рентгенологічних чи КТ-досліджень ОГК двобічних прикореневих вогнищево-інфільтративних поліморфних змін зливного характеру з нечіткими контурами, хмаркоподібних інфільтратів, відсутність позитивної клініко-лабораторної динаміки від призначення неспецифічної антибіотикотерапії. Якщо при цьому є кровохаркання або легенева кровотеча, альвелярна інфільтрація на рентгенограмі легень, гломерулонефрит зі швидким розвитком ниркової недостатності і залізодефіцитна анемія, то діагноз синдрому Гудпасчера є цілком імовірним.

Усім пацієнтам із наявністю легенево-ниркового синдрому для верифікації діагнозу необхідно негайно провести фібробронхоскопію з бронхоальвеолярним лаважем, дослідження крові на наявність антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків і альвеол та розглянути можливість про-

ведення нефробиопсії, черезбронхіальної біопсії легенів.

Для диференціального діагностування вирішальне значення має ретельний аналіз клінічних проявів, анамнезу, лабораторно-інструментальних методів досліджень.

Рання діагностика та своєчасно розпочате лікування глюкокортикостероїдами, цитостатиками

в поєднанні із сеансами плазмаферезу чи гемодіалізу можуть сприяти купіруванню гострого епізоду хвороби і тим самим подовжити життя пацієнту.

Оскільки в клінічній практиці лікарів усе частіше трапляються рідкісні хвороби та синдроми, то нагадування про можливість їх швидкопрогресуючого перебігу й трагічного результату ми вважаємо корисним і доцільним.

Список використаної літератури

1. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря // Навчально-методичний посібник. — 3-є вид., перероблене і доповнене. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — С. 315-319.
2. Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране: [Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов] // Нефрология и диализ. Приложение. — 2014. — С. 136-140.
3. Мостовой Ю.М. Синдром Гудпасчера / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук [та ін.] // Здоров'я України. — 2008. — № 3/1. — С. 56-57.
4. Насонов Е.Л. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова [и др.] // Терапевтический архив. — 2010. — № 5. — С. 5-9.
5. Непомнящий В.Н. Патоморфология анти-ГБМ-гломерулонефрита // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2009. — № 1. — С. 43-51.
6. Ревко С.М. Синдром Гудпасчера: диференційна діагностика / С.М. Ревко, І.В. Мохонько, Д.В. Сергієнко [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 3. — С. 54-57.
7. Моруга Р.А. Синдром Гудпасчера, алгоритмы лабораторной диагностики / Р.А. Моруга, С.П. Казаков // Юбилейный XX Форум «Национальные дни лабораторной медицины России». — М., 2016. — С. 81-82.
8. Проблеми ревматичних захворювань у практиці сімейного лікаря. Ранній діагноз і лікування: навчальний посібник / В.М. Ждан, Г.В. Волченко, Є.М. Кітура та ін. — Полтава: ТОВ «АСМІ», 2013. — С. 88-94, 103-130.
9. Синдром Гудпасчера. Нефрология: учебное пособие для послеузовского образования / [Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская и др.]; под ред. Е.М. Шилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 301-318.
10. Системные васкулиты в современной клинической практике / [А.И. Дядык, Л.С. Холопов, С.Р. Зборовский и др.]; под ред. А.И. Дядыка. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. — 248 с.
11. Судинна патологія нирок: монографія / [Д.Д. Зербино, М.М. Багрій, О.О. Дядик та ін.]. — Вінниця: Нова книга; ФОРМ Каштелянов О.І., 2015. — С. 59-68, 196-244, 251-313, 322-338, 360-369.
12. Ураження нирок при ревматичних захворюваннях: Навчальний посібник / І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, Т.І. Ярмола. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2017. — С. 8-30, 55-100.
13. Шуба Н.М. Невідкладні стани у пацієнтів із ревматичними хворобами: сучасні підходи до лікування // Український ревматологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 3-11.
14. Lindic J., Vizjak A., Ferluga D. et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. — 2009. — Vol. 13. — P. 278-281.
15. Takahashi M., Otsubo S., Takei T. et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease with granulomatous lesions on renal biopsy // Internal Medicine. — 2007. — P. 295-301.

Надійшла до редакції 10.09.2018

GOODPASTURE SYNDROME: CLINICAL OBSERVATIONS

I.P. Katerenchuk, V.V. Talash, O.G. Shperno, K.V. Gryn, T.I. Yarmola

Abstract

This article describes 2 clinical cases of Goodpasture syndrome, which represent the different clinical courses of this disease.

Presented clinical cases demonstrate for doctors (who in their clinical practice face to the renal-pulmonary syndrome) the necessity of making differential diagnosis in patients with Goodpasture syndrome, in order to verify the diagnosis in time with further immediate initiation of active immunosuppressive therapy that can help to relieve the acute episode of the disease and, thus, contribute to increasing of life duration.

Keywords: Goodpascher's syndrome, pulmonary kidney syndrome, glomerulonephritis, anemia.

Г.А. Анохіна

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ЯК МУЛЬТИСИСТЕМНЕ МЕТАБОЛІТНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме

У статті наведено результати проведення оцінки ефективності модифікації харчування, фізичної активності, препаратів Антралю, Діаформіну та Гепаргіну в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Проведено дослідження 25 хворих на НАСГ на тлі ожиріння віком від 28 до 52 років, серед яких жінок було 17 (85%), чоловіків — 8 (25%). Крім загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, визначали індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), за допомогою ультразвукового дуплексного сканування виміряли товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМСА) екстракраніальних відділів сонної артерії, у крові визначали показники функціонального стану печінки, вміст ліпідів, глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка. В обстежених хворих мав місце абдомінальний тип ожиріння: ІМТ становив $34,81 \pm 1,25$ кг/м², ОТ — $115,82 \pm 2,31$ см; після лікування ІМТ зменшився до $30,34 \pm 1,37$ кг/м², а ОТ — до $106,17 \pm 1,32$ см ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ виявлено підвищення в крові активності АЛТ, АСТ, ГГТП, після лікування показники в нормі ($p < 0,05$ для всіх показників). Тривалість лікування становила 6 місяців. Основою лікування хворих на НАСГ є модифікація харчування та способу життя. Медикаментозна терапія хворих на НАСГ має включати середники, які мають протизапальну та метаболітну дію, а саме препарати Антраль, Гепаргін і Діаформін, які справляють позитивний вплив як на печінку, так і на судинну стінку. Контроль за ефективністю лікування хворих на НАЖХП має включати не тільки традиційні аналізи крові на активність трансаминаз та вміст ліпідів, але й такі важливі для профілактики прогресування атеросклерозу показники, як HbA1c, С-реактивний білок, ТКІМСА. Після лікування в крові зменшився вміст ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ та підвищилась концентрація ХС ЛПВЩ, КА знизився з $5,20 \pm 0,13$ до $3,27 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), зменшився відсоток HbA1c ($p < 0,05$), вміст С-реактивного білка ($p < 0,05$) і ТКІМСА з $1,05 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,03$ мм.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, стеатоз, фіброз.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки, яке охоплює гепатоцелюлярний стеатоз, стеатогепатит, що закінчується цирозом печінки і гепатоцелюлярною карциномою. Частота НАЖХП серед дорослого населення світу становить від 17 до 46%. Клінічне значення НАЖХП обмежується не тільки ураженням печінки, але й високою частотою розвитку цукрового діабету типу 2, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок (ХХН) тощо. Розвиток НАЖХП асоційований із такими захворюваннями, як нічне апное, підвищений ризик колоректального раку, синдром полікістозних яєчників, псоріаз [24].

Дані метааналізів свідчать про те, що наявність НАЖХП збільшує загальну смертність на 57%, в основному за рахунок серцево-судинних ката-

© Г.А. Анохіна

строф, викликає дворазове підвищення розвитку ХХН та цукрового діабету типу 2 [25]. Стурбованість викликає збільшення поширеності НАЖХП у дітей і підлітків. Результати проведених досліджень показали, що поширеність НАЖХП у дітей становить 3%, а в дітей з ожирінням — 53%.

Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖХ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). У більшості випадків НАЖХП перебігає у формі стеатозу печінки. При стеатозі печінки жирова інфільтрація носить позаклітинний характер і відсутня типова для стеатогепатиту балонна дегенерація гепатоцитів. Для стеатогепатиту, крім балонної дегенерації, типовий розвиток різних позаклітинних ознак запалення: лейкоцитарної інфільтрації (частіше в ІІІ зоні, рідше — перипортальної) і осередкового фіброзу. Вміст тригліцеридів (ТГ) при НАЖХП може досягати 40%

від маси печінки (при нормі близько 5%) [1]. На сьогодні більшість дослідників вважають НАЖХП чинником, який сприяє розвитку та прогресуванню багатьох захворювань, включаючи хвороби серцево-судинної системи.

Пацієнти з діагностованою НАЖХП мають вищу поширеність ішемічної хвороби серця, ступінь тяжкості якої, за даними коронарної ангіографії, більше корелює з тяжкістю НАЖХП, ніж із традиційними чинниками ризику [26, 32, 47, 49]. Результати метааналізу семи досліджень, які включали 3500 осіб, показали, що вираженість НАЖХП корелює зі збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії та поширеністю атеросклеротичних бляшок. Відзначено розлад ендотелій-залежної потік-опосередкованої вазодилатації, а також збільшення раннього маркера субклінічного атеросклерозу товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії у хворих, яка не залежала від інших відомих чинників ризику серцево-судинних захворювань, таких як куріння, гіпертонія тощо [3, 6, 12, 18, 19]. Виявлено, що зміни товщини інтима-медіа сонної артерії виникають уже на ранніх стадіях гістологічно доведеного стеатозу печінки і прогресують у міру прогресування гістологічних проявів НАЖХП, незалежно від класичних чинників серцево-судинного ризику і компонентів метаболічного синдрому (МС) [2, 14, 35, 43, 48]. Вивчення жорсткості судин, за даними оцінки швидкості поширення пульсової хвилі, показало, що у хворих на НАЖХП різного ступеня тяжкості за результатами індексів стеатозу й фіброзу відзначалися зміни швидкості пульсової хвилі, корелюючи з індексом фіброзу печінки [21, 26, 31].

Наявність НАЖХП негативно впливає на функціональний стан міокарда. У пацієнтів із НАЖХП значуще вищий ступінь гіпертрофії лівого шлуночка [11]. Виявлено, що тяжкість структурно-функціональних порушень із боку серця, а саме розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний об'єм, тиск у легеневій артерії, корелює з вираженістю ураження печінки за шкалою MELD [34]. Згідно з результатами ехокардіографічного дослідження навіть у молодих пацієнтів із НАЖХП виявляють ознаки дисфункції лівого шлуночка, а за даними магнітно-резонансної спектроскопії з фосфором-31 — порушення енергетичного метаболізму міокарда [27]. Одне з досліджень показало, що має місце позитивний кореляційний взаємозв'язок між стадією діастолічної дисфункції, вираженістю стеатогепатозу й інсулінорезистентністю [11]. Подовження інтервалу QT вважається предиктором серцево-судинної смертності в загальній популяції, супроводжується підвищенням ризику розвитку злоякісних аритмій і раптової смерті [33, 37]. Подовження інтервалу QT у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з тяжкістю НАЖХП. Коригування куріння, жи-

вання алкоголю, зниження ІМТ, артеріальної гіпертензії не послаблювало зв'язок між НАЖХП і збільшеним інтервалом QT [46].

Збільшення активності запального процесу в печінці та показників хронічного системного запалення відіграє важливу роль у прогресуванні НАЖХП та асоційованих захворювань. Важливим чинником є порушення ліпідного обміну, яке завжди має місце при НАЖХП. Дані про високий ризик розвитку загрозливих для здоров'я та життя хворих на НАЖХП ускладнень інших органів і систем стали підставою для створення у 2016 році спільних клінічних практичних гайдлайнів Європейського товариства з вивчення захворювань печінки (EASL), Європейського діабетологічного товариства (EASL) і Європейського товариства з вивчення ожиріння (EASO) щодо лікування хворих на НАЖХП [24].

Серед механізмів накопичення жиру в печінці має значення:

- збільшення надходження жиру і вільних жирних кислот (ВЖК) з їжею або з жирової тканини, чому сприяє інсулінорезистентність, терапія глюкокортикоїдами, голодування;
- посилення синтезу ВЖК у печінці при надмірному харчуванні, особливо надлишку в раціоні вуглеводів (зокрема, продуктів, у яких міститься фруктоза);
- синдром мальабсорбції різної етіології, еюноілеоанастомоз, включаючи виконання баріатричних операцій;
- пригнічення процесів β-окислення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів при дефіциті карнітину та інших кофакторів;
- зменшення синтезу апопротеїнів, необхідних для утворення ЛПДНЩ при білковій недостатності, голодуванні, синдромі мальабсорбції, зниженні білоксинтетичної функції печінки при впливі різноманітних токсинів, вагітності, спадкових дефектах ферментів;
- підвищення вмісту в печінці ефірів холестерину в результаті зниження активності лізосомального ферменту кислоти ліпази внаслідок спадкових дефектів;
- пригнічення окислення ВЖК та екскреції ефірів холестерину з жовчю при холестази, генетичних порушеннях глюкуронізації [3, 7].

Надлишкові ВЖК у гепатоцитах перетворюються в ТГ, а також включаються до складу ефірів із холестерином і мембранних фосfolіпідів. Дослідження з використанням ізотопів показує, що приблизно 60% вмісту тригліцеридів печінки отримані з ВЖК, які надходять із жирової тканини. Це свідчить про те, що ожиріння, особливо абдомінальне, та інсулінорезистентність є основними причинами жирової інфільтрації печінки. На частку харчового жиру в розвитку стеатозу печінки припадає 14%, на інші причини — 26% [10].

Накопичення в печінці надмірної кількості ВЖК та ТГ підсилює процеси вільнорадикального окислення і тригліцеридів з утворенням великої кількості продуктів, які супроводжують окислювальний стрес, що призводить до утворення малондальдегіду і 4-гідроксинафталу, які індують запалення, знижують антиоксидантну активність глутатіону, активують зірчасті клітини печінки, які є основними продуцентами колагену. Руйнування клітинних мембран активує запальні процеси, підвищує синтез прозапальних цитокінів, таких як: фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β . Прозапальні цитокіни стимулюють хемотаксис нейтрофілів, апоптоз та некроз гепатоцитів, утворення тілець Меллорі й активацію зірчастих клітин, що призводить до розвитку фіброзу та цирозу печінки. Запалення та фібротизація печінки погіршують мікроциркуляцію, викликають гіпоксію тканин печінки, що сприяє прогресуванню НАЖХП аж до розвитку цирозу. Лікування хворих на НАЖХП має максимально усувати причини розвитку захворювання, впливати на патогенетичні механізми формування та прогресування НАЖХП. Основними цілями терапії НАЖХП є усунення патологічного процесу в печінці, попередження прогресування серцево-судинної патології, поліпшення якості та збільшення тривалості життя.

Основне місце в лікуванні хворих на НАЖХП посідає модифікація способу життя, яка включає корекцію харчування та збільшення фізичної активності. Звертається особлива увага на необхідність дотримання дієти з підвищеним вмістом вітамінів, обмеженням вуглеводів, що легко засвоюються, жирів, а також продуктів, особливо багатих на трансжирні кислоти, смажених, копчених та консервованих. Перевагу серед харчових джерел вуглеводів слід віддавати складним вуглеводам — овочам, особливо низькокрохмальним, та обмежити вживання харчового жиру до нижньої фізіологічної межі. Харчування має бути повноцінним за вмістом вітамінів, мінералів, антиоксидантів та клітковини. Зниження маси тіла на 7-10% сприяє позитивній динаміці показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну, глікованого гемоглобіну та зниженню артеріального тиску, а також гістологічної картини печінки. Модифікацію способу життя проводимо за рахунок помірного, регулярного й адекватного для кожного пацієнта збільшення фізичної активності — прогулянка, скандинавська ходьба, біг підтюпцем, плавання тощо.

Мета дослідження — оцінка ефективності лікувального комплексу, який, крім модифікації стилю життя, включав Антраль у дозі по 600 мг на добу впродовж 4 тижнів, Діаформін у дозі 1000 мг на добу та Гепаргін у дозі по 1 фл. на добу впродовж трьох місяців у хворих на НАСГ.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 25 хворих на НАСГ на тлі ожиріння віком від 28 до 52 років, серед яких жінок було 17 (85%), чоловіків — 8 (25%). Проводили опитування хворих, загальноприйнятні клінічні, включаючи визначення індексу маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), лабораторні та інструментальні дослідження. Визначали в крові вміст загального білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (γ -ГГТП), загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка. За допомогою ультразвукового дуплексного сканування виміряли товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМСА) екстракраніальних відділів сонної артерії. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Результати та їх обговорення

Хворі звернулись по медичну допомогу з приводу ожиріння, жоден із пацієнтів не спостерігався в лікарів, вважаючи себе практично здоровими. У клініці переважали скарги на підвищену втомлюваність, сонливість у денний час, метеоризм, збільшення маси тіла. При ультрасонографії у всіх хворих виявлені сонографічні ознаки жирової інфільтрації печінки. Визначення ІМТ показало, що він підвищений та становить $34,81 \pm 1,25$ кг/м², ОТ — $115,82 \pm 2,31$ см. Вказані антропометричні показники свідчили про те, що в обстежених нами хворих мав місце абдомінальний тип ожиріння. Через три місяці після лікування у хворих на НАСГ ІМТ зменшився і становив $30,34 \pm 1,37$ кг/м², а ОТ зменшився до $106,17 \pm 1,32$ см ($p < 0,05$).

Визначення біохімічних показників функціонального стану печінки у хворих на НАСГ виявило підвищення в крові активності АЛТ, АСТ, ГГТП ($p < 0,05$ для всіх показників).

Після лікування відмічено зниження активності АЛТ, АСТ та ГГТП, а також зменшився вміст С-реактивного білка, що свідчило про протизапальну ефективність призначеного лікування завдяки препарату Антраль, який має виражену пролонговану протизапальну, а також імуномодлюючу дію. Сьогодні розуміння патогенезу атеросклерозу вийшло за межі ролі гіперхолестеринемії як провідного механізму процесу. Доведений також зв'язок між системним запаленням, що супроводжується підвищенням рівня СРБ у плазмі крові, та метаболічним синдромом.

Важливим чинником, що відповідає за розвиток хронічного запалення при ожирінні, є жирова тканина, яка продукує прозапальні медіатори типу ФНП- α та ІЛ-6, тоді як останній є одним

Таблиця 1. Біохімічні показники крові у хворих на НАСГ до та після лікування

| Показники | Здорові (n=17) | Хворі (n=25) | |
|--------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування |
| Білірубін, мкмоль/л | 17,3±1,3 | 20,9±1,8 | 19,1±0,5 |
| АЛТ, мкмоль/г/л | 0,48±0,06 | 1,45±0,07* | 0,57±0,03** |
| АСТ, мкмоль/г/л | 0,38±0,05 | 0,71±0,03* | 0,45±0,02** |
| ГГТП, мкмоль/г/л | 38, 7±3,5 | 72,3±1,91* | 46,8±1,2** |
| ЗХ, ммоль/л | 4,68±0,09 | 6,73±0,52* | 5,43±0,43** |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,31±0,07 | 4,82±0,45* | 3,87±0,35** |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,65±0,04 | 1,07±0,04* | 1,30±0,05** |
| ТГ, ммоль/л | 1,62±0,05 | 3,91±0,74* | 2,14±0,41** |
| КА | 1,98±0,06 | 5, 20±0,13* | 3,27±0,09** |
| HbA1c | 4,67±0,13 | 6,07±0,11* | 5,39±0,07** |
| С-реактивний білок, мг/л | 1,38±0,05 | 4,73±0,07* | 2,59±0,06** |

Примітки. * Вірогідно порівняно зі здоровими; ** вірогідно порівняно з показниками до лікування.

з основних стимуляторів продукції СРБ у печінці. Встановлена роль системного запалення в розвитку гіпертонічної хвороби. Показано, що вміст цитокінів у крові вірогідно корелює з рівнем АТ. Як видно з даних, наведених у табл. 1, до лікування вміст С-реактивного білка у хворих на НАСГ у 3,4 раза вищий порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), а вже через місяць лікування С-реактивний білок зменшився в 3 рази ($p < 0,05$).

Встановлено, що протизапальні та антиатерогенні властивості судинної стінки визначаються нормальним функціонуванням ендотелію, його здатністю продукувати і вивільняти оксид азоту (NO). Введення в лікувальний комплекс хворих на НАСГ засобу Гепаргін зумовлено його складом, який включає амінокислоту аргінін та бетаїн. Аргінін є джерелом синтезу NO, який у стінці судин виконує роль вазодилатора, викликає зниження загального периферичного опору, артеріального тиску та зменшення гіпоксії тканин, включаючи тканини артерій. Аргінін також пригнічує утворення ендотеліїну — речовини, що має вазоконстрикторну дію та є стимулятором ділення гладком'язових клітин стінки судин. Крім того, аргінін є важливою амінокислотою для печінки, адже сприяє знешкодженню аміаку шляхом активізації його перетворення в сечовину. Ліпотропна речовина бетаїн у складі Гепаргін використовується як альтернативний донор метильних груп у перетворенні метіоніну з гомоцистеїну. У разі порушень фолатного циклу участь бетаїну в перетворенні гомоцистеїну в метіонін стає вирішальною. Накопичуючись в організмі, гомоцистеїн пошкоджує внутрішню стінку артерій, вкриту ендотелієм. Пошкодження ендотелію судин, включаючи вени, провокують утворення тромбів і атеросклерозу.

ротичних бляшок. Бетаїн також є коактиватором у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран.

Невід'ємною діагностичною ознакою НАЖХП є атерогенна дисліпідемія — більш постійна і рання ознака стеатозу печінки порівняно з підвищенням активності трансаміназ. При вивченні вмісту ліпідів у крові обстежених хворих на НАСГ виявлена атерогенна дисліпідемія, яка проявлялась підвищенням вмісту ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ та підвищенням КА ($p < 0,05$ для всіх показників). Через 3 місяці лікування виявлена позитивна динаміка ліпідного спектра крові, а саме зменшення концентрації ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, підвищення рівня ЛПВЩ та зниження КА ($p < 0,05$ для всіх показників).

Враховуючи той факт, що атеросклероз — це захворювання з тривалим доклінічним анамнезом і поява клінічних ознак є пізнім проявом захворювання, коли складно суттєво вплинути на стан судинної стінки і лікування зводиться до симптоматичної терапії ускладнень, при проведенні дослідження була поставлена мета провести оцінку стану судинної системи шляхом вимірювання в обстежених нами хворих ТКІМСА екстракраніальних відділів сонної артерії до та через 3 та 6 місяців лікування в 15 хворих, які були мотивовані на подальше лікування. Показник ТКІМСА виступає як незалежний чинник ризику, який за здатністю передбачення серцево-судинних ускладнень є більш раннім показником порівняно з традиційними чинниками ризику: віком, расою, діабетом, холестеринем, гіпертонією та курінням. Крім показника ТКІМСА, ми вважали доцільним оцінити також показники, які є значущими для судинної стінки, — це показник системного запалення С-реактивний білок і HbA1c. Лікувальний комплекс даних пацієнтів включав модифікацію харчування та збільшення фізичної активності, додатковий курс приймання Антралю в дозі 600 мг на добу впродовж 2 тижнів щоквартально, епізодичні прийоми Діаформіну в дозі 500 мг на прийом при ситуативному бажанні пацієнта з'їсти більше вуглеводів (табл. 2).

Таблиця 2. Показники HbA1c, С-реактивного білка, ТКІМСА у хворих на НАСГ до та після лікування

| Показники | Здорові (n=17) | Хворі (n=25) | | |
|--------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------|--|
| | | До лікування | Після лікування через 3 місяці (n=25) | Після лікування через 6 місяців (n=15) |
| HbA1c | 4,67±0,13 | 6,07±0,11* | 5,39±0,07** | 5,09±0,15** |
| С-реактивний білок, мг/л | 1,38±0,05 | 4,73±0,07* | 2,59±0,06** | 1,76±0,08** |
| ТКІМСА, мм | 0,48±0,02 | 1,05±0,05* | 0,92±0,04 | 0,75±0,03** |

Примітки. * Вірогідно порівняно зі здоровими; ** вірогідно порівняно з показниками до лікування.

Призначення пролонгованого лікування хворим на НАСГ привело до нормалізації вмісту в крові HbA1c, С-реактивного білка та вірогідного зменшення товщини ТКІМСА з $1,05 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,03$ мм чере 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Основою лікування хворих на НАСГ є модифікація харчування та способу життя шляхом призначення харчування з підвищеним вмістом повноцінного білка, помірним зменшенням енергетичної цінності раціону за рахунок зменшення вуглеводів та жирів.

2. Медикаментозна терапія хворих на НАСГ має включати середники, які мають протизапальну та метаболічну дію, а саме препарати Антраль, Гепаргін та Діаформін, які мають позитивний вплив як на печінку, так і на судинну стінку.
3. Лікування хворих на НАСГ з огляду на його виражений вплив на розвиток серцево-судинних захворювань не повинно обмежуватись нормалізацією активності трансаміназ. Контроль за ефективністю лікування хворих на НАЖХП має включати не тільки традиційні аналізи крові на активність трансаміназ та вміст ліпідів, але й такі важливі для профілактики прогресування атеросклерозу показники, як HbA1c, С-реактивний білок, ТКІМСА.

