

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

**ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER**

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

Журнал заснований у 2012 році
Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №18599-7399 Р від 18.01.2012 р.
ISSN 2413-5461

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 7, № 4 (28), 2018

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

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

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

*Підписано до друку 13.12.2018 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

*Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол №4 від 13.12.2018 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: dept.intern.med@gmail.com

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.: (044) 587-81-07

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.plr.com.ua
www.medkniga.kiev.ua
www.medknyha.prom.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-Винімка Й. (Польща)
Чекман І.С.	

Журнал індексується
в наукометричних базах

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

КАРДІОЛОГІЯ

<i>М'якінькова Л.О., Тесленко Ю.В., Баклицький Д.Д.</i> Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на тлі оклюзії огинаючої гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок)	5
---	---

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<i>Журавлєва Л.В., Шеховцова Ю.О.</i> «Синдром перекреста» при функциональных гастроинтестинальных расстройствах: комплексный подход к лечению	12
--	----

НЕФРОЛОГІЯ

<i>Триполка С.А., Головач И.Ю., Дядык Е.А.</i> Волчаночный гломерулонефрит: на пересечении клинического и гистологического диагнозов	22
--	----

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ / ФТИЗИАТРІЯ

<i>Makarevich A.E.</i> Lipid and carbohydrate metabolites changes in exhaled breath condensate and blood in acute exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease	30
РЕКОМЕНДАЦІЇ ВООЗ: Ключові зміни в лікуванні мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РифР ТБ).....	37

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

<i>Образцов В.П.</i> Про дослідження шлунка і кишок (продовження)	42
<i>Паламарчук А.В., Власенко М.В.</i> Діагностика вузлових утворень щитоподібної залози.....	46

ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ

<i>Дзедман М.І.</i> До 100-річчя заснування Національної академії наук України: акцентовані питання в дискурсі еволюції медичних пізнань українців (2-ге подання)	53
---	----

РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

Навчальний тренажер для використання Міжнародної класифікації первинної медичної допомоги ІСРС-2	71
--	----

ВІТАЄМО	80
----------------------	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	82
----------------------------	----

TABLE OF CONTENTS

CARDIOLOGY

<i>Myakinkova L.O., Teslenko Y.V., Baklytskyi D.D.</i> Acute coronary syndrome without ST elevation caused by occlusion of the circumflex branch of the left coronary artery (clinical case).....	5
---	---

GASTROENTEROLOGY

<i>Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.O.</i> «Overlap-syndrome» in functional gastrointestinal disorders: a comprehensive approach to treatment.....	12
--	----

NEPHROLOGY

<i>Trypilka S.A., Golovach I.Yu., Diadyk E.A.</i> Lupus glomerulonephritis: at crossing of clinical and histological diagnosis.....	22
---	----

PULMONOLOGY / PHTHISIOLOGY

<i>Makarevich A.E.</i> Lipid and carbohydrate metabolites changes in exhaled breath condensate and blood in acute exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease	30
WHO recommendations: primary therapy changes for multi-drug and rifampicin resistant tuberculosis (MDR/R TB)	37

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

<i>Obraztsov V.P.</i> Stomach and intestines research (continuation)	42
<i>Palamarchuk A.V., Vlasenko M.V.</i> Thyroid nodules diagnostics	46

TRADITIONS OF MEDICINE

<i>Dzeman M.I.</i> For the 100 th anniversary of the founding National Academy of Sciences of Ukraine: accented issues in the discourse of Ukrainians medical knowledge evolution (second submission).....	53
---	----

HEALTH CARE REFORMS IN UKRAINE

Training tool for usage International classifications of first medical aid ICPC-2	71
---	----

CONGRATULATIONS.....

	80
--	----

MEDICAL EVENTS

	82
--	----

*Л.О. М'якінькова, Ю.В. Тесленко,
Д.Д. Баклицький*

*Українська медична
стоматологічна академія
Полтавський обласний клінічний
кардіологічний диспансер*

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST НА ТЛІ ОКЛЮЗІЇ ОГИНАЮЧОЇ ГІЛКИ ЛІВОЇ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ (клінічний випадок)

Резюме

У статті представлено досвід використання алгоритму стратифікації ризику пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКСбпST) відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. Наведено шкали визначення ризику розвитку у хворого інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті GRACE, PURSUIT, TIMI, які впроваджено в роботу відділення. Представлено клінічний випадок оклюзії середнього сегмента огинаючої гілки лівої коронарної артерії (ОГЛКА) з розвитком гострого інфаркту міокарда в пацієнта з клінічною симптоматикою ГКСбпST. Стратифікація за шкалою GRACE визначала групу проміжного ризику, що дозволяло відтермінувати застосування реперфузійної терапії до 72 годин. Коронароангіографія (КАГ), виконана пацієнту в перші 24 години, виявила оклюзію в середньому сегменті ОГЛКА, проведено ендопротезування інфарктзалежної коронарної артерії. Обговорено особливості ЕКГ-діагностики задніх інфарктів міокарда. Наголошено на важливості визначення маркерів пошкодження міокарда в пацієнтів із ГКСбпST.

Ключові слова

Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, ризик смерті при гострому коронарному синдромі, реперфузійна терапія.

Із 2015 року на базі відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (ПОККД) широко впроваджується інтервенційна реперфузійна методика лікування хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, усім пацієнтам, в яких діагностовано ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST, що надійшли до стаціонару протягом 12 годин від початку симптомів ішемії міокарда, показаним є проведення реперфузійної терапії, бажано шляхом первинної черезшкірної ангіопластики [11]. Тактика ведення хворого із симптомами гострої ішемії міокарда, що не супроводжується на стандартній ЕКГ елевацією сегмента ST, передбачає визначення ризику розвитку у хворого інфаркту міокарда (ІМ) та серцево-судинної смерті (GRACE, PURSUIT, TIMI) [1]. Однією із запропонованих є шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) — див. табл. 1, яку

розроблено на підставі аналізу даних близько 11 000 пацієнтів, її прогностичну цінність підтверджено в дослідженні GUSTO-IIb (Prognostic Insights and Impact of Recurrent Ischemia, 1998), в якому брали участь близько 12 000 пацієнтів [9, 17]. Шкала GRACE дозволяє визначити прогностичний ризик госпітальної та 6-місячної летальності, а також ІМ як у пацієнтів з елевацією, так і без елевації сегмента ST [12]. Для хворих із ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST) під час надходження до стаціонару є можливість розрахувати ризик розвитку негативних серцево-судинних подій під час госпіталізації за умови використання консервативної стратегії лікування [13, 14]. Стратифікація ризику за шкалою GRACE ґрунтується на клінічних та об'єктивних критеріях у хворого, що мають найбільше негативне прогностичне значення для пацієнтів із ГКС, а саме: вік, збільшення частоти серцевих скорочень, зниження систолічного артеріального тиску, ознаки розвитку симптомів гострої серцевої недостатності за класифікацією Killip,

© Л.О. М'якінькова, Ю.В. Тесленко, Д.Д. Баклицький

зміни сегмента ST, підвищення кардіоспецифічних маркерів некрозу міокарда, рівень креатиніну плазми, зупинка серця на момент надходження [6, 7].

У реальній клінічній практиці найбільшу складність становить раннє визначення рівня креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що є необхідними критеріями стратифікації ризику за шкалою GRACE [15]. Альтернативною моделлю є шкала PURSUIT, що побудована на результатах дослідження *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*, 2000, з вивчення ефективності епифібатида у хворих із ГКС — див. табл. 2 [10].

Визначення ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із ГКСбпСТ проводиться відповідно до отриманої суми балів за відповідними шкалами — див. табл. 3.

Також використовується шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), запропонована Antman та співавт. у 2000 р., що базується на

Таблиця 1. Шкала GRACE 1.0 оцінки ризику при Acute Coronary Syndrome (ACS) без елевачії сегмента ST (ГКСбпСТ)

Чинник	Бали	
Вік	Калькулятор розрахунку кількості балів доступний на сторінці www.outcomes.org/grace (вихідні чинники та оцінені під час виписки рахуються окремо)	
Частота серцевих скорочень у спокої		
Систолічний артеріальний тиск		
Концентрація креатиніну в сироватці		
Клас серцевої недостатності за Кіліпом (Killip) ^a		
Зупинка серця під час госпіталізації ^b		
Зміни сегмента ST		
Вихідна концентрація маркерів некрозу міокарда		
ЧШВ під час госпіталізації ^c		
АКШ під час госпіталізації ^c		
Перенесений інфаркт міокарда ^a		
Ризик госпітальної смерті відповідно до загальної кількості балів під час надходження		
Кількість балів	Ризик (%)	Клас ризику
≤108	<1%	низький
109-140	1-3%	середній
>140	>3%	високий
Ризик смерті протягом 6 місяців відповідно до загальної кількості балів під час виписки		
≤88	<3%	низький
89-118	3-8%	середній
>118	>8%	високий

Примітки: ^a — під час виписки оцінюється застійна серцева недостатність;

^b — під час виписки не беруться до уваги;

^c — додаткові чинники, які оцінюються тільки під час виписки.

АКШ — аортокоронарне шунтування, ЧШВ — черезшкірне коронарне втручання.

Доступна також онлайн-версія 2.0 шкали GRACE на www.gracescore.org та мобільний додаток, що дозволяє: 1) розрахувати ризик, коли невідома шкала Кіліпа (Killip) і/або рівень креатиніну в сироватці; 2) дати оцінку ризику смерті протягом 1-го року чи 3 років, а також смерті та нефатального інфаркту міокарда впродовж 1-го року; 3) дати оцінку гістограм індивідуального ризику для пацієнта.

двох відомих багатоцентрових дослідженнях TIMI-11B та ESSENCE, присвячених порівнянню нефракціонованого гепарину та еноксипарину при ГКСбпСТ — див. табл. 4. При ГКСбпСТ шкала TIMI дозволяє оцінити ризик виникнення несприятливих подій протягом 14 днів після їх виникнення [8, 16].

Застосування в клінічній практиці шкал ризику серцево-судинних подій дозволяє стратифікувати пацієнта в групу ризику, що відповідає тяжкості його стану, та запропонувати інтервенційну реперфузійну стратегію лікування якомога раніше. Запорукою успіху є чітке виконання уніфікованого клінічного протоколу [4, 5].

У клінічну практику впроваджено алгоритм ведення хворого з ГКСбпСТ відповідно до стра-

Таблиця 2. Шкала PURSUIT

Клінічні ознаки	Сума балів
Вік	50-59 років
	60-69 років
	70-79 років
	>80 років
Чоловіча стать	1
Стенокардія III-IV ФК за попередні 6 тижнів	2
Серцева недостатність (хрипи >1/3 поверхні легень)	2
Депресія ST на ЕКГ	1

Таблиця 3. Визначення ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із ГКСбпСТ

Ризик смерті в стаціонарі за шкалою GRACE		Ризик смерті за 6 місяців за шкалою GRACE		Ризик смерті за 30 днів за шкалою PURSUIT	
Клінічні ознаки	Сума балів	Клінічні ознаки	Сума балів	Клінічні ознаки	Сума балів
Низький (<1%)	≤108	Низький (<3%)	1-88	Низький (<10%)	≤12
Проміжний (1-3%)	109-140	Проміжний (3-8%)	89-118	Проміжний (10-19%)	13-14
Високий (>3%)	>140	Високий (>8%)	119-263	Високий (>19%)	≥14

Таблиця 4. Шкала TIMI

Бали (кожен чинник ризику додає один бал, щонайбільше 7 балів)	
Вік >65 лет	
Наявність трьох і більше чинників ризику атеросклерозу	
Раніше виявлений стеноз коронарної артерії більше ніж 50% діаметра	
Підйом чи депресія сегмента ST на ЕКГ під час надходження	
Два чи більше нападів стенокардії за останні 24 години	
Приймання аспіріну протягом останніх 7 днів	
Підвищення маркерів некрозу міокарда	
Кількість балів	Ризик смерті чи інфаркту міокарда протягом 2 тижнів, %
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

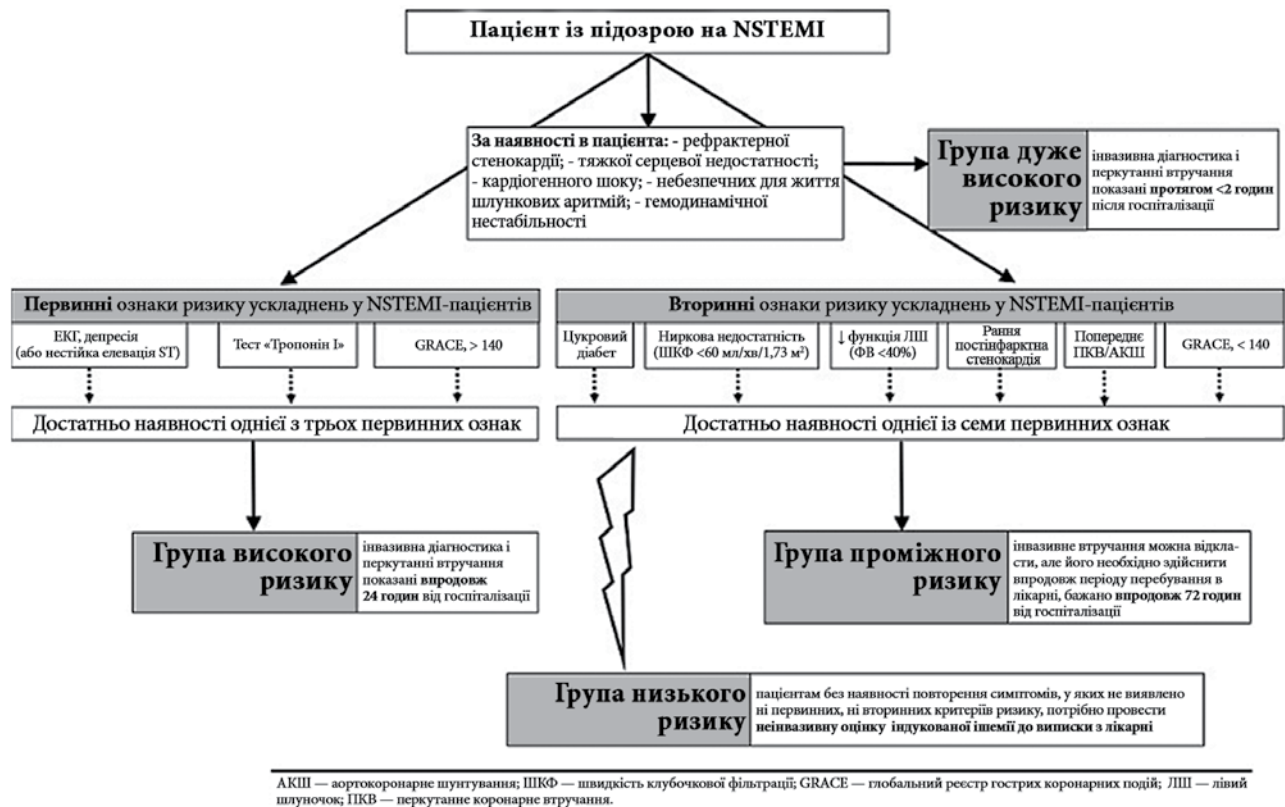


Рис. 1. Стратифікація ризику пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та діагностично-лікувальний алгоритм

тифікації ризику серцево-судинної смерті згідно з наказом № 164 від 03.03.2016 (рис. 1).

Незважаючи на високу специфічність шкал стратифікації ризику пацієнта з ГКС без елевації сегмента ST, у реальній клінічній ситуації сукупність наявних у хворого клінічних ознак не завжди корелює з вираженістю змін у коронарних артеріях (наявністю оклюзуючого атеротромботичного ураження).

Нами представлений клінічний випадок оклюзії середнього сегмента огинаючої гілки ЛКА (ОГЛКА) з розвитком гострого інфаркту міокарда в пацієнта з клінічною симптоматикою ГКСбпST.

Клінічний випадок. Пацієнт У., 50 років, доставлений до ПОККД із Хорольської ЦРЛ у термін 13 годин від початку симптомів — інтенсивний загруднинний біль давлучого, пекучого характеру в стані спокою з іррадіацією в обидві руки тривалістю понад 35 хвилин. Напередодні протягом 1-2 тижнів відчував ангінозні напади під час ходьби, по медичну допомогу не звертався. Хворіє на гіпертонічну хворобу 6 років, максимальний АТ — 210/150 мм рт. ст. На час огляду лікарем приймального покою турбує дискомфорт за грудниною, періодичний нападоподібний ангінозний загруднинний біль помірної інтенсивності. У ЦРЛ надавалась допомога — еноксапарин 0,8 мл підшкірно, клопідогрель 75 мг, ацетилсаліцилова кислота 75 мг, аторвастатин 40 мг, ізо-мік.

Стандартна ЕКГ пацієнта на момент госпіталізації до ЦРЛ — див. рис. 2.

Синусова тахікардія, ЧСС — 95/хв, депресія сегмента ST у відведеннях V_{4-6} , високий, гострокінцевий Т у відведеннях V_{2-6} .

Діагноз за направленням: ІХС: Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST. Дифузний кардіосклероз. Недостатність мітрального клапана І ст. СН І. Гіпертонічна хвороба, II стадія, 3-й ступінь, ризик дуже високий.

ЕКГ пацієнта під час госпіталізації та протягом перебування в ПОККД — див. рис. 3.

На стандартній ЕКГ, що виконана під час госпіталізації, зберігаються гострокінцеві «коронарні» зубці Т, депресія сегмента ST не виражена.

Результати лабораторних та інструментальних методів дослідження в пацієнта під час надходження наведено в табл. 5.

Оцінка ризику за шкалою PURSUIT — 12 балів, ретроспективно за шкалою GRACE — 115 балів (на момент госпіталізації розрахунок неможливий за відсутності рівня креатиніну). Відповідно до стратифікації ризику за шкалою GRACE проведення діагностичної КВГ передбачається протягом 72 годин від моменту госпіталізації.

Враховуючи наявність у хворого на першій ЕКГ, що виконана на тлі больового синдрому, депресії сегмента ST, позитивного тесту на тропонін І, пацієнт стратифікований у групу висо-

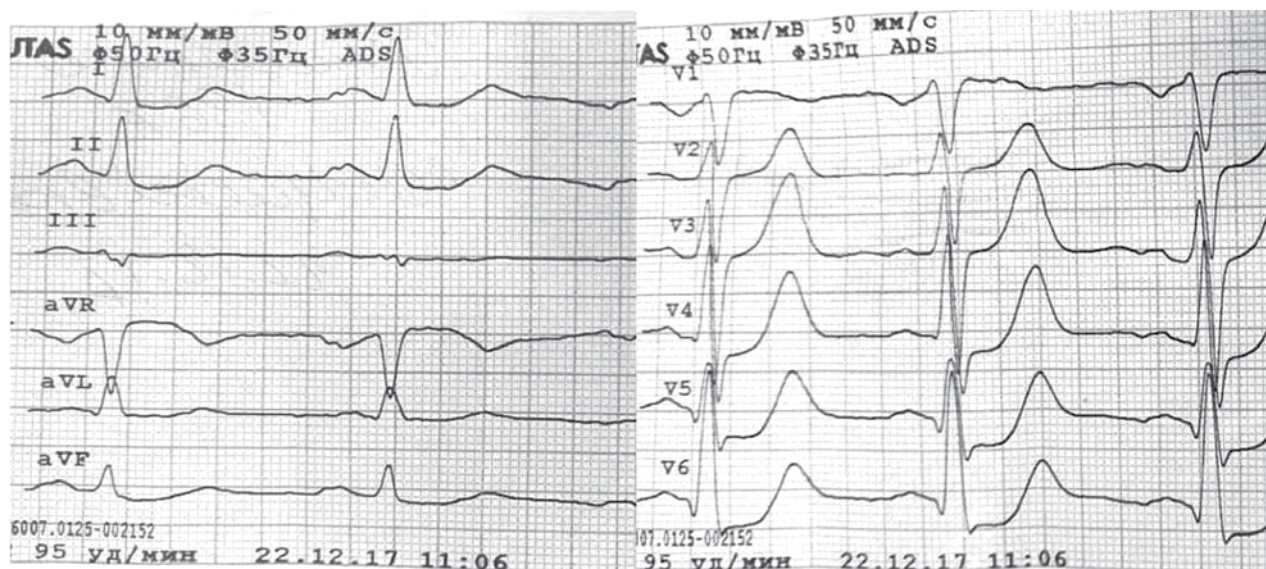


Рис. 2. ЕКГ на момент госпіталізації до ЦРЛ

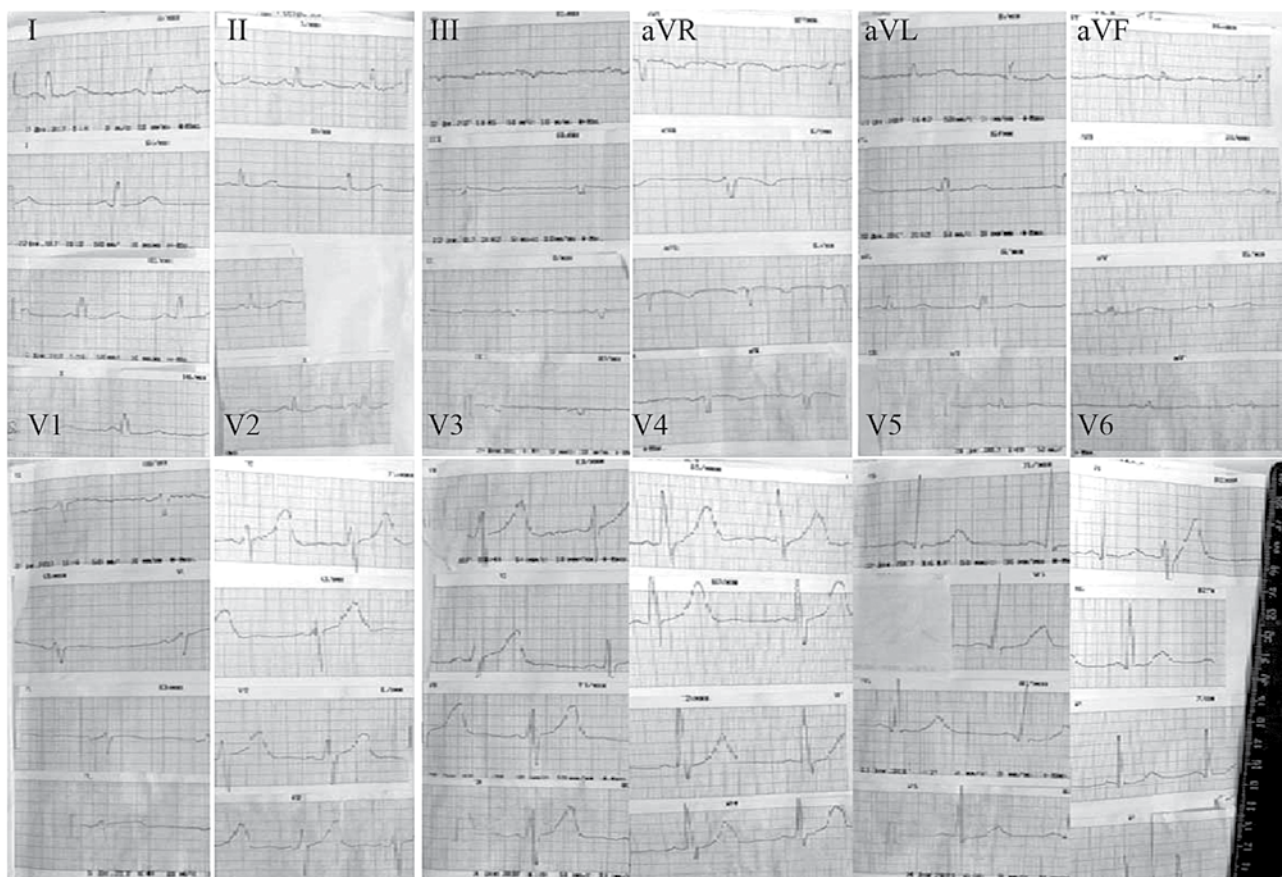


Рис. 3. ЕКГ пацієнта під час госпіталізації та протягом перебування в ПОККД

кого ризику, викликана бригада інтервенційних кардіологів, інвазивна діагностика розпочата в термін 2 години 15 хвилин від моменту госпіталізації.

У відділенні інтервенційної радіології Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру пацієнту було виконано коронароангіографію (КАГ) трансрадіальним доступом та ендопротезування (стенкування) інфарктазалежної коронарної артерії. Під час проведення

ургентної КАГ виявлено оклюзію в середньому сегменті огинаючої гілки лівої коронарної артерії (ОГЛКА) — див. рис. 4.