Список використаної літератури

1. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Бойко С.В. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6/1. — С. 55-56.
2. Аносова Е.В. Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения / Е.В. Аносова, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов [и др.] // *Кровообіг та гемостаз*. — 2012. — № 1-2. — С. 150-152.
3. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // *Укр. мед. часопис*. — 2010. — № 1 (75). — С. 24-30. Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/2964>
4. *Гастроентерология: Пособие / За ред. Н.В. Харченко та О.Я. Бабака*. — К., 2017. — 578 с.
5. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар // *Фарматека*. — 2010. — № 2. — С. 53-57.
6. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / *Монография*. — М., 2004. — С. 222.
7. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар // *Фарматека*. — 2010. — № 2. — С. 53-57.
8. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 5 (23).
9. Ильченко Л.Ю. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения ожирения у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Здоров'я України*. — 2009. — № 4. — С. 33.
10. Мехтiev С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Неалкогольна жировая хвороба печінки // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10.
11. Драпкина О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России: проспективное исследование DIAREGL 01903 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2014. — № 4. — С. 32-38.
12. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // *Therapia*. — 2011. — № 3 (56). — С. 26-30.
13. Мехтiev С.Н., Мехтiev О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. — СПб. Изд.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2011. — С. 56.
14. Сыволап В.В., Матсалаева В.А., Потапенко М.С., Лихасенко И.В.. Зависимость толщины интима-медиа сонных артерий от массы тела больных гипертонической болезнью // *Запорожский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 20, № 1 (106). — С. 4-11. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121605.
15. Atkinson W., Slow S., Elmslie J., Lever M., Chambers S.T., George P.M. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 19 (11). — P. 767-773.
16. Ballestri Stefano, Amedeo Lonardo, Bonapace Stefano, Byrne Christopher, Loria Paola, Targher Giovanni. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (7). — P. 1724-1745.
17. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1190-1200.
18. Boger R.H. The Pharmacodynamics of L-Arginine // *J. Nutr.* — 2007 — Vol. 137 — P. 1650-1655.
19. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // *European Journal of Clinical Pharmacology* — 2006. — Vol. 62, Supplement 13. — P. 91-99.
20. Bril F., Bril K. Cusi Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40 (3). — P. 419-430.
21. Castro S. Pathophysiology of arterial disease / S. Castro // *One way S.r.l. — Italy, 2007. — 48 p.*
22. Donnelly K.L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 5. — P. 1343-1351. DOI: 10.1172/JCI23621.
23. Eleid M.F. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults in with low Framingham risk scores / M.F. Eleid, S.J. Lester, T.L. Wiedenbeck [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23 (8). — P. 802-808.
24. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) & European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO). *Diabetologia*. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y. Published online: 07 April — 2016.
25. Feng Q., Kalari K., Fridley B.L., Jenkins G., Ji Y., Abo R. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation // *Mol. Genet. Metab.* — 2011. — Vol. 102 (2). — P. 126-133.
26. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — R. 949-955.
27. Jiang J., Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. — 2008. — P. 1-7.

28. Karabay C.Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y., Oduncu V., Akgun T., Kalkan S., Guler A., Kirma C. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 26. — R. 325-331.
29. Karajamaki A.J., Patsi O.P., Savolainen M., Kesaniemi Y.A., Huikuri H., Ukkola O. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — P. e0142937.
30. Kim H.C., Kim D., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 204. — P. 521-525.
31. Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon, et al. Higher association of coronary artery calcification with nonalcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study // *Cardiovascular. Diabetology.* — 2015. — Vol. 14. — R88.
32. Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4838-4842.
33. Mason J.E., Starke R.D., Van Kirk J.E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker // *Prev. Cardiol.* — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 36-41.
34. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Seshadri S., Fox C.S., O'Donnell C.J., Speliotes E.K. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 63. — P. 470-476.
35. Musso G., Cassader M., Olivetti C., Rosina F., Carbone G., Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2013. — Vol. 14. — P. 417-431.
36. Lee J.E., Jacques P.F., Dougherty L., Selhub J., Giovannucci E., Zeisel S.H., Cho E. Are dietary choline and betaine intakes determinants of total homocysteine concentration? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91 (5). — P. 1303-1310.
37. Neuschwander-Tetri B.A. Dietary trans-fatty acid induced NASH is normalized following loss of trans-fatty acids from hepatic lipid pools // B.A. Neuschwander-Tetri, D.A. Ford, S. Acharya // *Lipids.* — 2012. — Vol. 47, № 10. — P. 941-950. DOI: 10.1007/s11745-012-3709-7.
38. Neuschwander-Tetri B.A. Excess cholesterol and fat in the diet: a dangerous liaison for energy expenditure and the liver // B.A. Neuschwander-Tetri, D.Q. Wang // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 57, № 5. — P. 7-9. DOI: 10.1002/hep.25953.
39. Nobili V., Donati B., Panera N., Vongsakulyanon A., Alisi A., Dallapiccola B., et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 58. — P. 632-636.
40. Prussick Ronald, Prussick Lisa, Nussbaum Dillon. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. What a Dermatologist Needs to Know // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* — 2015, Mar. — Vol. 8 (3). — R. 43-45.
41. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA.* — 2015. — 313 p. DOI: 10.1001/2015.5370.
42. Sauer A.J., Moss A.J., McNitt S., Peterson D.R., Zareba W., Robinson J.L., Qi M., Goldenberg I., Hobbs J.B., Ackerman M.J. et al. Long QT syndrome in adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — R. 329-337.
43. Sameeah A.R. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults // A.R. Sameeah, A.M. Sarbast // *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* — 2015. — Vol. 15. — P. e344-e350.
44. Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A., Harrison S.A., Coyle W.J. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 157-163.
45. Stepanov Yu.M., Nedzvetska N.V., Yahmur V.B. Neinvazyvna diahnostryka fibrozu pechinky u khvorykh iz nealkoholnoiu zhyrovouiu khvorobouiu pechinky. *Hastroenterolohiia.* — 2017. — Vol. 51 (3). — P. 188-95. DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635.
46. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Strieker B.H. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 362-367.
47. Sun Ling and LU Shu-zheng. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity // *Chinese Medical Journal.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867-872.
48. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325-1330.
49. Targher G., Day C., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341-1350.
50. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Rodella S., Zoppini G., Mantovani W., Barbieri E., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e57183.
51. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Pichiri I., Mantovani A., Zoppini G., Bonora E., Barbieri E., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 24. — P. 663-669.
52. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* — 2016. — Vol. 64 (1). — P. 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.

Надійшла до редакції 29.08.2018

NON-ALCOHOLIC LIVER DISEASE MULTI-SYSTEMIC METABOLIC DISEASE: PREVENTION AND TREATMENT

G.A. Anokhina

Abstract

Purpose: evaluation of the effectiveness of diet modification, physical activity, medicinal products Antral, Diaformin and Heparine in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Materials and Methods. 25 patients with NASH associated with obesity aged 28 to 52 years were studied. There were 17 (85%) women and 8 (25%) men. In addition to the generally accepted clinical, laboratory and instrumental studies, body mass index (BMI) and waist circumference (WC) were determined by ultrasound duplex scan measurement of the intima-media thickness (IMT) of the extracranial carotid arteries. Liver function tests, lipid content, glycated haemoglobin, C-reactive protein were determined in the blood. The duration of treatment was 6 months. Results. The examined patients had an abdominal type of obesity: BMI was 34.81±1.25 kg/m²; WC was 115.82±2.31 cm. After the treatment BMI decreased to 30.34±1.37 kg/m², and WC to 106.17±1.32 cm (p<0.05). Blood ALT, AST, GGTP were increased in patients with NASH. After the treatment, these parameters were normal (p<0.05 for all parameters). Following the treatment, blood TC, LDLC, TG decreased, and the concentration of HDLC, and coefficient of atherogeny decreased from 5.20±0.13 to 3.27±0.09 (p<0.05), the percentage of HbA1c reduced (p<0.05), the content of the C-reactive protein (p<0.05) and IMT decreased from 1.05±0.05 mm to 0.75±0.03 mm. Conclusion. The basic therapy of patients with NASH includes diet and lifestyle modification. Medicinal therapy with Antral, Heparine and Diaformin, that have anti-inflammatory and metabolic actions, have a positive effect both on the liver and on the vascular wall. The control of the treatment efficacy in patients with NAFLD should include not only traditional blood tests for transaminase activity and lipid content, but HbA1c, C-reactive protein, IMT which are important for prevention of the atherosclerosis progression.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, steatosis, functional state of the liver, lipids, glycated haemoglobin, C-reactive protein, intima-media thickness.

С.Ю. Похилько

Компанія *Nikorpharm*, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ L-ОРНІТИН- L-АСПАРТАТУ (ГЕПАТОКС) У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати дослідження використання L-орнітин-L-аспартату при печінковій енцефалопатії, панкреатиті, неалкогольній жировій хворобі печінки, невідкладній хірургічній абдомінальній патології. Аналіз досліджень свідчить про ефективність призначення L-орнітин-L-аспартату та значне покращення біохімічних показників, детоксикацію аміаку, швидше відновлення нервово-психічних функцій та зниження терміну госпіталізації в середньому на 18,5%.

Ключові слова

Гепатокс, L-орнітин-L-аспартат, гепатопротектор, печінкова енцефалопатія.

L-орнітин-L-аспартат (LOLA) — це сіль двох природних амінокислот орнітин та аспартат, які присутні в організмі людини. Кожна амінокислота включається як у загальні, так і специфічні для кожної амінокислоти метаболічні шляхи. Орнітин виступає субстратом для циклу Кребса, у перипортальних гепатоцитах, а також оптимізує основний шлях детоксикації аміаку — синтез сечовини в орнітиновому циклі. Аспартат бере участь у реакції переамінування з глутаміном, у результаті чого підвищується його концентрація і трансформування в аспарагін. Аспарагін і глутамін є важливими амінокислотами, що беруть участь у синтезі білка. Ці реакції перебігають як у перивенозних гепатоцитах, так і м'язових тканинах, що відіграє важливу роль при хронічних захворюваннях печінки [1]. Комплекс цих двох амінокислот відіграє ключову роль у детоксикації аміаку, а також у синтезі поліамінів, необхідних для синтезу ДНК і відновлення клітин, що регенерують печінку. За останні 25 років було проведено велику кількість досліджень з ефективності LOLA при лікуванні печінкової енцефалопатії, а також інших захворювань [2].

L-орнітин-L-аспартат при печінковій енцефалопатії. Печінкова енцефалопатія є основною причиною захворювань і смертності при цирозі печінки, що викликано токсинами, які циркулюють системою кровопостачання. Основний токсичний ефект створює аміак, якого найбільше в системі кровообігу і спинномозковій рідині [3]. L-орнітин-L-аспартат (Гепатокс) має сильну детоксикаційну функцію, що доведено великою кількістю клінічних досліджень. У рандомізованому пла-

цебо-контрольованому клінічному дослідженні (Kircheis G., 1997) було показано на 126 пацієнтах ефективну дію L-орнітин-L-аспартату на різних стадіях печінкової енцефалопатії. До лікування рівень аміаку становив 81 мкмоль/л у групі хворих, яким потім був призначений L-орнітин-L-аспартат, і 83 мкмоль/л у хворих, які потім отримували плацебо. L-орнітин-L-аспартат вводили внутрішньовенно в дозі 20 г/добу протягом 7 днів. Після такої терапії вміст аміаку в крові в групі L-орнітин-L-аспартату становив 64 мкмоль/л, а в групі плацебо — 77 мкмоль/л ($p < 0,02$). Дане дослідження доводить вірогідне зниження індексу енцефалопатії, що містить оцінку вираженості ментальних порушень, часу виконання тесту зв'язку чисел і рівня аміаку в крові [4].

Клінічне дослідження (Ahmad et al., 2008) було проведено на 80 пацієнтах, що мали цироз із гіперамоніємією і печінковою енцефалопатією. L-орнітин-L-аспартат призначали в дозі 20 г/добу протягом 5 днів. Вихідними показниками, що контролювалися, був вміст аміаку в крові і психоемоційний стан хворих. У результаті було з'ясовано, що L-орнітин-L-аспартат порівняно з плацебо є ефективним препаратом, що покращує підконтрольні показники в пацієнтів із цирозом і печінковою енцефалопатією [3].

За даними системного клінічного дослідження було доведено, що введення 20 г/добу L-орнітин-L-аспартату внутрішньовенно впродовж 3 діб (вибірка 120 пацієнтів) сприяло покращенню стану пацієнтів у 35-47,5% [5].

Усі перераховані вище клінічні дослідження обґрунтовують призначення L-орнітин-L-аспартату в дозі 20 г/добу при печінко-

© С.Ю. Похилько

вій енцефалопатії. Також було доведено, що L-орнітин-L-аспартат не тільки полегшує детоксикацію аміаку, а й підвищує толерантність до харчового білка, що сприяє його засвоєнню і зменшенню продукції аміаку [6].

L-орнітин-L-аспартат при панкреатиті. Печінкова недостатність — одне з важких ускладнень гострого панкреатиту. З літературних даних відомо, що у 20,6% хворих при набряковому панкреатиті та 78,7% при деструктивному процесі в підшлунковій залозі відбувається порушення функцій печінки, що значною мірою погіршує стан хворого і в 72% спостережень є безпосередньою причиною смерті [7].

У 2010 році було закінчено мультицентрове нерандомізоване дослідження з вивчення ефективності L-орнітин-L-аспартату при комплексному лікуванні хворих із гострим панкреатитом. У дослідженні взяли участь 232 пацієнти. Препарат призначали в дозі 10 г/добу (2 ампули) внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 5 г/год, розчинивши в 400 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Терапія тривала 5 днів, із 6-ї доби пацієнта переводили на пероральне приймання L-орнітин-L-аспартату.

У пацієнтів із тяжкістю стану за SAPS II >30 балів у ході дослідження було виявлено позитивний вплив L-орнітин-L-аспартату на динаміку біохімічних показників сироватки крові, при цьому найбільш значущі зміни стосувалися показників цитолітичного синдрому і швидкості відновлення нервово-психічних функцій. Також не менш важливим результатом лікування було відносно зниження терміну госпіталізації в середньому на 18,5% у хворих основної групи [8].

L-орнітин-L-аспартат при неалкогольній жировій хворобі печінки. Натепер неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посідає одне з основних місць серед причин непрацездатності, інвалідності та смертності, а також має тенденцію до значного зростання. НАЖХП поєднується з порушенням метаболізму жирних кислот у печінці і жировій тканині, наявністю синдрому системного запалення та іншими чинниками ризику ураження серцево-судинної системи [9]. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і ожиріння є двома найбільш важливими метаболічними причинами НАЖХП.

Застосування L-орнітин-L-аспартату в пацієнтів із ЦД2 і супутньою НАЖХП за схемою лікування внутрішньовенного введення по 10 г/добу (2 ампули) протягом 10 днів, а потім перорально супроводжувалося поліпшенням показників ліпідного обміну (ХС, β -ліпопротеїди, ТГ, білірубін) на 20% і зниженням показників цитолізу гепатоцитів (АЛТ, АСТ і ЛФ) на 50%, зниженням глікемії натщесерце і постпрандіальної на 20% від початкового рівня [10].

Приймання L-орнітин-L-аспартату при НАЖХП у хворих на ожиріння з проявами метаболічного синдрому на тлі пролонгованого використання гіпокалорійної дієти забезпечило коригуючу дію на деякі метаболічні і гормональні показники, також мало багатовекторну клінічну дію: коригувало деякі неврологічні і трофологічні симптоми, справляло низку органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міопротективних), підвищувало схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та кінетичних навантажень [11].

L-орнітин-L-аспартат при невідкладній хірургічній абдомінальній патології. Розвиток таких важких захворювань, як гострий панкреатит (ГП), перитоніт, обструкційна жовтуха, цироз печінки, гостра кровотеча в просвіт травного тракту, зрідка обмежується ізольованим ураженням органів. Частота розвитку позаорганих ускладнень коливається в межах 60,8-96,5%. Найбільш ранні ускладнення, що супроводжуються порушенням функцій серцево-судинної системи, легень, печінки та нирок, становлять найбільшу небезпеку і є причиною високої летальності.

У дослідження ефективності L-орнітин-L-аспартату при невідкладній хірургічній абдомінальній патології було включено 127 пацієнтів. Усім їм вводився L-орнітин-L-аспартат у добовій дозі 40 г (8 ампул) зі швидкістю введення не більше ніж 5 г за годину. Курс лікування тривав 5 днів.

У результаті дослідження відзначена позитивна динаміка в біохімічних показниках — зменшення цитолітичного синдрому з нормалізацією рівня амінотрансфераз, посилення білково-синтетичної функції печінки. Більш виражений цей ефект при захворюваннях, пов'язаних із безпосереднім пошкодженням печінкової паренхіми (ГКПТК при цирозі печінки, обструкція жовчних шляхів). Однак при інших гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини виявлено біохімічні зміни, що вказують на печінкову дисфункцію як наслідок інтоксикаційного синдрому. З огляду на отримані дані, застосування L-орнітин-L-аспартату доцільно в пацієнтів із гострою хірургічною патологією черевної порожнини при виявленні біохімічних ознак порушення білково-синтетичної функції печінки [12].

Висновок

З огляду літератури можна зробити висновок про те, що L-орнітин-L-аспартат є ефективним препаратом при печінкових енцефалопатіях, панкреатитах, неалкогольній жировій хворобі печінки та при невідкладній хірургічній абдомінальній патології. Вітчизняним препаратом L-орнітин-L-аспартату є препарат Гепатокс компанії NikorPharm. Це єдиний препарат в Україні, що виготовляється в сучасних поліетиленових ампулах із дозуванням 5 г в ампулі та німецькою якістю виготовлення.

Список використаної літератури

1. Ткач С.М. L-орнитин-L-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2013. — № 3. — С. 60-61.
2. Therapeutic efficacy of L-ornithine L-aspartate in patients with hepatic encephalopathy / [F. Aidrus, S. Razzaque, A. Siddiqui et al.] // Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS). — 2015. — Vol. 10. — P. 37-41.
3. L-Ornithine-L-Aspartate Infusion Efficacy in Hepatic Encephalopathy / [I. Ahmad, A.A. Khan, A. Alam ma et al.] // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. — 2008. — Vol. 18. — P. 684-687.
4. Therapeutic Efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate Infusions in Patients With Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Study / [G. Kircheis, R. Nilius, C. Held et al.] // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1351-1360.
5. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy / [S. Abid, W. Jafri, K. Mumtaz et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2011. — Vol. 21. — P. 666-671.
6. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial / [C.J. Rees, K. Oppong, H. Al Mardini et al.] // Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 571-574.
7. Лаптев В.В., Нестеренко Ю.А., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. — М.: Бином, 2004. — 304 с.
8. Эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепат-Мерц) в терапии острого панкреатита / [Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 5. — С. 59-62.
9. Fabbrini E. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications / E. Fabbrini, S. Sullivan, S. Klein // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 679-689.
10. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Землянича, О.В. Тяжелова // Терапія. Гастроентерологія. — 2012. — № 3-4 (1). — С. 17-20.
11. Журавлева Л.В. L-орнитин-L-аспартат в лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением с признаками метаболического синдрома / Л.В. Журавлева, Н.В. Моисеенко // Практикуючий лікар. — 2015. — № 4. — С. 25-31.
12. Смирнов М.Л. L-орнітину L-аспартат в лікуванні хворих з невідкладною хірургічною абдомінальною патологією / М.Л. Смирнов // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2011. — № 2 (41). — С. 237-240.

Надійшла до редакції 27.08.2018

THE USE OF L-ORNITHINE-L-ASPARTATE (GEPATOX) IN CLINICAL PRACTICE

S. Pokhylko

Abstract

The article presents the results of the study of the use of L-ornithine-L-aspartate in liver encephalopathy, pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, and urgent surgical abdominal pathology. All studies prove the efficacy of L-ornithine-L-aspartate and significant improvement in biochemical parameters, detoxification of ammonia, faster restoration of neuropsychiatric functions and an average 18.5% reduction in the duration of hospitalization.

Keywords: Gepatox, L-ornithine-L-aspartate, hepatoprotector, hepatic encephalopathy.

В.П. Образцов

ПРО ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛУНКА І КИШОК*

Досліджуючи в листопаді минулого 1886 року одного виснаженого 55-річного відставного чиновника, який уже понад десять років страждав на постійні закрепи та сильні болі в животі після їжі, я, пальпуючи в горизонтальному положенні хворого його живіт, намацав на три пальці нижче від пупка, по середній лінії кишку у вигляді досить товстого циліндра, який рухався догори й униз і не видавав бурчання та абсолютно ясно простежувався вправо й уліво по ходу його підйому до підребер'я, зникаючи за ним. З такою ж ясністю й виразністю, як щойно було описано кишку, я намацав два інші циліндри, що спускаються з боків донизу, з яких один, лівий, переходив у *s. rotundum*, а інший, правий, у *coecum*. Усі ці кишки мали приблизно одні й ті ж властивості, тобто були приблизно одного калібру та однієї щільності; лише *coecum* був дещо ширшим від інших частин і містив незначну кількість газів, що давали при пальпації бурчання; *s. rotundum* же був трохи тоншим і в ньому можна було промацати, у вигляді окремих кусків, щільні калові маси. Але ця різниця була надто незначною, щоб змусити відмовитися від уявлення про totoжність анатомічної будови та властивостей вмісту даних кишок. Тож, визначаючи в цьому випадку з чим ми маємо справу, було легко визнати те, що відділи кишок, які йдуть із боків у вертикальному напрямку і безпосередньо переходять у *coecum* і *s. rotundum*, не можуть бути нічим іншим, як тільки висхідною та низхідною частинами ободової кишки; питання могло виникнути тільки стосовно тієї кишки, яка, починаючись від одного підребер'я і спускаючись

побічно вниз до середньої лінії, піднімалася потім угору до іншого підребер'я, утворюючи, таким чином, дугу, найнижча частина якої, звернена опуклістю до лонного зчленування, розташовувалась на три пальці нижче від пупка; але, порівнюючи праву й ліву гілки цієї дуги з висхідною та низхідною частинами ободової кишки, які лежать від підребер'їв до рівня пупка поруч із ними, не можна було також не визнати, що ця низхідна дуга є ні чим іншим, як поперечною частиною тієї ж кишки, яка під впливом певних моментів опустилася на три пальці нижче від пупка і прямує не поперек справа наліво, а утворює опуклістю звернену донизу дугу. Водночас, продовжуючи пальпувати вище цієї дуги, яка виявилася, отже, нічим іншим, як *colon transversum*, я почув у ділянці пупка й вище нього досить гучний шум плескоти, який не виходив утім за певні межі, а саме — він починався на середній лінії — посередині між *proc. xiphoides* і пупком, якраз у тому місці, де закінчувалася печінкова тупість, спускався вниз на 1 палець нижче від пупка, вправо, по рівню пупка йшов від нього на три пальці, а зліва досягав лівого підребер'я і чути його було на всій довжині від хряща 7-го ребра до 10-го ребра. Природно, що виникало питання, де б міг утворитися цей плескіт; але коли ми були переконані, що петля, яка спускається у вигляді дуги була *colon transversum*, нам неважко вже було зробити висновок про те, що описаний плескіт, який зверху обмежується печінковою тупістю і поширюється вліво до підребер'я, може відбуватися не інакше, як у шлунку, нижня частина якого є опущеною більше звичайного, що могло бути викликано, найімовірніше, розширенням шлунка, на яке були вказівки й раніше, хоча спроба ввести хворому шлунковий зонд не вдалася. Віднайдений шум плескоти в цьому випадку, звичайно, не міг бути великою несподіванкою, оскільки при розширенні шлунка він описується як річ звичайна. Особливість тут полягала в тому, що цей плескіт не можна було віднести ні до якого іншого відділу кишкового

* У попередньому числі журналу «Практикуючий лікар» (№ 2 за 2018 рік) публікацією адаптованих оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики». Сьогодні продовжуємо цю тему матеріалом «Про дослідження шлунка й кишок» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 (уперше був надрукований у «Щотижневій клінічній газеті» за 1887 рік, № 22). [Адаптовано Михайлом Дземаном (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)]. Закінчення — у наступному номері журналу.

каналу, оскільки частина цього каналу, яка лежить нижче від шлунка, саме colon transversum, з яким насамперед і можна було б сплутати орган, що дає при пальпації шум плескоту, уже завідомо не могла відігравати жодної ролі в утворенні описаних акустичних явищ; адже colon transversum, що цілком ясно промацувався на 1,5-2 пальці нижче від тієї межі, за яку виходив при пальпації шум плескоту, був щільним, тобто не містив ні газів, ні рідини і при пальпації не видавав жодних звуків.

Описаний випадок, в якому мені вперше вдалося промацати colon transversum, я вважав спочатку абсолютно винятковим, але через днів десять після дослідження цього хворого я, на своє здивування, з такою ж чіткістю прощупав colon transversum у 16-річної гімназистки, яка страждала на легкий кривавий понос, мала погане травлення, плоскі груди й опущену праву нирку. І тут colon transversum був теж опущеним, лежав по середній лінії на два пальці нижче від пупка; і тут соесум містив незначну кількість газів, що видавали при натисканні бурчання; в інших же доступних для промацування відділах ободова кишка була чутливою, досить щільною, не давала бурчання й не містила щільних калових мас, які б окремо промачувались. Шлунок у цієї хворої при першому дослідженні не визначався, але на початку березня цього року вона була в мене на прийомі й тоді з'ясувалося, що і в неї дуже легко виникає шум плескоту, нижня межа якого сягає пупка, а на два пальці нижче від пупка так само, як і в листопаді, цілком чітко промацувався colon transversum разом з іншими відділами ободової кишки, що лежать поза кістковим скелетом.

Третій випадок, який я спостерігав на початку грудня минулого року, був таким: 25-річна покоївка досить щільної статури, але дещо бліда, прийшла до мене зі скаргами на спазми в животі, на які вона страждала протягом трьох місяців і від яких зазвичай вживала проносне. Напередодні візиту до мене вона також прийняла проносне. Досліджуючи хвору в горизонтальному положенні, я натрапив у верхній частині живота зразу ж на смугу, в якій виникало голосне бурчання. Смуга ця йшла в поперечному напрямку через весь живіт, при цьому її нижня межа була на рівні пупка, а верхня лежала на три пальці вище від нього. При перкусії вона давала тимпанічний тон і зникала за підребер'ям, яке давало такий же перкуторний тон. Вище від цієї смуги в надчеревній ділянці був також тимпаніт, що переходив і на верхні частини ребрових дуг, і на

нижню частину sterni, тому вузьку смугу печінкової тупості можна було простежити тільки до lin. sternalis dextra. Напівмісячний простір був також збільшеним і сягав 6-7 пальців. Пальпуючи соесум і s. romanum, я спричиняв у них таке саме бурчання, як і в смузі, що лежить поперек на рівні пупка. Стінки обох щойно названих кишках вдалось визначити ще при пальпації; у поперечній же смузі на початку дослідження стінки не промачувались зовсім, але після кількох повторних промацувань у ділянці правої половини буркітливої смуги я все ж із меншою й меншою легкістю отримував бурчання, проте все ж із більшою й більшою ясністю став промацувати стінки кишки з рідким вмістом. Приступивши тепер до пальпації соесі і coli ascendentis і спричинивши в них голосне бурчання, а потім пальпуючи праву половину кишки, яка лежить поперечно, я знову віднайшов тут велику кількість газів і стінки, що слабко промачувались. Знову витиснувши і звідсіля газу та отримавши кишку, яка чітко промацується, я залишив хвору на одну хвилину в спокої. Приступивши після цього знову до пальпації вправо від пупка, я, як і раніше, промацував кишку, що лежить поперек, яка, однак, давала незначне бурчання; після нової пальпації соесі і coli ascendentis я моментально отримав досить гучне бурчання й у ній.

Як вже зауважувалось вище, смуга, яка давала бурчання, була шириною в три пальці, а над нею при перкусії поставав тимпанічний тон, пальпація ж ніяких звукових явищ не давала; утім після півтора склянки випитої хворою води при пальпації у верхній частині надчеревної ділянки з'явився шум плескоту, який знизу не доходив до смуги бурчання по середній лінії на 1 палець. Нижче від пупка, за винятком бокових частин, тобто обох клубових (здухвинних) ділянок, при пальпації ні бурчання, ні шуму плескоту не виникало.

Я не буду аналізувати тут, з якими частинами шлунково-кишкового каналу ми мали в цьому випадку справу, отримуючи описані звукові явища, але я докладно зупинився на цьому випадку тому, що стосовно властивостей товстих кишків він є протилежним відносно перших двох розглянутих випадків. Загальним же в усіх трьох випадках є те, що в них можна було визначити межі шлунка, а також місцезнаходження та деякі властивості товстих кишків.

У цій статті, яку я хотів би зробити короткою настільки, наскільки це можливо без явної шкоди для з'ясування суті питання, я повинен

відмовитися від опису досліджень інших хворих, тобто від надання документів, найпереконливіших для справи клінічного вивчення медицини; але й для цілей цієї статті я вва-

жав за необхідне наведення зазначених вище трьох випадків, які стали для мене причиною для більш постійного детальнішого дослідження шлунка і товстих кишок.

Редакційний коментар

В історичних реаліях склалось так, що на середину XIX сторіччя методологія застосування перкусії та аускультатії як інструментів дослідного пізнання в клінічній медицині вже була загалом належним чином розроблена. А от науково обґрунтованої методи пальпаторного дослідження в клінічній медицині ще не було. І саме у вирішення цього надзавдання київський професор Василь Парменович Образцов зробив в останній чверті XIX сторіччя грандіозний внесок. Звитяжно-творчою титанічною працею ним було розроблено так звану методичну ковзну пальпацію органів черевної порожнини, якою цей геніальний учений-клініцист і вписав золотими літерами своє ім'я в історію медицини. Більше того, досконало розробивши методу глибокої ковзної методичної пальпації органів черевної порожнини й віртуозно володіючи



перкусією та аускультатією, геніальний київський професор, великий трудівник-клініцист фактично запропонував систему комплексного фізикального дослідження, що дала можливість не тільки належним чином визначати анатомо-топографічне співвідношення внутрішніх органів, але й з'ясувати їхні властивості (наприклад, під час дослідження товстого кишківника — діаметр, властивості стінок і вміст кишок). Постає В.П. Образцова завершує перелік найвизначніших сподвижників-інтерністів цієї царини клінічної медицини, серед яких Леопольд Ауенбругер, Жана-Ніколя Корвізар і Рене-Теофіл-Ґіацинт Лаеннек.

При цьому зазначимо, що свою звитягу вченого-інтерніста доктор медицини В.П. Образцов започаткував саме в стінах госпітальної терапевтичної клініки Університету св. Володимира Київського військового шпиталю. Дослідники історії медицини водностраль стверджують, що лікарський шлях він розпочинав земським і військовим лікарем (правда, під час відпустки в Німеччині коротко вдосконалювався і в хірургічній спеціалізації), а науковий — патологом. І тільки отримавши чудову можливість працювати на клінічній базі медичного факультету Університету св. Володимира, він харизматично розпочав свою зіркову діяльність інтерніста в клініці госпітальної терапії. За 5 років (1 жовтня 1880 – 9 липня 1885 року) Василь Парменвич натхненно пройшов шлях від молодшого ординатора до завідувача терапевтичного відділення Київського військового шпиталю. Одночасно він також викладав у Київській військово-фельдшерській школі, що функціонувала при госпіталі.

А щодо мотивації доктора медицини В.П. Образцова для здійснення своїх оригінальних клінічних досліджень зазначимо наступне. В університетській госпітальній клініці Київського військового шпиталю на той час панувала творча атмосфера. Під керівництвом професора К.Г. Трітшеля розроблялись передові на той час методи дослідження шлункового соку. Зокрема, ординатор кафедри М.С. Засядько досліджував ефективність флюороглюцин-ванілінового реактиву для визначення в шлунковому соку кількості вільної соляної кислоти. Між тим, очільнику терапевтичного відділення доктору медицини В.П. Образцову доводилось невідкладно приймати діагностично-лікувальні рішення щодо численних захворювань органів травного тракту, з якими він щоденно мав справу. Їх діагностика на той час була примітивною, симптоматика



Корпус Київського Головного військового госпіталю МО України, в якому працював доктор медицини В.П. Образцов

погано вивченою, а методика належного об'єктивного дослідження та дослідного пізнання фактично взагалі відсутньою. Тому допитливий і трепетний до чіткої визначеності Василь Парменович розпочинає свої оригінальні дослідження з розробки пальпації черевної порожнини. На дату початку цього напрямку своїх досліджень він сам чітко вказав: «Мої пальпаторні дослідження черевної порожнини, спрямовані на пошук спочатку рухомих нирок, а потім і рухомих нирок та селезінки, почалися з 1884 року...»

На які ж тогочасні здобутки в розробці пальпаторного дослідження органів черевної порожнини доктор медицини В.П. Образцов міг опертися і від чого відштовхнутись? На це питання він також відповідь дає сам: «Наприкінці 1886 р., отже, пізніше Гленара, але абсолютно незалежно від нього, став здійснювати пальпацію кишок і я. Перш ніж промацувати в перший раз поперечно-ободову кишку, я, як і Гленар, займався питанням блукаючої нирки...» І як практикуючий інтерніст, якому потрібно вирішувати клінічну ситуацію в кожного конкретного пацієнта, що перебував під його курацією, він, на відміну від Гленара, зовсім не пов'язував можливість пальпаторного дослідження кишечника виключно з наявністю ентероптозу. Як відомо, Гленар такої можливості за відсутності ентероптозу навіть не допускав.

До слова, так само чітко Василь Парменович вказує й на час початку в терапевтичному відділенні Київського військового шпиталю своїх наукових пошуків щодо діагностики тромбозу вінцевих артерій серця. У 1909 році у своїй знаменитій історичній доповіді «До симптоматології та діагностики тромбозу вінцевих артерій серця» на I Всеросійському з'їзді терапевтів ним чітко описано, як у 1883 році після його доповіді на консиліумі в терапевтичному відділенні військового шпиталю історії хвороби «складного» пацієнта професор Мерінг Ф.Ф. прижиттєво виставив пацієнту діагноз тромбозу вінцевих судин. Цей випадок і став першим клінічним спостереженням його майбутнього відкриття.

Після вимушеного звільнення з військового шпиталю доктор медицини В.П. Образцов починає займатися в Києві приватною практикою (близько двох років) й намагається вступити на службу в Університет св. Володимира. Його лікарський талант, досвід, товарицькість, життера-

дісність, надзвичайно уважне ставлення до хворих швидко приносять популярність. На щастя, Василю Парменовичу вже не потрібно було думати про засоби для існування. Приватна лікарська практика допомогла йому міцно стати на ноги. Окрилений доктор медицини підсумовує досягнуте в розробці об'єктивних методів дослідження органів черевної порожнини та в 1887 році опубліковує в «Щотижневій клінічній газеті» свою першу наукову працю, присвячену пальпації органів травлення «Про дослідження шлунка і кишок». А наступного року В.П. Образцов уже опублікував цю наукову працю й у «Німецькому архіві клінічної медицини». Очевидно, що ця наукова праця для Василя Парменовича залишиться улюбленою та фаворитною на все життя. Тож коли в 1915 році в Києві світ побачила історично знакова для клінічної медицини його фундаментальна монографія «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» з ошатним додатком оригінальних світлин (якісні фотографічні знімки, які ілюстрували окремі елементи фізикального дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини автором), вона починалась саме з наукової праці професора В.П. Образцова 1887 року «Про дослідження шлунка й кишок». Тож і ми цією першою в царині унікальних досліджень Василя Парменовича науковою роботою, що присвячені пальпації органів травлення, продовжуємо друк адаптованих сучасною українською мовою наукових праць достойників у рубриці «Класика методів діагностики».

Підготував М. Дзедман

*М.І. Швед, Л.В. Левицька,
С.Й. Липовецька*

*ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ
України»*

БАЗОВІ ПРИНЦИПИ КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Резюме

Гострий інфаркт міокарда (ІМ) на сьогодні залишається однією з головних причин смертності. Впровадження ефективних кардіореабілітаційних програм для пацієнтів, які перенесли гострі форми ІХС, є важливим засобом покращення якості та тривалості життя. У більшості рекомендацій кардіореабілітація має І клас А рівень доказовості. План реабілітації повинен бути індивідуальним і базуватися на попередньо проведеній стратифікації ризику, визначенні рівня функціональної здатності й конкретних потребах хворого. На сьогодні, крім традиційної моделі кардіореабілітації, що включає 4 етапи, запропоновані альтернативні моделі з використанням персоналізованої телемедицини, сфокусованої на індивідуальному профілю чинників ризику, а також спільнотних та домашніх програмах, які враховують можливість вибору для пацієнтів відповідно до їхніх потреб.

Ключові слова

Кардіореабілітація, інфаркт міокарда, навантажувальні тести.

Гострий інфаркт міокарда (ІМ) на сьогодні залишається однією з головних причин смертності. Ризик виникнення подальших серцево-судинних ускладнень, включаючи рецидив ІМ, раптову серцеву смерть, серцеву недостатність (СН) та інсульт у післяінфарктному періоді, є істотним навіть в епоху оптимальної стратегії реперфузії [2-5]. Численними дослідженнями доведено, що найбільш ефективними в плані попередження розвитку кардіальних захворювань є програми саме первинної профілактики, які включають модифікацію способу життя з відповідною корекцією чинників ризику. Проте незаперечною залишається ефективність кардіореабілітаційних програм, насамперед серед хворих після перенесеного ІМ, операцій на серці та при лікуванні хронічних форм ІХС. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень Taylor R.S. та співавт., при застосуванні програм реабілітації частка смертності від серцево-судинних причин знижується на 26% [23].

Відповідно до визначення Американської асоціації серцево-судинної профілактики та реабілітації (AACVPR) кардіореабілітація (КР) — це скоординоване багатогранне втручання, спрямоване на оптимізацію фізичного, психологічного та соціального функціонування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), додатково до стабілізації, уповільнення прогресування і навіть зворотного розвитку атеросклеротичного процесу, а отже, зниження захворюваності

і смертності [18]. У 60-і роки минулого століття Фремінгемське дослідження дало можливість встановити причини епідемічного зростання захворюваності на ІХС та ідентифікувати основні чинники кардіоваскулярного ризику. Пізніше цим та багатьма іншими серйозними дослідженнями підтверджувалася доцільність впровадження високотехнологічних методів хірургічного лікування у хворих на ІХС, а також комплексного застосування реабілітаційних заходів, у тому числі вторинної профілактики. Існують переконливі докази того, що поєднання регулярних фізичних тренувань із заходами щодо зміни способу життя і модифікації чинників ризику сприятливо позначається на перебігу ССЗ і знижує серцево-судинну смертність у цілому, залишаючись при цьому надзвичайно економічно ефективними [13]. Однак проблема недостатнього використання можливостей КР є досі актуальною і для США, і для низки європейських країн залежно від системи медичного страхування. Можливість врятувати набагато більше життів кардіологічних хворих, використовуючи комплекс заходів, що відповідає рекомендаціям із КР та вторинної профілактики, ніж за допомогою впровадження додаткових високотехнологічних інтервенційних методик, переконливо доведена дослідженнями останнього десятиріччя [15, 17], тому національні системи охорони здоров'я економічно розвинутих країн світу шукають шляхи для максимально можливої імплементації кардіореабілітаційних програм та максимального охоплення ними пацієнтів.

© М.І. Швед, Л.В. Левицька, С.Й. Липовецька

Традиційно кандидатами для КР були пацієнти, які нещодавно перенесли ІМ та аортокоронарне шунтування, однак ця група останнім часом була розширена за рахунок хворих після черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики, пацієнтів, яким планується або виконана трансплантація серця, що мають ХСН зі стабільним перебігом, атеросклероз артерій нижніх кінцівок із симптомами переміжної кульгавості, інші форми ССЗ. До програми КР можуть бути включені також пацієнти, які перенесли хірургічні втручання на клапанах серця [18]. У сучасних програмах реабілітації беруть участь: особи, які перенесли ІМ і/або обхідне шунтування коронарних артерій; хворі зі значною дисфункцією лівого шлуночка, застійною СН, зумовленою фізичними навантаженнями; ішемічним захворюванням периферичних судин, аритмією, діабетом, ІХС; особи, які перенесли черезшкірну транслюмінальну пластичну операцію; з імплантованими пейсмейкерами; більшість літніх людей, котрі страждають на серцеві захворювання [8]. Програми КР і вторинної профілактики повинні проводитися під керівництвом кардіолога, який має досвід виконання тестів із фізичним навантаженням і фізичних тренувань хворих із різними ССЗ, при яких показано проведення таких програм, і має знання по всіх основних аспектах надання допомоги з КР та вторинної профілактики. У штат фахівців повинні входити кардіолог, фізіотерапевт (спеціаліст із фізичної реабілітації), дієтолог, психолог або психотерапевт і, бажано, соціальний працівник або консультант із питань професійної адаптації. Загальновизнаного переліку вимог до оснащення, матеріально-технічного забезпечення, сертифікації не існує, проте в більшості європейських країн є національні керівництва. Хоча в процесі реалізації програм КР серцево-судинні ускладнення, які становлять загрозу для життя,

трапляються рідко, важливим елементом кожної з них є добре продумана і перебуває під постійним контролем організація медичної допомоги в надзвичайній ситуації. Персонал повинен проходити навчання із серцево-легеневої реанімації та інтенсивної терапії, має бути встановлена і проходити регулярну перевірку система сигналізації про нештатну ситуацію, забезпечена можливість екстреної дефібриляції і миттєва доступність інших засобів порятунку життя. Що стосується оснащення, то в більшості європейських країн існує єдина думка, що повинні бути доступні ЕКГ у 12 відведеннях, ергометри (велоергометрия або тредміл-тест), 2D-ЕхоКГ із доплерівським аналізом, рентгенографія і телеметрія або холтерівське моніторування. Оптимальний період всебічної реабілітації більшості хворих на ССЗ характеризується суттєвими коливаннями і, на думку більшості спеціалістів, повинен тривати до 1 року [8, 9, 21]. План реабілітації повинен бути індивідуальним і базуватися на історії хвороби пацієнта, прогнозі, рівні функціональної здатності і конкретних потреб. Програма повинна бути спрямована на забезпечення максимальної безпеки, ефективності і суворого виконання призначень і рекомендацій.

Для ефективної модифікації способу життя КР і всі інші заходи в рамках вторинної профілактики повинні проводитися тривало. За пропозицією ВООЗ, КР включає три фази: гостру фазу, фазу відновлення, підтримуючу фазу — див. рис. [23]. У процесі переходу від фази 1 до фази 3 ступінь медичного контролю і витрати охорони здоров'я знижуються, а відповідальність самого хворого за продовження модифікації способу життя зростає. З метою забезпечення максимальної безпеки, ефективності і суворого контролю за кожним пацієнтом сучасні реабілітаційні програми передбачають поділ ІІ (амбулаторного) етапу на ранній і пізній.

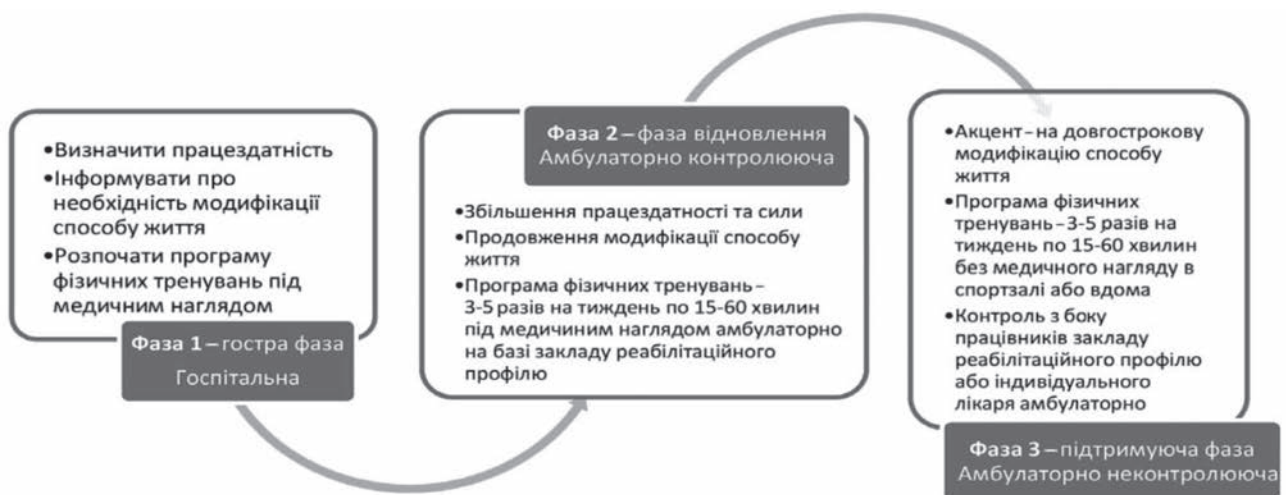


Рис. Фази кардіологічної реабілітації відповідно до рекомендацій ВООЗ

План програми можна розділити на 4 окремих етапи, які Американський коледж спортивної медицини визначив таким чином [9]. Етап I: стаціонарний. Цей етап передбачає негайну стаціонарну реабілітацію, в якій увага акцентується на виховному аспекті, тобто неофіційних бесідах із медсестрами та лікарями і рекомендаціях. Фази кардіологічної реабілітації відповідно до рекомендацій ВООЗ включають рухи кінцівками, а також тренування в положенні сидючи, стоячи і ходьбу (табл. 1, 2). Головна мета етапу I — протидія негативним впливам тривалого ліжкового режиму і підготовка хворого до повернення до нормальної повсякденної діяльності. Етап II: ранній амбулаторний, у домашніх умовах чи на базі лікарні. Етап II найбільш доцільно починати через 3 тижні після виписки хворого. Його головна мета — поступове підвищення рівня функціональної здатності, зниження чинників ризику серцево-судинних захворювань і підготовка хворого до повернення до професійної діяльності. Цей етап включає рухову активність і, як правило, триває до трьох місяців. Фізична підготовка повинна включати фізичні навантаження низької та середньої інтенсивності, аеробного і силового напрямку. На цьому етапі продовжується навчання хворих щодо зниження чинників ризику, забезпечується психологічна підтримка, а також надаються рекомендації щодо відновлення професійної діяльності. Етап III: пізній амбулаторний, регіональний або домашній. Головна мета етапу III — покращення фізичного стану пацієнтів. Продовжується навчання хворих, акцентується увага на модифікації чинників ризику. Перехід від етапу II до III базується на клінічній, фізіологічній і психологічній інформації. Здійснюється при стабілізації стану хворого і досягненні бажаних результатів завдяки фізичним навантаженням (зазвичай 6-12 тижнів). Етап IV: регіональний (підтримуючий) етап збереження досягнутого. Передбачає контроль і збереження результатів, досягнутих на попередніх етапах реабілітації.

Щоб мінімізувати індивідуальний ризик учасників програм КР, рекомендується двоступенева система оцінки:

- по-перше, повинні бути виключені ті, хто має протипоказання (аналогічні протипоказанням до навантажувальних тестів) [1];
- по-друге, повинен бути стратифікованим ризик важких ускладнень відповідно до анамнезу хворого і його функціональних показників.

Програми фізичних тренувань відрізняються між собою залежно від місця розташування (де проводяться тренування) — стаціонарні або амбулаторні; виду контролю (спостереження медперсоналу) — контрольовані або неконтрольовані; виду тренування — тренування витри-

Таблиця 1. Схема комплексу ЛФК для хворих із неускладненим перебігом Q-інфаркту міокарда

| № комплексу ЛФК | Час від початку ІМ | Кількість вправ | Положення тіла, види вправ, їх ускладнення в наступних комплексах ЛФК |
|-----------------|----------------------|-----------------|---|
| 1, 2а, 2б | 1-й тиждень | 17-18 | Переважно положення лежачи, рухи кистей та стоп, розведення в боки, згинання та розгинання рук і ніг, колові рухи в суглобах, підняття та опускання рук, розведення ніг, перехід у положення сидючи, ходьба сидючи, окремі вправи сидючи |
| 3а, 3б | Кінець 1-2-го тижнів | 22-25 | Переважно положення сидючи, перехід у положення стоячи, включення вправ із палицею, колові рухи плечима, ногами, нахил і повертання голови, підняття та покачування ніг, перехід у положення стоячи та ходьба по палаті, повертання тіла сидючи та стоячи |
| 4 | 2-3-й тиждень | 28 | Половина вправ у положенні стоячи, ускладнення рухів із палицею, ходьба |
| 5 | 3-6-й тиждень | 29 | Більше ніж половина вправ у положенні стоячи, ходьба, ускладнення рухів із палицею, збільшення нахилів тіла |

Таблиця 2. Рухова активність для хворих із Q-інфарктом міокарда

| Дні захворювання | Обсяг фізичної активності |
|------------------|---|
| 3-й | Сидіти на стільці до 10-15 хв |
| 4-й | Сидіти на стільці до 30 хв |
| 5-й | Самостійне миття обличчя, рук, розчісування волосся, гоління, перехід у положення стоячи |
| 7-й | Початок ходьби по палаті, самостійне одягання, роздягання |
| 8-10-й | На 8-й день збільшення дистанційної ходьби, на 10-й день прибирання ліжка |
| 11-й | Миття під ручним душем стоячи |
| 12-й | Початок освоєння сходів, тест із дозованим фізичним навантаженням у разі потреби |
| 13-й | Збільшення дистанційної ходьби, вихід із приміщення за температури на вулиці не нижче від -10°C |
| 13-22-й | Продовження збільшення дистанційної ходьби, ходьба по сходах |

валості або сили; рівномірні (постійної інтенсивності) або інтервальні (змінної інтенсивності). Ця різноманітність зумовлена необхідністю індивідуального підбору програми фізичної реабілітації, оптимальної для кожного хворого. Метою КР хворих, які перенесли ІМ або мають ІХС стабільного перебігу, є збільшення працездатності, не обмеженої симптомами стенокардії, і поліпшення якості життя (тактичні цілі), а також запобігання майбутнім серцево-судинним подіям (стратегічні цілі).

Важливим доповненням до процесу реабілітації є класифікація хворих за ступенем ризику залежно від історії хвороби і прогнозу подаль-

ших значних проявів ССЗ, а також коефіцієнта виживання в перший рік після інфаркту міокарда чи обхідного шунтування коронарних артерій (шкала GRACE).

Американський коледж лікарів класифікує хворих таким чином [8]:

Хворі з низьким ступенем ризику:

- клінічний курс стаціонарного лікування без ускладнень;
- відсутність доказів ішемії міокарда;
- рівень функціональної можливості вище від 7 MET;
- нормальна функція лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка >50%);
- відсутність значної шлуночкової аритмії.

Хворі із середнім ступенем ризику:

- зниження сегмента ST \leq на 2 мм;
- зворотні дефекти при візуалізації з талієм;
- середня — добра функція лівого шлуночка (фракція викиду 35–49%).