Спрямовуючим (провідниковим) катетером EBU4.0 6F катетеризовано гирло лівої коронарної артерії. Коронарний провідник середньої підтримки з дистальним кінчиком PTFE легко заведений у дистальні відділи ОГЛКА. Виконано предилатацію RX балон-катетером 3,25x12 мм, P=12 атм. та ендопротезування ураженого сег-

Таблиця 5. Результати лабораторних та інструментальних методів дослідження в пацієнта під час надходження

Загальний аналіз крові (22.12.2017)						
Нв (г/л)	Ер. (*10 ¹² /л)		КП	Лейк. (*10 ⁹ /л)	ШОЕ (мм/год)	
167	5,1		0,98	9,0	2	
п/я (%)	с/я (%)	Еозин. (%)		Баз. (%)	Лімф. (%)	Мон. (%)
7	66	1		-	24	2
Коагулограма (22.12.2017)						
ПТІ		Фібриноген			Етаноловий тест	
80%		2,6 г/л			негативний	
Біохімічний аналіз крові (27.12.2017)						
Загальний білок	Альбуміни	Загальний холестерин	Тригліце-риди	Загальний білірубін		
74 г/л	41 г/л	4,6 ммоль/л	1,47 ммоль/л	32,8 мкмоль/л		
Креатинін	Сечовина	Креатин-фосфокіназа	АлАТ	АсАТ		
76 мкмоль/л	4,2 ммоль/л	275 од.	99 од/л	85 од/л		
Гамма-глутамілтрансфераза		Тропонін І (якісний) від 22.12.2017 р.	HbsAg від 22.12.2017 р.	RW від 22.12.2017 р.		
75 од/л		слабо позитивний	негативний	негативний		
Карта ЕхоКС-обстеження від 27.12.2017 р.						
КДР ЛШ, см		КСР ЛШ, см		ФВ, %		
5,0 (N3,5-5,7)		3,5 (N3,2-4,2)		56 (N55-78)		
ПП, см		S ПП, см ³		НПВ		
3,9-3,1 (N3,8-4,6)		(N <18 см ²)		Колабує (N <2,1)		
КДО ЛШ, мл		КСО ЛШ, мл		УО, мл		
118		51		67		
Корінь аорти, см		ЛП, см		V ЛП, мл		
1,9-3,5-3,4		3,8		63		
КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ — кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка; ФВ — фракція викиду; ПП — праве передсердя; S ПП — площа правого передсердя; НПВ — нижня порожниста вена; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ — кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка; УО — ударний об'єм; ЛП — ліве передсердя; V ЛП — об'єм лівого передсердя.						

мента BMS стентом (без лікувального покриття) 4,0x25 мм, P=8 атм. На контрольній ангіограмі виявлено резидуальний стеноз, виконано стентопластику NC балон-катетером. Ангіографічно результат добрий, магістральний кровотік — TIMI 3, тканинний — MBG 2. Больовий синдром купований відразу після встановлення стента. Призначено стандартну базисну терапію.

Клінічний діагноз. ІХС: Гострий задньобазальний інфаркт міокарда без зубця Q. Дифузний кардіосклероз. Недостатність мітрального клапана І ст. СН І. Гіпертонічна хвороба, III стадія, 3-й ступінь, ризик дуже високий.

Особливості ЕКГ-діагностики задніх інфарктів міокарда. Дозволимо собі нагадати про особливості ЕКГ-змін, пов'язаних з ішемією міокарда, що розвиваються в часі відповідно до глибини та локалізації ураженої ділянки.

Висвітлюючи динамічні зміни ЕКГ, які характеризують розвиток ішемії міокарда в часі, необхідно зазначити, що перші зміни під впливом ішемії з'являються в субендокарді, який найбільше віддалений від магістральних коронарних артерій. ЕКГ-критерієм його ішемії є зміна полярності та амплітуди зубця Т. Вектор ішемії спрямований у бік, протилежний ураженому міокарду, тобто від ендокарда до епікарда. Для субендокардіальної ішемії характерний загострений, симетричний «коронарний» зубець Т. Визначаючи на ЕКГ високоамплітудний зубець Т, слід пам'ятати, що симетричний високий Т характерний для синдрому ранньої реполяризації шлуночків, діастолічного навантаження на лівий шлуночок (при аортальній недостатності), алкогольної кардіо-

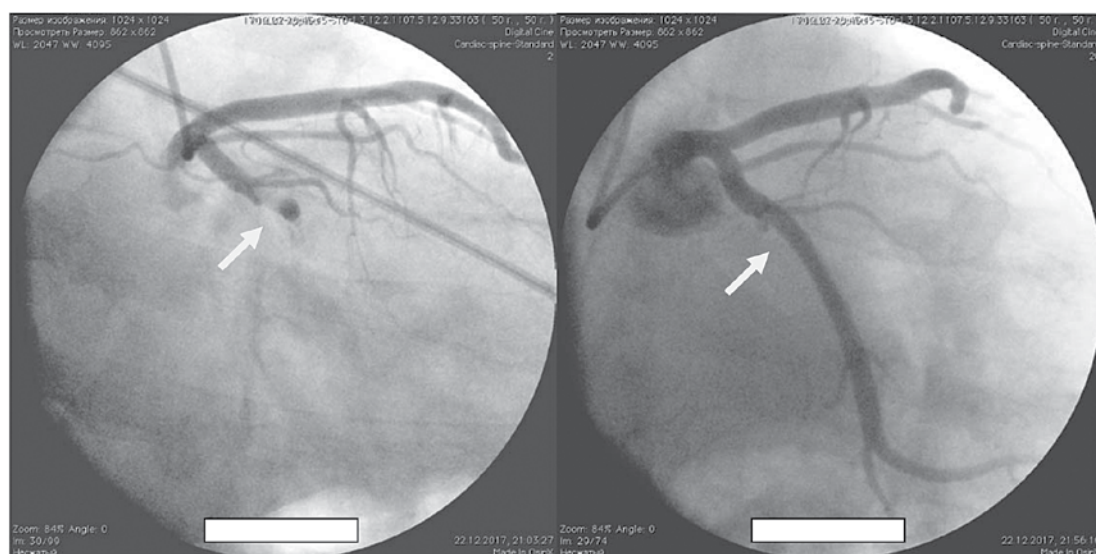


Рис. 4. Коронароангіографія (КАГ) трансрадіальним доступом та ендопротезування (стентування) ОГЛКА

міопатії, у правих грудних відведеннях — при гіпертрофії ЛШ, блокаді лівої ніжки пучка Гіса. Високоамплітудний асиметричний зубець Т із широкою основою в передніх грудних відведеннях реєструється при ваготонії, у спортсменів та під час важкої фізичної праці [2, 3].

Субепікардіальна або трансмуральна ішемія міокарда відображує більш глибокі порушення на тлі тривалого спазму коронарних артерій (КА). В ішемізованому міокарді процес реполяризації (відновлення потенціалу спокою) спізнюється, хвиля реполяризації поширюється у зворотному напрямку (у нормі — від епікарда до ендокарда). Вектор реполяризації задньої стінки ЛШ спрямований у бік грудних відведень, він додає позитивного потенціалу векторам реполяризації передньої стінки, за рахунок чого практично в усіх грудних відведеннях формується високий симетричний зубець Т. Описані зміни відносять до реципрокних — зміни ЕКГ у відведеннях, які розташовані протилежно до відведень, що локалізовані над патологічним вогнищем.

Ішемічне пошкодження серцевого м'яза відбувається при виснаженні депо глікогену на тлі тривалої ішемії міокарда, характеризується органічними змінами, які мають зворотний характер при відновленні кровотоку, та віддзеркалюється в зміні сегмента ST-T. Під час деполяризації пошкоджений міокард набуває меншого від'ємного потенціалу, ніж потенціал здорового міокарда, тобто відносно позитивний. Різниця потенціалів між здоровою та пошкодженою тканиною формує вектор, що відповідає за зміну сегмента ST-T. Вектор ішемічного пошкодження спрямований у позитивний бік, тобто в бік пошкодженої тканини. При субендокардіальному пошкодженні вектор спрямований до ендокарда (від позитивного електрода), ST-T зміщується донизу, а при субепікардіальному та трансмуральному пошкодженні — у бік позитивного електрода фіксуючого відведення, ST-T зміщується догори.

Багатьма авторами наголошується на складності ЕКГ-діагностики інфаркту міокарда задньої, задньобазальної та задньодіафрагмальної локалізації за нечисленністю відведень, які відображують задню стінку ЛШ, залежністю змін на ЕКГ від позиції розташування серця в грудній клітці.

Найбільш специфічними та чутливими є *такі критерії ІМ задньої стінки ЛШ*: зубець $Q_{II, aVF} > 0,03$ с та зубець $Q_{II, III, aVF} > 1/4 R_{II, III, aVF}$.

Діафрагмальний ІМ асоційований із тромбозом/оклюзією задньої низхідної гілки правої КА або огинаючої гілки лівої КА. На ЕКГ відповідні зміни спостерігаються в II, III, aVF відведеннях. У відведенні aVR при розвитку діафрагмального ІМ з'являється пізній зубець R, реципрокні зміни (збільшення вольтажу R, депресія ST, ко-

ронарний Т) спостерігаються у відведеннях V_{1-3} . Задньобазальний ІМ у більшості випадків не відображується на стандартній ЕКГ. У грудних відведеннях V_{1-3} виражені реципрокні зміни, їх наявність є приводом для реєстрації додаткових відведень V_{7-9} та відведень за Сіпоаком — Партіла (S_1, S_2, S_3, S_4). Реєстрація інфарктоподібного комплексу QRS свідчить про: S_{1-2} — ураження задньобазальних відділів ЛШ; S_{3-4} — задньобоківих відділів ЛШ.

При виявленні високоамплітудного зубця RV_{1-2} диференціальну діагностику проводять із гіпертрофією правого шлуночка, блокадою правої ніжки п. Гіса, феноменом WPW тип А. При задньобоківому ІМ не завжди спостерігають зміни в II, III, aVF відведеннях. Про його розвиток свідчать реципрокні зміни у V_{1-2} відведеннях та інфарктоподібні зміни у V_{5-6} ; V_{7-9} . Задньоперетинковий ІМ розвивається внаслідок оклюзії/тромбозу задньої міжшлуночкової гілки ПКА. Інфарктоподібна графіка ЕКГ реєструється в II, III, aVF, aVL відведеннях; явища реципрокності можуть спостерігатися у V_{1-2} . Особливістю задньоперетинкового ІМ є розвиток порушень ритму та провідності, пов'язаний із проксимальним ураженням ПКА, вищим за місця відходження гілок, що постачають кров до синоатріального та атріовентрикулярного вузлів.

Висновки

Таким чином, у реальній клінічній практиці спостерігаються випадки розвитку в пацієнтів ГКБпСТ без ознак порушення гемодинаміки, як у нашому випадку, які мають бути стратифіковані в групу високого ризику за такими критеріями: наявність на ЕКГ депресії сегмента ST, повторний больовий ангінозний синдром, позитивні маркери ушкодження міокарда. Згідно з особливостями топічної діагностики інфаркту міокарда, ураження переважно задньобазальної локалізації не має відповідного висвітлення на стандартній ЕКГ, запідозрити яке можливо за наявності реципрокних змін — депресії сегмента ST, коронарних Т у правих грудних відведеннях. За розвиток ІМ задньобазальної локалізації відповідає ураження переважно середньої частини ОГЛКА. Виявлення при реєстрації ЕКГ у динаміці мінучої депресії сегмента ST на тлі надання невідкладної терапії вимагає визначати маркери пошкодження міокарда якнайшвидше, бажано кількісним методом, із метою стратифікації пацієнта в групу високого ризику. Виконання ургентної КАГ та ангіопластики є невід'ємною складовою ефективного лікування пацієнтів із ГКБпСТ. Проведення ранньої реперфузійної терапії дозволяє зберегти життєздатність міокарда та попередити розвиток серцевої недостатності.

Список використаної літератури

1. Белялов Ф. Использование шкал в клинической практике / И.Ф. Белялов // Ишемическая болезнь сердца. Клин. мед. — 2016. — № 94 (11), ч. I. — С. 861-864. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-861-864>.
2. Колиушко Г. Редкие формы инфаркта миокарда / Г.И. Колиушко // Ліки України. — 2013. — № 2. — С. 20-23.
3. Колиушко Г. Электрокардиографическая диагностика инфаркта миокарда / Г.И. Колиушко // Ліки України. — 2010. — № 4. — С. 8-12.
4. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST» № 164 від 03.03.2016 р. // Медицина неотложных состояний. — 2016. — № 1. — С. 11-23. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_1_4
5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевачією сегмента ST» № 455 від 02.07.2014. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMMD_GKS.pdf
6. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes // Circulation. — 2014. — Vol. 130 (25). — P. e344-426.
7. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37, Issue 3. — P. 267-315. Режим доступу: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
8. Antman E.M., Cohen M., McCabe C. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23. — P. 308-314.
9. Armstrong P.W., Fu Y., Chang W.C. et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia in: The GUSTO-IIb Investigators // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 1860-1868.
10. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients // Circulation. — 2000. — Vol. 101 (22). — P. 2557-67.
11. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., et al. 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 (ESC) // European Heart Journal. — 2018. — Vol. 39, Issue 2. — P. 119-177. Режим доступу: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
12. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes // Contemp. Clin. Trials. — 2012. — Vol. 33 (3). — P. 507-14.
13. Eagle K.A. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 2727-33.
14. Granger C.B., et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events // Arch. Intern. Med. — 2003. — 163. — P. 2345-53.
15. Kellum J.A., Aspelin P., Barsoum R.S. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. — 2012. — Vol. 2 (1). — P. 1-138.
16. Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study // Circulation. — 1991. — Vol. 83. — P. 422-37.
17. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37. — P. 267-315.

Надійшла до редакції 13.11.2018 р.

ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION CAUSED BY OCCLUSION OF THE CIRCUMFLEX BRANCH OF THE LEFT CORONARY ARTERY (CLINICAL CASE)

L.O. Myakinkova, Y.V. Teslenko, D.D. Baklytskyi

Abstract

The paper presents the experience of using the risk stratification algorithm among the patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST elevation in department for patients with acute myocardial infarction (IM) of the Poltava Regional Clinical Cardiology Dispensary. The scales of the risk development for a patient with myocardial infarction and cardiovascular deaths GRACE, PURSUIT, TIMI, which are introduced into the work of the department are presented. The article presents clinical case of occlusion of the middle segment of the left circumflex coronary artery (LCX) with the development of acute myocardial infarction in a patient with clinical symptoms of acute coronary syndrome without ST elevation. GRACE stratification determined the intermediate risk group, which allowed delaying the use of reperfusion therapy to 72 hours. Coronary angiography performed by the patient in the first 24 hours revealed occlusion in the middle segment LCX, an endoprosthesis of the infarct-dependent coronary artery was performed. Features of ECG diagnostics of posterior myocardial infarctions are discussed. The importance of determining the markers of myocardial damage among the patients with ACS without ST elevation is emphasized.

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevation, risk of death following acute coronary syndrome, reperfusion therapy.

Л.В. Журавлёва, Ю.О. Шеховцова

Харьковский национальный
медицинский университет

«СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА» ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Резюме

У статті наведено сучасні дані про частоту та особливості поєднання функціональних гастроінтестинальних розладів. «Overlap-синдром» розглядають як багатофакторне захворювання з різними патогенетичними механізмами і феноменом «взаємного обтяження». Різноманітність клінічних форм та варіантів їх коморбідності утруднює діагностику та підвищує вибірковість до терапії, що призначається. Описано основні групи лікарських препаратів для корекції функціональних гастроінтестинальних розладів.

Ключові слова

Функціональні захворювання органів травлення, «синдром перехреста», патогенез функціональних розладів травлення, лікування.

Хотя функциональные гастроинтестинальные симптомы известны уже на протяжении нескольких столетий, такое понятие, как функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), появилось всего несколько десятилетий назад. В настоящее время ФГИР рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Говоря об определении понятия ФГИР, следует подчеркнуть, что оно много раз менялось в зависимости от общественных взглядов на природу различных заболеваний, уровня развития научных знаний, имеющихся научных доказательств, уровня подготовки и квалификации клиницистов. Римские критерии IV определяют ФГИР достаточно просто — как «расстройства взаимодействия «кишка — головной мозг» (disorders of gut-brain interaction) (рис. 1).

Согласно данным Всемирной гастроэнте-

© Л.В. Журавлёва, Ю.О. Шеховцова

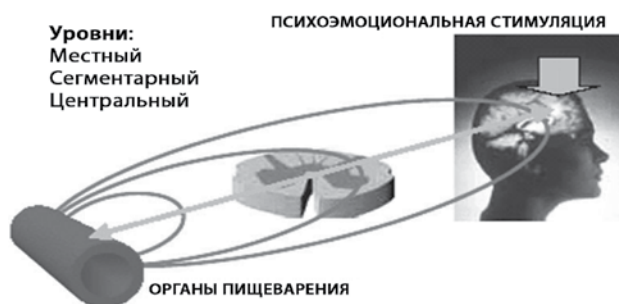


Рис. 1. Уровни регуляции взаимодействий «ЖКТ – ЦНС»

рологической организации, ФГИР встречаются практически у 30% взрослого населения Европы и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [44].

Общая распространенность симптомов функциональной диспепсии (ФД) среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [17].

В США на диспепсические жалобы приходится около 10% всех консультаций врачей общей практики, а на лечение тратится не менее 1 миллиарда долларов в год. Почти 25% больных ФД обращаются к врачу более 4 раз в год.

Во всем мире до 20% взрослого населения имеют симптомы синдрома раздраженного ки-

шечника (СРК). Среднегодовые расходы в США на больных с СРК без диареи составляют 11 182 долларов; при этом более половины (53,7%) расходов приходится на амбулаторные услуги, остальные затраты обусловлены госпитализацией (21,8%) и обращениями за неотложной помощью (5,4%) [42].

В основе ФГИР лежат нарушения координации ЦНС с формированием висцеральной гиперчувствительности, моторных нарушений ЖКТ, изменений слизистого защитного барьера, системы иммунитета и состава кишечной микрофлоры (рис. 2) [17].

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР (табл. 1) как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг — кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции. Ось «головной мозг — кишечник» представляет собой двуправленную разветвленную коммуникационную сеть, которая посредством нейроиммунноэндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь, висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека.

Современная Римская классификация ФГИР (табл. 2) прежде всего основана на оценке симптомов, а не на физиологических критериях. Это имеет преимущество для применения в клинике, поскольку сразу позволяет ставить первичный диагноз. В некоторых случаях могут применяться и физиологические критерии, когда они позволяют уточнять диагноз, например, при аноректальных расстройствах. Кроме того, классификация построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом.

ФД — состояние здоровья пациента, которое существенно влияет на его обычную текущую деятельность и характеризуется одним или более из следующих симптомов: постпрандиальное ощущение переполнения, раннее насыщение, боль или жжение в эпигастриальной области, которые не находят объяснения после рутинных клинических исследований.



Рис. 2. Схема патогенеза развития ФГИР

Патофизиология ФД сложна, мультифакторна и не до конца изучена. Ключевыми факторами считают моторную и сенсорную гастродуоденальную дисфункцию, ухудшение целостности слизистой оболочки, низкоинтенсивную иммунную активацию и воспаление, а также дисрегуляцию оси «ЖКТ — ЦНС» [17, 18, 42, 44].

В Римских критериях IV ФД рекомендовано рассматривать как широкое понятие, охватывающее:

- пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС), характеризующимся возникновением диспептической симптоматики, индуцированной приемом пищи;
- пациентов с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС), при котором боль/жжение в области эпигастрия не возникают исключительно сразу после приема пищи, но и могут развиваться или даже уменьшаться во время еды;
- пациентов с «перекрестом» симптомов ПДС и ЭБС («overlap»), при котором отмечают как диспептические симптомы, индуцированные приемом пищи, так и эпигастральную боль и/или жжение [17, 42].

Таблица 1. Парадигма патогенеза ФГИР

Ось «нейроэндокринная система — кишка»	Ось «кишка — нейроэндокринная система»	
Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол)	Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахаля Энтерохромаффинные клетки (серотонин 5-НТ, семейство хромогранinov) Иммунные клетки Микробиота	
Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF)	Активация энтеральной нервной системы	Изменение микробиоты
Активирует CRF-1-рецепторы — усиление моторики при стрессе Противовоспалительная активность — увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение чувствительности кишечных нервов	Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров — нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток — нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышенная проницаемость кишечного барьера	Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон

Таблица 2. Классификация ФГИР согласно Римским критериям IV

А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль	
	А2. Функциональная изжога	
	А3. Рефлюксная гиперчувствительность	
	А4. Ком в горле	
	А5. Функциональная дисфагия	
В. Гастроудоденальные расстройства	В1. Функциональная диспепсия (ФД)	В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
		В1б. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
	В2. Расстройства отрыгивания	В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
		В2б. Чрезмерная желудочная отрыжка
	В3. Тошнотные и рвотные расстройства	В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты
		В3б. Циклический рвотный синдром
		В3с. Синдром чрезмерной каннабиной рвоты
	В4. Руминационный синдром	
С. Кишечные расстройства	С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора
		СРК с преобладанием диареи
		СРК смешанного типа
		Неклассифицируемый СРК
	С2. Функциональный запор	
	С3. Функциональная диарея	
	С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром	
	С6. Опиоид-индуцированный запор	

Диагностические критерии ФД включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов: надоедливое ощущение переполнения после приема пищи; надоедливое ощущение раннего насыщения; надоедливая боль в области эпигастрия; надоедливое ощущение жжения в области эпигастрия; а также отсутствие доказательств наличия структурной патологии (в том числе при проведении верхней ЭГДС), позволяющей объяснить имеющиеся симптомы.

Диагностические критерии ПДС включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов по меньшей мере 3 раза в неделю: надоедливое ощущение переполнения после приема пищи, влияющее на повседневную активность; надоедливое ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи); а также отсутствие доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС. Поддерживающие признаки: постпрандиальная боль или жжение в области эпигастрия, вздутие в области эпигастрия, могут иметь место чрезмерная отрыжка и тошнота; персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств; изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует; симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматривают как часть диспепсии; другие симптомы, в частности характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или СРК, часто могут сопутствовать ПДС.

Диагностические критерии ЭБС включают наличие ≥ 1 из следующих симптомов по меньшей мере 1 раз в неделю: надоедливая эпигастральная боль (влияющая на повседневную активность); и/или надоедливое ощущение жжения в области

эпигастрия (влияющее на повседневную активность); а также отсутствие доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС. Поддерживающие признаки: боль может быть индуцирована приемом пищи, ее выраженность может уменьшаться во время приема пищи или отмечаться на всем протяжении приема пищи; могут также отмечаться

постпрандиальное вздутие в области эпигастрия, отрыжка, тошнота; персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств; изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует; боль не отвечает критериям функциональной билиарной боли; симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматривают как часть диспепсии; другие симптомы, в частности характерные для ГЭРБ или СРК, часто могут сопутствовать ЭБС.

СРК — функциональное расстройство кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула.

В Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК — боль в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения пациента. Пациенты должны иметь симптомы абдоминальной боли хотя бы 1 раз в неделю за последние 3 месяца.

В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененного стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни с по меньшей мере одним ненормальным кишечным выделением. Исследователи и практические врачи при постановке диагноза СРК и разделении больных на клинические варианты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать типы 1 и 2 формы кала для идентификации запора и типы 6 и 7 выделяемых испражнений — для идентификации диареи. При этом следует руководствоваться правилом 25% (табл. 3).

В Римских критериях IV впервые официально утвержден термин «синдром перекреста функци-

ональных нарушений» — синхронное течение нескольких функциональных состояний или переход из одного в другое. При этом подчеркивается, что у пациентов с исходно низким общим качеством жизни и повышенным уровнем жизненных стрессоров чаще остальных возникает «перекрест» клинической симптоматики функциональных гастроинтестинальных расстройств взаимодействия ЖКТ — ЦНС (табл. 4).

«Синдром перекреста» («overlap-syndrome») — сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми). Применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний «перекреста».

Частота встречаемости «синдромов перекреста» ЖКТ:

- Сочетание ФД+СРК выявляют у 15-44,6% больных ФГИР.
- Частота выявления симптомов СРК у пациентов с диспепсией составляет в среднем 37%.
- Частота сопутствующей ФД у больных с СРК варьирует от 23 до 87%.
- «Overlap» ФД+СРК ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями.
- Достижение стойкой ремиссии при естественном течении ФД+СРК-«перекреста» при длительном (10-летнем) наблюдении отмечается только у 12% пациентов.

Лечение больных с ФГИР включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Медикаментозная терапия ФГИР строится, с одной стороны, на универсальном подходе (ку-

пирование болевого синдрома как ведущего симптома), с другой — на дифференцированном лечении разных вариантов синдрома в зависимости от типа нарушений.

В качестве средств медикаментозной терапии ФГИР используются спазмолитические средства, препараты, купирующие диарею/запор, прокинетики, антидепрессанты, агонисты 5-HT₄-рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и др. [2].

При планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФГИР.

Легкое течение. Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу, обычно не имеют ухудшения функций или психологического дистресса. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или меняется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В таких случаях рекомендуется подробно объяснять пациентам сущность симптомов, рассказывать, как с ними бороться немедикаментозными методами, обычно с помощью модификации диеты (ограничение или исключение некоторых пищевых субстанций — глютена, лактозы, FODMAPs, жирной пищи, алкоголя).

Течение средней тяжести. Таких пациентов несколько меньше — около 30-35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический стресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающих симптомов. Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение 2 недель с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них.