Хворі з високим ступенем ризику:

- фракція викиду лівого шлуночка в спокої менше від 35%;
- зниження систолічного артеріального тиску при навантаженні чи збільшенні менш ніж на 10 мм рт. ст. при виконанні навантажувального тесту;
- безперервний або рецидивуючий біль ішемічного характеру протягом 24 годин і більше після надходження до лікарні;
- рівень функціональної здатності менше від 5 MET із гіпотензивною реакцією артеріального тиску чи зниженням сегмента ST \geq 1 мм;
- синдром застійної серцевої недостатності в лікарні;
- зниження сегмента ST \geq 2 мм при піку ЧСС 135 уд/хв чи менше;
- значні шлуночкові ектопічні аритмії.

Згідно з рекомендаціями Американського коледжу спортивної медицини та Американської асоціації з реабілітації осіб, які страждають на кардіореспіраторні захворювання, при визначенні протипоказань до початку занять фізичними вправами на I етапі програми реабілітації [8, 9] повинні враховуватися такі критерії:

- нестабільна стенокардія;
- систолічний артеріальний тиск у спокої вище від 200 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск вище від 100 мм рт. ст.;
- ортостатичне зниження артеріального тиску на 20 мм рт. ст. і більше;
- середній — виражений стеноз аорти;
- гостре системне або інфекційне захворювання;
- неконтрольована передсердна або шлуночкова екстрасистолія;
- неконтрольована синусова тахікардія (>120 уд/хв);
- неконтрольована застійна СН;

- передсердно-шлуночкова блокада третього ступеня;
- активний перикардит або міокардит;
- недавня емболія;
- тромбофлебіт;
- зміщення сегмента ST у спокої (>3 мм);
- неконтрольований діабет;
- ортопедичні проблеми, які не дозволяють виконувати фізичні навантаження.

Кожен пацієнт, який включається до програми реабілітації, повинен пройти певну підготовку (щонайменше 6–12 занять згідно з рекомендаціями Американської асоціації з проблем серця [20]). Водночас хворі з низьким ступенем ризику (приблизно 50%) можуть займатися в домашніх умовах чи після завершення етапу відновлення долучитися до звичайної фітнес-програми для дорослих. Хворі із середнім і високим ступенем ризику, як правило, потребують більш тривалої підготовки, яка передбачає ретельний контроль під час занять фізичними вправами, до досягання стабілізації їхнього стану.

Перед випискою з лікарні хворому доцільно провести тест із навантаженням, що дозволить отримати важливу інформацію стосовно ризику наступних проявів серцево-судинних захворювань. Проведення такого тесту певною мірою є джерелом відновлення впевненості хворого у своїх силах, оскільки він переконується, що може виконувати фізичні вправи без виникнення значних симптомів захворювання.

Для хворих із низькими можливостями перенесення фізичних навантажень (<6 MET), із проявами стенокардії в поєднанні з додатковим зниженням сегмента ST (>1 мм після перебування в спокої), з комплексною аритмією, а також для пацієнтів, в яких систолічний артеріальний тиск не підвищується при досягненні субмаксимальних навантажень, характерний більш високий ризик повторного інфаркту і раптової смерті [6].

Варто також відмітити, що через появу останнім часом тенденції скорочення тривалості стаціонарного лікування, кількість тестів із поступовим збільшенням навантаження, що проводяться перед випискою, значно скоротилась. Більшість програм передбачає проведення такого тесту з низьким рівнем зусиль (приблизно 5 MET або ЧСС 130 уд/хв) через 3 тижні після хірургічного втручання чи гострого прояву захворювання, потім проводять тест із поступовим збільшенням навантаження без прояву симптомів через 3–6 тижнів після виписки з лікарні.

На сьогодні традиційна програма КР трапляється із серйозними викликами, насамперед через фінансове забезпечення і доступність, що актуально для більшості пацієнтів, які вимагають вторинної профілактики, зокрема старших, жінок, зuboжilих верств населення [10, 11, 14, 16,

19]. Це стало поштовхом для розвитку альтернативних моделей КР: особисті візити, громадські послуги, домашні посібники, телефонні контакти, використання соціальних мереж для гнучкого та індивідуального ведення пацієнтів. Інші варіанти передбачають медсестринську опіку, телемоніторинг із періодичними «follow up» ві-

зитами, груповими заняттями тощо. Метааналіз, проведений Clark R. et al. [12], показав, що усі альтернативні моделі сприяють аналогічному зменшенню ризику ССЗ так само, як і стаціонарні традиційні програми, маючи перевагу в значній економічній вигоді та доступності для хворих.

Список використаної літератури

1. Жарінов О.Й., Куць В.О., Тхор Н.В. Навантажувальні проби в кардіології. Навчальний посібник. — К.: Мед. Світу, 2006. — 89 с.
2. Реабілітація кардіологічних больних / Под ред. К.В. Лядова, В.Н. Преображенского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 288 с.
3. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда / М.І. Швед, Л.В. Левицька, В.Б. Коваль і співавт. // Методичні рекомендації. — Тернопіль, 2011. — 54 с.
4. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». — МОЗ України, 2014. — 78 с.
5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST». — МОЗ України, 2015. — 67 с.
6. Швед М.І., Левицька Л.В. Сучасні технології відновного лікування хворих з гострим коронарним синдромом. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2018. — 184 с.
7. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. — 2017. — P. 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation programs. Champaign, IL: Human Kinetics. — 2013.
9. American College of Sports Medicine. Guidelines for graded exercise testing and exercise prescription, 4th ed. — Philadelphia: Lea & Febiger, 2013.
10. Barber K., Stommel M., Kroll J. et al. Cardiac rehabilitation for community-based patients with myocardial infarction: factors predicting discharge recommendation and participation // *J. Clin. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 54. — P. 1025-1030.
11. Beswick A.D., Rees K., Gribsch I. et al. Provision, uptake and cost of cardiac rehabilitation programmes: improving services to under-represented groups // *Health Technol Assess.* — 2004. — P. 1-152.
12. Clark R., Conway A., Poulsen V. et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: A systematic review // *European Journal of Preventive Cardiology*. — 2015. — Vol. 22 (1). — P. 35-74.
13. Grace S.L., Turk-Adawi K.I., Contractor A. et al. Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings // *Heart*. — 2016. — № 102. — P. 1449-1455.
14. Fornal C. A woman's dilemma: cardiac rehabilitation barriers // *Kansas Nurse*. — 2011. — № 86. — P. 10-13.
15. Hagberg J.M., Ehsani A.A., Holloszy J.O. Effects of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease // *Circulation*. — 1998. — Vol. 67. — P. 1194-1199.
16. Hailey D., Roine R., Ohinmaa A. et al. Evidence of benefit from telerehabilitation in routine care: a systematic review // *J. Telemed. Telecare*. — 2011. — P. 281-287.
17. King S.B. Current status of percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Cardiovasc. Rev. Reports*. — 1988. — Vol. 9. — P. 27-32.
18. Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 369-376.
19. Mittag O., Schramm S., Bohmen S., et al. Medium-term effects of cardiac rehabilitation in Germany: systematic review and meta-analysis of results from national and international trials // *Eur. J. Cardiovas. Prev. Rehabil.* — 2011. — № 18. — P. 587-693.
20. Neubeck L., Freedman S.B., Clark A.M. et al. Participating in cardiac rehabilitation: a systematic review and metasynthesis of qualitative data // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2012. — № 19. — P. 494-503.
21. Pollock M.L., Wilmore J. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. — Philadelphia: Saunders, 1990. — P. 485-620.
22. Redfern J., Briffa T., Ellis E. et al. Patient-centered modular secondary prevention following acute coronary syndrome // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* — 2008. — № 28. — P. 107-115.
23. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S., Jolliffe J., Noorani H., Rees K., Skidmore B., Stone J.A., Thompson D.R., Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 116. — P. 682-692.
24. WHO. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease. Report of WHO Expert Committee. — Geneva: WHO, 1964. — N270.

Надійшла до редакції 04.09.2018

BASIC PRINCIPLES OF CARDIOREHABILITATION OF PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

M.I. Shved, L.V. Levytska, S.Y. Lypovetska

Abstract

Acute myocardial infarction is one of the main causes of mortality nowadays. The introduction of effective cardio-rehabilitation programs for patients with severe coronary heart disease is an important tool for improving of life's quality and duration. In most of the recommendations, cardio-rehabilitation has Class I A level of evidence. The plan of rehabilitation should be individual and based on pre-made stratification of risk, determining the level of functional capacity and specific needs of the patient. Today, in addition to the traditional model of cardio-rehabilitation, which includes 4 stages, alternative models with the use of personalized telemedicine, focusing on an individual profile of risk factors, as well as community and home-based programs that take into account the possibility of choosing for patients according to their needs and benefits, are proposed.

Keywords: cardiorehabilitation, acute myocardial infarction, load testing.

М.І. Дзедман

Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія
ЕРБІС», м. Київ

ДО 100-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ: АКЦЕНТОВАНІ ПИТАННЯ В ДИСКУРСІ ЕВОЛЮЦІЇ МЕДИЧНИХ ПІЗНАНЬ УКРАЇНЦІВ (1-ше подання)

Резюме

У статті подано історичну конкретику й продиктовану нею логіку становлення українських наукових корпорацій у дискурсі еволюції наших медичних пізнань. Для цього тезисно визначено (1-ше подання) етапність становлення в загальноцивілізаційному поступі форм та змісту наукової діяльності від античних часів (III тисячоліття до н. е. — V сторіччя нашої ери), коли відбулось виділення науки в самостійну сферу діяльності та Середньовіччя (V-XV сторіччя) — періоду заснування серед станових об'єднань ремісників перших виразних наукових корпорацій, аж до сучасних реалій, де наукові корпорації отримали широку академічну автономію, а галузі пізнання трансформувались у найпродуктивніші засоби виробництва.

Щодо еволюції медичних пізнань українців, то увага акцентується на ролі доби язичества в трипільський, скіфський, сарматський та дохристиянський періоди, перших давньоруських держав Карпатської (Білої, Великої) Хорватії (VI-X ст.) і Київської Русі (IX-XIII ст.) — моменті започаткування давньоруською пізнавальною емпірикою національної української світоглядної традиції та їхньому впливові на подальший розвиток і становлення медицини на українських теренах. Визначено, що Карпатська Хорватія-Русь спадкоємно передала Київській Русі засади світоглядних традицій ладування та розуміння гармонічного співіснування різних просторів, перші паростки християнської віри та єдності, релігійної терпимості, засади триєдності лікувального процесу та вербального впливу.

Становлення монастирської медицини на українських теренах (2-ге подання*) відбулося шляхом інтеграції язичницької медицини Київської Русі з традиціями монастирської медицини Візантії. При цьому слід відмітити те, що монастирською медициною Київської Русі була практично реалізована традиція лікувального процесу в триєдиному поєднанні — душі, духа і тіла.

Водночас відсутність власної української державності, а відповідно й належних національних організаційно-наукових інституцій виключили можливість належного становлення вітчизняних освітньо-наукових корпорацій в період Середньовіччя. В історичному вимірі становлення української медицини безпосередньо пов'язано з хрещенням Русі: до — давньоязичницька, після — монастирська, а ще пізніша — світсько-реміснична медицина. До останньої можна умовно віднести й козацьку медицину Запорізької Січі.

Утім, незважаючи на ординське ярмо, Литовську добу, перебування в складі Речі Посполитої, безпрецедентну колонізацію та визиск Української козацької держави московськими «збирачами земель», українці вистояли: у короткий період нашої справжньої незалежності саме за Гетьманської України 14 листопада 1918 року і була заснована Українська академія наук. У радянські часи її так і не наважились зліквідувати. Святкуючи річницю, в умовах важкої депресивної ситуації зтяжненого перехідного періоду в нас просто немає іншого виходу, ніж зробивши висновки з історії світового та власного наукового поступу, розпочати відповідальну розбудову організаційних структур українських наукових корпорацій включно з Національною медичною академією, належно до етапів становлення постіндустріального суспільства.

Ключові слова

Традиції, українська наукова корпорація, Національна академія наук України, українська медицина, Національна медична академія.

Наукова творчість є особливо соціально значущою сферою людської діяльності. Її функцією і продуктом є вироблення й використання теоретично систематизованих об'єктивних знань про дійсність. Тож поняття «наука» включає в себе діяльність для

здобування нового знання і результат цієї діяльності — суму набутих у процесі пізнання наукових знань. Наука з галузі пізнання вже давно трансформувалась у найпродуктивніший засіб виробництва. Отже, у щоденному лексиконі маємо такі узвичаєні терміни, як науково-технічна революція, наукові методології, науковий прогрес тощо.

*У наступному числі журналу

© М.І. Дзедман

Наука як одна з найважливіших галузей людської діяльності в загальноцивілізаційному поступі пройшла надскладний шлях становлення. Ще в античні часи (III тисячоліття до н.е. — V сторіччя нашої ери) відбулось виділення науки в самостійну сферу діяльності. Проте виразно наукові корпорації постають саме в часи Середньовіччя (V-XV сторіччя). Якраз у період заснування цехів (станових об'єднань ремісників) можновладці як із релігійної, так і зі світської влади погодились і на їх заснування. За тих обставин наукові корпорації отримали широку академічну автономію — окреме самоуправління та навіть власну юрисдикцію. Автономний академічний статус наукових корпорацій забезпечив гармонічне поєднання їх важливої соціальної функції з принципами внутрішньої організації. Їх окремішне творення стало визначальним кроком у набутті людством ефективного інструменту для належного використання наукової методології у своєму поступі. Належна погодженість соціальної адаптації та відповідальності забезпечила пригожі умови для успішного функціонування наукових корпорацій. Також саме в період Середньовіччя започатковується умовне розмежування релігійного та наукового пізнання (трансцендентного й раціонально іманентного).

Сьогодні офіційні (із належним правовим статусом) організаційні структури, що реалізують діяльність наукових корпорацій, вирізняються своєю різноманітністю. Серед них академії, університети, науково-дослідні інститути, наукові товариства, науково-виробничі центри, тимчасові наукові колективи тощо. І ось у листопаді цього року знаменна в нашій історії подія — 27 листопада 2018 року виповнюється 100-річчя заснування Національної академії наук України (НАН України) [1-3]. Остання й на сьогодні є вищою науковою самоврядною організацією України та залишається найбільшим центром наукових



Заболотний Данило Кирилович, президент ВУАН у 1928-1929 роках, академік АН УРСР, професор



Приміщення Президії НАН України на вулиці Володимирській № 54 в Києві



Богомолець Олександр Олександрович, президент УАН із 1930 р., а в 1936-1946 роках — АН УРСР, академік АН УРСР, професор

досліджень у країні. Зазначимо, що наукова корпорація вчених-медиків у загальному вітчизняному науковому поступі відіграла важливу роль і серед дев'яти очільників НАН України двоє були фаховими лікарями.

За три десятиріччя незалежності спостерігаємо справжній парад вже спеціалізованих національних академій. Тож 24 лютого 1993 року було засновано і Національну академію медичних наук (НАМН) України. Цього року 24-25 квітня було вшановано вже її 25-річчя [4].





Будівля Національної академії медичних наук України, м. Київ, вул. Герцена, 12



Возіанов Олександр Федорович, президент НАМН України в 1993-2011 роках, академік НАМН України, професор



Сердюк Андрій Михайлович, президент НАМН України у 2011-2016 роках, академік НАМН України, професор



Цимбалюк Віталій Іванович, президент НАМН України з 2016 року, академік НАМН України, професор

Утім, академія наук як форма структурної організації наукової корпорації має досвід вже багатьох сторіч. Однією з перших в Європі академії наук є французька (Académie des sciences). За пропозицією знаменитого Жана-Батиста Кольбера вона була заснована в 1666 році королем Франції Людовиком XIV безпосередньо для заохочення й захисту духу французьких наукових досліджень. Зазначимо, що історична ретроспектива давно



Король Франції Людовик XIV відвідує Академію наук

переконливо засвідчила можливість успішного функціонування організаційних структур наукових корпорацій виключно на прогресивних засадах у суворій відповідності до конкретики нагальних проблем часу. Щодо цього у світовій історії є приклади їх докорінних трансформацій на жорстку вимогу обставин епохи. Самі засадничі основи їх фінансування залежно від конкретики проблем часу можуть принципово різнитися в широкому діапазоні: від повної залежності всіх структур наукових корпорацій від держави аж до успішного творення науково-педагогічних колективів, діяльність яких фінансується суто приватним сектором чи забезпечується договірними пайовими співвідношеннями господарчих об'єднань різних форм власності. Револьюційне перетворення у XVIII сторіччі «докласичного» університету у «класичний» є наглядним прикладом невідворотності суворої відповідності структур наукових корпорацій конкретиці часу.

Тож пригадаємо, як на межі XVII-XVIII сторіч система організації середньовічної привілейованої наукової корпорації цілковито перестала відповідати тогочасним вимогам. Тоді «докласичний» університет з інструменту підвищення загальної культури та наукового поступу суспільства перетворився на повністю закриту корпорацію, в якій кафедра успадковувалась із покоління в покоління в межах однієї «професорської родини». Яскравим свідчен-

ням кризи вмить стала зміна самооцінки вчених титулів у самому університетському середовищі. У XVII сторіччі спостерігалось значне «перевиробництво» академічних титулів без соціального запиту та перетворення їх на об'єкт купівлі-продажу. Їх отримання численними неуками викликало відверте глузування. Такий стан речей і спадкоємність «сімейних професорських династій» за середньовічним цеховим принципом вже не мали жодного стосунку до розвитку науки й досягнення належної ефективності освітнього процесу. Загалом у середині XVII — на початку XVIII сторіччя освітній процес в університетах перестав відповідати науковій актуальності, а його основою стала проста (але не зовсім якісна) передача корисних для майбутньої служби знань. Престиж університетів як наукових центрів невпинно падав. Активна наукова діяльність перемістилась в академії, що засновувались і функціонували за заступництва можновладних суверенів. Однак останні мали вагомий недолік — відсутність безпосереднього контакту зі спудейською молоддю обмежувала їх прогресивний розвиток. За таких обставин держава дедалі більше намагалась взяти під контроль діяльність вищих навчальних закладів. Сукупність усіх цих процесів і дала поштовх модернізації університетів — спочатку більшою мірою протестантських, а згодом і католицьких. Викликана процесами модернізації якісна трансформація університетів у кінцевому результаті призвела до становлення їх «класичної» моделі. Наукова корпорація при «класичній» моделі університету вже перебуває на утриманні держави, контролюється нею, але зберігає академічну свободу. І європейська вища освітня традиція, яка на той час вже мала досвід шести століть університетської «докласичної» моделі у XVIII сторіччі, успішно пройшла шлях модернізації у «класичну». Кількісно це віднайшло своє вираження в скороченні наявних в Європі станом на 1789 рік 143 університетів до 83 станом на 1815-й. За таких обставин у протестантських університетах був започаткований процес очищення науки від догм і перехід від процесу передачі знань до наукового викладання. Між іншим, це й створило належні умови народження в європейській освітній традиції належних передумов для започаткування клінічного викладання та формування клінічного мислення. Надалі країни, які успішно пройшли шлях «модернізації» формату функціонування наукової корпорації, здійснили значний поступ. Війни та реформи революційної наполеонівської Франції не тільки перекроїли карту та розбухали Європу, але й реформували французьку науку та освіту. Тож Париж на початку XIX сторіччя вийшов на авансцену політичного, культурного та наукового життя Європи. А пізніше вдале поєднання в німецьких університетах науково-дослідного та викладацького прогресу забезпечило вже економічно сприятливий формат функці-

онування та прогрес і цієї наукової корпорації. Для Німеччини це стало основою успішного державотворення та економічної потуги.

На жаль, українська наукова спільнота отримала можливість творити у власному (такому недосконалому й незатишному, але ж у рідному) національно-освітньому просторі тільки на межі III тисячоліття. Проте постійно чуємо фарисейські спекуляції та оцінки ситуації щодо здобутків українських наукових корпорацій. Фарисейство полягає в тому, що історично жорстко визначений трагічний факт бездержавності українського етносу повністю виключив і можливість ефективного функціонування його національних наукових корпорацій. За відсутності належних умов виплекані в Україні вчені вимушені були здійснювати свої наукові відкриття у світах. Тож хоча внесок наших співвітчизників у світовому науковому поступі є загально визнаним, Україна у світі своїми конкретними здобутками в науковому поступі є маловідомою. І що кому до того, що синів і дочок бездержавної України (незважаючи на їх етнічне походження) все життя мучить біль і ностальгія за Батьківщиною. «Україна — обітована земля мого серця», — влучно з душевною розпукою напише лауреат Нобелівської премії (1981 року) американський хімік Роальд Гофман (Руал Сафран) у листі до М. Бабинської з рідного містечка Золочева [5]. І сьогодні недосконалість організаційних структур українських наукових корпорацій, і тотальний «синдром запізнення», і т.д., і т.п., й навіть підґрунтя часто таких безплідних і тривалих дискусій щодо ефективного шляху розвитку вітчизняної науки, звичайно ж, можна зрозуміти — вони мають цілком об'єктивні причини. От тільки це розуміння ніяк не може бути фактором виправдування, а навпаки — є безпосередньою мотивацією до плідної дії. Безперспективним, а отже, і неприпустимим є намагання вибудувати організаційну структуру наукової галузі та здійснювати керування нею на засадах XIX сторіччя чи радянського минулого. А посилення при цьому на національні особливості щонайменше є некомпетентними!!? Нагально потрібно визначити та упроваджувати найпрогресивніші (і вже давно відомі у світі) формати організації наукових корпорацій відповідно до вимог сьогодення. На питання, чи це можливо, дамо конкретну відповідь, посилаючись на постанову Кабінету Міністрів України від 4 липня 2018 року. Нею, на рещті, засновано Національний фонд досліджень, що вже з 2019 року має розпочати не бюджетне забезпечення, а грантову підтримку наукових досліджень і розробок [6].

Безперечно, ефективне запровадження в сьогодення української наукової корпорації прогресивних засад організації її діяльності неможливе без належного врахування конкретики національ-

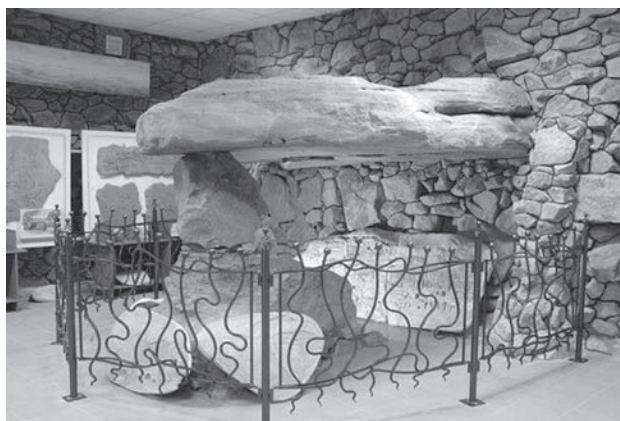
них особливостей її становлення. Останні мають глибоку традицію й творились усією надскладною сукупністю історичної дійсності становлення українського етносу. І їх треба дійово враховувати, а не намагатись ними виправдовувати небажання до дії, а то й суто меркантильну зацікавленість. За важкої сьогоденної реальності усталені у світі форми організації наукової діяльності повинні бути чим швидше належним чином упроваджені в практику українських наукових корпорацій. При цьому в державному управлінні необхідно забезпечити як належний статус працівника науково-освітньої галузі, так і визначити його відповідальність. А то в нас вже сформувався цілий суспільний прошарок «цезариків», які, обіймаючи керівні адміністративні державні посади, встигли позахищати дисертації й здобути всеможливі звання академіків. Унаслідок цього ми й отримали цілком очікувану прірву безрезультативності в державному управлінні та науковій діяльності. І це знову ж обґрунтовується «національними особливостями»?!

Тож давайте розглянемо історичну конкретику та продиктовану нею логіку становлення української наукової корпорації. Хронологічно обмежимося періодом до заснування НАН України та будемо намагатись надати особливе значення еволюції наших медичних пізнань. Це цілком виправдано: оскільки медицина є однією з прадавніх поприщ наукової та практичної діяльності людини, то й історія становлення української медицини загалом достовірно відтворює поступ дослідного пізнання в нашій традиції.

Дослідне пізнання українців своїм корінням сягає сивої давнини. За доби язичництва в трипільський, скіфський, сарматський періоди і в дохристиянські часи перших давньоруських держав Карпатської (Білої, Великої) Хорватії (VI-X ст.) і Київської Русі (IX-XIII ст.) пізнання наших предків набувались за безпосереднього контакту з навколишнім середовищем і носили емпіричний характер. Перші відомості про них віднаходимо в петрогліфах «Кам'яної могили» (XII-XIV тисячоліття до н.е.) [7] Стільського городища та Пліснеського археологічного комплексу VII-IX сторіччя [8-12]. Потрібно розуміти, що праукраїнський етнос тисячоліттями формувався на перехресті головних шляхів між Європою та Азією. Щодо цього Norman



Національний історико-археологічний заповідник «Кам'яна Могила» — світова пам'ятка давньої культури в Україні поблизу Мелітополя (сmt Мирне) у Запорізькій області понад річкою Молочною



Національний історико-археологічний заповідник «Кам'яна Могила» <http://www.stonegrave.org>

Davies в його «EUROPE A History» [13] влучно зазначає: «На шляху до свого майбутнього дому європейські народи у великій кількості проходили по землях України». Відповідно, у прадавні часи на українських теренах тисячоліттями відбувалась благодатна інтеграція емпіричних пізнань великої кількості етносів. І в українській лінгвістичній традиції маємо свідчення цього. Так, вважається, що термін «лікар» походить від кельтського «лейкер». Але спочатку були гоїцці (ті, що гоять) — так називали знахарів. Вони займались лікувальною практикою і були вельми популярними та шанованими. Зрештою, вони були єдиним станом, що володів хоч якимись навичками лікування.