Таблица 3. Диагностические критерии клинических вариантов СРК

Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника			
1	СРК с преобладанием запора	≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (тип 1, 2)
2	СРК с преобладанием диареи	≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 1-го или 2-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (тип 6, 7)
3	Смешанный СРК	≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи
4	Неклассифицируемый СРК	Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1-го, 2-го, 3-го субтипов	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о частой смене формы кала

Таблица 4. «Перекрест» заболеваний пищеварительного тракта

Возможные варианты	Общие патогенетические механизмы	Внепищеварительные проявления
ФД + СРК ФД + ГЭРБ ГЭРБ + ФД СРК + ФД ГЭРБ + СРК СРК + ГЭРБ СРК + ГЭРБ + ФД Функциональная изжога + СРК	Минимальное воспаление Моторно-эвакуаторные нарушения Висцеральная гиперчувствительность	Головная боль Боль в нижней части спины Депрессия Тревога Фибромиалгия Синдром хронической усталости Бессонница Интерстициальный цистит, гиперактивный мочевой пузырь

Кроме того, таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение. Около 20-25% больных имеют выраженные и нередко — рефрактерные симптомы. У них часто имеется и нередко доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются ко многим врачам и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

При ПДС в качестве препаратов 1-й линии рекомендуют применять прокинетики — препараты, на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняющие пропульсивную активность ЖКТ и ускоряющие транзит пищевого болюса. Если ранее наиболее широко применяли метоклопрамид и домперидон, то в настоящее время — итоприда гидрохлорид и мосаприд, значительно реже — пруклоприд, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, антагонисты опиатных рецепторов и рецепторов холецистокинина (рис. 3) [33, 42, 44].

ИПП рассматривают как эффективные средства для лечения ФД, в первую очередь ЭБС. Их эффективность превышает таковую плацебо на 10-15%,

что показано в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Не исключено, что их эффективность может быть связана с недиагностированной ГЭРБ или «перекрестом» симптомов ФД и ГЭРБ. Как правило, ИПП при ПДС неэффективны [10, 33, 41].

На современном этапе в клинической практике используются следующие представители группы ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. В настоящее время перспективным ИПП является препарат эзомепразола — Эзонекса (Фармак, Украина). Особенностью и уникальностью эзомепразола является то, что это чистый оптический изомер среди ИПП, благодаря этому достигается улучшение фармакокинетического профиля и значительное повышение биодоступности препарата, что обеспечивает лучшее подавление продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка. По литературным данным, эзомепразол, в сравнении с ИПП — рацематами, обладает определенными фармакокинетическими особенностями [1, 3]. В рамках феномена стереоселективности метаболизм эзомепразола печеночным ферментом цитохромом P450 (CYP), в частности его изоформами CYP3A4 и преимущественно CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза), протекает в 3 раза медленнее, чем метаболизм его рацемата (омепразола). При этом происходит увеличение такого показателя, как площадь под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC), что определяет более высокую биодоступность эзомепразола, то есть большее количество изомеров в кровотоке достигает париетальных клеток [1, 3]. Это позволило предположить, что эзомепразол обладает способностью более мощно подавлять желудочную секрецию [6]. Так, в своем исследовании Т. Andersson и соавт. сравнивали действие 20 мг эзомепразола и 20 мг омепразола на кислотную

продукцию, стимулированную пентагастрином, у здоровых добровольцев и отметили, что уже в первый день приема эзомепразола было достигнуто подавление кислотной продукции на 46%, а при приеме омепразола — только на 35% [6].

Также в одном из исследований оценивалась эффективность эзомепразола по влиянию на клиническое течение ФД [36]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что при приеме эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки через 8 недель лечения не было достоверного различия по количеству паци-

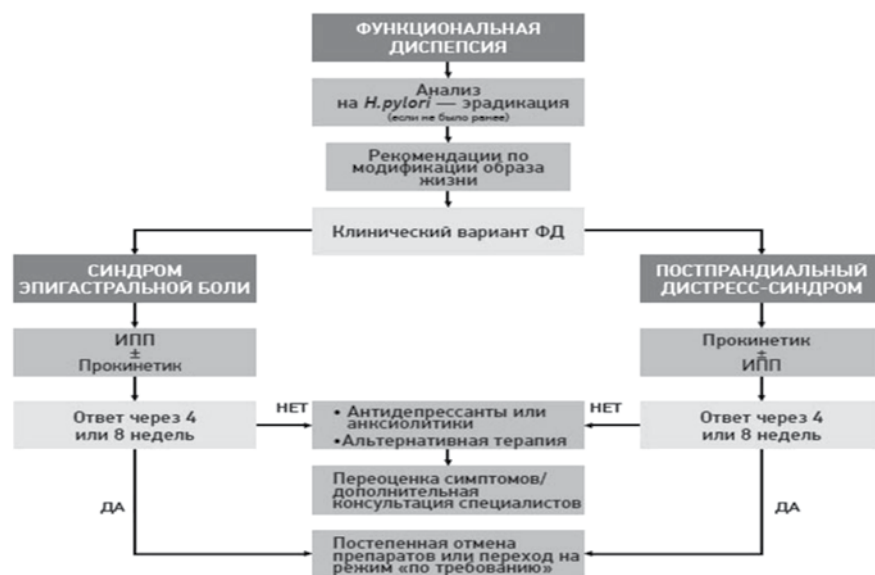


Рис. 3. Алгоритм лечения ФД

ентов, у которых симптомы полностью разрешились, между основной (n=109) группой (55,1%) и группой контроля (n=115), получавшей плацебо (46,1%). В то же время авторы исследования отмечали, что значительно большее число пациентов достигали купирования симптомов на 4-й неделе лечения в основной группе по сравнению с плацебо: 50,5% по сравнению с 32,2%.

В другом, небольшом по численности пациентов рандомизированном исследовании, показана эффективность краткосрочного (7 дней) курса лечения эзомепразолом 40 мг 1 раз в сутки в отношении купирования симптомов функциональной диспепсии [36]. Полное купирование симптомов достигнуто в контрольные сроки у 12 из 15 больных, лечившихся эзомепразолом, в то время как в группе плацебо лишь у 2 из 16 пациентов ($p<0,001$).

Среди всех проявлений СРК абдоминальная боль является наиболее беспокоящим симптомом и существенно снижает качество жизни более чем у 29% пациентов [25]. К средствам, рекомендованным для терапии боли при ФГИР, относятся спазмолитические препараты — мебеверин, пинаверия бромид, тримебутин.

Особый интерес в настоящее время представляет препарат Спарк (Фармак, Украина) — капсулы мебеверина в кислотоустойчивой оболочке — блокатор натриевых каналов, фенилэтиламинового производное резерпина, оказывающее расслабляющее действие на гладкую мускулатуру без атропиноподобного эффекта. Мебеверин имеет обширную доказательную базу и не взаимодействует с другими лекарственными средствами, что особенно важно у пациентов с коморбидными состояниями [15]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с 5-HT₃-антагонистом рамосетроном была показана высокая эффективность препарата в купировании болевого синдрома [27]. Исследования мебеверина с тримебутином выявили сопоставимую эффективность препаратов [37].

По данным метаанализов, учитывающих результаты рандомизированных контролируемых исследований, клиническая эффективность мебеверина в уменьшении абдоминальной боли существенно отличается от плацебо [14, 39].

Во всех исследованиях прием мебеверина сопровождался хорошей переносимостью; частота нежелательных эффектов не превышала таковую в группе плацебо [20].

Показано, что назначение спазмолитических препаратов — мебеверина, наряду с уменьшением боли в животе, приводит к улучшению качества жизни пациентов с разными вариантами СРК [22, 37]. Положительные изменения в показателях качества жизни не являются долгосрочными в связи

с тем, что симптоматические средства однократно купируют проявления болевого синдрома и не влияют на частоту рецидивов [8].

Для нормализации стула при СРК рекомендовано применение противодиарейных или слабительных средств, прокинетики и спазмолитических препаратов.

В качестве симптоматической терапии нарушений стула при СРК-Д используются препараты, замедляющие моторику кишечника, и адсорбирующие средства.

Лоперамида гидрохлорид — агонист опиоидных μ -рецепторов в мизентеральном сплетении, снижающий тонус гладкой мускулатуры кишечника. Препарат способствует замедлению моторики кишечника, уменьшению скорости транзита и увеличению реабсорбции воды и ионов [38]. Имеются доказательства эффективности препарата в нормализации частоты и формы стула у пациентов с СРК-Д [38]. Вместе с тем показано, что лоперамид не влияет на симптом абдоминальной боли и даже может усиливать ночные болевые приступы [45]. В связи с этим лоперамид может быть рекомендован только в качестве средства для лечения безболевой диареи, которая практически не встречается при СРК [38]. По данным исследований, длительное лечение нарушений стула лоперамидом может привести к развитию хронического запора, нарушению микрофлоры кишечника [16, 35]. Лоперамид способен взаимодействовать с другими лекарственными средствами, влиять на ЦНС через связи с Р-гликопротеидом, вызывать привыкание и оказывать кардиотоксическое действие при увеличении дозы [26].

Диоктаэдрический смектит — адсорбирующий противодиарейный препарат, способствующий стабилизации слизистого барьера и уменьшению воспаления, вызванного провоспалительными медиаторами — ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β [31]. Исследования подтвердили высокую эффективность диосмектита в купировании диареи у пациентов с СРК с диареей. Рандомизированное двойное слепое контролируемое 8-недельное исследование с участием более 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК обнаружило значительное уменьшение симптомов нарушения стула и абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе диосмектита по сравнению с плацебо [13].

В сравнительном исследовании с лоперамидом была продемонстрирована более высокая эффективность диосмектита в купировании боли ($p<0,05$), вздутия живота ($p<0,01$) и улучшении качества жизни ($p<0,05$) [28, 43].

Существует несколько классов слабительных средств — осмотические, солевые, смягчающие, стимуляторы перистальтики, увеличивающие объем каловых масс, активаторы хлорных каналов.

При СРК-3 наиболее часто применяются осмотические препараты. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения полиэтиленгликоля (ПЭГ) [7]. Рандомизированное контролируемое исследование и открытое исследование с участием пациентов с СРК-3 подтвердили эффективность ПЭГ в нормализации частоты и формы стула [7, 12]. В сравнительных исследованиях с лактулозой в группе ПЭГ наблюдалась более выраженная динамика частоты стула [11, 19, 24, 28]. По результатам всех исследований у пациентов с СРК с запорами, принимавших осмотические слабительные, не было обнаружено значимого снижения интенсивности абдоминальной боли [7, 11, 12, 24, 28]. Более того, абдоминальная боль наряду с тошнотой и метеоризмом часто присутствовала среди побочных эффектов препарата [11, 19, 24, 28].

Слабительные, относящиеся к группе стимуляторов моторики, — растительные препараты (сенна, ревень, крушина), пикосульфат натрия и бисакодил, — индуцируют секрецию воды, электролитов и активируют перистальтику толстой кишки. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности стимуляторов моторики с участием 735 человек [18, 34] интенсивность кишечной моторики в группе бисакодила увеличивалась по сравнению с плацебо в 3 раза, в группе пикосульфата натрия — в 2 раза [21, 23, 46]. Имеются данные об усилении абдоминальной боли, возникновении вздутия и повышенного газообразования у пациентов с СРК в результате приема обозначенных слабительных [47].

Агонист 5-HT₄-рецепторов пруклоприд обладает длительным прокинети́ческим эффектом в отношении СРК с преобладанием запора и, по некоторым данным, улучшает качество жизни [5, 40]. Имеются данные о том, что пруклоприд не всегда хорошо переносится пациентами — по ре-

зультатам контролируемого исследования, среди побочных эффектов препарата (отсутствующих в группе плацебо) отмечаются умеренная/выраженная диарея и боль в животе [9, 32].

Для нормализации стула при СРК также используются спазмолитические препараты, которые наряду с купированием боли способствуют восстановлению пассажа кишечника [29].

Применение пинаверия и мебеверина в исследовании показало существенное улучшение формы стула через 2 недели ($p < 0,01$) со значительным снижением количества актов дефекации ($p < 0,05$) и улучшением общего самочувствия у пациентов с СРК с диареей [30]. В другом клиническом исследовании была показана эффективность пинаверия в отношении частоты и консистенции стула у пациентов с СРК с запорами, СРК с диареей и СРК-смешанным вариантом [30].

С целью коррекции нервно-психического статуса применяют нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, анксиолитики.

Определенную сложность представляет лечение пациентов с сочетанием ФД и СРК. Целью медикаментозной терапии при «синдроме перекреста» ФД и СРК являются устранение симптомов, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, повышение качества жизни пациентов и достижение длительной ремиссии с уменьшением потребности в приеме дополнительных лекарств.

Таким образом, изучение «синдрома перекреста» ФГИР остается актуальным, что обусловлено сложностью и многогранностью механизмов развития, клинической картины, выраженным влиянием на качество жизни больных, а также тем, что среди лиц с факторами риска развития данной патологии преобладают пациенты трудоспособного возраста. Продолжается поиск новых терапевтических подходов.

Список использованной литературы

1. Абдулганиева Д.И. // *Лечащий врач*. — 2011. — № 10. — С. 54-57.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Резолюция Экспертного совета: Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника? // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — 26 (2). — С. 101-14.
3. Исаков В.А. // *Consilium Medicum*. — 2006. — № 7. — С. 21-26.
4. Лапина Т.Л. // *Клинич. фармакология и терапия*. — 2002. — Т. 11, № 2. — С. 54-57.
5. Шептулин А.А. Пруклоприд в лечении хронических запоров функциональной природы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2012. — 22 (1). — С. 9-13.
6. Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. et al. // *Gastroenterology*. — 2000. — 118. — P. A1210.
7. Awad R.A., Camacho S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Colorectal Dis.* — 2010. — 12. — P. 1131-8.
8. Brandt L.J., Chey W.D. et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — 104 (1). — P. 1-35.
9. Camilleri M., Beyens G., Kerstens R. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — 21 (12). — P. 1256-117.
10. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — 10 (3). — P. 187-194.
11. Candy D., Edwards D., Geraint M. Treatment of Faecal Impaction with Polyethylene Glycol Plus Electrolytes (PGE+E) Followed by a Double-blind Comparison of PEG+E Versus Lactulose as Maintenance Therapy // *J. Pediatric. Gastroenterology Nutrition*. — 2006. — 43 (1). — P. 65-70.

12. Chapman R.W., Stanghellini V., Geraint M. et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 1508-15.
13. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y. et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 22. P. 2266-72.
14. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — 16 (5). — P. 547-53.
15. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci // *Eur. J. Pharmacol.* — 1987. — 138 (3). — P. 367-74.
16. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhea // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2015. — 159. — A9132.
17. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction // *Gastroenterology.* — 2016. — 150 (6). — P. 1262-79.
18. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic Review and Meta-Analysis // *Gut.* — 2011. — 60. — P. 209-18.
19. Greenslade R. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation // *Int. J. Nurs. Pract.* — 2017. — 23. — P. 125-34.
20. Heading R., Bardha K., Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52 (9). — P. 1130-2.
21. Hollerbach S. et al. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome — a European perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 24. — P. 207-36.
22. Hou X., Chen S., Zhang Y. et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS — Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China // *Clin. Drug Invest.* — 2014. — 34 (11). — P. 783-93.
23. Kamm M.A., Müller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // *Gastroenterology.* — 2010. — 138 (1). — P. 228.
24. Khoshoo V., Armstead C., Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23. — P. 191-6.
25. Koloski N.A., Boyce P.M., Jones M.P. et al. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? // *Qual. Life Res.* — 2012. — 21. — P. 829-36.
26. Kreisl W.C., Liow J.S., Kimura N. et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11C-N-desmethyl-loperamide // *J. Nucl. Med.* — 2010. — 51 (4). — P. 559-66.
27. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K. et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine // *Huh. Motil.* — 2011. — 23 (12). — P. 1098-104.
28. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — 7 (7). — CD007570.
29. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.J. et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — 15. — P. 925-30.
30. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — 12 (17). — P. 2661-2666.
31. Mahraoui L., Heyman M., Plaque O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor-alpha // *Gut.* — 1997. — 40. — P. 339-43.
32. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European Helicobacter Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — 61 (5). — P. 646-664.
33. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 18(4). — P. CD001960.
34. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A. et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — P. 897-903.
35. Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52 (9). — P. 1130-2.
36. Quigley E.M. et al. World Gastroenterology Organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015 // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2016. — 50 (9). — P. 704-13.
37. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // *Mymensingh Med. J.* — 2014. — 23 (1). — P. 105-13.
38. Regnard C., Twycross R., Mihalyo M. et al. Loperamide // *J. Pain Symptom Manage.* — 2011. — 42. — P. 319-23.
39. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 8. — P. CD003460.
40. Sajid M.S., Hebbat M., Baig M.K. et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — 22 (3). — P. 412-22.
41. Sakurai K., Nagahara A., Inoue K. et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — 12. — 42 p.
42. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders // *Gastroenterology.* — 2012. — 150 (6). — P. 1380-1392.
43. Tack J., Müller-Lissner S. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — European perspective // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — 23 (8). — P. 697-710.
44. Talley N.J., Ford A.C. Functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 373 (19). — P. 1853-1863.
45. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse [On line], 2016. Режим доступу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.html>
46. Wu P.E., Juurink D.N. Clinical Review: Loperamide Toxicity // *Emerg. Med.* — 2017. — 70 (2). — P. 245-2.
47. Xing J.H., Soffer E.E. Adverse effects of laxatives // *Dis. Colon Rectum.* — 2001. — 44. — P. 1201-9.

Надійшла до редакції 13.11.2018 р.

«OVERLAP-SYNDROME» IN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: A COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

Abstract

Modern data on the frequency and characteristics of the combination of functional gastrointestinal disorders are presented. «Overlap-syndrome» is considered as a multifactorial disease with various pathogenetic mechanisms and the phenomenon of «mutual burdening». A variety of clinical forms and variants of their comorbidity makes it difficult to diagnose and increases the selectivity to the prescribed therapy. The main groups of drugs for the correction of functional gastrointestinal disorders are given.

Keywords: functional diseases of the digestive system, «overlap-syndrome», pathogenesis of functional digestive disorders, treatment.



PROIPRE BIOTIC

**ПЕРША В УКРАЇНІ КОНФЕРЕНЦІЯ
З ПИТАННЯ ПРЕ- ТА ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
20-21 лютого 2019**

Конференц Хол «Депо», м. Київ, вул. Антоновича, 52

У ПРОГРАМІ:



Доповіді щодо результатів досліджень на тему впливу молекули про- і пребіотиків на людину



Хейдлайнери: Hania Szajewska (Польща), Gabor Veres (Угорщина), Уманець Тетяна, Сова Сергій (Україна)



**ВИКЛЮЧНО НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ ДОПОВІДЕЙ БЕЗ ЗГАДУВАННЯ
ТОРГОВИХ МАРОК ТА БЕЗ РЕКЛАМИ**



Обговорення нових ініціатив та практик із застосування корисних мікроорганізмів в харчових продуктах та медицині



Встановлення партнерських зв'язків та участь в обговореннях

**ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА
ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ**

WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA

www.facebook.com/events/357474215024009/

+38 (099) 018-73-69 +38 (044) 469-11-40



Контактна особа: Сніжана, e-mail: rohozhkina@prostirua.com



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

2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
 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-2019:

- лютий м.Кам'янець-Подільський
- квітень м.Ужгород
- червень м.Чернівці
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

С.А. Триполка¹, И.Ю. Головач²,
Е.А. Дядык³

¹ Коммунальное некоммерческое
предприятие Харьковского
областного совета «Областная
клиническая больница», г. Харьков

² Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

³ Национальная медицинская
академия последипломного
образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев

ВОЛЧАНОЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: НА ПЕРЕСЕЧЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗОВ

Резюме

У статті висвітлено сучасні підходи до діагностики вовчакового нефриту. Описано патоморфологічні зміни, наведено характеристику класів люпус-нефриту. Результати гістологічного дослідження біоптату нирки є єдиним надійним та абсолютно необхідним методом діагностики вовчакового нефриту для ініціації терапії, оскільки для більшості випадків не існує жодних клінічних, лабораторних або серологічних досліджень, які можуть із достатньою точністю прогнозувати/замінити результати ниркової біопсії. Натепер жоден із сироваткових чи сечових біомаркерів активності недуги не перевищує інформативність, яка отримується при гістопатологічному дослідженні біоптатів нирки. У пацієнтів із СЧВ наявність нефриту підозрюється на підставі аномального аналізу сечі і/або підвищення сироваткового рівня креатиніну, а діагноз підтверджується гістологічними даними за результатами ниркової біопсії. Біопсію нирок слід проводити в більшості пацієнтів із СЧВ, що мають ознаки ураження нирок, не тільки для встановлення діагнозу, але й для визначення класу вовчакового нефриту. За результатами біопсії нирки можна встановити гостроту й активність ниркового пошкодження, залученість судин і тубулярного апарату нирки та виявити альтернативні причини ниркової недостатності. Отже, класифікація вовчакового гломерулонефриту визначається за результатами патоморфологічного дослідження. Стаття ілюстрована фотографіями патогістологічних змін нирок при різних класах нефриту.

Ключові слова

Вовчаковий нефрит, клініко-гістологічні співставлення, біопсія нирки, патогістологічне дослідження.

Клинические признаки поражения почек развиваются у большинства пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), как правило, это возникающие в какой-то момент болезни отклонения в анализе мочи [1]. Клинически очевидное поражение почек в конечном итоге развивается примерно у половины пациентов с СКВ [9, 10, 21, 37, 39]. В качестве иллюстрации этого утверждения хотелось бы привести три наиболее показательных когортных исследования [9, 10, 21]: среди 1000 пациентов из 12 клинических центров Европы у 16% была диагностирована нефропатия на фоне установленной СКВ, определяемая как экскреция белка >0,5 г/сут, повышение креатинина сыворотки по меньшей мере на 0,8 мг/дл (71 мкмоль/л) [9]. В течение 10 лет наблюдения нефропатия развилась у 28% пациентов [10]. В другом отчете, который охватывал 1378 пациентов с СКВ в США, хроническая болезнь почек, опреде-

ляемая как экскреция белка >0,5 г/сут, изменения мочевого осадка ≥5 эритроцитов в поле зрения, увеличение креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), присутствовала у 32% пациентов в течение одного года после постановки диагноза [21]. При средней длительности заболевания 9 лет у 47% пациентов была зафиксирована экскреция белка, которая составляла >0,5 г/день; 6% больных уменьшали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и 4% развивали конечную стадию почечной недостаточности [5].

Большинство почечных аномалий появляются вскоре после постановки диагноза СКВ (обычно в течение первых 6-36 месяцев) [7, 27, 37]. Хотя повышенная сывороточная концентрация креатинина в конечном итоге регистрируется примерно у 30% всех пациентов с СКВ, снижение функции почек в первые годы диагностики СКВ является необычным. Временной курс развития волчаночного нефрита варьируется в зависимости от пола,

© С.А. Триполка, И.Ю. Головач, Е.А. Дядык

возраста и этнической принадлежности. Так, в ретроспективном исследовании в США мужчины, более молодые пациенты (например, менее 33 лет при постановке диагноза) и небелокожие пациенты, были подвержены более высокому и более раннему развитию люпус-нефрита [37].

Клинические особенности и диагностика.

У пациентов с СКВ наличие нефрита подозревается на основании аномального анализа мочи и/или повышения сывороточного креатинина, а диагноз подтверждается гистологическими данными по результатам почечной биопсии [2, 3]. Пациенты с СКВ должны проходить тестирование на поражение почек через регулярные промежутки времени, в частности, анализ мочи с изучением мочевого осадка (поиск гематурии и клеток), оценка экскреции белка с мочой за сутки и уровень креатинина сыворотки также оценивают СКФ. Повышенные титры антител к ДНК и низкие уровни комплемента (C3 и C4) часто указывают на активную волчанку, ассоциированы с волчаночным нефритом, хотя полезность серологической оценки среди пациентов может колебаться [15].

Биопсию почек следует проводить у большинства пациентов с СКВ, имеющих признаки поражения почек, не только с целью установления диагноза, но и класса волчаночного нефрита. Определение класса волчаночного нефрита важно по следующей причине: лечение должно базироваться на гистологическом подтипе (по классификации Международного общества нефрологии [ISN]/почечного патологического общества [RPS]), степени активности и осложнений, таких как интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия [3].

Клиническая картина может неточно отражать тяжесть гистологических результатов. Например, при минимальной протеинурии и нормальном креатинине сыворотки у пациента может определяться пролиферативный тип люпус-нефрита по данным гистологического исследования, что требует незамедлительной медикаментозной коррекции.

Тем не менее пациенты с протеинурией менее 500 мг/сут и незначительными изменениями мочевого осадка мочи не нуждаются в биопсии почек. Такие пациенты вряд ли будут иметь класс нефрита, который потребует проведения иммунодепрессивной терапии, если во время последующих обследований ухудшение функции почек не отмечается.

Патоморфологические изменения при волчаночном гломерулонефрите (ВГН) могут быть весьма разнообразными [3, 11]. В отдельных случаях ВГН может сочетаться с другими иммунокомплексными гломерулонефритами (ГН). Наряду с этим, есть патоморфологические особенности, которые характерны для любого класса ВГН. К ним относятся: мезангиальная, эндокапилляр-

ная пролиферация (гиперклеточность), кариорексис, фибриноидный некроз, гиалиновые тромбы, гематоксилиновые тельца, утолщение базальной мембраны капилляров в виде «проволочных петель» (рис. 1). При иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФМ) или иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) в клубочках характерны субэндотелиальные вдоль гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) диффузные или очаговые депозиты IgG, C3, C1q, а в части наблюдений — IgM и IgA; в зоне мезангиума в различных сочетаниях и степени интенсивности — депозиции IgG, IgM, IgA, C3 и C1q, так называемый «фуллеровый» рисунок. Именно наличие депозитов иммунных комплексов в трех пространствах клубочков (мезангиальном, субэндотелиальном, субэпителиальном) является отличительной чертой ВГН. В составе депонирующих иммунных комплексов определяется весь набор иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов комплемента (C3, C4 и C1q) — так называемый «full house»/«аншлаг» — отсюда и термин «фуллеровый» рисунок [2, 3].