Власне, давньоязичницька давньоруська пізнавальна емпірика започатковує українську світоглядну **традицію ладуння** (забезпечення оптимальної життєдіяльності людини на прин-



Вигляд на один із десяти скельних храмів Стільського городища VIII-X століття, що поблизу містечка Миколаєва на Дністрі у Львівській області



Петрогліф в язичницькому храмі Стільського городища

ципах її природовідповідної чи екологічної поведінки). При цьому суттєвою частиною давньо-язичницьких емпіричних пізнань наших предків були саме способи лікування. Досить обмежені дані, що отримані з археологічних розкопок, бувальщин (билин), сказань, рукописів чужоземних мандрівників (наприклад, Геродота) та літописів, свідчать, що саме в язичеський період були закладені основи застосування в народній медицині зільництва, вербальної магії та мануальних вправлянь. Приблизно в ті часи з'являються й перші лікувальні середники з продуктів землеробства й тваринництва. Прадавні перекази про чудодійну «живу воду» можуть свідчити, що знахарям тих часів було відомо про лікувальні властивості мінеральних вод. Носіями цих знань були виключно служителі дохристиянських культів і знахарі. В їхній практиці шляхом емпірики відбулось становлення примітивних підходів до вербального впливу. Загалом вербальну магію, яку можна вважати першими паростками психотерапевтичного впливу, визначають характерною особливістю для наших теренів. Вона базувалася на язичницьких традиціях — заговорах, позбавленні від «порчі»

та «поробленого» [14]. Рідко серед яких етносів в історичній ретроспективі були такі популярні ворожки, шептухи, заклинателі, відьми тощо [15]. Характерно, що **традиція вербального впливу** не прийшла до нас ззовні (ні з Візантії, ні з півночі, ні з античності). Вона збереглася на наших землях із незапам'ятних часів і є невід'ємною частиною нашої традиції сприйняття зв'язку живої людини з «іншим» світом [16-18]. Ми на сьогодні активно досліджуємо й говоримо про галактичний і нанотехнологічний виміри, світ флори та фауни, віртуальний і безліч різних інших просторів. А наші мудрі предки, перебуваючи в гармонічній єдності з природою, ще в дохристиянські часи не сумнівались у багатовимірності та багаторозмірності світу й розуміли фундаментальну **важливість гармонійного співіснування різних просторів** для їхнього буття. І, очевидно, зовсім не випадково математичне обґрунтування багатовимірності нашого буття було здійснено саме відомим українським правозахисником і гуманістом, енциклопедистом, багаторічним в'язнем совісті й засновником Кирило-Мефодієвського братства Миколою Гулаком у математичних працях XIX сторіччя («Дослідження трансцендентних рівнянь», 1859; «Досвід геометрії чотирьох вимірів», 1877).

У глобальному сенсі розглядати процес започаткування давньоруською пізнавальною емпірикою національної української світоглядної традиції [16] потрібно починаючи з часів Карпатської (Великої, Білої) Хорватії-Русі (Горватії). Прадавній давньоруський слов'янський етнос карпатських (білих) хорватів постійно перебував у центрі Європи в безпосередньому контакті із багатьма народностями й успішно здійснив інтеграцію в українську традицію емпіричних пізнань багатьох й самих різних етносів [19-26]. Завдяки карпатським хорватам давньоруська давньоязичницька пізнавальна емпірика має дуже глибокі інтеграційні витоки зі світового загальноцивілізаційного поступу. На превеликий жаль, на догоду політичній



кон'юнктурі радянська (та й, на жаль, європейська) історіографія намагалася замовчати і знівелювати значення першої давньоруської держави Карпатської Хорватії. Воно й зрозуміло — давньоруську державу VII-X сторіччя вже аж ніяк не можна «вмонтувати» у концепцію прямої спадкоємності Московською «Руссю» величної традиції слов'янської звитяги, а для цивілізованої Європи факт втрати наприкінці XVIII сторіччя державного суверенітету всіма слов'янськими етносами (див. карту) є далеко не кращою сторінкою її історичної дійсності. Отже, дослідження та популяризація історії Карпатської Хорватії кон'юнктурно були не на часі. Тож навіть фахові історики дуже обмежено та суперечливо поінформовані про Карпатську (Велику) Хорватію. Натепер ситуація принципово змінилась, й важливість потуги Карпатської Хорватії-Русі як у загальному поступі слов'янства, так і в передісторії Української держави вже є незаперечною [19-31]. Не викликає жодних сумнівів значення давньоруських держав Великої Хорватії та Київської Русі в європейському поступі та їх відповідність цій традиції. Незважаючи, що історичний поступ, етногенез, а відтак і традиція праукраїнського (давньоруського) слов'янського етносу в період феодальної роздрібленості і формально реалізувалися в різних державних утвореннях вони є єдиними та спадкоємними. Зважаючи на хро-

нологію і поставлені завдання з'ясувати витoki традиції нашого дослідного пізнання та еволюцію українського медичного пізнання, визначимось перш за все з історичними передумовами їх інтеграції в матеріально-духовну культуру Карпатської Хорватії-Русі.

Сьогодні наявний беззаперечний історичний фактаж про цю давньоруську державу. Одним із ключових історичних джерел про карпатських хорватів є твір Костянтина VII Багрянородного «De Administrando Imperio» («Про управління імперією») [32]. У цьому історико-географічному трактаті візантійський імператор першої половини X сторіччя дає настанови своєму сину, спадкаємцю трону, Роману II. У ньому безпосередньо йде мова про мешканців держави Велика (Біла) Хорватія. Костянтин VII саме від них виводить південнослов'янських («червоних») хорватів, які переселилися на Балканський півострів ще за правління візантійського імператора Іраклія (610-641 рр.). Сам етнонім «хорвати» означає «мешканці великої країни». Нестор Літописець конкретно визначає хорватів як частину спільноти давньоруських слов'янських племен [33]. Ну а безпосереднім наочним підтвердженням історичної дійсності Карпатської (Білої, Великої) Хорватії-Русі є виявлені у 80-х роках минулого століття Верхньодністрянською археологічною експедицією НАН України (під керівництвом відомого архео-

лога Ореста Корчинського) на території Львівської, Івано-Франківської, Тернопільської, Чернівецької областей і Підкарпатського Воєводства в Польщі 33 об'єктів із багатьма археологічними пам'ятками площею від 40 до 250 гектарів доби VI-X сторіч [8, 9, 27, 34, 35]. Серед них і Стільське городище, яке в X столітті взагалі не мало аналогів в Європі (і, між іншим, було у 25 разів більшим за тогочасний Київ). Довжина виявлених оборонних стін городища сягає близько 10 км. Унікальною пам'яткою інженерної думки є система споруд, зведена давніми будівничими на р. Колодниці на початку X ст. для здійснення руху невеликих річкових суден від Стільська вниз по течії ріки до Дністра та у зворотному напрямку [8].

Цілком очевидно, що вивчення археологічних даних та історичної зв'язки давньоруської Карпатської Хорватії-Русі потребує продовження. Однак частина академіків НАН України з числа комуністичної партноменклатури (під очільництвом Петра Толочка) відверто вороже сприйняли ці відкриття й домоглися ліквідації Верхньодністрянської археологічної експедиції [36]. Тут є явними намагання замовчати і знівелювати історичну достовірність. Про причини такої політичної кон'юнктури вище вже було зазначено. Зрештою за бездержавності українців для нищення ідентичності їх безбронного етносу часто застосовувались драконівські інструменти, а в сьогодення вони просто стали ще витонченішими з обов'язковими посиланнями на фінансову неспроможність. Загальновідомо, що в Російській імперії та Радянському Союзі над написанням історії, яка б відповідала імперській політичній кон'юнктурі, працювали спеціально створені державні структури. Початок цьому поклав Петро I, який повелів із 1721 року іменувати Московське царство Російською імперією [37]. Одночасно він наказав вилучити всі давні першоджерела та архіви з України й доставити їх у Москву й Санкт-Петербург. За його наказом із 1733 по 1743 рік уродженець німецького містечка Герфорд Г.Ф. Міллер [38] робить те саме зі стародавніми золотоординськими архівами Сибіру. Саме запрошені Петром I німці Готліб Зігфрід Баєр та Гергард Фрідріх Міллер стали першими істориками-норманістами в російській історіографії [39]. А скандальна доповідь останнього «*Origines gentis et nominis Russorum*», виголошена в Петербурзькій академії наук 6 вересня 1749 року, поклала початок дискусії (яка, на жаль, часто втрачала науковий характер) норманістів та антинорманістів щодо витоків Київської Русі, яка триває й зараз. Категорично відмежовуючись від намагань образити відданих науковому пошуку багатьох поколінь вітчизняних дослідників, усе ж мусимо визнати проблематичність її здійснення за обставин конкретно поставленого імперською владою завдання довести спадкоємність Московії традиції Візантії і проголошення творення «третього Риму».

Хоч якось «правдоподібно» це можна було зробити, тільки присвоївши історію Київської Русі. Отже, уже згідно з указом Катерини II навіть було створено спеціальну «Комісію для складання записок про давню історію, переважно Росії» (1789) [37]. Маловідомим є той факт, що Катерина II особисто керувала роботою цієї комісії [40]. Звичайно ж, ця комісія «успішно» підготувала задуманий імператрицею кон'юнктурний проект історії Росії з абсолютно довільним викладенням реального фактажу. Закономірним результатом такого підходу та діяльності цих «комісій» стало не тільки довільне викладання історії імперії, а й сумна дійсність: жодних оригіналів давньоруських літописів нині не існує! Аналіз кирилических «копій-переписів» засвідчує наявність у них чітких ознак компілятивності, різних вставок, обробки історичного матеріалу та численних правок [41]. Тому Г.Ф. Міллер, який початково зробив чи не найбільше для формування ідеологічної основи московської історичної лженауки, перелякано рекомендував «...застерегти співгромадян наших від читання іноземних книг, про Росію написаних» [37]. В епоху інформаційної революції ці застереження вже є недоречними, щоб не сказати смішними. І ось навіть побіжний перегляд тільки частково перевиданих у Росії перекладів першоджерел відомих історичних матеріалів європейців Вільгельма де Рубрука [42] та Іоана де Плано [43], учених-східнознавців В.Г. Тізенгаузена [44, 45] і Рашид-аддіна Фазлуллаха ібн Абу-Л-Хейр Алі Хамадані [46] виявляє принципові розбіжності в історичному фактажі. Отже, розглядаючи контекст наших давніх історичних подій, потрібно брати до уваги тільки загально визнані в світовій історіографії факти та керуватись здоровим глуздом.

У науковій літературі щодо історичної інтеграції емпіричних пізнань різних етносів в українську традицію в час Великої Хорватії є беззаперечні дані [47-53]. У III-V століттях складний карпатський симбіоз даків, слов'ян, германців і сарматів закінчився на користь слов'ян, основу яких становив хорватський етнос [47, 48]. У цьому процесі слов'янізації хорватами й було інтегровано звичаї та навички багатьох інших етносів. А вже в V-VI століттях цей інтегрований та очолений хорватами етнос остаточно заповнив землі басейну Дністра й Сяну (і змішався із сербським населенням), а далі — Східної Словаччини й уздовж Татрів і Судетів дійшов аж до витоків рік Одри та Ельби, басейну рік Заале й Білої Ельстер [47-52]. Аварська експансія, а також зумовлені завершальним етапом великого переселення тенденції змусили хорватів у середині VI століття вирушити в Паннонію і Далмацію. Між впадінням Морави й Тиси ними було форсовано Дунай. У 587-593 роках вони освоїли басейн Драви, стали просочуватися в межи річчя Драви та Сави, а звідти перейшли в нинішню Боснію. Із Боснії в 614 році вони форсували прохід до Адриатичного узбережжя че-



Князь Самослав



Терени держави хорватів

рез Клісу та Салону й цим поклали початок завоюванню Далмації. Друга хвиля хорватів заповонила Балкани в 626–630 роках і завершилась остаточним завоюванням Далмації.

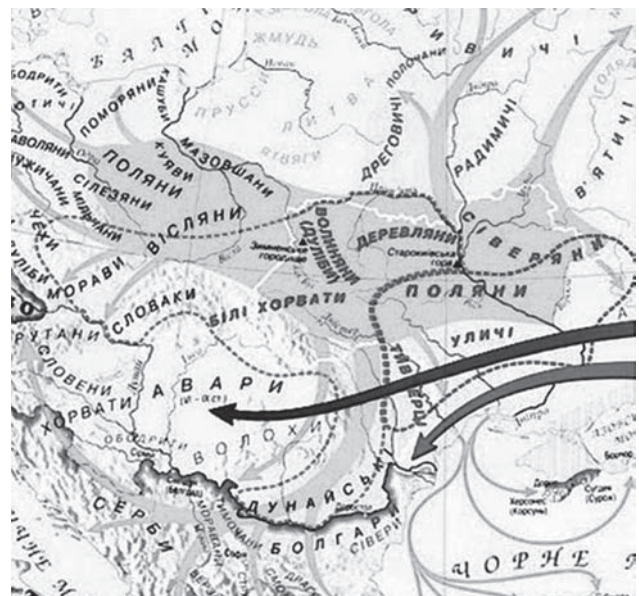
Щодо конкретних історичних постатей того часу, то маємо дані про звитягу давньоруського хорвацького князя Самослава [53-55] (в іноземних джерелах він також відомий під спрощеним ім'ям Само). Дехто з істориків зазначає, що очолюване ним Нітранське князівство мало навіть певну історичну традицію, пов'язану з ім'ям давньоруського князя Одоакра [55], який правив Римом 14 років (479-493 рр.). Однак нам не вдалось знайти належного підтвердження цієї версії. Зазначимо, що Нітранське князівство було не просто слов'янським, а насамперед давньоруським, зокрема білоруським. У районі місця знаходження першої ймовірної столиці держави Само — Вишгорода (Нітри) жодних інших етносів окрім карпатських хорватів, на той час просто не було. Відомо, що в 623 році хорватський князь Самослав об'єднує навколо себе усі найближчі слов'янські племена. В союзі з візантійським василевсом Іраклієм він розбиває аварів, а потім і очолюваних королем Дагобертом франків. У 627 році князя Самослава обирають королем племінних княжих слов'янських об'єднань, і він 35 років правив давньоруською державою Велика Хорватія, що простяглась від Кедану та Краківця в Чехії аж до самого Дністра включно зі Стільською [56]. У період Великої Хорватії основна резиденція князя Самослава знаходилась у Галичині, недалеко від сучасного Львова в Стільсько. Там і нині збереглись своєрідні печерні та кам'яні споруди, які нагадують про своє героїчне минуле.

Чільним етносом Карпатської Хорватії були карпатські (білі) хорвати. Та перемоги князя Самослава дали можливість усім слов'янським етносам у завершальний період великого переселення переміститись у глибину Європи. Так, після переможної битви князя Самослава під Унгостом слі-



Резиденція князя Самослава — Стільсько

дом за відступаючими франками на захід від річок Вагу та Морави подалися чехи (морав'яни), які захопили Швабію та Франконію, а в Баварії дійшли до річки Манн. Тим часом серби перемістились у Саксонію [28]. У 662 році князь Самослав помер, і його держава за тогочасної феодалної дійсності



Мапа розселення слов'янських племен у VII ст.

мала чотири суверени-князівства: Нітранське (захід сучасної Словаччини, північ Угорщини й невелика частина Польщі), Краківське, Горватське й Стільське (між річками Стир та Дністер із столицею в Стільсько). Незважаючи на феодальну роздробленість, карпатські хорвати успішно протистояли намаганням експансії з боку чеського князя Болеслава I [24].

Наприкінці IX сторіччя постає потуга й давньоруської держави Київської Русі. Цікаво, що Хорив (а за легендою саме таким є ім'я одного з братів-засновників Києва та й усієї цієї праукраїнської держави) шляхом мовознавчих закономірностей розшифровується як хорват [23]. Правда, щодо ролі чи причетності карпатських хорватів до утворення Київської Русі історія поки що мовчить. Зважимо, що Нестор Літописець чітко зазначає, що на суміжних до Київської Русі територіях здавна вже проживали хорвати. До слова, історики так і не дійшли до згоди щодо генези київських князів Рюриковичів. Усі зазначені вище версії їх походження дискутуються і по сьогодні [57]. Деякі дослідники й надалі виводять їх походження від варягів-норманів [39, 58, 59]. А прихильники антинорманської теорії вважають, що Рюрик — представник князівського роду полабсько-слов'янського союзу племен ободритів (боричів) і варягів, який очолювали ререги [26, 60, 61]. Також існує теорія про те, що літописний Рюрик взагалі вигадана фігура [62]. Щодо цього тільки зауважимо, що з позиції здорового глузду дуже проблематичним є те, щоб у ті часи малочисельна еліта, не знаючи мови чисельного автохтонного етносу, змогла ним управляти. Тож легендарного Рюрика частина істориків вважає князем ободритів, а наймення цього чільного князівського роду вони пов'язують зі слов'янами-ререгами та канонізованим у слов'янській міфології іменем птаха Рарога (дух вогню, який з'являється у вигляді хижого птаха — найчастіше сокола) [63-65]. Існує навіть гіпотеза, що від образу Рарога-сокола походить і «герб Рюрикови-



чів», тобто Тризуб [66]. Тож очевидно, що зовсім не випадково дружиною Ярослава Мудрого стала шведська принцеса Інггерда (св. Анна Новгородська), мати якої — королева Естрід — до заміжжя була ободритською княжною [61]. Не тільки пам'ятали київські князі свою родословну, але шанували й продовжували свою традицію. І тут пригадаємо, що слов'янські етноси змогли в завершальний період великого переселення [67]



Тризуб, висічений на скелі поблизу печери в Ілві, околицях Стільського городища. Джерело: <http://photo-lviv.in.ua/derzhava-davnih-halychanabo-tajemnychi-predky/>

переміститись у глибину Європи завдяки саме перемозі великого князя карпатських хорватів Самослава під Унгостом. Тоді протягом VII-VIII століть полабські та поморські слов'яни дійшли до лінії Нюрнберг-Гамбург, і ця експансія була зупинена лише Карлом Великим у 800 роках. Значимо, що саме «герб Рюриковичів» бачимо серед петрогліфів Стільського городища.

Зважаючи на викладене вище, стає зрозумілим, чому протягом сторіччя Київська Русь та давньоруські князівства карпатських хорватів виступають як союзні держави. Стосунки були довірливими: карпатські хорвати визнавали верховну владу київського князя, але при цьому не були зобов'язані платити йому данину [68, С. 412; 69, С. 65]. Заради справедливості відмітимо, що в історичній інтерпретації низки археологічних досліджень прийнято (на нашу думку, зовсім доволіно) пов'язувати руйнування фортець Подністров'я та Східного Прикарпаття, яке відбулося на зламі IX-X століть, із відомим із руського літопису фактом намагання київського князя Олега у 885 році узалежнити білих хорватів, уличів і тиверців [70, С. 14]. Так, робиться висновок, що в останній чверті IX сторіччя слов'янські племена Подністров'я та Прикарпаття були втягнуті у сферу впливу Київської держави саме насильним чином. Сумнівно, однак, щоб щойно заснована Київська Русь мала змогу силово домінувати над войовничими карпатськими хорватами. Та й М.С. Грушевський однозначно стверджує, що хорвати і тиверці тоді перебували в статусі союзників і зберігали самостійність [68, С. 419]. Найімовірнішим є те, що головним фактором руйнування прикордонних городищ карпатських хорватів були звичні тоді набіги кочівників. На користь цього свідчить швидка в подальшому відбудова прикордонних городищ та їх значне зміцнення [71, С. 66-67]. Звернімо увагу: Нестор Літописець повідомляє, що в 907 році карпатські хорвати беруть участь у поході князя Олега на Візантію [70, С. 16]. А в 939 році вже київський князь Ігор для відбиття агресії чеського кня-

зя Болеслава Жорстокого прислав хорватським князям рідного брата своєї матері з дружиною. Значною мірою саме завдяки цьому тоді карпатські хорвати й відстояли свої землі на заході. Карпатські хорвати на знак вдячності за це в 944 році разом із київським князем Ігорем знову ходили на Константинополь. Тож цілком очевидно, що наявність надійного союзника на східних окраїнах дозволила князівствам карпатських хорватів зміцнитись. Ну а для Київської Русі спокій на західних кордонах був особливо принципово важливим.

Раптова загибель на землі деревлян у 945 році київського князя Ігоря докорінно змінює ситуацію. Його син Святослав був ще малою дитиною, тому не був здатним не тільки допомагати карпатським хорватам відстояти Богемську Хорватію від зазіхань чеського князя Болеслава Жорстокого, а навіть і захистити рідну Київщину. Тож князь Славник, шукаючи спільників, заключає союз із німцями та одружується з дулібською княгинею Стережиславою [24]. Під тиском обставин, з метою протистояння експансії агресивних сусідів, князь Славник розпочинає процес об'єднання та відновлення Великої Хорватії. За цього Дулібія охоче та без жодного спротиву приєдналася до його князівства — саме Дулібія мала тоді спільні кордони з Богемією. Загалом розрахунок Славника виявився вдалим: німці почали постійно загрожувати взяттям Праги й Болеславу Жорстокому тоді вже стало не до Хорватії, і він, нарешті, залишив її у спокої. У 955 році князь Славник разом із німцями розбиває угорців, і до його князівства приєдналися Угорська (Нетранське князівство) та Краківська Русь (Краківське князівство). Найімовірніше, це сталося на цілком добровільній основі, особливо в тому, що стосується Краківської Хорватії. Пам'ятаємо, хорватів у Чехію свого часу привів князь Крак, і місцевий хорватський князь Добромир явно був хоча й далеким, але родичем Славника. Таким чином, у середині X сторіччя князю Славнику вдалось відновити централізовану державу Велика Хорватія. З усього видно, що це була мудра, хоробра та розважлива людина, талановитий політик.

Після смерті князя Славника його місце посідає старший син Собеслав і гідно продовжує державобудівничу традицію батька й навіть намагається друкувати власні монети [26]. У Києві в цей час вже почав князувати Володимир Святославович, а в Богемії — князь Болеслав II. Затаїв чеський князь злобу на своїх сусідів-хорватів. Добре знав Болеслав II про причину смерті свого рідного дядька князя Вацлава. А передісторія була тут дуже сумною. 28 вересня 935 року князь Вацлав був підступно вбитий. Його батько, Болеслав I Жорстокий, очолив змову проти свого старшого брата князя Богемії Вацлава і таким чином усунув його від влади. Після загибелі свого старшого си-

ночка Вацлава бабуса князя Болеслава II Драгомира втекла до хорватів. Болеслав I енергійно намагався дістати втікачку, але не зміг цього зробити. Справа в тому, що Драгомира була з князівського роду полабських братів-слов'ян і хорватські князі не могли дозволити її скривдити. І от наляканий міццю двох давньоруських держав чеський князь Болеслав II почав хитромудро підбурювати київського князя Володимира. Тим часом великий київський князь Володимир Святославич мав визначену провидінням складну долю. Його особистість також формувалась за дуже непростих обставин. Володимир був наймолодшим (і позашлюбним) сином київського князя Святослава Ігоровича (від ключниці Малки). Оскільки його мати вважалася рабинею, то Володимира відлучили від матері в дуже ранньому віці. Позбавлений любові матері Володимир не зміг знайти духовної близькості і з батьком. Вихованням хлопчика займались бабуса княгиня Ольга і брат його матері воєвода Добриня. Але батьківське серце князя Святослава не дозволило викреслити з престолонаступників плід свого останнього палкого кохання, і він дає наймолодшому сину князівське ім'я Володимир і цим однозначно визначає його князівські права нарівні зі старшими братами. Володимир Святославович став Новгородським князем ще за життя батька. Після смерті Святослава він залишився в Новгороді, його старший брат Ярополк став правити в Києві, а Олег — у землях деревлян. Із часом між братами розгорілася міжусобна феодальна війна, в якій переміг Володимир. І тут тривала віддаленість князя Володимира від столярного міста почала неабияк даватись взнаки й впливати на глибину його розуміння державних справ Київської Русі. А чеський князь зумисно перекручував історичну дійсність про стосунки в першій половині X сторіччя Карпатської Хорватії-Русі та Київської Русі і постійно схиляв Володимира спільними зусиллями завоювати її й розділити між собою. Він видав за нього красунь-чехинь Адельту і Малфрідду (у той час Володимир ще був поганином). До певного часу великий київський князь Володимир не надавав особливого значення цим намовлянням і його цілком влаштовував стан стосунків із феодально роздрібленою Великою Хорватією.

Тим часом германці продовжували свій перший в історії (ще суто інтуїтивний) «drang nach Osten» (натиск на схід). Після того як вони потіснили полабських слов'ян, почалось витіснення поляків вже не тільки з території сучасної Німеччини, але навіть із західних регіонів сучасної Польщі. Витіснені далі на схід поляки, у свою чергу, почали тиснути на сусідів і перейшли річку Пільцию (у ті часи далі за річку Пільцию польські кордони ще не заходили). Київський князь цим був обурений і стурбований — кордони християнського світу наблизилися аж до Стіри. Тож у 981 та 992 рр.