При электронной микроскопии (ЭМ) характерно наличие неравномерной пролиферации, набухания МК и ЭК, инфильтрации капилляров ПЯЛ, расширения мезангиальной зоны и увеличение мезангиального матрикса (ММ), наличие крупных электронно-плотных субэндотелиальных депозитов, реже — мезангиальных. Отличительной чертой является вовлечение в патологический процесс подоцитов — слияние малых отростков подоцитов (МОП), оголение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), активация подоцитов, повреждение их с появлением жировых, белковых вакуолей, вторичных лизосом и микровиллезной трансформацией цитоплазмы [2]. В части наблюдений выявляются субэпителиальные депозиты (тубулоретикулярные включения) в виде неомогенных отложений электронно-плотного материала с чередующимися темными и светлыми линиями — «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты II типа (рис. 2). Эти включения состоят из рибонуклеопротеина и мембраны, их синтез стимулируется α -интерфероном [30].

Классификация. За последние два десятилетия было предпринято несколько попыток разных профессиональных сообществ классифицировать гломерулопатию, связанные с СКВ. Морфологический диагноз ВГН должен базироваться на критериях, предложенных экспертами ВОЗ в 1995 г. [11] и пересмотренных в 2003 г. экспертами Интернациональной Ассоциации Нефрологов (ИАН) и Интернациональной Ассоциации Морфологов (ИАМ). Согласно этим рекомендациям и определениям различают шесть морфологических классов ВГН [15, 40]. Учитывая эти определения и рекомендации, изменения с вовлечением в патологический процесс 50% клубочков

и более обозначались как диффузные, а менее 50% клубочков — как фокальные; глобальными считают изменения, охватывающие более чем половину капилляров клубочка, а сегментарными — менее чем половину. Хотя разные классы имеют различные гистологические, клинические и прогностические характеристики, часто они могут перекрываться. Большую роль в патоморфологической интерпретации имеет техника проведения биопсии. В идеальном случае образец биопсии должен содержать до 25, но не менее 8 клубочков. Кроме того, значительный процент пациентов переходит из одного класса ВГН в другой иногда после терапии, а иногда и спонтанно со временем течения заболевания [3, 8, 17, 22, 24, 26]. Эволюция от одного класса нефрита к другому не вызывает удивления, поскольку различные типы гистологий представляют собой неспецифические ответы на иммунные комплексные осадки.

Учитывая инвазивность методики для градации классов нефрита, ученые попытались сопоставить различные серологические показатели и параметры мочи как потенциальные неинвазивные детерминанты гистологического класса [31]. Они включали комбинацию уровня антител к ДНК и низких уровней комплемента, анти-C1q-антител [12], индуктора опухолевого некроза апоптоза (TWEAK) [36] и липокалина (NGAL) [32]. Тем не менее ни один из сывороточных или мочевых биомаркеров активности болезни не превышает информативность, получаемую при гистопатологическом исследовании биоптатов почки. Таким образом, классификация ВГН определяется результатами патоморфологического исследования.

Минимальный мезангиальный люпус-нефрит (класс I). Этот класс волчаночного нефрита редко диагностируется, поскольку эти пациенты, как правило, имеют нормальный анализ мочи или минимальную протеинурию и нормальный уровень креатинина сыворотки крови. Как следствие, биопсия обычно не выполняется. Как правило, I класс «резервируется» за случаями ВГН с наличием иммунных депозитов в мезангиуме, выявляемых при ИФМ и ЭМ, и отсутствием поражений, выявляемых при световой микроскопии (СМ). Минимальный мезангиальный волчаночный нефрит (класс I) представляет собой самую раннюю и мягкую форму гломерулярного поражения при СКВ [2, 3].

Мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (класс II).

Гистологические изменения II класса ВГН клинически проявляются микроскопической гематурией и/или протеинурией. Гипертензия обычно не характерна, а нефротический синдром и почечная недостаточность практически никогда не выявляются. При СМ характерны «чистые» мезангиальные изменения, неравномерные в преде-

лах одного клубочка и различной выраженности в разных клубочках, умеренное расширение мезангиальной зоны, незначительное увеличение ММ. При этом в очагах пролиферации МК выявляются мелкие депозиты (рис. 3). Периферические капиллярные петли клубочков остаются тонкими.

При ИФМ/ИГХИ в зоне мезангиума отмечают незначительные гранулярные депозиты IgG, фракции комплемента (C3). При ЭМ встречаются мелкие электронно-плотные депозиты в мезангиуме, пролиферация МК, умеренная активация подоцитов.

Наличие субэндотелиальных депозитов при СМ, а также глобального или сегментного гломерулосклероза (как результата предшествующей пролиферации, фибриноидного некроза или экстракапиллярной пролиферации в виде полулуний) исключает диагноз ВГН II класса. Данная картина указывает на более тяжелые формы заболевания III или IV класса ВГН. Почечный прогноз при мезангиальном пролиферативном ВГН является хорошим и не требует базисной терапии, если у пациента не наблюдается прогрессирующее течение болезни или нет подтверждения почечной недостаточности [3].

Фокальный волчаночный нефрит (класс III). Данный класс поражения почек обычно клинически ассоциируется с гематурией и протеинурией, некоторые пациенты имеют гипертонию, сниженную СКФ и/или нефротический синдром. При СМ характерно наличие в вовлеченных (т.е. менее 50%) в патологический процесс клубочках сегментарной пролиферации МК, ЭК, «активные» изменения в виде сегментарного отложения фибрина в клубочках, кариорексис, ПЯЛ, гиалиновые и фибриновые тромбы, гематоксилиновые тельца, утолщения части капиллярных стенок в виде «проволочных петель», эпителиальные микрополунки и/или полунки (рис. 4). Кроме того, могут иметь место «неактивные» изменения: сегментарные и/или диффузные склеротические изменения в клубочках, выраженное увеличение ММ [2].

При ИФМ/ИГХИ в мезангиальной зоне определяются гранулярные депозиты IgG, возможна депозиция IgA и IgM, субэндотелиально вдоль ГБМ выявляются депозиты IgG, C1q и C3 фракций комплемента. При ЭМ характерна пролиферация МК, расширение мезангиальной зоны, увеличение ММ, электронно-плотные депозиты в мезангиуме, в части наблюдений слияние МОП, дегенеративные изменения в них — набухание цитоплазмы, расширенные цистерны комплекса Гольджи, электронно-плотные тельца (лизосомы), гипертрофия ядра и появление пространства между БМ и подоцитами.

Существуют также подклассы III класса ВГН, которые определяются воспалительной активностью (или длительностью) поражений [33, 40]:

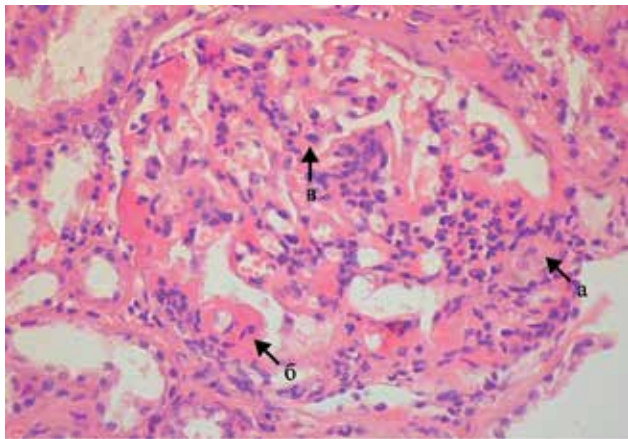


Рис. 1. IV класс ВГН. Диффузная выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток (МК, ЭК) (а), очаги фибриноидного некроза, «проволочные петли» (б), кариорексис, гематоксилиновые тельца, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ), апоптоз (в), множественные точечные и линейные сращения капиллярных петель с капсулой Боумена. Окраска гематоксилином и эозином. х400

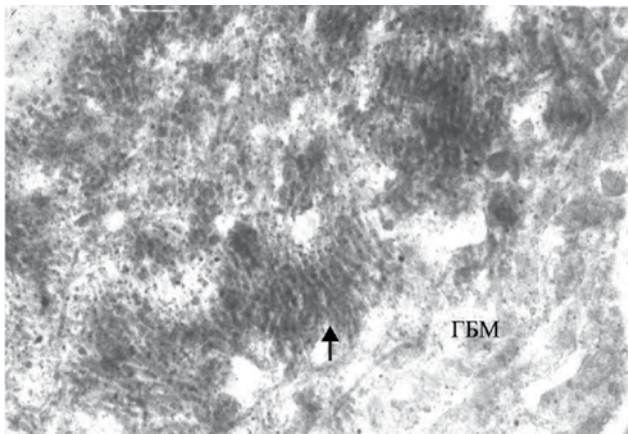


Рис. 2. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Субэндотелиальные «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты. ЭМ. х15000

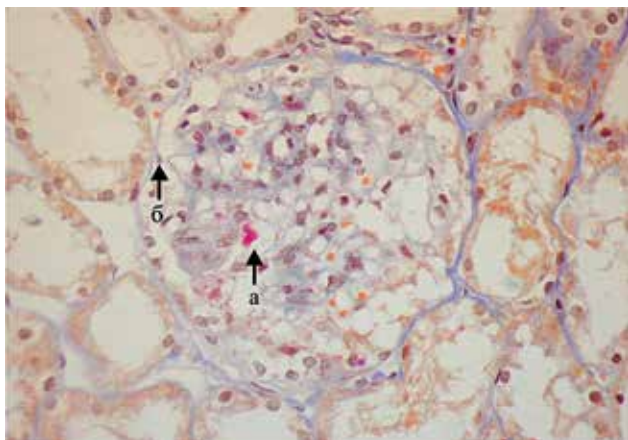


Рис. 3. II класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузная неравномерная пролиферация МК, мелкие очаговые мезангиальные депозиты (а), точечные сращения капиллярных петель с капсулой Боумена (б). Окраска методом РТАН. х400

Все фотографии (рис. 1-8) — из архива проф. Е.А. Дядык.

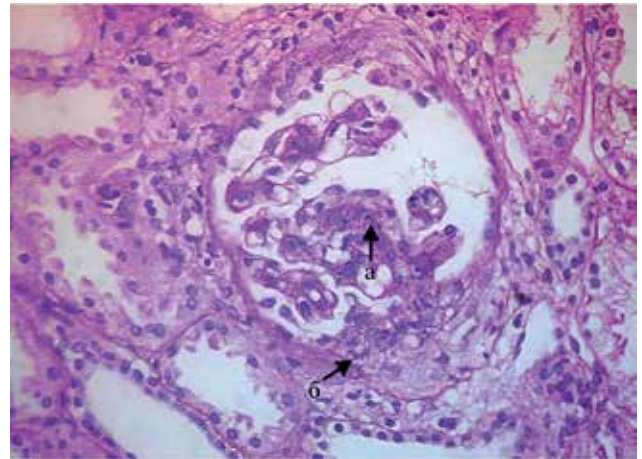


Рис. 4. III класс волчаночного гломерулонефрита. Сегментарная пролиферация МК, очаги фибриноидного некроза, кариорексис (а), клеточное полулуние, занимающее до 1/3 окружности клубочка, разрыв БМ капсулы Боумена (б). Окраска гематоксилином и эозином. х400

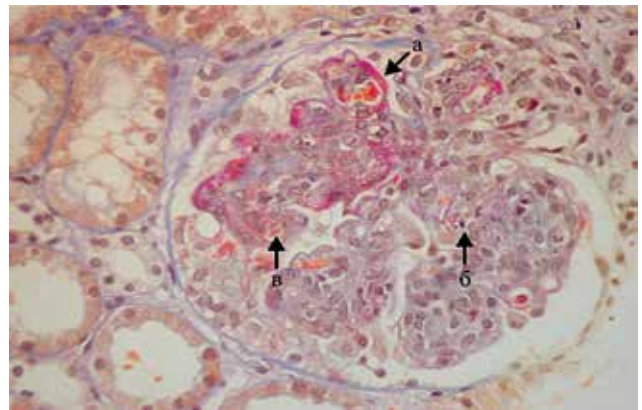


Рис. 5. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Множественные субэндотелиальные депозиты в виде «проволочных петель» (а), кариорексис (б), фибриновые, гиалиновые тромбы в просвете капилляров (в). Окраска методом РТАН. х400

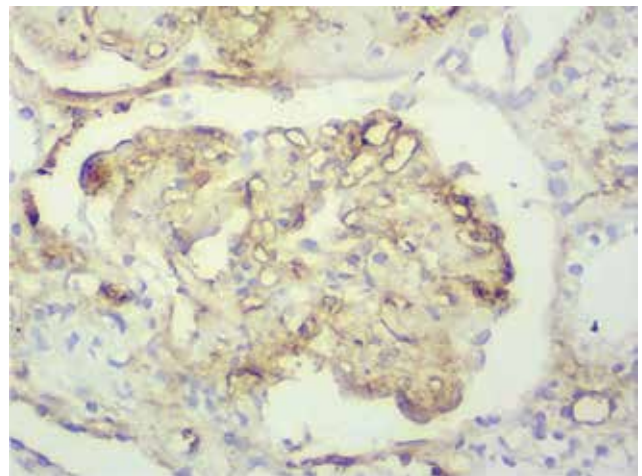


Рис. 6. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Множественные гранулярные субэндотелиальные депозиты IgG в виде «проволочных петель», депозиты в зоне мезангиума, в утолщенной базальной мембране капсулы Боумена. ИГХИ с IgG. х400

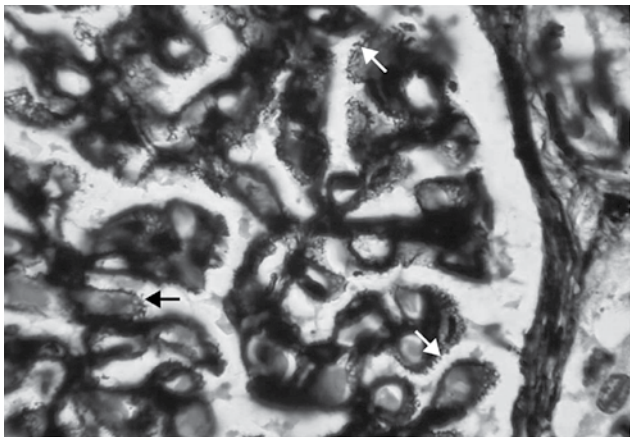


Рис. 7. V класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузное утолщение ГБМ, большое количество субэпителиальных депозитов в виде «шипики». Импрегнация срезов серебром по Джонсу-Моури. х1000

1. Класс III (A), фокальный пролиферативный волчаночный нефрит, который является заболеванием класса III с активными поражениями.
2. Класс III (A/C), фокальный пролиферативный и склерозирующий волчаночный нефрит, который связан с активными и хроническими поражениями.
3. Класс III (C), фокальный склерозирующий волчаночный нефрит, при котором наблюдаются хронические неактивные поражения с рубцами.

Определение прогноза при III классе ВГН может быть затруднено вследствие определенной объективной сложности точно определить процент вовлеченных в патологический процесс клубочков. Эта последняя особенность обусловлена возможностью ошибки выборки, вызванной относительно небольшим количеством клубочков, которые получены при типичной чрескожной биопсии почек [3].

Диффузный волчаночный нефрит (класс IV) является наиболее распространенным гистологическим классом и самой тяжелой формой ВГН [1, 35]. Гематурия и протеинурия присутствуют практически у всех пациентов с активным заболеванием IV класса, часто развивается нефротический синдром, гипертония и снижение СКФ. У таких пациентов обычно отмечается значительная гипокомplementемия (особенно C3) и повышенные уровни анти-ДНК, особенно во время активной фазы болезни [23]. Данный класс ВГН характеризуется вовлечением в патологический процесс более 50% клубочков. В них отмечается диффузная сегментарная и/или глобальная пролиферация МК и ЭК (класс IV-S, включающий менее 50% капилляров клубочка, класс IV-G, включающий более 50% капилляров клубочка), увеличение ММ, утолщение и расщепление БМ капилляров клубочков по типу «проволочных петель» (рис. 5).

При ИМФ/ИГХИ в зоне мезангиума определяются в различных сочетаниях депозиты IgG, IgM,

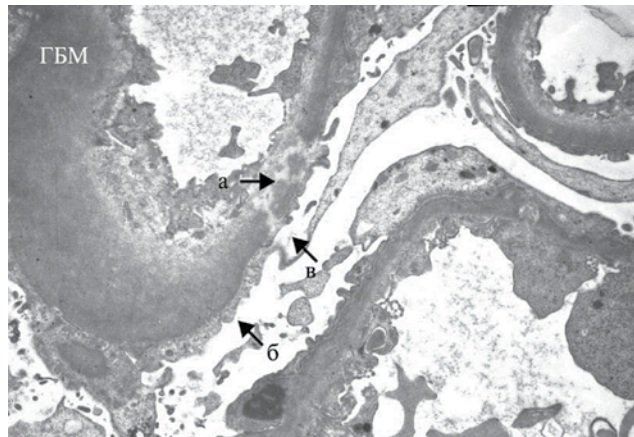


Рис. 8. V класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузное утолщение ГБМ с крупными субэпителиальными депозитами (а); слияние МОП (б) и оголение ГБМ на небольших участках (в). ЭМ. х4000

IgA, C3 и C1q, в очагах некроза, в клеточных полунуниях, зонах гломерулосклероза имеет место депозиция фибриногена — так называемый «full house», характерный для СКВ. При ЭМ в клубочках характерна неравномерная пролиферация, набухание МК и ЭК, инфильтрация капилляров ПЯЛ, расширение мезангиальной зоны с увеличением ММ, крупные электронно-плотные субэндотелиальные, мезангиальные и субэпителиальные депозиты. Часть субэндотелиальных депозитов в виде неомогенных отложений электронно-плотного материала с чередующимися темными и светлыми участками — «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты II типа — см. рис. 2.

Существуют также подклассы IV класса ВГН, которые указывают на особенности морфологических изменений в клубочках, — сегментарные (S) или глобальные (G), а также по выраженности активности или хроничности поражений [40]:

- Класс IV-S (A), который является классом IV-S с активными повреждениями. Этот класс также называют диффузным сегментарным пролиферативным нефритом.
- Класс IV-G (A), который является подклассом IV-G, связан с активными повреждениями. Этот подтип также называют диффузным глобальным пролиферативным нефритом. Подгруппа пациентов с нефритом класса IV-G (A) имеет тяжелые сегментарные, а не глобальные гломерулярные поражения. Однако, поскольку сегментарные поражения у таких пациентов включают более 50% пораженных капиллярных петель, они классифицируются как глобальные (класс IV-G), а не сегментарные (класс IV-S). Некоторые исследователи относят к этой подгруппе ВГН к категории IV-Q болезни [34].

По сравнению с пациентами с классом IV-S и истинным глобальным поражением IV-G класса у пациентов с нефритом класса IV-Q значительно

снижается частота ремиссии и наблюдается значительно более высокая заболеваемость почечной недостаточностью на конечной стадии [33, 34].

- Класс IV-S (A/C), который связан с активными и хроническими поражениями. Его также классифицируют как диффузный сегментный пролиферативный и склерозирующий нефрит.
- Класс IV-G (A/C), который является классом IV-G с активными и хроническими поражениями. Его также называют диффузным глобальным пролиферативным и склерозирующим нефритом.
- Класс IV-S (C) связан с хроническими неактивными поражениями со шрамами. Это диффузный сегментный склерозирующий ВГН.
- Класс IV-G (C), который является классом IV-G с хроническими неактивными поражениями со склерозом. Его также называют диффузным глобальным склерозирующим волчаночным нефритом.

При активном заболевании могут присутствовать пролиферативные и некротизирующие изменения, образование полулуний, которые определяются в более чем 50% клубочков при СМ [33, 34]. Выраженная депозиция разных классов иммуноглобулинов (особенно IgG) и комплемента, особенно C3 (рис. 6), приводит к утолщению гломерулярной базальной мембраны при СМ (см. рис. 1), аналогичному таковому при мембрано-пролиферативном ГН. Эти поражения могут характеризоваться повышенной проницаемостью гломерулярной базальной мембраны, появлением провоспалительных клеток (моноциты, супрессорные/цитотоксические Т-клетки) в просвете капсулы Боумена, в ответ на это возможно формирование полулуний [4, 12].

Следует отметить, что практически во всех наблюдениях при этом классе ВГН имеет место наличие тубулоинтерстициальных и/или сосудистых изменений в виде преимущественно умеренного и выраженного тубулоинтерстициального компонента.

Волчаночная мембранозная нефропатия (класс V). У пациентов с V классом волчаночного нефрита обычно клинически выявляют признаки нефротического синдрома, подобно тому, как при идиопатической мембранозной нефропатии [8, 14, 20]. Гематурия и гипертензия также часто отмечаются, а концентрация креатинина обычно нормальная или слегка повышенная. Микроскопически этот класс характеризуется неравномерным диффузным утолщением ГБМ, наличием субэпителиальных (глобальных и/или сегментарных) депозитов в виде «шипиков» (рис. 7), в части наблюдений отмечается слабая сегментарная пролиферация МК [18].

При ИФМ/ИГХИ характерны субэпителиальные (эпимембранозные) интенсивные гранулярные

и линейные депозиты IgG в различных сочетаниях с C1q и C3, а также IgM, IgA, возможна неинтенсивная гранулярная депозиция в мезангиуме IgG, C3 и C1q. При ЭМ характерно диффузное неравномерное утолщение ГБМ с крупными электронно-плотными субэпителиальными депозитами, могут встречаться также мелкие мезангиальные депозиты (рис. 8).

Что интересно, по данным литературы [2, 3], мембранная нефропатия может не иметь других клинических или серологических проявлений СКВ (например, уровни комплемента могут быть нормальными, а антитела против ДНК могут не обнаруживаться). Тем не менее имеется несколько дифференциальных признаков, выявляемых при ЭМ, ИФМ/ИГХИ (особенно депозиция C1q фракции комплемента), которые при обнаружении достоверно указывают на волчаночный генез поражения почек, а не на идиопатическую мембранную нефропатию.

Расширенный склерозирующий волчаночный нефрит — end stage (класс VI). Пациенты с прогрессирующим склерозирующим гломерулонефритом обычно отображают медленно прогрессирующую почечную дисфункцию в сочетании с протеинурией и относительно небольшими изменениями осадка мочи. Морфологически VI класс характеризуется глобальным склерозом более 90% клубочков, как следствие предшествующего воспалительного повреждения, а также «продвинутой» стадии хронического III-IV или V волчаночного нефрита. Активный гломерулонефрит обычно не наблюдается. В ретроспективном исследовании установлено, что 4% из 169 биопсий почек у пациентов с волчаночным нефритом были классифицированы по типу VI [13]. Идентификация этого поражения с помощью биопсии почек чрезвычайно важна, поскольку иммунодепрессанты вряд ли будут полезны при данном гистологическом классе.

Мы столь подробно остановились на типах почечной гистологии, поскольку именно они определяют оптимальное лечение ВГН. Иммуносупрессивная терапия показана пациентам с активным диффузным или очаговым пролиферативным люпус-нефритом (класс III или IV) [7, 28, 29]. Иммуносупрессивная терапия обычно не показана для минимального мезангиального и мезангиального пролиферативного люпус-нефрита (класс I-II).

Принципы иммуносупрессивной терапии при волчаночном нефрите. Иммуносупрессивная терапия пролиферативного волчаночного нефрита состоит из индукционной и поддерживающей фазы: начальная (индукционная) терапия включает введение сильных противовоспалительных препаратов и иммунодепрессантов для достижения почечного ответа [1]. Продолжительность начального периода терапии варьируется; он может

быть как коротким в три месяца или до одного года, но в среднем составляет примерно шесть месяцев. Как только достигается стабилизация функции почек, проводится менее агрессивная (поддерживающая) иммуносупрессивная терапия в течение длительного периода времени для предотвращения рецидива.

В настоящее время нет единого мнения по определению понятия «**полного почечного ответа**» у пациентов с пролиферативным люпус-нефритом, которые лечатся иммуносупрессивной терапией. Под полным ответом подразумевают прекращение воспаления, характеризующееся снижением экскреции белка, снижением или стабилизацией уровня креатинина сыворотки и уменьшением гематурии, пиурии и количества клеток. Таким образом, большинство определенных полного ответа включают следующие элементы:

1. **Существенное сокращение экскреции белка мочи.** В клинических исследованиях были использованы различные определения протеинурии. Например, совместная исследовательская группа по волчаночным нефритам определила полный ответ как экскрецию белка $\leq 0,33$ г/сут [41].
2. **Улучшение или стабилизация уровня креатинина сыворотки.** Почечная функция у пациентов с полным клиническим ответом также была определена по-разному в различных исследованиях, включая нормальный уровень креатинина сыворотки [19], креатинин сыворотки $< 1,2$ мг/дл (106 мкмоль/л), $\leq 1,4$ мг/дл (124 мкмоль/л) [41] или в пределах 15-25% от исходного значения [3].
3. **Улучшение мочевого осадка.** Многие, но не все определения полного ответа в клинических исследованиях подразумевают улучшение мочевого осадка. В нескольких исследованиях было отмечено снижение количества эритроцитов (RBC) до ≤ 10 в поле зрения или ≤ 5 RBC в поле зрения [19].