київський князь Володимир здійснює успішні походи на захід, під час яких завойовує в тому числі і східну частину Великої Хорватії [31, 70].

Чеський князь Болеслав II одразу ж скористався ситуацією [24]. 27 вересня 995 року він зняла нападає на столий град князя Собеслава Любеч. План був дуже підступним. Князь Собеслав саме проводив переговори за межами князівства. Підступність полягала в тому, що напад було підло здійснено саме в неділю, у час, коли в церкві Пресвятої Богородиці відбувалася Служба Божа. Вся знать і воїни були саме там. Загинула практично уся величезна князівська родина Славника. З тими, хто вцілів, князь Собеслав пізніше був вимушений негайно виїхати до Польщі, до свого близького родича Болеслава Хороброго (двоюродного брата — мати останнього була рідною сестрою його батька князя Славника).

На межі X-XI сторіч Карпатська Хорватія-Русь остаточно пішла в небуття, а ліквідація її державної потуги суттєво змінила баланс сил у тогочасній європейській реальності. Відтак знищення першої давньоруської держави в європейській традиції мало свої геополітичні наслідки — її знищення потрібно розглядати не тільки в контексті реалій Київської Русі чи слов'янського етносу загалом, а й європейського поступу в цілому. Втративши здобутий карпатськими хорватами важливий досвід державотворення (Велике князівство Само, Карпатська Хорватія, Королівство Хорватія), різнобарвному слов'янському етносу вже не вдасться в період національних європейських імперій розбудувати свою повноцінну державу, яка б відповідала за потугою та відданістю загальній панслов'янській традиції Великої Хорватії часів феодалізму. В європейському багатоголосі давньоруська традиція вже не матиме повноцінного звучання. І звичайно ж, важко не погодитись з Олексієм Панасюком [26], що розгром білих (карпатських) хорватів через декілька століть обернувся для Київської Русі стратегічною поразкою. На жаль, замість того, щоб підтримувати дружній тандем двох потужних давньоруських держав і постійно дбати про взаємодопомогу в боротьбі з ворогами, київський князь Володимир, посприявши знищенню давньоруської держави, необачно наблизив до своєї держави із заходу кордони багатонаціональної войовничої Європи.

Давньоруський літописець із тріумфом стверджує, що після походу 992 року князя Володимира було встановлено спільний русько-польсько-угорсько-чеський кордон [70, С. 106] — звичайно ж, кон'юнктурно замовчуючи той факт, що в жертву було принесено давньоруську державу Карпатська Хорватія. Той тріумф тривав тільки до 999 року. Спокою на західних кордонах у нашій давній історії більше не буде. Ні великий київський князь Володимир, ні його знаменитий син та наступник,

розбудовувач-державник і просвітитель Ярослав Мудрий не спромоглися утримати завойовані землі давньоруської Карпатської Хорватії в лоні Київської держави. Після розколу Вселенської християнської церкви в 1054 році ситуація тільки суттєво погіршиться. Набутий карпатськими хорватами важливий досвід державотворення для нас був втрачений. Генетично споріднених з європейськими народами карпатських хорватів було позбавлено можливості скласти державну політичну серцевину в державотворенні України. І за такої ситуації, на превеликий жаль, було втрачено можливість ефективного використання їхнього європейського статусу та династичної спорідненості знаті карпатських хорватів із династичними родами Європи. Ми ще й сьогодні бачимо конкретне відображення викладених вище буремних подій у генофонді наших співвітчизників із західних теренів. Наприклад, як свідчать наведені Борисом Явір Іскрою дані [80], поширення гілок R1a Y-хромосомної гаплогрупи наявне в 55% населення Галичини, у ній спостерігається повне домінування власне європейських гілок гаплогрупи R1a та досить низькі відсотки євразійських: західнослов'янську гілку маємо у 27%, до 15% є носіями центрально-європейської гілки, у 19% та 15% наявні балто-карпатська й суто карпатська гілки і тільки у 13% — західно-євразійська.

Після знищення давньоруської держави карпатських хорватів і продовження германцями в X-XI століттях «drang nach osten» на землі західних слов'ян карпатські хорвати потрапляють під владу німецьких, чеських, польських та угорських феодалів. За відсутності суверенітету багато їх знатних родів, поєднаних династичними шлюбами із знаттю сусідніх етносів, асимілюються. Остаточо українські князівські роди згасли (здебільшого полонізувалися чи зросійщились) у XVI-XIX століттях. Але більшість шляхти продовжувала служити своїй традиції якщо не мечем, то пером [72]. Тож на сьогодні нам відомо близько 600 родин герба Драг-Сас, які користувалися і користуються більше ніж 120 його відмінами [73]. Що тільки значать для продовження нашої традиції хоча б такі її представники, як академік Дмитро Яворницький [74], митрополит Андрей Шептицький [75], архієпископ В.Ф. Войно-Ясенецький [76], гетьман Петро Конашевич Сагайдачний [77] і генерал-губернатор М.І. Драгомиров (Драгомирецький) [77, 78, 79].

А тоді зневажені карпатські хорвати за складних історичних умов у процесі етногенезу поступово трансформувалися на своїх історичних етнічних землях у русинів-українців, і сьогодні їх нащадки представлені лемками, бойками, гуцулами, волиняками й закарпатцями [54]. Та багато хто з них був вимушений переселитися в північні польські й литовські землі [26]. Жили вони в на-

півземлянка великими сім'ями, які називалися задругами. Приймаючи християнство, вони продовжували дотримуватися старих традицій: відмічали день Купайла, Зелені свята тощо. Між собою шанобливо спілкувалися через звертання «друзе» або «сябро». Їхня добре розвинута мова стала мовою не тільки літературною, а й діловою та офіційною в Русі та Литві. Їх внесок у багатьох державно-політичних формуваннях є важливим. А хвиля карпатських хорватів, що в часи князя Самослава за протидії аварській експансії заповонила Балкани (VI-VII ст.), втративши зв'язок із прабатьківщиною, заснувала там власну державу. Маючи чималий досвід, вони пройшли непростий шлях власного державотворення від князівства Приморська Хорватія та Королівства Далмації до сучасної Республіки Хорватія (країна, яка сьогодні є членом Європейського союзу).

Історичний досвід давньоруського хорватського етносу відіграв важливе значення в становленні традиції й українського державотворення. На думку експерта Євгена Пашенка, «Полицький статут» і кодекс «Руська правда» (найважливіші середньовічні правові документи хорватів та українців відповідно) напроцуд подібні [23]. **Визначне значення мала Карпатська Хорватія й для поширення християнства в Київській Русі.** Від неї значною мірою прийшли на Дніпро перші паростки християнської віри (церковна літургія церковнослов'янською мовою, пісенність, музика, літописання). Відомо ж, що 988 року Володимир Великий запросив до Києва з Тихан (а там у Карпатській Хорватії був один із перших давньоруських печерних монастирів) «учителів словенської грамоти» — Єфрема, Мойсея та Георгія Угринів [81]. Єфрем і Мойсей не тільки привезли до Києва Руський літопис і перші літургійні книги, а й стали першими печерськими подвижниками. Потрібно окремо зазначити, що з першими паростками християнської віри карпатські хорвати заклали та спадкоємно передали в Київську Русь **дорогоцінну традицію релігійної терпимості й засади триєдності лікувального процесу.** Тут нагадаємо те, що великий розкол християнства відбувся в 1054 році, а до того часу західна й східна частини перебували в канонічній єдності. При цьому потрібно розуміти, що хрещення Русі не було одномоментним явищем, а тривало довгий історичний період. Відомо ж, що іще в III-IV сторіччі на землях сучасної України вже існували Скіфська, Таврійська та Готська єпархії, що перебували в складі Константинопольського патріархату іще єдиної Вселенської християнської церкви [82].

Наведемо знаковий приклад реальності традиції релігійної терпимості в праукраїнців. Звичайно, що залучення карпатських хорватів і Київської Русі до християнства відбувалось за жвавої конкуренції між Римом та Константинополем. Та їх конку-

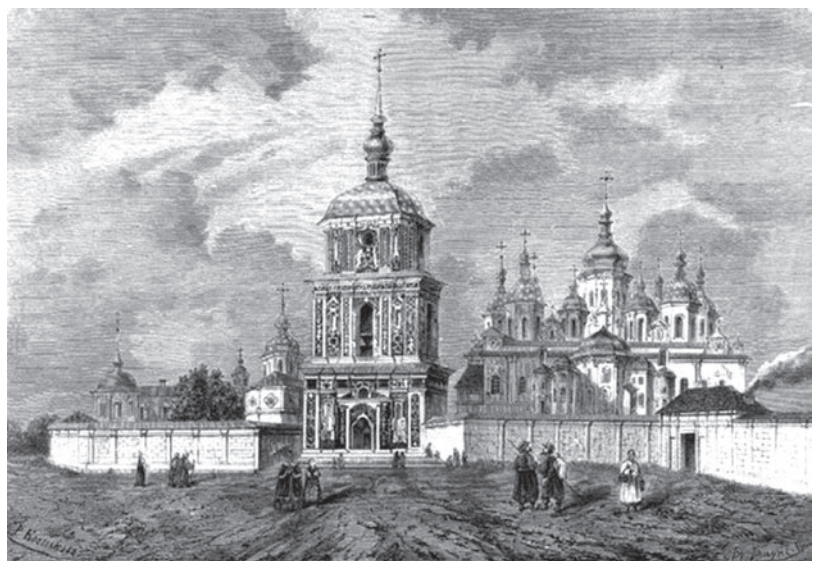
ренція не мала ознак антагонізму. До прикладу, у 961 році імператор щойно утвореної Священної Римської імперії германських націй Оттон I на прохання княгині Ольги направив із метою пропаганди християнства до Києва посольство, яке духовно безпосередньо підпорядковувалось Риму [83]. Княгиня ж запросила цю місію з причини, що, отримавши хрещення в Константинополі іще в 955 році, їй так і не вдалось отримати жодних політичних переваг від Візантії. Очолив посольство Адальберт Магдебургський — духовний наставник наймолодшого сина чільного тоді князя карпатських хорватів Славника [24]. Маленький Славко був при народженні хрещений у Любечі в руській церкві. Зрештою князь Славник і всі його діти — дочка Стережислава, старші синовки Собеслав, Порей, Доброслав і Радим також були хрещені у візантійській традиції. Та сталось нещастя — малою дитиною Вячеслав важко захворів — і єпископ римської традиції Адальберт, який був тоді проїздом у Любечі, запропонував Славнику вилікувати улюбленого синовка та стати його духівником. Князь Славник згодився, а Адальберт не тільки вилікував хлопця, але й висвятив його на єпископа Празького і дав йому як духовному сину своє власне ім'я Адальберт. Оскільки римське посольство категорично наполягало на хрещенні Русі в Києві, старшого Адальберта не було сприйнято. Діяльність Ольги щодо впровадження християнства як державної релігії тоді зовсім не знаходила підтримки й розуміння в її найближчому оточенні. Навіть син Святослав, незважаючи на вмовляння матері, відмовився від прийняття християнства. Заради справедливості треба сказати, що намагання зберегти власну самобутність між Заходом і Сходом часто призводило до того, що в праукраїнському суспільстві періодично відбувалися спроби реставрувати язичництво. А щодо Адальберта-В'ячеслава (наймолодшого сина князя Славника), то в римській традиції він сьогодні відомий як святий Войцех. Він був канонізований за смерть, прийняту в 997 році за християнську віру в місцевості поблизу Кенігсберга від рук прусів.

Також, говорячи про традицію християнської єдності, зазначимо те, що є й альтернативна версія дати прийняття нашим праукраїнським етносом християнства як державної релігії. Саме за це і йшла жорстока конкуренція між Римом і Візантією іще до великого розколу. Відомо ж, що давньоруський хорватський князь із Нітри Прибіна у 869 році зробив християнство державною релігією і заснував у заселеному русинами-українцями Блатненському князівстві Паннонське єпископство [84, 85]. Але оскільки він прийняв хрещення з рук Риму, то для московських, а за ними й вітчизняних істориків його ім'я стало табу. Наведений фактаж однозначно визначає спадкоємність **нашої традиції християнської єдно-**

ті й терпимості від Карпатської Хорватії-Русі. Отже, щиро сподіваємося, що в умовах повернення до нас справжньої історії України всі питання, що стосуються Карпатської (Великої, Білої) Хорватії (Горватії), будуть добросовісно вивчені без кон'юнктурних штампів. Віримо, що шляхом ретельного порівняння стародавніх документів (що є в архівах різних країн і теологічних центрах) та археологічних даних історичну справедливість буде відновлено. Зрештою, у нашій історичній пам'яті спадкоємність про звитягу Карпатської Хорватії-Русі українці вдячно бережуть. І великий гетьман Богдан Хмельницький у своїх універсалах до українського народу 1648 року закликав «йти слідами свого славного предка Одоакра, який 14 літ володів Римом...» Ведучи переговори зі шведами, він посилався не менше і не більше, як на територію Великої Хорватії [25]. І сьогодні ми своєю історичною пам'яттю засвідчуємо пошану та вдячність до великих звершень наших далеких предків.

В II тисячолітті становлення дослідного пізнання праукраїнців відбувається в реаліях Київської Русі. Карпатська Хорватія-Русь спадкоємно передала їй засади **світоглядних традицій ладування та розуміння гармонічного співіснування різних просторів, перші паростки християнської віри та єдності, релігійної терпимості, засади триєдності лікувального процесу та вербального впливу**. Подальше дослідне пізнання праукраїнців вже еволюціонуватиме в середовищі, що формувалось під впливом християнства. Хрещення в 988 році Київської Русі знаменує собою введення державної релігії та започатковує на сьогоденних теренах України процес плідної інтеграції емпіричних пізнань язичницької доби й надбань світу [86, 87]. Оскільки візантійська культура розвивалася на перехресті декількох цивілізацій (пізньоантичної, східної та новонародженої середньовічної), то до її творення залучилися поліетнічні народи, і вона

увібрала всі передові пізнання Стародавнього світу. Вона не тільки стала берегинею античної спадщини, а й творчо впорядкувала її християнським духом. Згадаймо коротку й таку влучну характеристику християнства Олеса Гончара: «З усіх відомих учень найгуманнішим таки, очевидно, є християнство». У монастирській медицині Візантії були бережно акумульовані всі відомі на той час медичні пізнання та закладено традицію лікувального монастиря як особливої організаційної структури. У монастирських закладах почали широко застосовуватись засоби, рекомендовані карфагенським теологом Тертуліаном (III ст.) і християнським філософом блаженним Августином (V ст.): молитви, «накладення рук», свята вода тощо. Починаючи з XI сторіччя в надрах охрещеної Київської Русі, базуючись на інтеграції відомих тоді медичних пізнань, починається становлення **традиції монастирської медицини**. Її принциповою відмінністю від давньої язичницько-народної медицини є здійснення лікарської допомоги та соціальної опіки над хворими і знедоленими на засадах християнського благочестя й милосердя. Після хрещення Русі становленню монастирської медицини активно сприяє влада. Великий князь Володимир Святитель спеціальним указом у 996 році надає монастирям право лікувати не тільки послушників і ченців, а й мирян незалежно від їх віросповідання. Князівський «Устав про церковні суди» трактує знахарство та лікування за допомогою зілля як злочини проти церкви і християнства [87, 88]. Важливим тут є те, що при хрещенні Київської Русі християнство іще було в єдності. До церковного собору 1054 року, на якому було прийнято заборону східним церквам зноситися із Римом, було іще 66 років, і, так би мовити, адміністративна теологічна належність іще не створювала перепон для інформаційних потоків.



Князь Ярослав Мудрий та його місто

За таких обставин у Русі-Україні і був заснований один із перших європейських осередків просвітництва. Він був створений у Києві під патронатом великого князя Ярослава Мудрого ще в 1037 році [89, 90]. У ньому здійснювалось видавництво (перекладання та написання) книг у прекрасному кам'яному храмі Святої Софії, що славився унікальними мозаїками й фресками. Учені зазначають, що князівська книгозбиральня загалом налічувала до 1000 унікальних видань! Проте саме тут було написано відоме «Слово Іларіона», «Слово про Закон і Благодать» київського митрополита Іларіона та здійснено переклад із болгарської трактату «Ізборника Святослава» (1073, 1076 рр.) [91, 92]. Книга містила в собі окремі частини біблійних сказань, праці богослова Василя Великого й твори відомих візантійських теологів. Окрім міркувань про віру та християнську мораль, книга містила статті самого укладача, ченця Іоанна, які стосувались найпоширеніших хвороб, їх лікування й профілактики. В «Ізборнику Святослава» подаються тогочасні уявлення про етіологію різних захворювань, медико-профілактичні та гігієнічні поради з прогресивних позицій. Зокрема, щодо оздоровчого харчування подається думка про те, що «сили оздоровчі в овочі великі», а «питво безмірне — сказ є». У гігієнічних рекомендаціях йшлося про користь щоденних обмивань, про важливість утримування в чистоті одягу й житла. Згідно з «Ізборником», наші пращу-

ри мали непогані знання із застосування хірургічних методів лікування. Усі інструменти перед застосуванням обов'язково прокалювалися на вогні. Особа, яка оперувалась, присиплялась настоями маку. У польових умовах виймали наконечники стріл за допомогою магнітного залізняку, а рани припікали розжареним залізом або використовували трав'яні мазі, вино, золу. На жаль, у часи нашої бездержавності бібліотеку Ярослава Мудрого втрачено.

Вагомий внесок щодо систематизації емпіричних пізнань (здебільшого медичних) та становлення монастирської медицини Київської Русі зроблено в Києво-Печерській лаврі. Монастир цей був заснований у 1051 році. В унікаль-



Сучасний вигляд Києво-Печерської лаври



Сторінки «Ізборника Святослава»



Прп. Антоній Печерський. Гравюра. Києво-Печерський патерик. К., 1661



Ізяслав II Мстиславич, великий князь Київський

ній пам'ятці православної агіографічної літератури «Киево-Печерському патерику» [93,94] та «Повісті минулих літ» [95] віднаходимо такі дані. Засновник монастиря преподобний Антоній (у миру Антипа), уродженець Любеча, що поблизу Чернігова, був ченцем-ліццем. До прибуття в Київ він отримав чудову медичну освіту в античних традиціях і довго працював у лікарнях грецьких колоній. Його поверненню на Батьківщину передували двадцятирічний послух і набуття освіти в монастирях на горі Афон (Греція). Антоній — цей «пречудний лікар», як іменує його монастирський літопис, особисто доглядав хворих, яких лікував, давав їм «вкушати» цілюще «зілля». Вилікувавшись в Антонія, великий князь київський Ізяслав Мстиславич подарував для створення обителі гору біля київських печер над Дніпром. Передача пізнань монастирської медицини Візантії здійснювалась не тільки через трактати античного світу (наприклад, «Аскліпово та Галіна», «Галінове на Іппократе», робіт Демокрита, Аристотеля, Епікура, Плутарха, Діодора Сіцилійського та інших), але й через безпосереднє засвоєння практичних лікувальних навичок ченців-ліцців із монастирів Візантії. Із «Життя Феодосія Печерського», написаного Нестором, дізнаємось таке. Учень Антонія, а згодом ігумен Києво-Печерської лаври, преподобний Феодосій був засновником першої монастирської лікарні, де хворим надавалась стаціонарна допомога. Визначення часу виникнення й характеру діяльності перших монастирських лікарень на українських теренах є складною науковою проблемою, але в історичній науці з XIX сторіччя склалась міцна традиція пов'язувати відкриття першої лікарні власне з ім'ям Феодосія Печерського (уродженця м. Васильків, що під Києвом) [96-100].



Зроблений гравером Києво-Печерської лаври Іллею іконографічний портрет Агапіта, надрукований у «Патерику Печерському» 1661 року



Опис у «Печерському Патерику» життя Алімпія-іконописця



Бронзовий монумент святому преподобному Печерському чудодійнику, князю Святославу-Панкратію Давидовичу Чернігівському (Миколі Святоші) скульптора Є.І. Дерев'янка

Києво-Печерська лавра стала справжнім колектором у передачі знань античного світу та монастирської медицини. За часів Київської Русі лікувальна справа в Києво-Печерській обителі спочатку розвивалася келійно — окремо практикуючими ченцями, як-то преподобними Агапітом, Даміаном, Алімпієм, Григорієм-чудотворцем та ін.

Дотепер дійшли легенди про надзвичайний лікувальний хист монастирського лічця по імені Агапіт. Він завоював особливу прихильність киян завдяки «безмездной», тобто безкоштовній, лікарській допомозі городянам. У патерику повідомляється й про іконописця Алімпія, котрий допомагав хворим із шкірними захворюваннями, пресвітера Даміана, який «спеціалізувався» на лікуванні дітей, Григорія-чудотворця, що мав особливу силу «на бісів» і допомагав психічно хворим. До нашого часу в Ближніх печерах Києво-Печерської лаври збереглася перша «Келія біснுவатих», яку можна вважати першою вітчизняною «психотерапевтичною клінікою». Власне, у Печерському монастирі князь Микола Святоша у XII столітті заснував перший шпиталь для хворих монахів і заклад для ченців-інвалідів [93, 101, 102]. Приймавши після одужання чернечий постриг, він переносить монастирську лікарню на інший бік обителі і розширює її настільки, що утворюється цілий лікувальний монастир. На честь небесного покровителя засновника лікарні Миколи Святоші він отримав назву Микільського. Архітектуру його храмових споруд було адаптовано таким чином: ліворуч — лікарняна палата, пра-



Загальний вигляд Микільського шпитального (Троїцький Больницький) монастиря

воруч — церква. При цьому внутрішнє приміщення храму кардинально відрізнялося від звичайної християнської обрядової зали. У ньому були розташовані лави, на яких німечні ченці сиділи під час богослужіння. Нині на цьому місці в Лаврі розташована Микільська церква.

Ретельний аналіз наукових праць другої половини ХХ ст., в яких «Києво-Печерський патерик» використовується як важливе історичне джерело з історії медицини Київської Русі [94, 96-100], дає нам змогу зробити висновок про таке. По-перше, достовірність цього унікального літопису ні в кого не викликає сумніву. Щодо цього М.С. Грушевський підкреслює: «... ні один інший твір не зостався в такій постійній пам'яті, уживанні і лектурі не тільки чернечій, а й світській... Завдяки тому, що Печерський монастир був найбільш тривкою й сильною інституцією, яка вижила всі тяжкі пертурбації переходової доби, сей пам'ятник його святості і провіденціальної ролі на Україні-Русі вижив також із ним разом, підтримуваний печерськими книжниками в можливій популярності й доступності. Його копіювали, підновляли, доповнювали новими статтями і, очевидно, пильно популяризували... «Печерський патерик» — єдина, власне, книга в неперерванім уживанні, передана старою Руссю українським як не масам, то все-таки доволі широким колам... Стала вона... фундаментальним каменем, який непохитно перестояв увесь хаос українського життя...» [103]. По-друге, усі його дослідники стверджують, що на загал у ньому відтворено беззаперечний факт становлення на наших теренах нового етапу розвитку духовної культури, добродійності та каритативної діяльності.