Однако не все успешно леченные пациенты с гистологической ремиссией имеют полный клинический ответ. Причины этого феномена следующие:

1. Протеинурическое хроническое заболевание почек может быть результатом необратимых изменений (рубцов), несмотря на разрешение воспаления.
2. Гематурия может сохраняться по разным причинам (например, воспаление мочевого пузыря, вызванное циклофосфамидом).
3. Сывороточный креатинин и экскреция белка не могут вернуться в норму из-за необратимого поражения во время активной фазы заболевания, в связи с чем прогрессия гломерулосклероза с высокой протеинурией может возникать со временем в отсутствие воспаления [25].
4. Несмотря на то, что уменьшение протеинурии является важным маркером успешного ответа на иммуносупрессивную терапию, максимальное снижение экскреции белка обычно наблюдается гораздо позже (на несколько месяцев), чем разрешение изменений осадка мочи.

Считается, что достижение неактивного мочевого осадка (наличие измененных эритроцитов) является существенным компонентом полного почечного ответа. Тем не менее наличие неизменных эритроцитов в небольшом количестве может сохраняться у пациентов с неактивным заболеванием, например вследствие воспаления мочевого пузыря, вызванного циклофосфамидом, и таким пациентам может потребоваться цистоскопия, чтобы исключить рак мочевого пузыря, вызванный циклофосфамидом. Оценка осадка мочи путем микроскопического обследования должна проводиться нефрологом или другим клиницистом, квалифицированным в этой процедуре.

Таким образом, широко распространенная система классификации ВГН делит гломерулярные расстройства на шесть различных моделей или классов, основанных на результатах биопсии почек, в зависимости от которых происходит выбор иммуносупрессивной терапии.

Список использованной литературы

1. Головач И.Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения // Почки. — 2018. — № 7 (2). — С. 122-131.
2. Дядык Е.А. Характер гломерулярных поражений при различных морфологических формах волчаночного гломерулонефрита // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. — 2004. — № 5 (1). — С. 116-119.
3. Дядык Е.А. Интерпретация почечных биоптатов у больных системной красной волчанкой с клиническими проявлениями волчаночного гломерулонефрита // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2004. — № 2. — С. 10-13.
4. Aitman T.J., Dong R., Vyse T.J. et al. Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans // Nature. — 2006. — Vol. 439. — P. 851-856.
5. Akashi Y., Oshima S., Takeuchi A. et al. Identification and analysis of immune cells infiltrating into the glomerulus and interstitium in lupus nephritis // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 1995. — Vol. 18. — P. 545-549.
6. Alarcón G.S., McGwin G. Jr, Petri M. et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE // Lupus. — 2002. — Vol. 11. — P. 95-99.
7. Almazan S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — Vol. 12. — P. 825-828.
8. Appel G.B., Silva F.G., Pirani C.L. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification // Medicine (Baltimore). — 1978. — Vol. 57. — P. 371-378.
9. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // Medicine (Baltimore). — 2003. — Vol. 82. — P. 299-308.

10. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus // Medicine (Baltimore)*. — 1993. — Vol. 72. — P. 113-124.
11. Chung J., Bernstein J., Glasscock R.J. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease (2nd ed)*. — Tokyo, New York, Igaku-Shoin, 1995. — 151 p.
12. Davis J.C., Tassiulas I.O., Boumpas D.T. Lupus nephritis // *Curr Opin Rheumatol*. — 1996. — Vol. 8. — P. 415-423.
13. Descombes E., Droz D., Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis // *Medicine (Baltimore)*. — 1997. — Vol. 76. — P. 355-368.
14. Donadio J.V. Jr, Burgess J.H., Holley K.E. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study // *Medicine (Baltimore)*. — 1977. — Vol. 56. — P. 527-536.
15. Furness P.N., Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—a UK-wide study // *Am. J. Surg. Pathol*. — 2006. — Vol. 30. — P. 1030-1035.
16. Gelmetti A.P., Freitas A.C., Woronik V. et al. Polymorphism of the Fcγ3RIIIα IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy // *J. Rheumatol*. — 2006. — Vol. 33. — P. 523-530.
17. Huong D.L., Papo T., Beaufrils H., et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center // *Medicine (Baltimore)*. — 1999. — Vol. 78. — P. 148-166.
18. Jennette J.C., Iskandar S.S., Dalldorf F.G. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy // *Kidney Int*. — 1983. — Vol. 24. — P. 377-385.
19. Karassa F.B., Trikalinos T.A., Ioannidis J.P. Fcγ3RIIIα-SLE Meta-Analysis Investigators. Role of the Fcγ3 receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis // *Arthritis Rheum*. — 2002. — Vol. 46. — P. 1563-1571.
20. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab // *Kidney Int*. — 1994. — Vol. 45. — P. 928-938.
21. Kasitanton N., Magder L.S., Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus // *Medicine (Baltimore)*. — 2006. — Vol. 85. — P. 147-156.
22. Lee H.S., Mujais S.K., Kasinath B.S. et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med*. — 1984. — Vol. 77. — P. 612-620.
23. Lloyd W., Schur P.H. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE) // *Medicine (Baltimore)*. — 1981. — Vol. 60. — P. 208-217.
24. Lu J., Tam L.S., Lai F.M. et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common // *Am. J. Nephrol*. — 2011. — Vol. 34. — P. 220-225.
25. Mannik M., Merrill C.E., Stamps L.D., Wener M.H. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol*. — 2003. — Vol. 30. — P. 1495-1504.
26. Najafi C.C., Korbet S.M., Lewis E.J. et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis // *Kidney Int*. — 2001. — Vol. 59. — P. 2156-2163.
27. Nossent H.C., Henzen-Logmans S.C., Vroom T.M., et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients // *Arthritis Rheum*. — 1990. — Vol. 33. — P. 970-977.
28. Ortega L.M., Schultz D.R., Lenz O. et al. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19. — P. 557-574.
29. Parikh S.V., Rovin B.H. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 2016. — Vol. 27. — P. 2929-2939.
30. Rich S.A. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon // *J. Clin. Invest*. — 1995. — Vol. 95. — P. 219-226.
31. Rovin B.H., Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. — 2009. — Vol. 4. — P. 1858-1865.
32. Rubinstein T., Pitashny M., Levine B., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — P. 960-971.
33. Schwartz M.M., Kawala K.S., Corwin H.L., Lewis E.J. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus // *Kidney Int*. — 1987. — Vol. 32. — P. 274-279.
34. Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J., Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2008. — Vol. 23. — P. 1298-1306.
35. Schwartz M.M., Lan S.P., Bonsib S.M., et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis // *Am. J. Kidney Dis*. — 1989. — Vol. 13. — P. 273-283.
36. Schwartz N., Rubinstein T., Burkly L.C., et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study // *Arthritis Res. Ther*. — 2009. — Vol. 11 (5). — P. R143.
37. Seligman V.A., Lum R.F., Olson J.L., et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis // *Am. J. Med*. — 2002. — Vol. 112. — P. 726-729.
38. Sen D., Isenberg D.A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12. — P. 651-658.
39. Wang F., Wang C.L., Tan C.T., Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups // *Lupus*. — 1997. — Vol. 6 (3). — P. 248-253.
40. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited // *Kidney Int*. — 2004. — Vol. 65 (2). — P. 521-530.
41. Yin Y., Wu X., Shan G., Zhang X. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21 (10). — P. 1088-1097.

Надійшла до редакції 15.11.2018 р.

LUPUS GLOMERULONEPHRITIS: AT CROSSING OF CLINICAL AND HISTOLOGICAL DIAGNOSIS

S.A. Trypilka, I.Yu. Golovach, E.A. Diadyk

Abstract

The article presents modern approaches to the diagnosis of lupus nephritis. Pathological changes are described, and characteristics of the lupus nephritis classes are given. The results of a histological examination of a kidney biopsy are the only reliable method for lupus nephritis diagnosing that is absolutely necessary for initiating therapy, since in most cases there are no clinical, laboratory or serological studies that can predict/replace the results of a renal biopsy with sufficient accuracy. To date, none of the serum or urinary biomarkers of the disease activity exceeds the information content obtained by histopathological examination of kidney biopsies. The presence of nephritis in patients with SLE is suspected based on an abnormal urine test and/or an increase serum creatinine; the diagnosis is confirmed by histological data from a renal biopsy. A kidney biopsy should be performed in most patients with SLE who have signs of kidney damage, not only for the purpose of diagnosis, but also for the lupus nephritis class. According to the results of a biopsy of the kidney, it is possible to establish the severity and activity of kidney damage, the involvement of the vessels and the tubular apparatus of the kidney; also identify alternative causes of renal failure. Thus, the classification of lupus glomerulonephritis is determined by the results of pathological studies. The article is illustrated with photographs of histopathological changes of the kidneys in various classes of nephritis.

Keywords: lupus nephritis, clinical and histological comparisons, renal biopsy, histopathological examination.

A.E. Makarevich

Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus

LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLITES CHANGES IN EXHALED BREATH CONDENSATE AND BLOOD IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

Exhaled breath condensate (EBC) reflects the polyfunctionality of the lungs, the intensity and shifts of metabolic reactions. **The aim** was to investigate the changes of some lipid and carbohydrate intermediate metabolites as well enzymes as both in EBC and blood in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) and chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

Methods: EBC was collected from in-patients with CB (n=12) and mild-moderate-severe COPD (COPD_{1,2,3} — respectively) (n=49). We detected both in EBC and blood: total lipids (TL), phospholipids (TPhL) and cholesterol (TCL); free cholesterol (FCL) and etheric cholesterol (ECL), triglycerides (TG), free fatty acids (FFA), NH₃, lactic acid (LA); activity of pyruvate kinase (PK) and adenylate kinase (AK), pyruvic (PvA), succinic (ScA) and oxaloacetic acids (OaA) as well as EBC surface-active properties (SAP).

Results. Exhaled TL (eTL) were increased in CB, COPD_{1,2} vs. the control and then were decreased in COPD₃ up to the control value. eTG were increased in COPD_{2,3} by 18% vs. the control while eFFA were reduced in COPD_{1,2,3} by 19% vs. the control. eTPhL were significantly enhanced in all groups without difference between them. SAP was significantly decreased in CB, COPD_{1,2} but more in COPD₃ (by 50% vs. the control). NH₃ level was significantly elevated both in EBC and blood vs. the control, but without difference between the groups. ScA in COPD_{1,2} both in EBC and blood exceeded the control more than 5 times while AK activity in EBC and blood was significantly reduced (by 1,3 times) in mixed COPD_{1,2} group.

Conclusions: The changes of these metabolites and enzymes occurred more in EBC and less in blood plus did not correlate with COPD severity (excluding SAP).

Keywords

Exhaled breath condensate, lipids, carbohydrates, surface-active properties, COPD.

Breath analysis is a non-invasive research procedure, which may provide specific information about pulmonary status and plays an important role in the diagnosis and management of lung diseases that makes exhaled breath condensate (EBC) attractive for clinicians. The exact site of origin of substances measured in EBC is unknown. Exhaled air in the form of droplets is converted to EBC [1-3] that contains aerosolized particles from airways lining fluid (ALF), including various non-volatile and over 200 volatile water-soluble compounds which can be measured from the cooled and condensed exhalant [4-6]. Molecules in EBC are due to bronchial and/or alveolar aerosols and evapo-

© A.E. Makarevich

ration from the epithelial surface airways. There are evidences [7-10] that changes in EBC content reflect biochemical and inflammatory processes in the respiratory tract pathology and help to gain insight into the composition of extracellular lining fluid and soluble exhaled gases [11-15]. Non-volatile substances present in the condensate arrive in respiratory droplets, whereas volatile solutes may be delivered in both respiratory droplets and in the gas phase of the exhaled air. The factors that determine the number and size of aerosol particles formed may include: ALF surface tension, distal airway surfactant (SRF) function, the velocity and humidity of inhaled air as well as airways anatomy and their caliber.

The studies [9] showed the presence a macromolecule in EBC, including proteins, oxidants, nucleotides, ions and a large number of mediators: adenosine, hydrogen peroxide, isoprostanes, prostaglandins (Pg), leukotriene and nitrogen oxides. These macromolecules may present a biomarkers of pathological process in COPD. The origin of these molecules which are determined in the EBC is different. It may be initially localized in the oral cavity and pharynx, tracheobronchial system and alveoli. Their proportional contribution to the level of a compound measured in EBC has not been sufficiently investigated. It is believed that main nonvolatile components of this fluid are the metabolic products of cells form the ALF.

We did not reveal the reports analyzing lipid and carbohydrate metabolites as well as enzymes changes both in EBC and blood in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) and chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

The aim of this study was to reveal some possible markers of non-respiratory (metabolic) lung dysfunction as well as to investigate the effect of AECOPD severity (the degree of airways limitation and exacerbation) on these metabolites and enzymes changes.

Material and methods

Clinical data of 15 healthy subjects and 12 patients with AECB as well as 49 AECOPD patients with different degree of severity in detail are summarized in Table 1. So, the purpose of CB examination (as the frequent prestage of COPD while without registration of airways obstruction) was to identify the effects of hypoxia in COPD on some studied EBC parameters. All COPD patients had three major symptoms of exacerbation (increased dyspnea, sputum volume and its purulence according to the Anthoninsen et al. criteria) within previous 1 week as well as airways obstruction

with $FEV_1 < 80\%$ predicted and FEV_1/FVC ratio < 0.7 , which did not change marked over 3 months as well as was no spirometric response to bronchodilator. Post-bronchodilation spirometry was performed at the first day on hospital admission and before start to treatment.

As shown in Table 1, the control group (with normal pulmonary function) did not differ from CB and COPD₁ patients in terms of mean age, BMI and intensity of smoking. Compared with the control and CB, COPD₁ patients had only decreased ventilation parameters, while COPD₃ patients had a significantly lower BMI and a parameters of spirometry vs. COPD₁₋₂ groups. A significant increase in the number of exacerbations for the past year was found also in COPD₃ as compared with COPD_{1,2}. A higher CRP level in COPD_{2,3} ($p < 0.05$ vs. the control, CB and COPD₁) was reflected the intensification of low-grade systemic inflammation.

The ambulatory treatment usually included inhaled or nebulized ipratropium bromide and salbutamol as well as sometimes long active β_2 -agonists. COPD₁ patients had never used systemic steroids (sCS) and inhaled steroids (ICS). Only 34% and 46% of COPD_{2,3} patients respectively had the past history of intermittent ICS use in small or moderate doses of (usually 200-400 μ g/day in terms of budesonide), mostly with never prescribed sCS.

Inclusion criteria for study participants were the following: clinician-made diagnosis for ≥ 12 months of CB (no obstructive) as well as COPD (the presence of chronic progressive symptoms such as dyspnea, cough and wheeze) supported by spirometry evidence of fixed airflow limitation recorded at any time on maintenance therapy with bronchodilators and at least 2 episodes of CB or COPD exacerbations in the past two years requiring treatment with antibiotic. The participant excluded from the study if they had: existing comorbidities that complicated performing spirometry or that would its

Table 1. Baseline characteristics of patients on admission ($\bar{X} \pm SD$)

Parameters	Control (n=15)	CB (n=12)	COPD ₁ (n=24)	COPD ₂ (n=12)	COPD ₃ (n=13)
Mean age (years):	44 $\pm$ 6	38 $\pm$ 9	48 $\pm$ 8	50 $\pm$ 5*	54 $\pm$ 5*,**, Δ
males (%)	67	60	67	83	86
Body mass index (kg/m ²)	26.0 $\pm$ 3.4	26.6 $\pm$ 4.6	27.0 $\pm$ 4.2	29.8 $\pm$ 4.3*	24.5 $\pm$ 5.0 **, Δ
Present smokers (%)	67	58	68	88	95**
Smoking history (packs/years)	6,6 $\pm$ 4,0	7.7 $\pm$ 4.6	14.2 $\pm$ 9.0*,**	19.1 $\pm$ 10.0*,**	32.6 $\pm$ 9.4*,**, Δ
Mean duration of disease (years)	—	6 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4	13 $\pm$ 6***	13 $\pm$ 9***
Number of exacerbations in the last year	—	2.0 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 1.0**	3.4 $\pm$ 1.1**,***
post FVC (% pred.)	101 $\pm$ 11	96 $\pm$ 13	86 $\pm$ 14*,**	56 $\pm$ 13*,**,*	45 $\pm$ 9*,**,* Δ
post FEV ₁ (% pred.)	88 $\pm$ 16	76 $\pm$ 12*	66 $\pm$ 5*,**	45 $\pm$ 6*,**,*	34 $\pm$ 8*,**,* Δ
post FEV ₁ /FVC	0.80 $\pm$ 0.08	0.74 $\pm$ 0.11	0.68 $\pm$ 0.08*	0.46 $\pm$ 0.07*,**,*	0.40 $\pm$ 0.10*,**,*
C-reactive protein (% of positive reaction)	—	32	35	36	70*,**,* Δ
Home therapy:	—	no	no	2/12	10/13
inhaled steroids,	—	no	no	no	no
oral steroids,	—	no	no	all	all
inhaled long active anticholinergic or β_2 -agonists	—	no	20/24	all	all

* — $p < 0.05$ vs the control; ** — $p < 0.05$ vs CB; *** — $p < 0.05$ vs COPD₁; Δ — $p < 0.05$ vs COPD₂.

confound; known other diseases (pneumonia; active pulmonary malignancies; gastro-esophageal reflux; hepatic, renal, vascular, neuromuscular and cardiac pathology as well as alcoholism). Chest radiography was carried out to all patients for excluding other diseases.

The control group was recruited from hospital staff and included fifteen healthy volunteers of comparable age, sex and smoking status with the observed patients. They were free from chronic respiratory symptoms, did not receive any regular medication and had normal spirometry values. The study was approved by the Belarusian State Medical University ethics committee and all patients gave their written informed consent.

The design of the collection method was based on the recommendations by ATS/ERS task force on EBC. Nose clips were not used during EBC sampling due to possible discomfort in COPD patients. EBC was collected in the morning (between 800 and 900) on the first-second day on admission to the clinic while the patient was breathing room air at constant room temperature and before clinical treatment, smoking as well as drinks or foods intake during the one hour before collection of EBC. After mouth rinsing (with distilled water and sodium bicarbonate 4%) subjects in sitting pose breathed tidally at a normal frequency for 15 minutes through glass tube. If the patients felt saliva in their mouth they were instructed to rinse their mouth again or swallow accumulated saliva when it was possible. Samples were excluded if gastric air was expelled during collection as well as if the positive result was detected by testing for salivary amylase. So, it was excluded only a two patients due to the presence of amylase in the condensate.

We use a specially designed glass tube [16] that was placed in condensing chamber that contained a double wall and was filled up by ice and cold water. Ambient air has not contacted with contents of condenser. So, glass tube was cooled by ice and cold water in this chamber and condensation was achieved at temperature $\sim 40^{\circ}\text{C}$. Approximately 5 ml of EBC was collected in a cold trap device. At the end of the collection, the tube was removed from the container and EBC was transferred to 5 ml sterile polypropylene tubes and immediately frozen. Then EBC stored at -200°C until assay. Measurements were usually performed within 10 days of collection.

The total lipids (TL) content both in blood serum and EBC was detected according to P. Falch et al. [17]. Blood lipid's fractions were examined by thin layer chromatography on silica gel («Lachema», Czech). Separation of neutral lipids into the fractions was also carried out by the method of ascending thin layer chromatography on silica gel («Lachema»). The content of total phospholipids

(TPHL) both in EBC and blood was determined according to W. Morison [18]. The color reaction of Lieberman-Burkhardt was taken as the base for the quantitative determination of total cholesterol (TCL), free cholesterol (FCL) and etheric cholesterol (ECL). FCL and ECL fractions were preliminary isolated by thin-layer chromatography. Triglycerides (TG) in the blood were determined by using the «Lachema» kits while the level of unesterified fatty acids (FA) by the method of W. Duncob [19]. According to the methods of S. Bestuzheva [20, 21] we detected: the surface-active properties (SAP) of EBC, the content of ammonia (NH_3); intensity of glycolysis by the levels of lactic acid (LA), activity of pyruvic acid (PvA) and pyruvate kinase (PK); substrates of Krebs cycle — succinic acid (ScA) and oxaloacetic acid (OaA) as well as the percentage ratio of individual lipid's fractions both in EBC and serum. The blood sample collection was carried out in the morning on the second day of hospitalization. We chose this panel of lipid and carbohydrate metabolites as well as enzymes because we supposed that it could help to reveal a possible markers of metabolic lung dysfunction in AECOPD.

Statistical analysis. Levels of studied biochemical parameters in EBC and blood showed a normal distribution. Data are presented as mean $\pm$ SD. The relationships between variables are expressed as Spearman rank correlation coefficient (rs). To test for statistical differences between mean values t-test was used when appropriate. A p-value less than 0.05 was considered significant.

Results

It was revealed increase of mean level of exhaled TL (eTL) in CB, $\text{COPD}_{1,2}$ with subsequent decrease in COPD_3 about up to the control value (Table 2). eTG was significantly elevated only in $\text{COPD}_{2,3}$ vs. the control. The level of exhaled free FA (eFFA) was decreased ($p < 0.05$ vs. the control) in $\text{COPD}_{1,2,3}$ without difference between these groups. eFCL concentration did not change in all groups vs. the control. eTPHL level was increased in CB and $\text{COPD}_{1,2}$ vs. the control and then was decreased up to the control in COPD_3 . So, we do not reveal a significant correlation between different EBC lipid's fractions and COPD severity. There was an increase of e NH_3 level in all groups as compared with the control, but without difference between these groups. We revealed that SAP level was significantly decreased vs. the control in CB, in mixed $\text{COPD}_{1,2}$ group and more in COPD_3 .

As seen in Table 3, mean TL and ECL levels in blood were significantly decreased only in COPD_3 vs. the control and CB. There was increase of blood NH_3 level in all groups vs. the control, but without difference between these groups. The analysis showed that ePvA concentration was higher

(by 2.5 times; $p<0.05$) vs. the control in the mixed COPD group (9 patients with COPD_{1,2} and 3 — with COPD₃). PvA blood level did not differ significantly from the control in the mixed COPD group (19 with COPD_{1,2} and 5 with COPD₃). LA blood level in the mixed COPD group (21 with COPD_{1,2} and 10 with COPD₃) was higher than in the control group (3.06 ± 0.76 mM/L vs. 1.75 ± 0.36 mM/L respectively; $p<0.05$). eLA concentration in the mixed COPD group (9 with COPD_{1,2} and 3 with COPD₃) was close to the control values. OaA levels in COPD_{1,2} patients also did not differ from the control both in EBC ($n=12$) and blood ($n=22$). eScA in patients with COPD_{1,2} ($n=12$) significantly exceeded the control values (0.048 ± 0.014 and 0.010 ± 0.003 mM/L respectively). ScA blood concentration in mixed COPD group (21 patients with COPD_{1,2} and 5 — with COPD₃) was also higher as compared with the control (0.42 ± 0.17 and 0.06 ± 0.02 mM/L respectively; $p<0.05$). eAK activity was significantly reduced (by 1.3 times) in mixed COPD group (12 patients with COPD_{1,2} and 4 with COPD₃) vs. the control. We detected a similar significant AK decrease (by 32%) in the blood of 12 patients with COPD_{1,2}. PK activity in EBC and blood was not significantly differed from the values in the control. We noted a significant increase of ePgF_{2a} level only in COPD₃ ($p<0.05$ vs. the control and CB).

Discussion

The results of our study suggest that changes of above mentioned intermediated metabolites and enzymes in EBC and blood both in AECB and AECOPD might reflect the extra/intra cellular metabolic abnormalities. Well known that lung use FA as bioen-

ergy substrate. It was detected the increase of eFFA and eTG only in COPD_{2,3}. We did not reveal that levels of eFFA and eFCL were correlated with COPD severity. It can suppose that elevation of FFA provided the cells with additional energy in condition of chronic hypoxia in AECOPD. One of the reasons for lipids changes in EBC may be an intensification of lipid peroxidation processes and decrease activity of lung tissue enzymes in COPD [22]. It should be noted that FCL level was directly correlated between blood and EBC ($p=0.73$; $p<0.05$) but only in the control and then this association was lost during COPD development.

Our study demonstrated a local overproduction of some EBC lipids fractions (TL, TG, TPhL) during AECOPD, except COPD₃ in which eTL was less than in CB and COPD_{1,2}. A decrease of eTL level in COPD₃ was correlated with a significant SAP decrease. It can be assumed that changes in the level of these lipid's components in EBC and blood was caused by high energy expenditure (particularly due to increasing the work of breathing) in advanced COPD and with the fact that a significant part of the lipids is used to compensate for the increased expenditure of SRF. Our data support the fact that the lung plays an important role in the regulation of lipid metabolism. So, its disturbances in COPD resulting in SAP decreases and pulmonary failure progression. The consequence of it was an increased excretion of structural elements with vapors of exhaled air.

It can be assumed that growing EBC levels of TL, TG and TPhL was associated with elevated their «dumping» from the alveoli and bronchioles surface due to lung parenchyma destructive proces-

Table 2. Changes of EBC lipid metabolites and other parameters in the course of COPD development ($\bar{X}\pm SD$)

Parameter	TL (g/L)	TG (%)	FFA (%)	FCL (%)	TPhL (mMp/L)	NH ₃ (mmol/L)	SAP (%)	PgF _{2a} (pg/mL)
Control ($n=15$)	0.13 ± 0.04	13.7 ± 2.6	15.5 ± 3.5	36.5 ± 4.0	0.17 ± 0.06	0.49 ± 0.16	30.2 ± 4.3	41.2 ± 12.6 $n=10$
CB ($n=12$)	$0.32\pm0.11^*$	14.1 ± 3.1	14.8 ± 4.0	39.7 ± 4.2	$0.29\pm0.09^*$	$0.85\pm0.30^*$	$19.8\pm5.7^*$	44.0 ± 13.5 $n=10$
COPD ₁ ($n=24$)	$0.26\pm0.08^*$	14.5 ± 3.2	$12.0\pm2.6^*$	38.4 ± 3.5	$0.23\pm0.08^*$	$0.95\pm0.34^*$	$19.0\pm5.8^*$	47.5 ± 12.0 $\Sigma n=15$
COPD ₂ ($n=12$)	$0.27\pm0.10^*$	$16.1\pm1.4^*$	$12.3\pm2.4^*$	37.5 ± 4.3	$0.24\pm0.07^*$	$1.18\pm0.29^*$	$\Sigma n=15$	$\Sigma n=14$
COPD ₃ ($n=13$)	$0.16\pm0.06^{***,\Delta}$	$16.0\pm3.0^*$	$12.6\pm4.2^*$	37.2 ± 5.4	$0.18\pm0.06^{***,\Delta}$	$0.81\pm0.21^*$	$15.1\pm4.6^*$	$50.6\pm14.1^{***}$ $n=9$

* — $p<0.05$ vs. the control; ** — $p<0.05$ vs. CB; *** — $p<0.05$ vs. COPD₁; Δ — $p<0.05$ vs. COPD₂.

Table 3. Changes of blood lipid metabolites and ammonia in the course of COPD development ($\bar{X}\pm SD$)

Parameter	TL (g/L)	TG (mmol/L)	FFA (mEq/L)	TCL (g/L)	FCL (g/L)	ECL (g/L)	TPhL (mMp/L)	NH ₃ (mmol/L)
Control ($n=15$)	5.0 ± 1.12	1.33 ± 0.41	0.18 ± 0.06	5.0 ± 0.31	0.59 ± 0.11	1.47 ± 0.26	3.0 ± 0.68	1.18 ± 0.38
CB ($n=12$)	5.20 ± 1.48	1.56 ± 0.55	0.22 ± 0.07	5.31 ± 0.52	0.66 ± 0.20	1.64 ± 0.31	3.45 ± 0.80	$2.17\pm0.70^*$
COPD ₁ ($n=24$)	4.89 ± 1.30	1.46 ± 0.43	0.20 ± 0.06	4.90 ± 0.40	0.53 ± 0.17	1.37 ± 0.35	3.06 ± 0.51	$2.0\pm0.81^*$
COPD ₂ ($n=12$)	4.56 ± 1.37	1.32 ± 0.52	0.19 ± 0.02	4.80 ± 0.45	0.47 ± 0.13	1.35 ± 0.29	2.98 ± 0.60	$2.52\pm0.92^*$
COPD ₃ ($n=13$)	$4.20\pm0.90^{***}$	1.32 ± 0.59	0.22 ± 0.07	4.69 ± 0.48	0.48 ± 0.11	$1.22\pm0.27^{***}$	2.93 ± 0.41	$2.3\pm0.95^*$

* — $p<0.05$ vs control; ** — $p<0.05$ vs. CB.

ses in AECOPD. Probably, volatile substances from the lower respiratory tract can be transported in the form of aerosols into EBC and that airways are more important source of exhale substrates than alveoli in COPD [4, 5]. However, the mechanisms and site of EBC particle formation are not clear understood jet.

Moderate disorders of lipid and phospholipid spectrum in EBC might be the result of complex action of unfavorable factors such as: chronic hypoxia, amplified inflammation and endogenous intoxication, impaired absorption of phospholipid hydrolysis products in intestine and a decrease of their synthesis in the liver as well as intensification of lipid peroxidation, peptidase and phospholipase activity [23, 24]. The production of respiratory droplets in COPD may variably depend on local turbulence (audible as rales or rhonchi) which tends to occur in the large airways and consequently less predictable.

We detected the increase of ScA (both in EBC and blood) and ePvA levels as well as blood LA in AECOPD. It was indicated increasing anaerobic processes of energy production in the condition of chronic hypoxia against the background of excessive working the respiratory muscle. Additionally, functioning the Krebs cycle becomes difficult (due to small oxygen consumption for oxidative processes) and followed a decrease of energy production as well as activation of the anaerobic pathways (primarily glycolysis) in AECOPD.

The elevation of ePvA concentration could also be explained by changing the permeability of the alveolar membranes and by the worsen consumption of PvA in Krebs cycle. A revealed change of ScA and PvA in EBC may be considered as indicators of existing adaptive metabolic lung disorders in AECOPD. So, a significant increase of ScA level (both in EBC and blood) was indicated the development of body oxygen starvation. It could be associated with increasing ScA synthesis, activation a fumarate-reductase reactions or with decreasing ScA utilization [25]. Additionally, a decrease AK activity both in EBC and blood could indicate a decrease of AMP and ADP phosphorylation. Thus, our data indicated that the aerobic-anaerobic relationships were disordered in AECOPD.

NH₃ as a volatile compound of EBC (mostly appearance due to catalytic degradation of urea in the mouth and airways) which is delivered to the condenser as gas [26, 27]. eNH₃ exceeded of the control value in CB and all COPD groups, but without the differences between them. Given that COPD patients have a high incidence of acid reflux [28, 29], this pathway for EBC acidification needs to be kept in mind. A several factors could be responsible for changing the eNH₃ concentration. So, drying of the mouth secondary to action

of some factors (such as hyperventilation, catecholamine release and medication) reduces oral NH₃ production while the presence of CO₂ in EBC enhances trapping of NH₃ in the condensate [30]. It was detected that EBC are acidified during AECOPD that could suggest that it reflected excess acid production in the airways due to intensification of inflammation [31-33]. In conditions of acidosis (which is often in AECOPD), the amount of non-ionized NH₃ (passing to EBC through the membranes) increases. We revealed that the expiration of NH₃ in EBC increases significantly in CB and COPD_{1,2} while then eNH₃ level was decreased slightly in COPD₃. Such eNH₃ elevation was associated with changing a metabolic process, which consists in stimulating the removal of excessed amounts of toxic ammonia from the lung parenchyma. A slight decrease of eNH₃ in COPD₃ was probably associated with its higher consumption for the neutralization of acid metabolites and for normalization the SRF synthesis. The blood NH₃ concentration was also significantly exceeded the control values in CB and all COPD groups. This combination of elevated both blood and eNH₃ levels in AECOPD was associated with impaired lung excretory function and indicated an elevated catabolism of proteins which was often correlated with BMI decrease in COPD₃ patients. The correlation analysis did not reveal the associations between NH₃ level in blood and EBC. Our result contradicts the data of some authors [34, 35] who showed a decrease of eNH₃ level in COPD. Different methodology and different disease severity may explain this difference. Further investigation including a larger group of COPD patients with different illness severity are needed to clarify these discrepancies. Furthermore, because a considerable part of eNH₃ arises from the mouth, this observation should be taken into account when considering ammonia as a biomarker of COPD.

The analysis showed that eSAP was decreased as COPD progressed. It could be due to the following numerous factors: bronchial obstruction and followed local tissue hypoxia as well as disorders of pulmonary microcirculation, permeability of capillary wall, lipid supply of SRF biosynthesis and its spent removing through the respiratory tract; the action of the metabolic products of some microbes and activation of peroxidation and small bronchi intraluminal release of bioactive substances [36, 37]. eSAP significant reduction in advanced COPD against the background of not decreased eThL and eTL level was not illogical. Probably, a fractional SRF composition was changed in AECOPD due to increasing the concentration of phospholipid fractions with low surface-active properties [38].

Oxidative stress is a major component of airway inflammation in AECOPD. Therefore, lipid peroxi-

dation appears to be the main mechanism for the larger PgF_{2a} formation in COPD. So, we as the other researchers [1, 9, 39] revealed a significantly higher concentration of ePgF_{2a} in COPD_3 , suggesting a higher level of oxidative stress and a greater lung injury at this advanced stage. Probably, the high concentration of EBC PgF_{2a} in COPD_3 allows to consider that inactivation of some biologic active substances goes not only by enzymatic splitting, but also by their secretion in the process of breathing.

There are some limitations in this study. So, the relative small size of COPD groups, not age-matched moderate-to-severe COPD groups with the control as well as estimation of these metabolites and enzymes in mixed groups (without their stratification according to COPD severity) made it difficult to compare EBC biologic parameters. It was also possible that there were some errors in the measurement of low these intermediated metabolites and enzymes concentration in EBC because of using the non-concentrated samples with very low values (that were near their detection limits) as well as these samples had a high variability of concentrations.

The lack of the correlation between the studied metabolites as well as enzymes in EBC and lung function tests could be due to different pathophysiological relevance of it and may be attributed to confounding factors (such as smoking or ICS use). So, there are also some evidences [40, 41] indicating that COPD patients treated with ICS may have values of some biomarkers lower than those of steroid native patients.

A number of questions remain to be answered, including the reason for the variability of these EBC intermediated metabolites and potential of their determination in clinical routine. So, the

exact composition of airway surface fluids in the respiratory tract is still debated. The air that we exhale is saturated with water vapor and also contains significant numbers of small droplets of salty fluid. These droplets are believed to be generated by high velocity air flow, which creates shear forces that overcome the adhesion of the fluid to airflow surfaces, such events are much more likely to occur in AECOPD with remodeled airways due to chronic inflammation.

Not always unambiguous relationships of the individual indicators studied in EBC and blood made it difficult to interpret. Probably, to a certain extent it was due to the fact that metabolites from the functioning alveoli enter the EBC, but «non-working» alveoli are not considered. The independent role of the lungs in the metabolism of studied parameters in AECOPD was confirmed by the fact that changes in the content of these compounds in the blood did not clearly correlate with their EBC dynamics. Our data indicated a restructuring the oxidation-reduction reactions in COPD development aimed on providing the production of macroergic substrates in condition of significant decline in ventilator reserves, hypoxia and hypoxemia.

Conclusions

The changes of studied lipid and carbohydrate metabolites as well as enzymes were occurred more in EBC and less in blood in AECOPD and did not correlate with its severity (excluding SAP). Our «metabolic approach» to research these metabolites and enzymes both in EBC and blood may help to understand the internal changes of the lungs, the little-known aspects of pulmonary excretory function and pathophysiological mechanisms in COPD.

References

1. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Konstantinidi P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects // *Sci. World J.* — 2015 — ID435160.
2. Daniel M.N., Fogg B.A., Brown T.P. et al. Using the inflammatory check device to measure the level of exhaled breath condensate hydrogen peroxide in patients with asthma and COPD (The EXHALE Pilot Study): protocol for a cross-sectional feasibility study // *J. Mir. Res. Protoc.* — 2018. — Vol. 7. — e25.
3. Aldakheel F.M., Thomas P.S., Bourke J.E. et al. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review // *Allergy*. — 2016. — Vol. 71. — P. 741-757.
4. Gokham M.M., Garey K.W., Robbins R.A. et al. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 731-737.
5. Scheideler L., Manke H.G., Schwulera U. et al. Detection of nonvolatile macromolecules in breath: a possible diagnostic tool? // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol. 148. — P. 778-784.
6. Manolis A. The diagnostic potential of breath analysis // *Clin. Chem.* — 1983. — Vol. 29. — P. 5-15.
7. Horvath J., Hunt J.F., Barnes P.J. et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // *ERJ*. — 2005. — Vol. 26. — P. 523-548.
8. Kullmann T.I., Barta Z., Szili B. et al. Exhaled breath condensate pH standardized for CO_2 partial pressure // *ERJ*. — 2007. — Vol. 29. — P. 496-501.
9. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 1693-1722.
10. Esterbauer H. Estimation of peroxidative damage. A critical review // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 1996. — Vol. 44. — P. 25-28.
11. Lim M.Y., Thomas P.S. Biomarkers in exhaled breath condensate and serum of COPD and non-small-cell lung cancer // *Intern. J. Chron. Dis.* — 2013. — ID578613.
12. Louhelainen N., Myllarniemi M.I., Kinnula R.V. Airway biomarkers of the oxidant burden in asthma and COPD: current and future perspectives // *Intern. J. COPD*. — 2008. — Vol. 3. — P. 585-603.
13. Reilly P.O., Bailey W. Clinical use of exhaled biomarkers in COPD // *Ibid.* — 2007. — Vol. 2. — P. 403-408.

14. Mutlu G.M., Garey K.W., Robbins R.A. et al. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 731-737.
15. Borriell Z.L., Roy K., Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD // *ERJ.* — 2008. — Vol. 32. — P. 472-486.
16. Sidorenko G.I., Zabarovski E.I., Bestuzeva S.V., Levina D.I. Comparative study of the main components of surfactant fraction from lung extract and condensate of the exhaled air // *The Second All-Union Congress of Laboratory Doctors. Abstracts.* — Moscow (Russia), 1979. — P. 194-195.
17. Folch P., Lees M., Stanley C. A simple method isolation of total lipids from animal tissues // *J. Biol. Chem.* — 1967. — Vol. 226. — P. 497.
18. Morrison W. A fast and reliable method for the microdetermination of phosphor in biological materials // *Analyt. Biochem.* — 1964. — Vol. 7. — P. 218-228.
19. Duncombe W. The colometric determination of long-chain fatty acids in the 0.05-0.5 mmole range // *Biochem. J.* — 1962. — Vol. 83. — P. 6.
20. Bestuzeva S.V. Physico-chemical and biochemical study of vapor condensate of exhaled air: Methodical recommendations. — Minsk (Belarus), 1983. — 19 p.
21. Bestuzeva S.V. Clinical and biochemical study of non-respiratory function of lungs according to the exhaled air condensate in patients with lung diseases: Methodical recommendations. — Minsk (Belarus), 1985. — 19 p.
22. Makarevich A.E., Ivashkevich D.L. The importance of exhaled air condensate in assessing the oxidant-antioxidant system in patients with COPD // *Wiad. Lek.* — 2003. — Vol. 16, № 1-2. — P. 19-23.
23. Nizovtsev V.P., Gelfer A.F., Mednikov B.L. et al. Kinonogenesis, the state of lipid and amino-acid metabolism, microcirculation in patients with chronic bronchitis // *In: Non-respiratory function of the lungs.* — St. — Petersburg (Russia), 1988. — P. 47-52.
24. Syromiatnikova N.V., Gonczarova V.A., Kotenko T.V. Lung metabolic activity // *St. — Petersburg (Russia): Medicine*, 1987. — 162 p.
25. Majevski E.I., Grishina E.V., Okon M.S. et al. Anaerobic formation of succinate and resynthesis of ATP in mitochondria of rat tissues // *In: Pharmacological correction of the hypoxic conditions.* — Moscow, 1989. — P. 80-90.
26. Hunt J.F., Erwin E., Palmer L. et al. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in the human airway epithelium // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 101-107.
27. Effros R.M. Do low exhaled condensate NH₄⁺ concentrations in asthma reflect reduced pulmonary production? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 91-92.
28. Paget-Brown A.O., Ngamtrakulpanit L., Smith A., Bunyan D. Normative data for pH of exhaled breath condensate // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 426-430.
29. Harding S.M. Gastroesophageal reflux as an asthma trigger: acid stress // *Chest.* — 2004. — Vol. 126. — P. 1398-1399.
30. Gauderman W.J., Avol E., Gilliland F. et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1057-1067.
31. Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K. et al. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 1364-1370.
32. Niimi A., Nguyen L.T., Usmani O. et al. Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59. — P. 608-612.
33. Ojoo J.C., Mulrennan S.A., Kastelik J.A. et al. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60. — P. 22-26.
34. Gauderman W.J., Avol E., Gilliland F. et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1057-1067.
35. Borriell Z., Starkey C., Vestbo J., Singh D. Reproducibility of exhaled breath condensate pH in COPD // *ERJ.* — 2005. — Vol. 25. — P. 269-274.
36. Belov G.V. Methods of lung surfactant system study and its changes in different pulmonary pathology // *Author's abstract of dissertation on scientific degree of candidate of medical sciences.* — Frunze (Russia). — 1987. — 20 p.
37. Chazova N.L. Lung surfactant condition in case of chest trauma // *Author's abstract of dissertation on scientific degree of candidate of medical sciences.* — Perm (Russia). — 1982. — 21 p.
38. Juldashv K.J., Irmuchamedov R.A. Some aspects in the relationship between blood phospholipids, hemocoagulation and microcirculation in chronic bronchitis // *Herald of the USSR Academy of Medical Sciences.* — 1989. — № 2. — P. 34-37.
39. Montuschi P., Kharitonov S.A., Ciabattini G., Barnes P.J. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — P. 585-588.
40. Beurdena W.J., Harff G.A., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of inhaled corticosteroids with different lung deposition on exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients // *Respir.* — 2003. — Vol. 70. — P. 242-248.
41. Kharitonov S.A., Donnelly L.E., Montuschi P. et al. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 889-896.

Надійшла до редакції 15.11.2018 р.

ІЗМЕНЕННЯ УРОВНЕЙ ЛИПИДНЫХ И УГЛЕВОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА И КРОВИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.Э. Макаревич

Резюме. Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) отражает полифункциональность легких, а также интенсивность и нарушения метаболических реакций.

Цель исследования — изучить изменения ряда промежуточных липидных и углеводных метаболитов, а также ферментов в КВВ и крови у пациентов с обострением хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. КВВ собирался у 12 здоровых добровольцев, 12 пациентов с ХБ и 49 — с легкой-умеренной и тяжелой ХОБЛ (ХОБЛ_{1,2,3} соответственно). Мы изучали в КВВ и крови содержание: общих липидов (ОЛ) и фосфолипидов (ОФЛ), свободного холестерина (СвХ) и эфиров холестерина (ЭХ), триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК), аммиака (NH₃), молочной (МК), пирувинугоградной (ПВК), янтарной (ЯК) и щавелево-уксусной (ЩУК) кислот, активность пируват-киназы (ПК) и аденилат-киназы (АК), а также поверхностно-активные свойства КВВ (ПАС).

Результаты. Уровень ОЛ в КВВ был повышен при ХБ и ХОБЛ_{1,2} при сравнении с контролем, а при ХОБЛ₃ снижался до контрольных величин. ТГ в КВВ статистически значимо повышались при ХОБЛ_{1,2} на 18% по сравнению с контролем, а СЖК снижались при ХОБЛ_{1,2,3} на 19% относительно контроля. Содержание ОФЛ и аммиака в КВВ было повышено во всех исследуемых группах пациентов без существенной разницы между ними. ЯК в КВВ и крови превысила контроль почти в 5 раз, тогда как активность АК в КВВ и крови была снижена в 1,3 раза по сравнению с контролем.

Выводы. Изменения вышеуказанных метаболитов и ферментов чаще выявлялись в КВВ и реже в крови и прямо не коррелировали со степенью тяжести ХОБЛ (исключая динамику ПАС).

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, липиды, углеводы, поверхностно-активные свойства, ХОБЛ.

Коротке повідомлення
від МОЗ України,
4 вересня 2018 р.

КЛЮЧОВІ ЗМІНИ В ЛІКУВАННІ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТА РИФАМПІЦИН- РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ (МР/РифР ТБ)

Одним з основних обов'язків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є надання рекомендацій, що ґрунтуються на доказовій базі, для інформування громадських служб охорони здоров'я держав-членів та інших зацікавлених сторін.

Останні рекомендації ВООЗ, що ґрунтуються на доказових даних, для лікування мультирезистентного¹ або рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РифР ТБ) були опубліковані в жовтні 2016 року. Таким чином, нові дані потребували офіційного розгляду ВООЗ. Анонімні дані окремих пацієнтів із клінічних випробувань, спостережних досліджень та досліджень когорт, а також програмного впровадження як довготривалого, так і короткотривалого курсів лікування МР ТБ були включені до бази індивідуальних даних пацієнтів із МР/РифР ТБ (IPD), розміщеної на ресурсах університету Макгілла, Канада, за контрактом із ВООЗ.

Були застосовані кохранівські міжнародні методи метааналізу для оцінки відносної значущості окремих препаратів у результатах лікування пацієнтів, а також для інформування щодо складання курсів лікування для МР/РифР ТБ, тривалості лікування та впливу профілів резистентності на результати лікування.

ВООЗ скликала збори Групи, відповідальної за розробку рекомендацій, яка засідала 16-20 липня 2018 року, з метою оцінки результатів проведеного аналізу, використовуючи міжнародну систему GRADE (Розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій), для оцінки наукових даних та розробки рекомендацій та настанов, заснованих на доказовій базі. Нові рекомендації щодо лікування МР ТБ будуть опубліковані пізніше, у 2018 році. Ці рекомендації замінять усі попередні та поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування МР/РифР ТБ.

¹ Комбінована резистентність до рифампіцину та ізоніазиду — двох найважливіших протитуберкульозних препаратів.

Метою даного повідомлення є інформування керівників програм щодо лікування туберкульозу, а також інших зацікавлених сторін з-поміж держав-членів ВООЗ про нові аспекти лікування МР ТБ, які впливають після проведення оцінки нових даних. Дане повідомлення підкреслює, які саме негайні кроки необхідно вжити для того, щоб впевнитися, що пацієнти з МР/РифР ТБ отримують лікування відповідно до останніх даних щодо ефективності та безпеки.

Розуміючи, що відразу неможливо впровадити нові стандарти лікування в кожному окремому випадку МР ТБ, все ж стратегічне планування необхідно розпочати відразу ж для забезпечення швидкого переходу до виконання нових майбутніх рекомендацій ВООЗ.

Джерела інформації

- База даних пацієнтів з інформацією про більш ніж 12 000 пацієнтів із 50 досліджень довготривалих курсів лікування МР ТБ.
- Нові дані, отримані з 26 країн, які прийняли рекомендації ВООЗ, включаючи використання короткотривалого курсу лікування на території Африки та Азії, а також дані щодо використання бедаквіліну на глобальному рівні.
- Сукупні результати з рандомізованого контрольованого випробування деламаніду, фаза III, компанії Otsuka, опубліковані в жовтні 2017 року та проаналізовані ВООЗ у повідомленні від січня 2018 року.
- Сукупні кінцеві результати рандомізованого контрольованого клінічного випробування STREAM, Етап 1, 9-місячного короткотривалого курсу лікування МР ТБ після публікації проміжних результатів у жовтні 2017 року та первинної оцінки ВООЗ у повідомленні від лютого 2018 року.
- Фармакокінетичні дані, а також дані про безпеку, отримані з випробувань застосування бе-

даквіліну та деламаніду в дітей, для розгляду питання про продовження застосування рекомендацій для лікування дітей та підлітків.

Кінцеві результати лікування були використані для розробки рекомендацій. Серії даних про пацієнтів, які показували лише проміжні результати (наприклад, такі як припинення бактеріовиділення на 6-му місяці), не бралися до уваги, враховуючи те, що не було достовірно визначено кореляцію між такими сурогатними точками клінічної ефективності та кінцевими результатами.

Принципи лікування

- Перед взяттям на лікування МР ТБ усі пацієнти повинні пройти належне консультування для забезпечення їхньої поінформованості та участі в прийнятті рішень.
- Інформація для пацієнтів повинна відображати нові дані для забезпечення поінформованості пацієнтів щодо можливих варіантів лікування.
- Дуже важливим є соціальний супровід для забезпечення прихильності до лікування та підходу до лікування, орієнтованого на пацієнта.
- Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (ПТП) є ключовим аспектом для усіх пацієнтів, прийнятих на лікування МР ТБ.

Ключові зміни в препаратах

Довготривалі курси лікування МР ТБ²

Переглянута класифікація ПТП, рекомендованих до застосування у довготривалих курсах лікування МР ТБ, надана в Таблиці. Препарати були перегруповані в **три категорії та оцінені**, ґрунтуючись на останніх даних щодо співвідношення ефективності та безпеки:

- **Група А:** Препарати, що повинні бути пріоритетними: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід.
- **Група В:** Препарати, що повинні бути додані далі: клофазимін, циклосерин/теризидон.
- **Група С:** Препарати, що повинні бути включені для завершення курсу лікування та у випадку, коли препарати з груп А та В не можуть бути використані: етамбутол, деламанід³, піразинамід, іміпенем/циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, р-аміносаліцилова кислота.

Препарати, які більше не рекомендуються до

застосування, — це канаміцин та капреоміцин, враховуючи підвищений ризик невдачі лікування та рецидиву, що пов'язано з їхнім використанням у довготривалих курсах лікування МР ТБ. Використання амікацину не показало тієї ж залежності, хоча до приймання даного препарату підходять ті ж міркування щодо безпеки, що й для інших ін'єкційних препаратів.

Амоксицилін/клавуланова кислота повинна використовуватися лише в поєднанні з карбапенемами.

Таблиця також показує загальний підхід під час складання схеми лікування МР ТБ для дорослих та дітей, ґрунтуючись на переглянутій класифікації. Схема лікування складається шляхом додавання препаратів до схеми послідовно, рухаючись униз по трьох групах.