Закінчення в наступному номері

Список використаної літератури

1. Указ Президента України №-136/2017 від 18.05.2017 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.president.gov.ua/documents/1362017-21878>
2. Про Національну академію наук України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.nas.gov.ua/UA/About/Pages/default.aspx>
3. Полонська-Василецька Н. Українська Академія Наук (Нарис історії). Частина I (1918-1930). — Мюнхен: Інститут для вивчення історії та культури СРСР. Досліди і матеріали (серія 1, ч. 21), 1955. — С. 15.
4. НАМН України — 25 років! Академія вшановує кращих із кращих [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.amnu.gov.ua/articles/1/313/pamn-ukra-ni-25-rok-v-akadem-ya-vshanova-kraschih-z-kraschih/>
5. Черкаська Ганна. Дитинство лауреата премії Нобеля [Електронний ресурс] / Ганна Черкаська. Режим доступу: http://uahistory.com/topics/famous_people/1865
6. Уряд створив Національний фонд досліджень, який даватиме гранти на науку з 2019 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/ua/news/uryad-stvoriv-nacionalnij-fond-doslidzen-yakij-davatime-granti-na-nauku-z-2019-roku>
7. Публікації про Кам'яну Мозилу. Посилання на джерела інформації у вітчизняних та зарубіжних друкованих виданнях про унікальну пам'ятку «Кам'яна Мозила» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://ua.stonegrave.org/publics?lang=>
8. Корчинський Орест. Ранньосередньовічне місто на Верхньому Дністрі [Текст] / Орест Корчинський. — Матеріали і дослідження з археології Прикарпаття і Волині. — 2008. — Вип. 12. — С. 267-282.
9. Городище в селі Стільське на Львівщині (Короткий підсумок досліджень) [Текст] / Записки НТШ. — 2007. — Т. CCLIII. — С. 490-510.
10. Grodzisko stilskie // Rocznik Przemyski // Archeologia. — 2002. — Т. XXXVIII. — З. 2. — С. 69-89.
11. Stulsko // Słownik geograficzny Królestwa Polskiego i innych krajów słowiańskich. — Warszawa: Filip Sulimierski i Władysław Walewski, 1890. — Т. XI: Sochaczew — Szlubowska Wola. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://dir.icm.edu.pl/pl/Slownik_geograficzny/Tom_XI/508
12. Филиппчук Г.В. Культурні об'єкти урочища «Оленин Парк» (Пліснеський археологічний комплекс): спроба міждисциплінарної інтерпретації [Текст] / Г.В. Филиппчук. — Народознавчі Зошити. Серія історична. — 2014. — № 1 (121). — С. 136-142.
13. Дэвис Н. История Европы [Текст] / Н. Дэвис. — М.: АСТ: Транзиткнига, 2005. — 943 с.
14. Сумцов Н.Ф. Колдуны, ведьмы и упыри / Н.Ф. Сумцов. — Харьков, 1891.
15. Антонович В.Б. Колдовство: Документы. Процессы. Исследования / В.Б. Антонович. — Санкт-Петербург, 1877.
16. Нечуй-Левецький І. Світогляд українського народу: Ескіз української міфології [Текст] / І. Нечуй-Левецький. — Львів, 1876. — 46 с.
17. Ефименко П. Сборник малороссийских заклинаний: монография [Текст] / П. Ефименко. — М.: Императорское Общество Истории и Древностей Российских при Московском Университете, Университетская Типография (Катков и К) на Страстном бульваре, 1874. — 70 с.
18. Мусіхіна Л. Звірслов: Міфологема тваринного світу українців [Текст] / Л. Мусіхіна. — Тернопіль: Навчальна книга — Богдан, 2013. — 192 с.
19. Корчинський Орест. Літописні Хорвати та проблема формування державності на Прикарпатті [Текст] / Орест Корчинський // Пам'ять Століть. — 1997. — № 3 (6). — С. 92-95.
20. Войтович Леонтій. «Білі» хорвати чи «карпатські» хорвати? Продовження дискусії [Текст] / Леонтій Войтович. — Дрогобицький краєзнавчий збірник. Збірник наукових праць. — 2004. — Вип. VIII. — С. 38-45.
21. Енциклопедія українознавства / За ред. В. Кубійович. — Париж, Нью-Йорк: вид. «Молоде життя» — «НТШ», 2000. — Т. 10. — С. 3625-3626.
22. Білі хорвати [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Білі_хорвати
23. Біла Хорватія [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Біла_Хорватія
24. Нестор Станіслав. Велич і загибель Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: <http://viche-boruslava.org.ua/index.php/tyunuvshyna-ukrainy/65-velych-i-zahybel-velykoyi-khorvatyi>
25. Комарницький Б.А. Про слов'ян, білих хорватів та волохів [Електронний ресурс] / Б.А. Комарницький. Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-641#ixzz5MTrQzmyU>
26. Панасюк О. Давня Волинь та Велика (Біла) Хорватія. Історичний контекст-дослідження (за О. Цинкаловським та С. Семенюком) [Текст] / Олексій Панасюк. — Луцьк: ПраТ «Волинська обласна друкарня», 2017. — 192 с.
27. Долод Любов. Білі Хорвати — передісторія Галицької держави ZAXID.NET, 1 червня 2011 [Електронний ресурс] / Любов Долод. Режим доступу: https://zaxid.net/bili_horvati_peredistoriya_galitskoyi_derzhavi_n1130504
28. Козак Микола. Держава давніх Галичан, або Таємничі предки [Електронний ресурс] / Микола Козак. Режим доступу: <http://photo-lviv.in.ua/derzhava-davniyh-galychan-abo-tajemnychi-predky/>
29. Іскра Борис Явір. Закінчення тексту «Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини» [Електронний ресурс] / Борис Явір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20666>
30. Іскра Борис Явір. Друга частина тексту «Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини» [Електронний ресурс] / Борис Явір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20665>
31. Омельчук Б.А. Військово-політичні аспекти передісторії Галицького князівства [Текст] / Б.А. Омельчук // Вісник національного університету «Львівська політехніка»: № 784 Держава та армія / МОН України, Нац. ун-т «Львівська політехніка». — Л.: Львівська політехніка, 2014. — С. 35-39.
32. Багрянородний Константин. Об управлении империей (De administrando imperio) [Текст] / Пер. под ред. Г.Г. Литаврина, А.П. Новосельцева. — М.: Наука, 1991. — 496 с.
33. Літопис Руський. — К.: Дніпро, 1989. — 591 с.
34. Корчинський Орест. Про печери та печерні комплекси в місті Миколаєві на Львівщині та в його околицях [Текст] / Орест Корчинський. — Матеріали і дослідження з археології Прикарпаття і Волині. — 2011. — Вип. 15. — С. 232-256.
35. Дудко Наталя. Печерний «Стоунхендж» поблизу Львова [Електронний ресурс] / Наталя Дудко. Режим доступу: <http://ratusha.lviv.ua/index.php?dn=news&to=art&id=1143>
36. Стільське городище — нові дослідження, знахідки і втрати: зустріч із Орестом Корчинським ZAXID.NET, Кав'ярня-галерея «Штука», 20 травня 2014 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://zaxid.net/stilske_gorodishhe_novi_doslidzhennya_znahidki_i_vtrati_zustrich_iz_orestom_korchinskim_n1308997
37. Білінський В.Б. Країна Моксель або Московія: Роман-дослідження (книга II), 3-тє видання [Текст] / В.Б. Білінський. — К.: Видавництво ім. Олени Теліги, 2011. — 315 с.
38. Герард-Фрідріх Міллер [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Герард-Фрідріх_Міллер
39. Норманська теорія [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Норманська_теорія
40. Храповицкий А.В. Памятные записки А.В. Храповицкого статус-секретаря Императрицы Екатерины Второй [Текст] (Репринтное воспроизведение изд. 1862 г.) / А.В. Храповицкий. — М.: Во Союзтеатр СТД СССР, 1990.
41. Давньоруські літописи — це фальшивки 15-16 століть! [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://surmasite.wordpress.com/2017/04/02/davnyoruski-litopisi-ce-falshivki/>
42. Путешествие в Восточные страны Вильгельма де Рубрук в лето Благости 1253 (Послание Вильгельма де Рубрук Людовику IX, королю французскому) [Електронний ресурс] / Вильгельма де Рубрук. Режим доступу: <http://www.hist.msu.ru/ER/Etext/rubruk.htm>
43. Карпини Джіаванні дель Плано. История Монгалов. Рубрук де Гильем. Путешествие в Восточные страны. [Текст] / Джіаванні дель Плано Карпини, Гильем де Рубрук. — М.: Географиздат, 1957.
44. Тизенгаузен В.Г. Сборник материалов, относящихся к Золотой Орде (Извлечение из сочинений арабских) [Текст] / В.Г. Тизенгаузен. — Санкт-Петербург. — 1884. — Т. 1.
45. Тизенгаузен В.Г. Сборник материалов, относящихся к Золотой Орде (Извлечение из персидских сочинений) [Текст] / В.Г. Тизенгаузен. — Москва — Ленинград. — 1941. — Т. 2.
46. Рашид-ад-дин. Сборник летописей. Том 1-4 [Текст] / Рашид-ад-дин. АН СССР. — Москва — Ленинград, 1946-1960.

47. Войтович Л. Прикарпаття в другій половині тисячоліття н. е.: найдавніші князівства / [Текст] / Л. Войтович // Вісник Львівського університету. Серія історична. — Львів, 2010. — Вип. 45. — С. 13-54.
48. Іскра Борис Явір. Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини [Електронний ресурс] / Борис Явір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20666>
49. Седов В.В. Этногенез ранних славян / [Текст] / В.В. Седов // Вестник Российской Академии наук. — 2003. — Т. 73, № 7. — С. 594-605.
50. Русанова И.П. Истоки славянского язычества. Культурные сооружения Центральной и Восточной Европы в I тыс. до н. э. — I тыс. н. э. [Текст] / И.П. Русанова. — Черновцы: Прут, 2002.
51. Майоров А.В. Великая Хорватия: Этногенез и ранняя история славян Прикарпатского региона [Текст] / А.В. Майоров // Отв. ред. А.Ю. Дворниченко. — Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2008. — 209 с.
52. Ідзьо В.С. Ранньослов'янське суспільство і ранньослов'янська державність. Зародження і становлення християнства на території України [Текст] / В.С. Ідзьо. — Львів: СПОЛОМ, 2004. — 288 с.
53. Семенюк Святослав. Історія українського народу [Текст] / Святослав Семенюк. — Львів: Априорі, 2010. — 606 с.
54. Нестор Станіслав. Засновник Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: <http://rid.org.ua/zasnovnik-velikoji-horvatiji/>
55. Нестор Станіслав. Правда про засновника Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: http://initiativenational.blogspot.com/2012/01/blog-post_30.html
56. Пиндзин Ігор. Карпатське князівство [Електронний ресурс] / Ігор Пиндзин. Режим доступу: <http://h.ua/story/301747/>
57. Рюрик [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://ru.wikipedia.org/wiki/Рюрик#cite_note-6
58. Кирпичников А.Н. Сказание о призвании варягов. Анализ и возможности источника [Текст] / А.Н. Кирпичников. — Первые скандинавские чтения. — СПб, 1997. — С. 7-18.
59. Чернов А.Ю. Старой Ладоге найден герб Рюрика? [Електронний ресурс] / А.Ю. Чернов. Режим доступу: http://www.chernov-trezin.narod.ru/GerbRurika.htm#_ftn1
60. Фомин Вячеслав Васильевич. Варяго-русский вопрос в отечественной историографии XVIII-XX веков. Автореферат докторской диссертации, 07.00.02, 07.00.09. — Специальность: Историография, источниковедение и методы исторического исследования. — М., 2005. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.disscat.com/content/varyago-russkii-vopros-v-otchestvennoi-istoriografii-xviii-xx-vekov>
61. Ободриты [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://ru.wikipedia.org/wiki/Ободриты#cite_note-15
62. Данилевский И.Н. Рюрик — это легенда [Електронний ресурс] / И.Н. Данилевский // Русская планета. 2014. № 10. — Режим доступу: <http://rusplt.ru/society/ryurik — eto-legend-a-13348.html>
63. Парог [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Парог>
64. Jakobson Roman. IV. Svarog and his Iranian prototype. Slavic gods of Iranian background). Roman Jakobson. Selected writings. Volume VII: Contributions to comparative mythology. Ed. by Stephen Rudy. With a pref. by Linda R. Waugh. — Berlin; New York; Amsterdam: Mouton, Walter de Gruyter, 1985. — P. 12-33.
65. Топоров В.Н. Парог // Мифологический словарь. — М.: Советская энциклопедия, 1990. — 672 с.
66. Рапов М. Знаки Рюриковичей и символ сокола // Советская археология. — 1968. — Вып. 3. — С. 62.
67. Велике переселення народів [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Велике_переселення_народів
68. Грушевський М. Історія України-Руси / В 11 т., 12 кн. — Т. 2: XI-XIII вік. — К.: Наук. думка, 1992. — С. 633.
69. Тимошук Б.О. Слов'яни Північної Буковини V-IX ст. — К.: Наук. думка, 1976. — 178 с.
70. Літопис Руський за Іпатіївським списком / Пер. Л. Махновець. — К.: Дніпро, 1989. — 591 с.
71. Русанова И.П., Тимошук Б.А. Древнерусское Поднестровье: историко-краеведческие очерки. — Ужгород: Карпати, 1981. — 144 с.
72. Михайло Височанський-Янкович. Драго-Сас [Електронний ресурс] / Михайло Височанський-Янкович. Режим доступу: <http://vysochanskiy-sas.com/>
73. Комарницький Славко, Кобилянський Андрій. Пишайтеся, шляхтичі! Українські [Електронний ресурс] // Україна молода. — 2004. — Вип. № 5. Режим доступу: <http://umoloda.kiev.ua/number/97/163/2879/>
74. Абросимова С.В. Дмитро Яворницький та його родовід [Текст] / С.В. Абросимова, А.Ф. Парамонов. — Харків: Харківський приватний музей міської садиби, 2009. — 112 с.
75. Смуток Ігор. Родовід Шептицьких за матеріалами Перемишльських гродських і земських актів XVI — першої половини XVIII століття [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://vysochanskiy-sas.com/rid-sheptitskikh>
76. Магер Н.П. История рода Ясенецких-Войно, предков святителя Луки [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.svrt.ru/lib/savel-2014/tager.pdf>
77. Роман І. Жеребецький де Сас. Історія гербу Сас [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-276#.W2hiI9IzayI>
78. Несвідоміна Н.В. З історії родословної генерала М.І. Драгомирова [Текст] / Н.В. Несвідоміна, І.М. Капустіна // Збірник наукових публікацій «Військова та культурно-освітня спадщина генерала М.І. Драгомирова». — Конотоп, 2010. — Вип. 2. — С. 60-65.
79. Драгомیرهцький Ф.П. Тайна раздвоенной фамилии. В поисках истины [Текст] / Ф.П. Драгомیرهцький. — М., 1997. — 16 с.
80. Іскра Борис Явір. R1a в Галичині [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://borys-javir.livejournal.com/73414.html>
81. Таємна історія українців (погляд історика) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://samumray.in.ua/tayemna-istoriya-ukra%D1%97nciv-roglyad-istorika>
82. Скіфська єпархія [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Скіфська_єпархія
83. Хрещення Русі [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Хрещення_Русі
84. Турок Юліанна. Відносини Мефодія з Віхінгом та позиція великоморавського князя Святополка // Історичний часопис богемістики і слованістики. Випуск 4. Словаки і чехи в історичних вітражах. — Ужгород: Ліра, 2014. — С. 37-54. Режим доступу: http://www.academia.edu/29965197/ВІДНОСИНИ_МЕФОДИЯ_З_ВИХИНГОМ_ТА_ПОЗИЦІЯ_ВЕЛИКОМОРАВСЬКОГО_КНЯЗЯ_СВЯТОПОЛКА
85. Таємна історія українців (погляд історика) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://samumray.in.ua/tayemna-istoriya-ukra%D1%97nciv-roglyad-istorika>
86. Васильев К.Г. Крещение Руси и его значение для формирования медицинских знаний у древних славян // Журнал Академії медичних наук України. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 200-204.
87. Устав Святого князя Володимира, крестившаго Руськую землю, о церковных судах [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.textbooks.net.ua/content/view/865/17/>
88. Юридичний словник-довідник [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://subject.com.ua/pravo/dict/503.html>
89. Історична довідка про місце Ярослава Мудрого в історії Київської Русі [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://bibl.com.ua/pravo/743/index.html?page=2>
90. Київська Академія [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Київська_Академія
91. Изборник Святослава 1073 г. Факсимильное издание. — М., 1983.
92. Изборник 1076 г. — М., 1965.
93. Кієво-Печерський Патерік или сказанія о житіи и подвигахъ Святіхъ Угодниковъ КієвоПечерской Лаврі. Репринт. воспр. узд. — 1903 г. — К.: Либідь, 1991. — 256 с.
94. Заблоцька К.В. Медицина Київської Русі в «Киевопечерському патеріку»: історіографічний аспект [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.iia.donetsk.ua/_u/iai/dtp/CONF/4_2004/articles//stat12.html
95. Повесть временных лет. (по списку Ипатьевской летописи) // Библиотека литературы Древней Руси. — СПб, 1997. — Т. 1.
96. Богоявленський Н.А. Древнерусское врачевание в X-XVII вв. Источники для изучения русской медицины / Н.А. Богоявленський. — М.: Медгиз, 1960. — 326 с.
97. Отамановський В.Д. Борьба медицины с религией в Древней Руси / В.Д. Отамановський. — М.: Медицина, 1965. — 184 с.
98. Самойлов В.О. История российской медицины / В.О. Самойлов. — М.: Эпидавр, 1997. — 200 с.
99. Мирский М.Б. Медицина российского средневековья // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 2. — С. 59-62.

100. Мирский М.Б. Медицина российского средневековья // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 4. — С. 55-58.
101. Маринжа Лук'ян. Медицина в Київській державі (продовження) // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 58.
102. Микільський Болницький монастир; [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.kplavra.kiev.ua/Mikilskij_Bolnickij_monastir.html
103. Грушевський М. Історія української літератури: В 6 т. / М. Грушевський. — К.: Либідь, 1993. — Т. 3. — С. 104-106.
104. Маринжа Лук'ян. Медицина в Київській державі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (230). — С. 58.
105. Життя святих врачей, целителей и бессребренников / Автор проекта и составитель Александр Андрущенко. — К.: Издательский отдел Украинской Православной Церкви, 2010. — 328 с.
106. Лихачев Д.С. Поэтика древнерусской литературы. / Д.С. Лихачев. — М.: Наука, 1974. — С. 75.
107. Верхратський С.А. Історія медицини: Навч. посібник / С.А. Верхратський, П.Ю. Заблудовський. — К.: Вища школа, 1991. — С. 194.
108. Життя святих: Православний день кохання. 8 липня — день пам'яті святих благовірних Петра і Февронії [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://hrat.lviv.ua/2011-pravoslavnij-den-kokhannja.—8-lipnja-den-pamjati.html>
109. Бобров О.Е. Монастырская и светская медицина Древней Руси: антагонизм или сотрудничество? [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://medobzor.net/index.php?option=com_content&task=view&id=934&Itemid=49
110. Никоновская летопись // Полное собрание русских летописей. — М., 1965. — Т. 9-12.
111. Білінський В.Б. Країна Моксель або Московія: Роман-дослідження (книга I). 3-тє видання / В.Б. Білінський. — К.: Видавництво ім. Олени Теліги, 2011. — 375 с.
112. Новий довідник історії України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.history.vn.ua/book/new.html>
113. Крип'якевич Іван. Українські шпиталі у Львові в XVI-XVIII ст. // Діло. — 1929. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ult.lviv.ua/index.php?newsid=1059#>
114. Самардак М.М.. Доктрина «третього Риму» на тлі московсько-російської соціокультурної реальності [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://studentam.net.ua/content/view/7168/97/>
115. Мова і політика [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.aratta-ukraine.com/text_ua.php?id=2252
116. Нікітенко Мар'яна. Флорентійська унія 1439 року // Людина і світ. — 2002. — № 2. — С. 54-58 [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://risu.org.ua/ua/library/periodicals/lis/lis_2002/lis_02_02/34233/
117. Пастернак Анатолій. Козацька медицина [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://ukrlife.org/main/minerva/cossak_m.htm
118. Боплан Гийом Левассер де. Описание Украины / Пер. с фр. З.П. Борисяк; ред. перевода А.Л. Хорошкевич, Е.Н. Ющенко / Гийом Левассер де Боплан. — М.: Древлехранилище, 2004. — 576 с.
119. Дземан М.І. Традиція триєдності лікувального процесу в українській медицині (частина 1) [Текст] / М.І. Дземан // Практикуючий лікар. — 2015. — № 4. — С. 63-73. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLk_2015_4_14
120. Переяславська угода 1654 року: історичні уроки для українського народу. Аналітичні оцінки Національного інституту стратегічних досліджень [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://day.kyiv.ua/uk/article/istoriya-i-ya/pereyaslavska-ugoda-1654-roku-istorichni-uroki-dlya-ukrayinskogo-narodu>
121. Білінський В.Б. Країна Моксель або Московія: Роман-дослідження (книга III), 3-тє видання [Текст] / В.Б. Білінський. — К.: Видавництво ім. Олени Теліги, 2011. — 318 с.
122. Драч І.Ф. Григорій Сковорода [Текст]: біографічна повість / І.Ф. Драч, С.Б. Кримський, М.В. Попович. — К.: Молодь, 1984. — 216 с.
123. Бородулін В.И. История клинической медицины от истоков до середины 19 века. Лекции [Текст] / В.И. Бородулин. — М.: ОАО Издательство «Медицина», 2008. — 180 с.
124. Ауэнбруггер Л. Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине зрудные болезни. Пер. с лат. [Текст] / Л. Ауэнбруггер. — М.: Медгиз, 1961. — 59 с.
125. Династія Романових [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://osvita.ua/vnz/reports/world_history/4788/
126. Пчелов Е.В. Рюрикoviчи. Тысяча лет одного рода [Текст] / Е.В. Пчелов. — М.: ОЛМА-пресс, 2001. — 477 с.
127. Бородулін В.И. Лекция 4. Медицина в России в 17-18 веках [Електронний ресурс] / В.И. Бородулин. Режим доступу: http://www.historymed.ru/training_aids/lectures/index_page4.php
128. Каченовський Михайло (Українці в світі) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ukrainians-world.org.ua/peoples/afcc957e8e799247/>
129. Толмачев Яков Васильевич. Режим доступу: www.portal-slovo.ru/philology/37059.php
130. Єпіфаній Славинецький. Києво-Могилянська академія в іменах, XVII-XVIII ст.: Енцикл. вид. [Текст] / Упоряд. З.І. Хижняк // За ред. В.С. Брюховецького. — К.: Вид. дім «КМ Академія», 2001. — С. 493-494.
131. Нова історія України (середина — початок ХХ ст.). Ліквідація автономії України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.history.vn.ua/book/new/75.html>
132. Бурчинський Г.Й. Києвська школа терапевтов [Текст] / Г.Й. Бурчинський, В.Г. Передерий. — К.: Вища шк., 1991. — 115 с.
133. Плющ Василь. Українські вчені-медики 18 століття [Текст] / Василь Плющ // Лікарський вісник. — 1958. — № 10. — С. 7-12.
134. Дземан М.І. Циурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначалника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дземан. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
135. Ольховський В.О., Дунаєв О.В., Бірюкова Л.І., Кобецької С.П. Засновник судової медицини — вчений та лікар І.В. Буяльський // Український медичний альманах. — 2011. — 14 (2). — С. 137-139.
136. Рихтік А. Усе життя — служіння справі. До 180-річчя від дня народження М. Скліфосовського (1836-1904) // Дати і події, 2016, перше півріччя: календар знамен. дат № 1 (7) / Нац. парлам. б-ка України. — К., 2016. — С. 84-88. Режим доступу: [http://nplu.org/storage/images/NBV/Kalendar\(2016\).pdf](http://nplu.org/storage/images/NBV/Kalendar(2016).pdf)
137. Владимирский-Буданов М.Ф. История Императорского Университета св. Владимира [Текст] / М.Ф. Владимирский-Буданов. — К.: Тип. Имп. унта св. Владимира. — 1884. — Т. 1. — 674 с.
138. Ганіткевич Ярослав. Український медичний календар на 2012 рік. Наукове товариство ім. Шевченка. Онлайн-журнал Товариства [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://ntsh.org/content/hanitkevych-yaroslav-ukrayinskyu-medychnyu-kalendar-na-2012-rik>
139. Презентація «Лікувальна практика у Києво-Печерській лаврі» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.emaze.com/@AOZOTIRC/>
140. Товариство київських лікарів [Текст] / Українська радянська енциклопедія. — [2-е вид.]. — К.: Головна редакція УРЕ, 1984. — Т. 11, кн. 1. — С. 277.
141. Демуз І.О. Наукові товариства на теренах України ХІХ — початку ХХ ст.: полілог учених та епох: монографія [Текст] / І.О. Демуз. — Переяслав-Хмельницький: ФОП Лукашевич О.М., 2014. — 681 с.
142. Кушук М.Л. Роль медичних товариств в Україні в другій половині ХІХ — початку ХХ ст. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.rusnauka.com/32_DWS_2008/Istoria/36734.doc.htm
143. 160 років Національному медичному університету ім. О.О. Богомольця [Текст] / За ред. Є.Г. Гончарука. — К.: Століття, 2001. — 367 с.
144. Історія медицини [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.logos.biz.ua/proj/medoz/medysuna-002.pdf>
145. Ціборовський О.М. Найстаріша лікарня Києва — Кирилівська: шлях від богадільні до губернської земської лікарні [Текст] / О.М. Ціборовський, В.М. Сорока // Україна. Здоров'я нації. — 2015. — № 4 (36). — С. 130-136.
146. Національний військово-медичний клінічний центр [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Національний_військово-медичний_клінічний_центр#.D0.9A.D0.B8.D1.97.D0.B2.D1.81.D1.8C.D0.BA.D0.B8.D0.B9_.D0.B2.D1.96.D0.B9.D1.81.D1.8C.D0.BA.D0.BE.D0.B2.D0.B8.D0.B9_.D0.B3.D0.BE.D1.81.D0.BF.D1.96.D1.82.D0.B0.D0.BB.D1.8C_.D0.B2_XVIII.C2.A0.E2.80.94_XIX_.D1.81.D1.82.D0.BE.D0.BB.D1.96.D1.82.D1.82.D1.8F.D1
147. Творці НТШ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://uahistory.com/topics/events/3434>
148. Лучи історії [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://degen.ru/?page_id=190
149. Пелехин Павло [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Пелехин_Павло#cite_note-1

Надійшла до редакції 03.09.2018

Є.Х. Заремба

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

ЛІКАР І ВЧЕНИЙ ВІД БОГА: ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА СТЕПАНА ФЕДОРОВИЧА ОЛІЙНИКА

Резюме

10 квітня 2018 року виповнилося б 100 років від дня народження доктора медичних наук, завідувача кафедри факультетської терапії нашої Alma Mater у 1959-1986 роках, професора Степана Федоровича Олійника — видатної особистості, відомого вченого, талановитого організатора терапевтичної школи, який зробив вагомий внесок у розвиток терапевтичної служби.

Ключові слова: організатор терапевтичної школи Львівщини, відомий учений, Олійник С.Ф.

*Захворювання — це не так ціна цивілізації
(а точніше, несприятливі наслідки деяких
її чинників), як розплата за ігнорування
природних захисних сил організму людини.
Професор С.Ф. Олійник*

Життєвий і творчий шлях Степана Федоровича був нелегким. Він народився 10 квітня 1918 року в селі Кудлаї Немирівського району на Вінниччині в селянській родині. Сім'я Олійник пережила важкі роки Голодомору. За небажання вступати в колгосп батька було ув'язнено і вислано на Соловки. Велику підтримку і допомогу надав хлопцю його перший учитель, який одразу виявив у талановитого учня потяг до знань, кмітливість, працьовитість.