Додатково до класифікації відповідно до співвідношення ефективності та безпеки вибір також ґрунтується: на наданні переваги пероральним препаратам над ін'єкційними; результатах тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ); надійності існуючих методів ТМЧ; рівні хіміорезистентності серед населення; історії попереднього приймання препаратів пацієнтом; переносимості препаратів; та потенційній взаємодії препаратів між собою.

Консультування щодо того, яким чином найкраще оптимізувати ці аспекти під час лікування МР ТБ, все ще триває та включає мінімальну кількість препаратів, необхідних під час складання режиму лікування МР ТБ, враховуючи нову класифікацію та максимізуючи ефективність режиму лікування у випадку, якщо присутня резистентність чи непереносимість окремих препаратів.

Варіанти для вибору препаратів для інтенсивної фази, а також фази продовження, більш детальні рекомендації щодо критеріїв відбору пацієнтів, кількість препаратів та тривалість лікування, дозування для дорослих та дітей, лікування туберкульозу з розширеною резистентністю (РР ТБ) та використання результатів ТМЧ будуть надані під час публікації кінцевих рекомендацій ВООЗ.

Короткотривалі курси МР ТБ⁴

- Клінічне випробування STREAM, Етап 1, показало, що в пацієнтів, які відповідали критеріям відбору, успішність лікування під час короткострокового курсу лікування МР ТБ була такою ж, як і під час лікування довготривалим курсом, який відповідає попереднім рекомендаціям ВООЗ.

² Довготривалі курси лікування МР ТБ зазвичай тривають 18-20 місяців та можуть бути стандартними або індивідуальними. Як правило, такі курси лікування складаються з щонайменше п'яти препаратів, які вважаються ефективними.

³ Позиція деламаніду буде переглянута після отримання індивідуальних даних пацієнтів із клінічного випробування 213 компанії Otsuka; ці дані не були доступними під час оцінки даних, що проводилася раніше.

⁴ У цьому документі під короткостроковим курсом лікування МР ТБ розуміють курс лікування МР ТБ, що триває 9-12 місяців і який, в основному, є стандартизованим, склад та тривалість якого тісно пов'язані з тим курсом, для якого є задокументована доказова база з різних контекстів. Зазвичай схема така: 4-6 Km(Am)-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-H висока доза-E/5 Mfx-Cfz-Z-E.

- Під час спостережного дослідження короткострокові курси лікування МР ТБ, подібні до курсу лікування, що досліджувався під час клінічного випробування STREAM, Етап 1, показали загальну вірогідність успішного лікування порівняно з довготривалими курсами, із нижчим ризиком перерви в лікуванні. Однак короткострокові режими лікування були пов'язані з вищим ризиком невдачі лікування чи рецидиву порівняно з довготривалими курсами, особливо в тих випадках, коли була присутня резистентність до основних препаратів короткострокового курсу або якщо ж довготривалий курс лікування включав один або більше препаратів із групи А, зазначених у Таблиці.

Таблиця. Класифікація препаратів, рекомендованих до використання під час довготривалих курсів лікування МР ТБ

ГРУПА	ПРЕПАРАТ	Скорочення
Група А: Включайте усі три препарати (якщо тільки вони не можуть бути використані)	Левовфлоксацин АБО Моксифлоксацин Бедаквілін ^{1,4} Лінезолід ²	Lfx Mfx Bdq Lzd
Група В: Додавайте обидва препарати (якщо тільки вони не можуть бути використані)	Клофазимін Циклосерин АБО Теризидон	Cfz Cs Trd
Група С: Додавайте для завершення схеми та у випадку, якщо препарати з груп А та В не можуть бути використані	Етамбутол Деламагід ^{3,4} ⁵ Піразинамід ⁵ Іміпенем/циластатин АБО Меропенем ⁶ Амікацин (АБО Стрептоміцин) ⁷ Етіонамід АБО Протіонамід р-аміносаліцилова кислота	E Dlm Z lpm-Clm Mpm Am (S) Eto Pto PAS

Примітки: ¹ — Докази щодо безпеки та ефективності Bdq після 6 місяців використання були недостатніми для перегляду; під час продовження використання Bdq для окремих пацієнтів потрібно буде керуватися практиками застосування медичних препаратів не за показаннями. ² — Оптимальна тривалість використання Lzd не визначена. Використання впродовж щонайменше 6 місяців було дуже ефективним, хоча токсичність препарату може обмежити його застосування. ³ — Позиція Dlm буде переглянута, як тільки індивідуальні дані пацієнтів із клінічного випробування 213 будуть отримані; ці дані не були доступними для оцінки доказової бази в липні, як було зазначено вище. Докази щодо безпеки та ефективності Dlm після 6 місяців використання були недостатніми для перегляду; під час продовження використання Dlm для окремих пацієнтів потрібно буде керуватися практиками застосування медичних препаратів не за показаннями. ⁴ — Докази щодо одночасного використання Bdq та Dlm було недостатньо для перегляду. ⁵ — Z вважається ефективним препаратом лише тоді, коли чутливість підтверджена ТМЧ. ⁶ — Амоксицилін/клавуланова кислота додається з кожною дозою lpm-Clm або Mpm, але не вважається окремим препаратом і не повинен застосовуватися як окремий препарат. ⁷ — Am та S повинні братися до уваги лише тоді, коли результати ТМЧ підтвердили чутливість та є можливість забезпечити високоякісний моніторинг слуху. S повинен братися до уваги лише тоді, коли неможливо використати Am і якщо результати ТМЧ підтвердили чутливість (резистентність до S не визначається за допомогою молекулярного лінійного зонд-аналізу на 2-й ряд, у цьому випадку необхідним є проведення фенотипного ТМЧ).

- Не вистачає даних щодо виконання короткострокових курсів лікування МР ТБ, які були змінені, порівняно зі стандартизованим курсом, рекомендованим у 2016 році (наприклад, заміна ін'єкційного препарату бедаквіліном чи лінезолідом або заміна моксифлоксацину левовфлоксацином).

Вибір режиму лікування МР ТБ

Варіанти лікування для МР ТБ стають все більш індивідуалізованими як результат впровадження інновацій у діагностиці та покращення наукового розуміння молекулярних основ резистентності до препаратів, фармакокінетики та фармакодинаміки ПТП. З поточного аналізу наукових даних можна виділити три чіткі фактори:

- доцільність ефективних та повністю пероральних режимів лікування для більшості пацієнтів;
- необхідність переконатися в тому, що резистентність до препаратів виключена (щонайменше до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів), перед початком лікування пацієнтів, особливо для короткотривалих курсів лікування МР ТБ;
- необхідність уважного спостереження за безпекою пацієнтів та реакцією на лікування, а також визначення порогу для переходу пацієнтів, які не відповідають на лікування, або тих, у кого спостерігається непереносимість препаратів, на альтернативні препарати та/або нові режими лікування, ґрунтуючись на новій класифікації препаратів у Таблиці.
- Програми, а також зацікавлені сторони, які беруть участь в імплементації даних програм, повинні розпочати поступовий перехід для якнайшвидшого впровадження майбутніх нових рекомендацій ВООЗ.
- Програми, а також зацікавлені сторони, які беруть участь в імплементації даних програм, що використовують довготривалі курси лікування МР ТБ із хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських препаратів, повинні:
 - оцінити та адаптувати режим лікування окремих пацієнтів, не чекаючи, доки будуть використані існуючі запаси препаратів, зокрема ін'єкційних препаратів;
 - інформувати пацієнтів на лікуванні про відносні переваги та недоліки продовження їхнього поточного режиму лікування, зокрема застосування ін'єкційних препаратів та етіонаміду/протіонаміду;
 - посилити клінічний та мікробіологічний моніторинг, а також моніторинг безпеки, щоб забезпечити швидкий перехід пацієнтів на нові довготривалі курси лікування МР ТБ у випадку появи перших ознак непереносимості препаратів або відсутності реакції на препарати.

- Програми, а також зацікавлені сторони, що використовують стандартизовані коротші режими лікування МР ТБ із хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських препаратів (особливо ототоксичності), повинні:
 - замінити канаміцин на амікацин у короткострокових курсах лікування, не чекаючи, доки будуть використані існуючі запаси канаміцину;
 - інформувати пацієнтів на лікуванні про відносні переваги та недоліки продовження короткострокового курсу лікування із застосуванням канаміцину;
 - посилити клінічний та мікробіологічний моніторинг, а також моніторинг безпеки, щоб забезпечити швидкий перехід пацієнтів на нові довготривалі курси лікування МР ТБ у випадку появи перших ознак непереносимості препаратів, ототоксичності або відсутності реакції на препарати.
- Рішення розпочати стандартизований короткостроковий курс лікування МР ТБ для вперше діагностованих пацієнтів повинно прийматися відповідно до вибору пацієнта та клінічного судження, для пацієнтів, у яких не спостерігається жодних із нижчезазначених ознак:
 - резистентність чи підозра на неефективність препарату в межах короткострокового курсу лікування МР ТБ (за винятком резистентності до ізоніазиду);
 - приймання одного чи більше препаратів 2-го ряду під час лікування протягом >1 місяця (якщо тільки чутливість до цих препаратів 2-го ряду не підтверджена);
 - непереносимість будь-якого з препаратів у короткостроковому курсі лікування МР ТБ чи ризик виникнення токсичних явищ (наприклад, взаємодія препаратів між собою);
 - вагітність;
 - дисемінований, менінгеальний ТБ або ТБ центральної нервової системи; або ж будь-яка позалегенева інфекція в пацієнтів із ВІЛ.
- Програми, а також зацікавлені сторони, що розглядають використання модифікованих короткострокових курсів лікування, повинні взяти до уваги, що наразі бракує даних щодо заміни будь-якого з препаратів на альтернативні лікарські засоби для короткострокового курсу (наприклад, заміни ін'єкційного препарату на бедаквілін чи інші пероральні препарати; заміни моксифлоксацину на левофлоксацин).
- Програмам, а також зацікавленим сторонам рекомендується розглядати будь-які зміни до стандартизованих короткострокових курсів

лікування МР ТБ лише в умовах операційного дослідження, виконавши такі кроки:

- підготовка відповідного протоколу, в якому зазначаються критерії відбору, складові режиму лікування, графік моніторингу та інші ключові елементи (див. базовий шаблон);
- затвердження національним експертним комітетом з етики перед реєстрацією будь-якого пацієнта;
- проведення лікування відповідно до стандартів, рекомендованих ВООЗ, включаючи підписання інформованої згоди; дотримання принципів гарної клінічної практики; активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aDSM); а також регулярне спостереження за пацієнтами для оцінки ефективності режиму лікування.
- Програми, а також зацікавлені сторони можуть клопотати для отримання рекомендацій від ВООЗ перед тим, як приступити до операційного дослідження в межах модифікованих короткострокових режимів лікування.

Наступні кроки

- Об'єднані, оновлені та деталізовані рекомендації ВООЗ щодо лікування МР ТБ будуть опубліковані до кінця 2018 року, включаючи деталізовану оцінку даних GRADE, яка обґрунтує зміни відповідно до вимог Експертного комітету з рекомендацій ВООЗ.
- Рекомендації ВООЗ 2018 р. будуть супроводжуватися *Керівництвом до Рекомендацій ВООЗ для програмного управління хіміорезистентним туберкульозом*.
- ВООЗ створює багатосторонню оперативну робочу групу⁵ для координації підтримки національних протитуберкульозних програм для швидкого впровадження передбачених змін. Як першочергове завдання оперативна робоча група надаватиме підтримку країнам під час проведення швидкої ситуативної оцінки їхніх нагальних потреб, а також під час коригування планів заготівель медичних препаратів та діагностичних засобів. Подальші заходи включатимуть підтримку країн для оновлення їхніх національних керівних принципів, бюджетів для майбутніх програм та систем моніторингу з метою переходу до більш ефективних режимів лікування МР ТБ. Проект технічного завдання для оперативної робочої групи наведено в Додатку 1.

⁵ Уже представлені: ВООЗ; USAID; Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, ТБ та малярією; Партнерство Stop TB; Глобальний центр із забезпечення лікарськими засобами; ЮНІТЕЙД (перелік інших членів буде затверджено протягом серпня 2018 року).

Подяка

Ми з вдячністю відзначаємо роботу членів Групи, відповідальної за розробку рекомендацій, яка консультувала ВООЗ, експертів з оцінки даних у медичному центрі в університеті Макгілла, Канада, та, зокрема, укладачів даних та пацієнтів із МР/РифР ТБ, чиї дані дозволили розробити нові рекомендації ВООЗ.

Цей документ підготували співробітники Глобальної програми з лікування туберкульозу при ВООЗ (Денніс Фалзон, Ернесто Джараміло, Лайс Гонзалес-Ангуло, Фуад Мірзаєв, Карін Вейер) за адміністративної підтримки Івана Бабовіка.

Фінансування було здійснено з основних фондів ВООЗ.

Оперативна робоча група ВООЗ для підтримки переходу країни до нових рекомендацій щодо лікування МР ТБ

Контекст

ВООЗ опублікує нові рекомендації для лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РифР ТБ) до кінця року. Ці рекомендації матимуть суттєві наслідки для національних програм із протидії туберкульозу, їхніх технічних та фінансових партнерів, а також інших зацікавлених сторін.

Впровадження нових рекомендацій повинно відбуватися швидко, враховуючи, що це будуть знакові зміни в лікуванні МР/РифР ТБ. Однак буде дуже важливо мінімізувати перебої в роботі національних систем охорони здоров'я, водночас забезпечуючи вдосконалення діагностування та лікування пацієнтів.

Тому ВООЗ створює багатосторонню оперативну робочу групу, яка допомагатиме країнам із високим МР ТБ навантаженням та іншим країнам-членам підготуватися до плавного переходу задля реалізації нових рекомендацій.

Стати членом оперативної робочої групи можна, запропонувавши свою кандидатуру для розгляду ВООЗ на LDR@who.int. Членство може отримати будь-яка особа чи установа, яка має досвід, можливості та ресурси для надання підтримки країнам протягом перехідного етапу та до повної реалізації нових рекомендацій ВООЗ.

Будь ласка, вкажіть свій досвід та компетентність під час подання заявки.

Досвід та компетентність

Покращення у сфері діагностики та лабораторних досліджень; управління закупівлями та поставками; планування бюджету; активний моніторинг та управління безпекою препаратів; технічне забезпечення на рівні країни; клінічне ведення пацієнтів; навчання; інформаційно-проектна діяльність та соціальна мобілізація.

Цілі

- Оцінити та забезпечити вирішення короткострокових та довгострокових операційних наслідків впровадження нових рекомендацій ВООЗ для національних програм лікування МР ТБ, забезпечити навчання основного персоналу, фінансування, визначення цілей, адаптацію короткострокових та довгострокових планів закупівель.
- Співпрацювати для оцінки завдань, які виникають у конкретних країнах, та забезпечити рішення, особливо протягом етапу переходу, а також впевнитися в тому, що цей перехід супроводжується підтримкою країн аж до повної реалізації нових рекомендацій.
- Забезпечити активну та чітку комунікацію між усіма основними зацікавленими сторонами щодо заходів, що здійснюються для підтримки переходу.

Результати

- Консультування та підтримка країн щодо змісту та процесу переходу до повної імплементації нових рекомендацій.
- Консультування ВООЗ щодо подальших дій та додаткової підтримки для забезпечення повної реалізації рекомендацій.

План-графік

Очікується, що робота оперативної робочої групи розпочнеться в серпні 2018 року, а цілі групи будуть досягнуті до червня 2019 року. Результати роботи будуть повідомлені до Стратегічної та технічної консультативної групи при ВООЗ (ВООЗ-STAG).

В.П. Образцов

ПРО ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛУНКА І КИШОК (продовження*)

Таке дослідження я став проводити з початку цього року всім хворим, які приходили до мене на домашній прийом із внутрішніми захворюваннями, а також госпіталізованих до 1-го бараксу Олександрівської лікарні. Усіх хворих, що були записані до журналу мого домашнього прийому з 1 січня по 20 березня, було 61, і у той самий термін (я вважаю, що варто поки обмежитися маленькими цифрами) поступив до 1-го бараксу Олександрівської лікарні 71 хворий. Разом 132 пацієнти. Із 61 пацієнта домашнього прийому жінок було 32, а чоловіків — 29. З усієї кількості хворих (багато хто з них був у мене вперше) я не зміг визначити меж шлунка та colon transversum в 11 випадках, тобто приблизно в кожного п'ятого. Межі тільки одного шлунка визначені мною в 36 хворих; межі шлунка й colon transversum визначені в 15 випадках, тобто трохи менше, ніж в одного з чотирьох. Із 15 випадків, в яких визначено colon transversum, 13 жінок і тільки 2 чоловіки: таким чином, кількість випадків із віднайденням colon transversum випадає для жінок 1 із 3, а для чоловіків — 7 із 15.

У 1-му бараці Олександрівської лікарні всі пацієнти були тільки жінками й у них не визначено ні меж шлунка, ні colon transversum у 14 випадках, тобто приблизно в одному з п'яти: визначено границі тільки одного шлунка у 26 випадках, тобто в 1 з 3; визначено шлунок і colon transversum у 27 випадках, тобто також приблизно в 1 з 3; визначено тільки transversum без визначення границь шлунка в 3 випадках. Таким чином, із загальної кількості — 132 людини, я не визначив меж ні шлунка, ні colon transversum у 25 випадках, тобто в 19%; визначено границі лише шлунка або разом із colon transversum у 104 чоловік, тобто приблизно в 79%. Colon transversum визначено в 45 випадках, тобто приблизно в 34%.

© В.П. Образцов

* У попередніх числах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-3 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.

Тепер я перейду до більш детального пояснення методу, яким я користувався для визначення меж шлунка й пошуку coli transv.; але спершу декілька попередніх зауважень.

Як відомо, не весь шлунок прикритий кістковим скелетом. То більша, то менша його частина, безпосередньо торкаючись черевних стінок, лежить у надчеревній ділянці. Тепер, якщо ми уявимо собі, що досліджуваний суб'єкт перебуває в горизонтальному положенні, а в його шлунку перебуває відома кількість рідини, яка не зовсім його заповнює, то ми побачимо, що рідина зосереджена в задній частині шлунка, а від передньої його стінки, яка безпосередньо торкається черевних стінок, вона буде відокремлена шаром газів, які зазвичай присутні в шлунку, причому шар цей буде тим більшим, що ближче буде перебувати місце виміру від найбільшого передньозаднього діаметра шлунка. Якщо при зазначених умовах ми будемо швидко натискати пальцями на черевну стінку в тому місці, де вони стикаються з передньою стінкою шлунка, що, при відомій податливості черевних стінок і не дуже сильному напруженні шлунка, буває здійснюваним, і спричинимо тиск на шар рідини, яка розташована в задніх відділах шлунка, то ми, з одного боку, через черевні стінки одержимо через пальці **відчуття зіткнення з рідиною**, з іншого — ударом гладкою поверхнею передньої стінки шлунка по рідині викличемо акустичний феномен, який назовемо **шумом плескоту від удару**. Цей шум плескоту матиме **тон**, висота якого буде визначатися висотою стовпця газу, що відокремлює рівень рідини від передньої стінки шлунка, тобто він буде тим вищим, що меншою буде висота стовпчика й навпаки¹.

Ось цією можливістю одержувати акустичні явища в шлунку, наповненому почасти рідиною й почасти газами, я й скористався для визначення положення й меж шлунка в його частині, непокритій скелетом.

Сама процедура дослідження є досить легкою та простою. Я досліджую хворого **натще** і, визначивши спочатку в горизонтальному положенні хворого відсутність акустичних явищ

¹ На жаль, у цій статті питання про тональність акустичних явищ у шлунку я повинен залишити без пояснень і присвятити йому особливу статтю згодом.

у шлунку при ударах у надчеревну ділянку, **даю йому випити склянку або, що буває рідко, дві склянки води** або молока, запрошуючи його під час пиття присісти. Потім знову кладу його горизонтально й усіма п'ятьма пальцями правої руки роблю удари в надчеревну ділянку, починаючи дослідження по можливості з границі закінчення печінкового тону, а де його немає, то від верхівки надчеревної ділянки, й продовжую їх донизу доти, доки шуми плескоту від удару перестануть виходити. Ступінь сили, з якою здійснюються удари пальцями, є зазвичай різним, зважаючи на атонію, *resp.* на напруженість черевних стінок і самого шлунка, з одного боку, а з іншого — враховуючи відстань передньої стінки шлунка від рівня рідини, але загалом, вона рідко буває більше тієї, яка потрібна при грі на роялі, причому, залежно від сказаних вище умов, може придатися і *forte*, і *pianissimo*.

Утім варто взяти до уваги те, що після перших же таких ударів, навіть якщо вони мали характер більше чи менше обережних і поступових натискань на надчеревну ділянку, нерідко відбувається скорочення черевного преса й особливо прямих м'язів; хворий втягує живіт і починає дихати грудними м'язами, причому положення грудної клітки порівняно з поверхнею черевної порожнини нерідко, особливо в літніх суб'єктів, стає вищим і в надчеревній ділянці, починаючи від прос. *xiphoid.* у напрямку до пупка йде **спадистість**, іноді дуже крута, у ділянці якої акустичні явища отримуються дуже важко.

Тому істотною умовою для одержання акустичних явищ є те, щоб хворий **дихав** під час дослідження неодмінно **діафрагмою**, цьому дослідник може навчити хворого, зробивши сам декілька глибоких вдихань діафрагмою або ж запрошуючи хворого при вдиханні «трохи випинати живіт». При цьому під час інспірації настає розслаблення прямих м'язів, що становить найбільшу перешкоду для дослідження.

Крім розслаблення черевних м'язів, яке настає під час диханням діафрагмою, останнє для нас є надзвичайно важливим для найголовнішого моменту в дослідженні шлунка, а саме — для встановлення нижньої його границі.

Уявимо собі форму шлунка в передньозадньому (сагітальному) розрізі по середній або лівій стернальній лінії, при вказаному рефлекторному втягуванні живота, мова про яке була вище, або при звичному стисненні надчеревної ділянки внаслідок борозни від шнурівки, ремня тощо. Немає сумніву, що форма шлунка, яка загалом є рухливою, у цьому випадку буде пристосовуватися до відносної ємності черевної порожнини усередині й поза кістковим скелетом і, тому що грудна клітка, за своїм положенням порівняно з поверхнею черевної порожнини, буде вищою, і, відповідно,

передньозадній її розмір порівняно з черевною порожниною буде більшим, то й шлунок, частково прикритий кістковим скелетом і частково дотичний до черевних стінок, прийме при сагітальному розрізі таку форму, що його відділи, які лежать ближче до діафрагми, будуть мати найбільший діаметр, а в ділянці дотику до черевних стінок — набагато меншими (див. рис. 1, А).

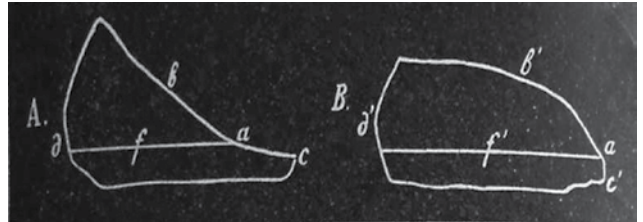


Рис. 1. А. Дотик шлунка до черевних стінок. В. Зміна форми сагітального розрізу шлунка.

Тепер уявимо собі, що ми влили в шлунок, який має в розрізі (рис. 1, А) відому кількість рідини, що займе його нижню, *resp.* задню частину до рівня *f*, і будемо вдаряти по передній стінці *b*, то можемо почути шум плескоту, що закінчиться, однак, на *a*, утім тут далеко ще не буде нижньої границі шлунка, і, перкутуючи, ми отримаємо від *a* до *c* тупий тон, який дуже часто чути в ділянці борозни від шнурівки. Але якщо ми змусимо хворого дихати діафрагмою й злегка випинати при цьому живіт, то цим негайно ж змінимо форму сагітального розрізу шлунка, що насамперед позначиться на зменшенні висоти лінії *d* до *d'*, на зміні форми лінії *b* у *b'* і в перенесенні точки *a* в *a'*, де вона буде стояти на одній вертикальній лінії із *c*. Тепер над усією поверхнею рідини буде тимпанічний тон і границя припинення шуму плескоту від удару буде відповідати нижній межі шлунка.

Із наведеного вище видно, що в застосовуваному нами методі основним моментом при визначенні границь шлунка є акустичний феномен, який ми назвали шумом плескоту від удару. Але в шлунку за допомогою тих же прийомів, якими викликається шум плескоту від удару, можуть бути й інші акустичні явища, з яких, принаймні, головні ми повинні знати, щоб не плутати їх із шумом плескоту від удару, найважливішого в діагностичному відношенні, а разом з тим показати умови й їхнього походження.

Тут насамперед потрібно згадати шум плескоту, який отримується при пальпації в надчеревній ділянці, що відбувається, однак **без дотику** передньої стінки шлунка до рідини, розташованої в задній його частині, та чутний **після** удару в ділянку шлунка. Це відбувається найчастіше при сильному напруженні стінок шлунка, а також унаслідок великої кількості газів у його порожнині порівняно з наявною кількістю рідини. Тиск, спричинений на передні стінки зверху, не

досягає мети, тобто при такому напруженні його стінок стикання передньої його стінки з рідиною не відбувається, але під впливом зовнішнього тиску все-таки відбувається посилення напруження в шлунку й така зміна його форми, за якої після швидкого припинення тиску, при намаганні шлунка прийняти свою первісну форму, у його стінках відбувається такий струс, що в рідині виникають коливальні рухи, які й спричиняють шум плескоту. Такого ж характеру шум плескоту можна одержати струсом усього тулуба, а також ударами у віддалений від шлунка пункт черевної порожнини при її загальному напруженні. Цей шум плескоту ми будемо називати шумом плескоту від струсу.