У 1933 році після закінчення сільської середньої школи Степан Олійник вступив до медичного училища. Згодом бажання вчитися далі привело юнака до Києва: приховавши минуле батька, він вступив до Київського медичного інституту. Одночасно з навчанням працював на підсобних роботах, щоб заробити на прожиття. З четвертого курсу інституту пішов на фронт, де неодноразово був поранений. Навчання в інституті закінчив після війни в Саратові.

Працював ординатором терапевтично ї клініки, асистентом кафедри факультетської терапії, доцентом кафедри шпитальної терапії Вінницького медичного інституту (1946-1952);

докторантом кафедри шпитальної терапії Одеського медичного інституту (1952-1954); доцентом кафедри терапії Одеського інституту удосконалення лікарів (1954-1955); завідувачем кафедр терапії Запорізького інституту удосконалення лікарів (1956-1957) та Дніпропетровського медичного інституту (1957-1959).

Розквіт наукової думки вченого припадає на період його роботи у Львові, де він упродовж 26 років (з 1959 по 1986 рік) завідував кафедрою факультетської терапії Львівського медичного інституту.

У 1950 році Степан Федорович захистив кандидатську дисертацію, присвячену історії, методиці й техніці переливання крові, а через п'ять років у 37-річному віці — докторську дисертацію «Матеріали до характеристики серцевих шумів». Переважну більшість апаратури для виконання роботи конструював власними руками.

Як ученому від Бога, професору С.Ф. Олійнику були притаманні широта і різноманіття наукових інтересів. Відчуваючи нагальність проблеми, він переглядав гори літератури,



щоб впевнитися, що йде непротореною стежкою. Бути першовідкривачем завжди цікаво. А це вимагає від ученого повної самопосвяти, вміння відчувати пульс часу, бачити проблему в перспективі.

Фундаментальні монографії професора С.Ф. Олійника «Теорія серцевих шумів» і «Діагностичне значення серцевих шумів» стали класикою аускультативної серця, бібліографічною рідкістю. У кардіології ним були запроваджені реєстрація і пояснення коливальних, ротаційних, систолічних, «латеральних» рухів серця, серцевого поштовху та поштовху віддачі, питання методичної пальпації серця. Степан Федорович запропонував модель звукомірного стетоскопа і методи графічної реєстрації показників артеріального тиску, описав мезокардіальну та югулярну точки аускультативної серця.

Він та його учні зробили вагомий внесок у проблему лікування хворих на інфаркт міокарда, якій було віддано понад 10 років праці. Це методики знеболення, ранньої фізичної реабілітації та транспортування в стаціонар хворих на інфаркт міокарда в гострому періоді. Як відомо, життя хворого при цій патології значною мірою залежить від своєчасно наданої кваліфікованої медичної допомоги, але традиційно вважалося небезпечним транспортувати їх у лікарню, тому вони залишалися вдома під наглядом дільничного лікаря, кваліфікація якого була недостатньою, що, зрозуміло, знижувало шанси на одужання.

У вересні 1962 року у Львові за ініціативою професора Степана Олійника вперше в Україні було організовано транспортування хворих на гострий інфаркт міокарда в перші години його розвитку в терапевтичні стаціонари міста спеціалізованою кардіологічною бригадою. Спеціально обладнану бригаду також було створено з ініціативи Степана Федоровича, що дозволяло в машині надавати необхідну ургентну допомогу.

Результати ранньої госпіталізації були надзвичайні. Якщо до впровадження ранньої госпіталізації смертність від інфаркту на дому становила 50-80%, у стаціонарах Львова — 46-50%, то серед хворих, доставлених у стаціонар спеціалізованою кардіологічною бригадою швидкої допомоги, смертність становила лише 20,8%. Згодом у клініці професора С.Ф. Олійника було відкрито перше у Львові спеціалізоване інфарктне відділення. Через декілька років Міністерством охорони здоров'я СРСР було прийнято рішення про обов'язкову ранню госпіталізацію хворих на гострий інфаркт міокарда, але піонерів цієї ідеї не згадали.

Професор С.Ф. Олійник уперше в Україні та СРСР запропонував режим ранньої фізичної

реабілітації хворих на інфаркт міокарда і довів доцільність дотримання ними полегшеного ліжкового режиму. Призначення хворим ранніх рухів малого об'єму, легкого масажу і дихальних вправ попереджало ускладнення та знижувало рівень летальності хворих із легким і середньої важкості перебігом інфаркту міокарда, зменшувало ймовірність несприятливого перебігу в групі пацієнтів із важким варіантом захворювання. Лікування інфаркту міокарда на полегшеному ліжковому режимі дозволило знизити загальну лікарняну смертність на 9%.

Степан Федорович вбачав користь рухів у зменшенні психічного і фізичного обтяження, яке властиве режиму «абсолютного» спокою, що призначався таким хворим за інструкцією, а також у профілактиці тромбозів, тромбоемболій, гіпостатичних пневмоній та інших ускладнень (порушення функції центральної нервової системи, коронарного кровообігу).

Професор С.Ф. Олійник запропонував оригінальну нейроплегічну суміш для знеболення, яка, крім знеболювальної дії, має властивість зменшувати зону некрозу міокарда, що є дуже важливим у гострому періоді захворювання.

Усі напрямки наукових розробок професора С.Ф. Олійника, які виконувались його учнями, були нетрадиційними, цікавими, мали велику практичну цінність, але часто зустрічали нерозуміння і супротив авторитетів від медицини. Але Степан Федорович був мужньою людиною і ніщо не могло зупинити його творчих пошуків. Час усе розставляв на свої місця, життя підтверджувало наукову цінність його винаходів.

Оригінальними були дослідження його учениці Р.Ф. Зубової про необґрунтованість страху перед звичайними дозами харчового холестерину. Обстеження працівників птахофабрики, які достатньою мірою харчувались яйцями, не показали підвищення в них рівня холестерину в крові, що спростувало загальноприйнятту думку про небезпечність харчового холестерину для розвитку раннього атеросклерозу.

Монографія професора С.Ф. Олійника «Хроніосептичні захворювання внутрішніх органів» (1967) є, по суті, клінікою вторинних імунodefіцитів, викликаних хронічною інфекцією в порожнині рота (зуби, мигдалики), нераціональним лікуванням. Положення, які в наш час не викликають сумнівів, тоді заперечувались багатьма вченими, зокрема, той факт, що хронічний карієс може бути причиною захворювання внутрішніх органів (серця, нирок тощо). Монографія залишається актуальною до нашого часу і слугує прикладом глибокого прогностичного спостереження лікаря.

Основним напрямом діяльності професора С.Ф. Олійника була санологія — наука, яка дово-

дять, що виникнення захворювання та особливості його перебігу залежать від реактивності організму. У численних працях учнів Степана Федоровича підтверджено, що організму людини властиві феноменальні саногенні властивості, які треба використовувати і стимулювати. Сучасна медицина широко користується терміном «синологія», «санологічні властивості організму», тобто властивості організму до самозахисту від різних шкідливих чинників. А в 1967 році наука санологія тільки починала роботи перші кроки. Професор С.Ф. Олійник був піонером її становлення, вважаючи, що санологічний напрям є найперспективнішим у медицині. У Львові він організував три, найперші у колишньому СРСР, санологічні конференції.

Вагомою є праця С.Ф. Олійника та його учениці М.В. Панчишиної з проблем дисбактеріозу кишківника та участі кишкової флори в обміні холестерину. Доведено, що коліфлора бере участь у канцеролізі (протипухлинній стійкості організму), оскільки в кишківнику є флора з канцеролітичною дією, яка запобігає розвитку онкозахворювань.

Школа професора С.Ф. Олійника зробила значний внесок у проблему кортикостероїдної терапії. Було запропоновано методику стимуляції кори надниркових залоз методом «перемінного гормонального вакууму» і «підсиленого гормонального вакууму» з використанням переривчастого введення кортикостероїдів та інсуліну (Є.Х. Заремба). Доведено, що через день введення преднізолону та інсуліну сприяє покращенню функції надниркових залоз, запобігає розвитку гормональної залежності при тривалому призначенні кортикостероїдів.

За ініціативою С.Ф. Олійника його учень Я.М. Федоров провів ґрунтовні обстеження працівників заводу «Кінескоп» із виявлення причин високої захворюваності. Встановлено, що застосування хімічних речовин при виробництві кінескопів знижує реактивність організму працівників, що призводить до підвищення захворюваності. Результати проведених досліджень лягли в основу заходів із покращення умов праці та здоров'я робітників (1974 рік).

Степан Федорович обґрунтував доцільність застосування кофеїну та ефедрину при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу. Дослідження його учня В.М. Фрайта довели, що у хворих, які отримують гіпотензивні препарати в поєднанні з кофеїном, зниження артеріального тиску є більш вираженим, ніж при використанні лише гіпотензивних середників. Його учень

І.О. Мартинюк довів можливість лікування ожиріння великими дозами вершкового масла. Цікаві результати були отримані при вивченні впливу малих доз радіації на організм людини (В.Б. Паньковський).

Результати творчої праці професора Степана Олійника — це понад 200 друківаних робіт, у кожному з яких були вкладені його ідеї та результати копійної праці. Він був проти дописування його в наукових роботах як почесного співавтора. З-під його пера вийшло 11 монографій і 5 наукових збірників, які він особисто редагував. Остання його наукова робота — монографія «Емоції та їх роль у терапії» — залишилась у рукописі на письмовому столі.

Довгі роки професор С.Ф. Олійник очолював Львівське обласне наукове кардіологічне товариство, яке було ним же і засноване. Він був активним членом президії Товариства кардіологів і терапевтів України та головою проблемної комісії з кардіології.

Під керівництвом Степана Федоровича захищено 28 кандидатських і 10 докторських дисертацій. Ніхто не сумнівався в тому, що коли професор погоджувався бути керівником наукової роботи, то вона буде цікавою та неординарною, викличе багато дискусій і своєчасно з успіхом захищена. Приділяючи основну увагу кардіології, його ідеї та передові наукові думки втілювались у гастроентерології, ендокринології, пульмонології та інших розділах медицини. Професор Степан Олійник відзначався доброзичливістю до своїх учнів, повагою до думки колег, був дуже порядною та скромною людиною.

Нерідко наукова думка професора Олійника, випереджаючи час, суперечила існуючим у медицині догмам. Через нетрадиційність мислення його часто не розуміли «традиційні» вчені. Заслуги Степана Федоровича важко переоцінити, завдяки його старанням відбулося збагачення багатьох галузей української терапевтичної науки, її вихід на європейський рівень. При цьому він залишався скромним і невтомним трудівником, працював заради науки та людей, не намагаючись здобувати нагороди.

Професор Степан Олійник був видатним ученим, мудрим лікарем, педагогом, невтомним трудівником, добрим сім'янином, радником, товаришем. Він любив людей, і люди любили його. Життя, справи, здобутки, науковий спадок Степана Федоровича можуть бути прикладом для будь-кого з нас і заслуговують на велику повагу, вдячність та гідне вшанування його пам'яті.

Надійшла до редакції 10.09.2018

<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Л.В. Журавльова, О.В. Огнева, А.К. Журавльова

Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики

Навчальний посібник присвячений висвітленню теоретичних та практичних питань щодо такої патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки. Робота із цим виданням допоможе не тільки в підготовці до семінарських та практичних занять лікарям-інтернам, а й стане в нагоді в практичній діяльності лікарів загальної практики. Для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики.



І.П. Катеренчук

Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у терапевтичній клініці, визначено референтні норми клінічних і біохімічних показників крові й сечі та інших біологічних рідин залежно від віку й статі, висвітлено механізми змін цих показників при різних захворюваннях і патологічних станах, акцентовано увагу на тому, що точний результат можливий лише за умови чіткого дотримання правил проведення діагностичної процедури. Посібник буде корисним лікарям-інтернам, сімейним лікарям, практикуючим лікарям інших спеціальностей.



| | |
|---|-----|
| Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И. | NEW |
| Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом. Швед М.І., Левицька Л.В. | NEW |
| Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. Катеренчук І.П. | NEW |
| Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. Журавльова Л.В., Огнева О.В., Журавльова А.К. | NEW |
| Хронічна постінфарктна аневіризма серця. Солейко О.В., Солейко Л.П. | NEW |
| Гострі та невідкладні стани в неврології: навчальний посібник. Погорелов О.В. | |
| Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С. | |
| Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П. | |
| Інфаркт міокарда — не вирок! Катеренчук І.П. | |
| Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І. | |
| Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С. | |
| Проблема боли в общеврачебной практике. Лысенко Г.И. | |
| Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінціцький А.С., Мойсенко В.О. | |
| 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 (УМСА). 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. Сталеваварів, 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 «Медична книга», вул. Пекарська, 69-А (хол стоматологічного центру). Тел. 0-32-240-30-45, 0-97-994-78-23. | Ужгород | Магазин «Книги», пр. Свободи, 3. Тел. 0-50-673-47-02. |
| | Книгарня «Ноти», пр. Тараса Шевченка, 16. Тел. 0-32-261-19-64. | Харків | Книжковий магазин, вул. Корчагинців, 58 (ХМАПО). Тел. 0-66-749-75-22. |
| | Магазин «Дім книги», пл. Міцкевича, 8. Тел. 0-32-235-70-04. | | Магазин «Учбова книга», вул. Декабристів, 22. Тел. 0-552-22-26-10. |
| Миколаїв | Магазин «Будинок книги», вул. Радянська, 3-А. Тел. 0-512-37-29-82. | Херсон | Магазин «Учбова книга», вул. І. Кулика, 135. Тел. 0-552-34-22-90. |
| | Магазин «Кобзарь», пр. Леніна, 122. Тел. 0-512-55-20-07. | | Магазин «Учбова книга», вул. 40-річчя Жовтня, 27, 1-й поверх (ХДУ). |
| Одеса | Магазин «Бібліомед», вул. Базарна, 61. Тел. 0-97-795-44-84. | Хмельницький | Магазин «Книжковий світ», вул. Подільська, 25. Тел. 0-382-70-45-45. |
| | | Черкаси | Магазин «Дім книги», вул. Грушевського, 50. Тел. 0-382-70-40-04. |
| | | Чернівці | Магазин «Світ», вул. Байди Вишневецького, 38. Тел. 0-472-36-03-37. |
| | | Чернігів | Магазин «Лучаферул», вул. Ольги Кобилянської, 39. Тел. 0-67-372-33-09. |
| | | Шостка | Магазин «Підручники», вул. Воровського, 29. Тел. 0-462-61-40-21. |
| | | | Магазин «Книголюб», вул. Комуністична, 1. Тел. 0-5449-7-07-66. |



Конгрес буде проходити в НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55 — ст. метро «Олімпійська», Палац спорту)

Адреса оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ

Оргкомітет XIX Національного конгресу кардіологів України, тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09, E-mail: orgmetod2017@gmail.com, сайт: www.strazhesko.org.ua

Вельмишановний(а) колего!

26-28 вересня 2018 року в м. Києві буде проходити XIX Національний конгрес кардіологів України, і я запрошую Вас до активної участі в ньому

Цьогорічною тематикою Конгресу будуть серцево-судинні захворювання: від профілактики до лікування.

У рамках Конгресу будуть проходити пленарні засідання, на яких будуть представлені лекції відомих 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-Французького мітингу за участю провідних кардіологів України та Франції.

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 XIX Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозицій у формуванні програми та тези доповідей на адресу оргкомітету.

*З повагою,
Президент Асоціації кардіологів України,
Віце-президент НАМН України
академік НАМН України,
професор В.М. Коваленко*

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.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Акушерство
Гінекологія
Генетика

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

Media.med

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА II ПІВРІЧЧЯ 2018 РОКУ

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «Подільські дні онкології.
3 нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби хмельницької області»**

7-8 вересня м. Кам'янець-Подільський

Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Куратор - Мороз В'ячеслав Анатолійович
Головний лікар Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, к.м.н.

**Міжнародна науково-практична конференція
«Досягнення та перспективи клінічної неврології»**

27-28 вересня м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Академія практикуючих неврологів
Куратор - Соколова Лариса Іванівна
Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики,
лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»**

18 жовтня м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна
Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес

«Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»

1-2 листопада м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Куратори:
Чабан Олег Созонович
Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Хаустова Олена Олександрівна
Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю


«Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»

15 листопада м. Київ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, доцент, Заслужений лікар України

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України»

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співorganizатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в соціальній мережі  @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 044 374 50 65

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua



Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України

Інформаційне повідомлення №1

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

18–19 жовтня 2018 р., м. Київ

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

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

www.strazhesko.org.ua

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
 член-кореспондента НАМН України, професора Нетяженка В.З.
 щодо впровадження в клінічну практику нових стандартів діагностики та лікування
 внутрішніх хвороб на 2018 р.**

| Назва заходу, тема | Місто та дата проведення форуму (число, місяць) |
|--|---|
| Всеукраїнська науково-практична конференція центрального регіону «Міждисциплінарний підхід у профілактиці та лікуванні основних неінфекційних захворювань лікарями загальної практики – сімейної медицини, терапевтами, кардіологами та неврологами. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб» | м. Вінниця (м. Житомир, Черкаси) 27.04.2018 |
| Всеукраїнська науково-практична конференція «Інноваційні аспекти впровадження європейських стандартів діагностики та лікування хворих із серцево-судинною патологією в практику лікаря внутрішньої медицини» | м. Київ 22.05.2018 |
| Північно-Західна науково-практична конференція «Міждисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань згідно з міжнародними рекомендаціями та протоколами» | м. Рівне (м. Луцьк, Хмельницький) 08.06.2018 |
| Південноукраїнська науково-практична конференція «Шляхи впровадження міжнародних стандартів лікування в практику лікарів внутрішньої медицини» | м. Одеса (м. Миколаїв, Херсон) 28.09.2018 |
| Всеукраїнська науково-практична конференція «Діагностика та лікування тромбоеморагічних ускладнень у клініці внутрішніх хвороб, хірургічній та акушерсько-гінекологічній практиці» | м. Київ 11.10.2018 |
| Північно-Східна науково-практична конференція лікарів внутрішньої медицини «Актуальні питання використання сучасних міжнародних рекомендацій у практиці українських лікарів. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб» | м. Полтава (м. Чернігів, Суми, Харків) 25.10.2018 |
| Всеукраїнська науково-практична конференція «Міждисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань згідно з використанням рекомендацій та протоколів європейського рівня» | м. Дніпро (м. Кропивницький, Запоріжжя) 03.11.2018 |
| Закарпатська науково-практична конференція «Шляхи впровадження міжнародних рекомендацій у практику українських лікарів. Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб» | м. Ужгород (м. Івано-Франківськ, м. Чернівці) 16-17.11.2018 |

З повагою,
 Член робочої групи МОЗ України з питань проведення аналізу ефективності функціонування механізмів державного регулювання цін на лікарські засоби,
 Президент Асоціації лікарів-інтерністів України,
 член-кореспондент НАМН України, професор

Нетяженко В.З.

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Громадська організація «Асоціація неврологів, психіатрів та наркологів України», Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», Запорізький державний медичний університет та Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна запрошують Вас взяти участь у науковому симпозиумі з міжнародною участю

«Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я»,

який відбудеться **3-4 жовтня 2018 року** в м. Запоріжжі, згідно з «Реєстром з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2018 році, № 214».

Місце проведення: головний корпус Запорізького державного медичного університету (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

ПРОГРАМА СИМПОЗИУМУ ВКЛЮЧАЄ ТАКІ НАПРЯМКИ:

1. Охорона неврологічного, психічного та наркологічного здоров'я в Україні: сучасний стан, тенденції розвитку, нові моделі організації допомоги в умовах соціально-економічних викликів сьогодення.
2. Організація послуг та сучасні сервіси в охороні неврологічного, психічного та наркологічного здоров'я в Україні.
3. Інтеграція охорони неврологічного, психічного та наркологічного здоров'я в систему первинної медичної допомоги в Україні.
4. Кадрове забезпечення та вдосконалення підготовки фахівців, які працюють у сфері неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги, розвиток мультидисциплінарного підходу.
5. Інноваційні методи діагностики та лікування у наданні допомоги хворим на неврологічні, психічні та наркологічні розлади.
6. Стандартизація і персоналізація надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги.
7. Сучасні напрями профілактики неврологічних, психічних та наркологічних розладів.
8. Сучасні аспекти реабілітації хворих, що перенесли гострі порушення мозкового кровообігу.
9. Психічне здоров'я внутрішньопереміщених осіб, емігрантів та реемігрантів.
10. Організація неврологічної, психіатричної та медико-психологічної допомоги учасникам АТО.
11. Вдосконалення діагностики та лікування хворих із нейродегенеративною патологією.
12. Сучасні моделі надання наркологічної допомоги: досвід регіонів.
13. Роль психотерапії та медичної психології в наданні неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги.
14. Міжнародне науково-практичне співробітництво в галузі психоневрології та застосування його можливостей для розвитку охорони здоров'я України.

Заїзд учасників симпозиуму — 2-3 жовтня 2018 року.

Реєстрація учасників — 3 жовтня з 8:00 год у холі актовій зали Запорізького державного медичного університету (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035).

Початок роботи симпозиуму — 3 жовтня 2018 р. о 10:00 год в актовій залі Запорізького державного медичного університету.

У роботі симпозиуму візьмуть участь лікарі-психіатри, лікарі-наркологи, лікарі-психотерапевти, лікарі-психологи, психологи, організатори охорони здоров'я України.

Довідки з організаційних питань можна одержати за телефонами:

- +38 (050)301-24-34, Панько Тамара Василівна
- +38 (050) 615-87-05, Міщенко Владислав Миколайович
- +38 (097) 614-04-44, Колеснік Тетяна Миколаївна



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

“ЛЮДИНА ТА ЛІКИ” - УКРАЇНА 2018

РЕГІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

12 вересня, м. Дніпро

КДЦ "Менора"

вул. Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
 Медичний Дім Odrex,
 вул.Розкидайлівська, 69/71

19 жовтня м. Львів
 готель "Супутник", вул. Княгині Ольги, 116

9 листопада м. Запоріжжя

23 листопада м. Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію
 обраних лекцій на головній сторінці порталу
www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
 Адреса: м. Київ.
 вул. С. Петлюри. 13/135, офіс 23 (2 поверх)
 Тел./факс: +38 044 287 07 20
 e-mail: office@newvivo.com.ua

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

1-3
листопада
2018 року



Київ
 вул.
 Дорогожицька, 8
UBI конференц-центр

ЧЕТВЕРТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС Інсульт і судинно-мозкові ЗАХВОРЮВАННЯ

Основні питання Конгресу

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання



Генеральний
інформаційний
партнер:



Інформаційні партнери:



Організатор
конгресу:



Українська Асоціація
Боротьби з Інсультом

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу!

www.uabi.org.ua



Конгрес
 «Інсульт і судинно-мозкові
 захворювання» проводиться згідно
 Реєстру з'їздів, конгресів,
 симпозіумів, науково-практичних
 конференцій, затвердженого
 МОЗ і НАМН України



Оргкомітет:
 Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com

• Подання тез до 15 вересня 2018 року

Міждисциплінарні симпозиуми

#PainControl

МИСТЕЦТВО КОНТРОЛЮВАТИ БІЛЬ



Розклад 2018

| | | | |
|---------------|-------------|--------------|--------------|
| Харків | Київ | Львів | Одеса |
| 27 | 25 | 23 | 21 |
| вересня | жовтня | листопада | грудня |

Реєструйтесь на **pain.ua/mk**

розбір пацієнтів | дискусійний клуб | бонуси учасникам



Українська асоціація з вивчення болю
вул. Петра Сагайдачного 12, Київ, 04070
Тел. +380 (95) 100-4655

m.me/ukrpain
info@pain.in.ua
www.pain.in.ua

www.iem.net.ua/association

www.fb.com/EndoSchool

www.lavconsult.com.ua

e-mail: endoschool@ukr.net

+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2018

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:

- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Вінниця
- вересень м. Львів
- листопад м. Одеса

EndoSchool

АСОЦІАЦІЯ ЛАЗЕРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА КОСМЕТОЛОГІЇ

ASSOCIATION OF LASER MEDICINE
& COSMETOLOGY

АСОЦІАЦІЯ ЛАЗЕРНОЇ МЕДИЦИНИ
И КОСМЕТОЛОГИИ

EXPERT LASER MEETING

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
26-27 сентября 2018 года, Radisson Blu Hotel, Киев



Для продвинутых
дерматовенерологов,
косметологов,
пластических
хирургов,
специалистов
эстетической
медицины

ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Обязательная подготовка перед проведением лазерных процедур как профилактика осложнений
- Протоколы процедур: лазерные и другие аппаратные методики (EBD)
- Комбинации методик для омоложения кожи: лазер, инъекции, PRP, нити, RF, US
- Пигментация. Комбинация современных методик
- Менеджмент осложнений после лазерных процедур
- Юридические аспекты введения медицинской практики в Украине, нюансы работы с высокотехнологическим оборудованием

В рамках конференции будут проводиться мастер-классы и множество LaserTestDrive лазерного оборудования от разных производителей, представленных в Украине. Докладчики - украинские и европейские эксперты с большим личным опытом.

Генеральный
партнер:



Официальный
партнер:



Партнер:



Минимальная стоимость участия до 14.07.2018. Вся информация на сайте:

www.lasermeeeting.expert



27-а Міжнародна медична виставка «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я»

2-4

ЖОВТНЯ

2018

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15
Ⓜ Лівобережна



У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

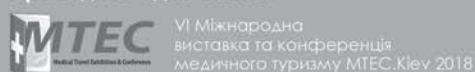
«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2018»

Організатори:



Прем'єр Експо
Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходить одночасно:



www.publichealth.com.ua