Третій вид акустичних феноменів у шлунку, що містить рідину, ми спостерігаємо тоді, коли при натисканні зверху можна легко досягти задньої стінки черевної порожнини. При цьому, натискаючи на шлунок більше або менше випрямленими всіма пальцями, ми спричинюємо в різних частинах його порожнини неоднаковий тиск, наслідком чого є посилене проштовхування рідини й газів з одного відділу в інший, що супроводжується шумом бурчання. Цей шум і за своїм походженням, і за акустичними властивостями ідентичний до

бурчання, що нерідко спостерігається нами при пальпації *coeci*.

Нарешті, четвертий акустичний феномен, який ми можемо викликати в шлунку, це є бурчання в ньому навіть без вмісту рідини, коли його стінки перебувають у стані слабкого напруження. Виникає воно також від утворення в різних відділах шлунка, під впливом натискання ззовні, неоднакового тиску. Цей акустичний феномен можна назвати **сухим бурчанням** на відміну від **бурчання вологого**, щойно перед тим описаного. Цей вид бурчання (сухого) нерідко спостерігається в осіб із розширеним або опущеним шлунком натще при глибоких видиханнях.

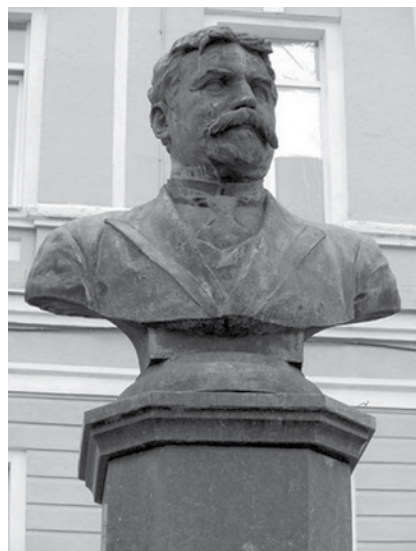
Усі щойно описані феномени в шлунку часто **комбінуються** один з іншим: так, шум плескоту від удару спостерігається іноді разом із шумом плескоту від струсу, або ж шум плескоту від удару комбінується з вологим бурчанням. Але ще раз — безпосередній інтерес для нас становить тільки шум плескоту від удару, в якому, окрім акустичного явища, ми одержуємо пальцями відчуття зіткнення з рідиною, тому що тільки за допомогою нього встановлюється найважливіша межа шлунка — нижня. Верхня й ліва границі, зрозуміло, визначаються перкусією.

Редакційний коментар

Зі служби в Київському військовому шпиталі завідувача терапевтичним відділенням доктора медицини В.П. Образцова було звільнено 9 липня 1885 року. Василь Парменович залишається в Києві й вимушено займається приватною лікарською практикою. Пізніше він усе ж влаштовується ординатором у терапевтичне відділення Олександрівської лікарні. У 1887 році В.П. Образцов впевнено здобуває перемогу на всеросійському конкурсі виборів на посаду завідувача терапевтичного відділення Олександрівської міської лікарні. Без жодних сумнівів, кращої кандидатури на цю посаду, ніж відповідального, зовсім іще не обтяженого «синдромом вигорання», але який вже досяг вершин лікарського досвіду, 36-річного доктора медицини В.П. Образцова було годі й шукати. А конкурс був шалений — на посаду керівника базового клінічного відділення претендувало 43 кандидати! Між тим, терапевтичне відділення Олександрівської міської лікарні тоді перебувало в досить жалюгідному стані. Воно знаходилося на верхній терасі закладу й було розміщене в темних та брудних бараках. Останні були наспіх споруджені в 1877 році (у період Російсько-турецької війни) на кошти місцевого управління Товариства піклування про хворих воїнів, а також на пожертву братів-філантропів Миколи і Федора Терещенків. Після закінчення війни міська влада викупила ці будови й так-сяк пристосувала їх для терапевтичного відділення лікарні. Тож Василю Парменовичу, який, на щастя, уже мав певний досвід очільника терапевтичного відділення Київського військового шпиталю, довелося докласти чимало сил, щоб привести все до належного стану. Він відмінно справився із цим завданням і дерев'яні бараки стали пристойною базою для терапевтичного відділення на 80 ліжок. Харизматичний Василь Парменович, щоб забезпечити належне обстеження пацієнтів в очолюваному ним відділенні, на свої особисті кошти купує два мікроскопи, необхідні прилади та реактиви й організовує лабораторію. Популярність і слава про його відділення швидко поширилась. У терапевтичне відділення Олександрівської лікарні до лікаря Образцова намагались госпіталізуватись не тільки кияни, а й хворі з віддалених місць. Переобираючись міською думою кожні 5 років, Василь Парменович очолюватиме терапевтичне відділення Олександрівської лікарні аж до 1904 року. Воно стало «творчою лабораторією» геніального київського інтерніста: у ньому він продовжив свої оригінальні клінічні дослідження, креативно генерував свої наукові досягнення



Панорама Олександрівської лікарні крізь сторіччя



та одночасно здійснював викладання внутрішньої медицини. Тож, коли 26 січня 1891 року доктор медицини В.П. Образцов нарешті все ж отримав можливість викладати на медичному факультеті Університету святого Володимира, він, не вагаючись, залишає за собою право очільника відділення. Вичитку курсу захворювань шлунка, кишківника та черевної порожнини він почав здійснювати при кафедрі діагностики, яку тоді очолював професор Ф.О. Леш. Викладаючи внутрішню медицину, Василь Парменович незмінно демонструє та здійснює клінічні розбори хворих з очолюваного ним терапевтичного відділення. Більше того, доктор медицини, професор В.П. Образцов залишив за собою право завідувати терапевтичним відділенням Олександрівської лікарні, навіть очоливши в 1893 році кафедру приватної патології і терапії університету. Це був дуже зручний формат для успішного продовження харазмитачним Василем Парменовичем його унікальних наукових клінічних досліджень. Тож зазначимо, що саме професор В.П. Образцов (незмінно очолюючи терапевтичне відділення Олександрівської лікарні аж до 1904 року) надав йому статус університетської клінічної терапевтичної бази. Вдячні кияни

на відзначення лікарської та науково-педагогічної клінічної звитяги свого улюбленого лікаря в 1949 році у сквері Олександрівської лікарні встановили його бронзовий бюст (скульптор М.К. Вронський). На табличці скромний надпис: «Професор Василь Образцов». І, продовжуючи в рубриці «Класика методів діагностики» друк адаптованої сучасною українською мовою наукової праці «Про дослідження шлунка й кишок», зазначимо й таке. Василь Парменович у цій своїй знаковій науковій праці чітко визначає важливе значення щодо розробки методології дослідження шлунка й кишок заснованої ним університетської терапевтичної клінічної бази: «Таке дослідження я став проводити з початку цього року всім хворим, які приходили до мене на домашній прийом із внутрішніми захворюваннями, а також госпіталізованих до 1-го бараку Олександрівської лікарні».

Підготував М. Дзедман

*А.В. Паламарчук, М.В. Власенко**Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова*

ДІАГНОСТИКА ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме

У статті наведено дані про сучасні підходи до діагностики вузлових утворень щитоподібної залози на основі останніх міжнародних рекомендацій. Описано й проаналізовано такі лабораторно-інструментальні методи обстеження: ультразвукове дослідження, тонкоголкава аспіраційна біопсія (ТАБ) із цитологічним і цитохімічним дослідженням, визначення ТТГ, vT_4 , vT_3 , кальцитоніну, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, ларинготрахеоскопія, КТ, МРТ органів шиї та середостіння (за показаннями), сканування з ^{131}I або $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, технетрилом (MIBI — метоксиізобутилізонітрил) при підозрі на патологію прищитоподібних залоз, інтраопераційне дослідження (при операційному втручанні).

Ключові слова

Щитоподібна залоза, вузлова форма зоба, діагностика, міжнародні рекомендації.

Питання діагностики й лікування хворих на вузлову форму зоба є однією з актуальних проблем тиреоїдології. Останніми роками відмічається тенденція до збільшення числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Вузловий нетоксичний зоб — поняття узагальнююче. Цей термін використовується до захворювань ЩЗ різної морфологічної будови: вузловий колоїдний проліферуючий зоб, пухлини ЩЗ (доброякісні та злоякісні), тиреоїдити, рідинні утворення (кіста, гематома) тощо.

Клінічно вузли ЩЗ виявляються досить часто, за результатами пальпаторного дослідження — у 3-7% населення. Поширеність клінічно прихованих тиреоїдних вузлів за результатами ультразвукової діагностики (УЗД) у загальній групі населення становить 20-76%, що відповідає даним автопсійних досліджень. До того ж у пацієнтів з одним пальпованим вузлом при УЗД виявляються додаткові утворення у 20-48% випадків. Вузли ЩЗ поширеніші в осіб похилого віку (в осіб, старших від 60 років, виявляються в 50%), висока поширеність у літньому віці дозволяє розглядати вузловий зоб як варіант норми (вікова інволюція ЩЗ), у жінок (у 10 разів частіше), у населення, що проживає в йододефіцитних регіонах, і в тих, хто раніше піддавався радіаційному опроміненню [8, 10, 11].

У переважній більшості випадків вузли ЩЗ не мають клінічних проявів. У 90% випадків — це «випадкове» віднайдення при проведенні УЗД. Частота раку в тиреоїдних утвореннях, які не пальпуються, сягає 5,4-7,7%. Частота раку

в тиреоїдних утвореннях, які пальпуються, становить 5,0-6,5% [10, 11, 17].

Для уточнення діагнозу потрібно проводити параклінічні дослідження, на основі яких і буде вирішуватись тактика лікування. Правильний її вибір є одним із найважливіших завдань для лікаря.

Лабораторно-інструментальне обстеження проводиться для отримання об'єктивних характеристик розмірів вузлового утворення, його структури, а також гормонопродукуючої функції ЩЗ, необхідних для вибору методу подальшого лікування та динамічного спостереження. Лабораторно-інструментальне обстеження є важливою частиною діагностичного пошуку, ефективність якого залежить від оптимального вибору методів і правильної інтерпретації отриманих результатів.

При вузлових утвореннях ЩЗ використовуються такі лабораторно-інструментальні методи обстеження: ультразвукове дослідження, тонкоголкава аспіраційна біопсія (ТАБ) із цитологічним і цитохімічним дослідженням, визначення ТТГ, vT_4 , vT_3 , кальцитоніну, АТ-ТПО, АТ-рТТГ (визначення АТ у діагностичному пошуку є недоцільним), ларинготрахеоскопія, КТ, МРТ органів шиї та середостіння (за показаннями), сканування з ^{131}I або $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом чи технетрилом (MIBI — метоксиізобутилізонітрил) при підозрі на патологію прищитоподібних залоз, інтраопераційне дослідження (при операційному втручанні).

Ультразвукова діагностика. Оптимальними для ультразвукового (УЗД) дослідження ЩЗ є

датчики з частотою 7,5 і 10 МГц. Натепер використовують кольорове доплерівське картування, що дозволяє оцінити кровотік у ЩЗ.

Висока роздільна здатність УЗД дозволяє виявити утворення в ЩЗ, розміри яких становлять кілька міліметрів у діаметрі. Вони недоступні при пальпації через малі розміри чи глибинне розташування в тканині ЩЗ. Цінність УЗД полягає в можливості достовірно визначити кількість вузлів, їх локалізацію, розміри, а також ехобудову виявленого утворення: кістозну, щільну, змішану, швидкість кровотоку в ЩЗ, тканину навколо вузла [20]. Метод також цінний для спостереження за динамікою вузла.

Протокол УЗД має включати опис локалізації та розмірів утворення ЩЗ, лімфовузлів з урахуванням їх ультразвукових характеристик. Метод УЗД не може визначити морфологічну характеристику утворення, але виявляє непрямі ознаки того чи іншого захворювання, які допоможуть клініцисту проводити діагностичний пошук ефективніше й обґрунтованіше [9, 15].

Для колоїдного вузла характерними є такі ознаки: виражена гіпоехогенність, наявність чіткої капсули, може визначатися гідрофільний хало-обідок (обідок низької ехогенності) по периферії шириною 1-2 мм, що розташований навколо утворення. Водночас для аденокарциноми характерні нечіткі контури, щільна будова, знижена ехогенність із наявністю мікрокальцинатів без акустичної тіні в утворенні і/або відсутність чи нечіткість капсули, інтраваскулярний кровотік, переважання висоти вузла над шириною («вище ніж ширше»). Часто визначаються збільшені регіональні лімфатичні вузли у вигляді гіпоехогенних утворень округлої або овальної форми.

За наявності підозрілих ультразвукових ознак необхідно оцінити рухливість голосових складок. У разі неможливості візуалізації голосових складок показана фібрларингоскопія.

Найважливішим діагностичним етапом УЗД є дослідження регіонарних лімфовузлів, при якому оцінюють такі ознаки: розмір (необхідно оцінювати діаметр або передньозадній розмір, а не довжину для всіх шийних лімфовузлів, окрім II рівня, діаметр не більше ніж 6 мм, для II рівня — не більше ніж 7-8 мм), співвідношення довгої і короткої осі, наявність/відсутність воріт, кістозні зміни, точкові гіперехогенні включення (мікрокальцинати), характер васкуляризації (ворота або весь лімфовузол), підвищення ехогенності лімфовузла (схожість із нормальною тканиною ЩЗ).

Найспецифічнішими ознаками, що дозволяють запідозрити метастатичне ураження лімфовузла, є мікрокальцинати, кістозний компонент, периферична васкуляризація, схожість тканини

лімфовузла з тканиною ЩЗ; менш специфічними є збільшення розмірів, заокругленість контуру, відсутність воріт.

Ультразвукове дослідження не рекомендується як скринінговий метод дослідження населення в цілому, у пацієнтів із нормальними даними пальпації ЩЗ і низьким клінічним ризиком тиреоїдного раку. Ультразвукове дослідження рекомендується проводити в таких випадках: пацієнтам із ризиком тиреоїдної злоякісності, пацієнтам із пальпованими вузлами ЩЗ або багатовузловим зобом, пацієнтам із лімфаденопатією, підозрою на злоякісність, наявність пухлини на шиї, підозра на пухлину ЩЗ [7, 10, 16].

У світовій клінічній практиці для ультразвукової класифікації вузлової патології ЩЗ та оцінки ризику злоякісності застосовується значна кількість спеціально розроблених класифікаційних систем і шкал [3]. На цей момент у клінічній практиці застосовуються кілька модифікацій TI-RADS: чилійська [12], українська [1, 2], корейська [13] і французька [19, 22]. Ці модифікації не мають принципових відмінностей і становлять єдину концепцію ультразвукової диференціальної діагностики вузлової патології ЩЗ для визначення подальшої клінічної тактики.

Американським коледжем радіології (ACR) запропонована система оцінки вузлів ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (**ACR TI-RADS**). Вона ґрунтується на УЗ-ознаках, що пов'язані зі структурою, ехогенністю, формою, контурами, ехогенними включеннями. Бали нараховуються за всі УЗ-ознаки, додатково нараховуються бали за «найпідозріліші» ознаки [18, 20].

Класифікаційні типи вузових утворень ЩЗ за даними УЗД (за ACR TI-RADS) [20]

Категорія	Ознака	Бали
Ехоструктура (вибрати одну)	кістозна або цілком кістозна	0 балів
	губчаста	0 балів
	змішана солідно-кістозна	1 бал
	солідна або цілком солідна	2 бали
Ехогенність (вибрати одну)	анехогенна	0 балів
	гіпер- або ізоехогенна	1 бал
	гіпоехогенна	2 бали
	виражено гіпоехогенна	3 бали
Форма (вибрати одну)	«ширше ніж вище»	0 балів
	«вище ніж ширше»	3 бали
Контур (вибрати одну)	рівний	0 балів
	не визначається	0 балів
	нерівний або часточковий	2 бали
	екстратиреоїдне поширення	3 бали
Включення (вибрати одну або більше)	відсутні або великі артефакти по типу «хвоста комети»	0 балів
	макрокальцинати	1 бал
	периферична кальцифікація	2 бали
	мікрокальцинати	3 бали

Рекомендації щодо ведення вузлів ЩЗ засновані на категорії вузла за системою **ACR TI-RADS** і його максимальному діаметрі [20].

Категорія	Рекомендації з ведення
TR1 (0 балів): Доброякісні	Немає потреби в ТАБ
TR2 (2 бали): Немає підозри на злоякісність	Немає потреби в ТАБ
TR3 (3 бали): Вірогідно доброякісні зміни	ТАБ, якщо вузол $\geq 2,5$ см; спостереження, якщо $\geq 1,5$ см
TR4 (4-6 балів): Помірна підозра на злоякісність	ТАБ, якщо вузол $\geq 1,5$ см; спостереження, якщо ≥ 1 см
TR5 (7 балів): Високий ризик злоякісності	ТАБ, якщо вузол ≥ 1 см; спостереження, якщо $\geq 0,5$ см

Для уніфікованого підходу до інтерпретації отриманих даних при ультразвуковій візуалізації ЩЗ можна користуватися **TI-RADS калькулятором** (<http://tiradscalculator.com/>).

Якою ж повинна бути тактика ведення хворих, якщо випадково при УЗД виявлено утворення в щитоподібній залозі?

Чи є виявлений при УЗД і недоступний при пальпації вузол розміром менше ніж 1 см раком щитоподібної залози, якою повинна бути тактика в таких випадках?

На ці запитання дає відповідь тонкогolkова пункційна аспіраційна біопсія.

Тонкогolkова пункційна аспіраційна біопсія (ТАБ) вважається основним методом діагностики новоутворень ЩЗ [4]. Процедура проста, безпечна, порівняно дешева й може виконуватись в амбулаторних умовах. Дисемінація пухлини по ходу голки не спостерігається. Пункційній біопсії підлягають солідні і гіпоехогенні вузли більше ніж 1 см у діаметрі; вузли будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або при підозрі на шийні метастази; вузли будь-якого розміру при вказівках на опромінення голови і шиї в анамнезі, особливо в дитинстві; за наявності папілярного/медулярного раку ЩЗ або синдрому МЕН-2 в кровних родичів; після попередніх операцій з приводу тиреоїдного раку; при підвищеному рівні кальцитоніну крові; вузли менше ніж 1 см за наявності ультразвукових ознак малігнізації [10].

Поєднання двох і більше критеріїв різко збільшує ймовірність раку у вузлі. Сцинтиграфічні гарячі вузли не вимагають проведення ТАБ. Кількість пунктів з одного вузла має бути не менше ніж три. При багатовузловому зобі проводити біопсію необхідно не найбільших вузлів, а вузлів із підозрілими УЗ-характеристиками і «холодних» вузлів за даними сканування. За наявності збільшених лімфовузлів необхідно пунктувати і підозрілий вузол ЩЗ, і лімфовузол.

При проведенні пункційної біопсії при вузловому зобі отримують, як правило, колоїд і тиреоцити. Співвідношення цих компонентів характеризує тип зоба: у тому випадку, коли переважає колоїд, то це колоїдний зоб; за наявності великої кількості

тиреоцитів — проліферуючий зоб. Результати ТАБ слід вважати діагностично інформативними, якщо наявні щонайменше 6 груп добре збережених клітин тиреоїдного епітелію щонайменше з 10 клітин кожної.

Варіанти результатів цитологічних висновків тиреоїдних вузлів (Bethesda System, 2017) [5, 6, 21]:

Клас 1. Неінформативні (неадекватний або недостатній матеріал): лише кіста, безклітинний матеріал, переважають елементи крові, артефакт згортання тощо — ризик раку 5-10%.

Клас 2. Доброякісні (або негативні до діагнозу раку): колоїдні чи аденоматозні вузли, Гашімото або гранулематозний тиреоїдити — ризик раку 0-3%.

Клас 3. Атипія неясного значення (AUS) або фолікулярне ураження неясного значення (FLUS): вказати, чи є клітини Гюртле онкоцитарного типу, — ризик раку 6-18%.

Клас 4. Фолікулярна неоплазія (пухлина) або підозра на фолікулярну неоплазію (Fn/SFn): усі зразки фолікулярної будови, у тому числі фолікулярні неоплазії, Гюртле-клітинні ураження, фолікулярний варіант папілярного раку, — ризик раку 10-40%.

Клас 5. Підозра на злоякісний процес — SFM (для папілярної, медулярної, метастатичної карциноми, лімфоми тощо): зразки, які мають ознаки малігнізації, але не містять усіх діагностичних критеріїв раку, — ризик раку 45-60%.

Клас 6. Злоякісні (папілярна карцинома ЩЗ, погано диференційована карцинома, медулярна ЩЗ, недиференційована або анапластична карцинома, плоскоклітинна карцинома, карцинома зі змішаними ознаками — вказати, метастатична карцинома, неходжкінські лімфоми тощо) — 94-96%.

Ризик малігнізації залежить від характеру атипії. **Bethesda System (2017)** рекомендує підкласифікацію атипії, навіть якщо це не впливає на ведення пацієнта:

(I) цитологічна атипія — може бути однією з кількох різних форм: фокальні ядерні зміни; великі, але помірні ядерні зміни; атипів клітинні клітини кісти або «гістіоцитарні» клітини.

(II) архітектурна атипія — клітинний зразок, який складається переважно з мікрофолікулів.

(III) цитологічна та архітектурна атипії — не є взаємовиключними.

(IV) клітини Гюртле AUS/FLUS — клітинний зразок, який складається виключно з клітин Гюртле. Альтернативно, AUS/FLUS можна використовувати для помірного або явного клітинного зразків, що складаються виключно (або майже виключно) із клітин Гюртле, якщо клінічна ситуація передбачає доброякісний вузол клітин Гюртле, наприклад при хронічному лімфоцитарному (Гашімото) тиреоїдиті або багатовузловому зобі.

Оцінка ризику малігнізації й тактика лікування хворих із вузлами ЩЗ залежно від результатів аспіраційної біопсії (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2017) [6]

Тип цитологічного висновку	Ризик малігнізації, %	Тактика ведення
Неінформативні	5-10	Повторна ТАБ під контролем УЗД
Доброякісні	0-3	Клінічне та УЗ-спостереження
Атипія/Фолікулярна неоплазія невизначеного значення	6-18	Повторна ТАБ, молекулярне тестування або лобектомія
Фолікулярна неоплазія/Підозра на фолікулярну неоплазію	10-40	Молекулярне тестування або лобектомія
Підозра на злоякісний процес	45-60	Майже тотальна тиреоїдектомія або лобектомія
Злоякісні	94-96	Майже тотальна тиреоїдектомія або лобектомія

Збільшення розмірів доброякісного вузлового утворення саме по собі в більшості випадків не є показанням до повторної ТАБ. ТАБ є методом первинної морфологічної діагностики, але не методом динамічного спостереження при цитологічних верифікованих доброякісних вузлових утвореннях ЩЗ. При отриманні доброякісного цитологічного висновку з вузла з явними підозрілими ультразвуковими ознаками ТАБ необхідно повторити найближчим часом. При кістозних анехогенних вузлах, незалежно від розмірів, ТАБ діагностичного значення не має, але може бути виконана з лікувальною метою евакуації рідини й ліквідації косметичного дефекту або синдрому компресії навколишніх органів. При виявленні на УЗД змінених регіонарних лімфовузлів показана їх прицільна ТАБ, діагностична точність якої підвищується при дослідженні змиву з голки на тиреоглобулін або кальцитонін залежно від передбачуваної морфологічної форми раку ЩЗ. Після пункції зміненого лімфовузла голка промивається фізіологічним розчином, пробірка з яким відправляється до лабораторії для визначення тиреоглобуліну або кальцитоніну. Для метастатичного ураження лімфовузлів характерною є дуже висока концентрація цих гормонів у змиві з голки (зазвичай понад 1000 пг/мл).

Молекулярні та імуногістохімічні маркери. Актуальним завданням є диференціювання безпечних вузлів ЩЗ від ракових пухлин, а при підтвердженні діагнозу онкологічного захворювання — розрізнення безпечного, повільно зростаючого новоутворення та агресивного із загрозою для життя. Вирішити ці завдання дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. На ринку розвинених країн з'явилися

набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ — панель найчастіших мутацій, що призводять до раку ЩЗ (Mutational analysis panel), і класифікатор експресії генів (Gene expression classifier). Якщо спостерігаються дві та більше мутацій, то ризик розвитку агресивного раку вважають високим, що потребує застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найчастіших мутацій на практиці дозволяє зменшити вдвічі кількість невиправданих оперативних втручань на ЩЗ. У разі поєднання обох методів точність діагностики зростає ще більше [11].

Лабораторна діагностика захворювань ЩЗ.

Оцінка тиреоїдного статусу хворого з вузловими формами зоба є обов'язковою. Визначення концентрації тиреоїдних гормонів (вільного T_4 , вільного T_3) і тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) дозволяє виявити гіпо- й гіпертиреоз, що потребує призначення специфічного лікування.

Тиреотоксикоз спостерігається при токсичній аденомі ЩЗ, дифузному токсичному зобі та багатовузловому токсичному зобі. Токсична аденома, за рідкісним винятком, є доброякісною пухлиною. При дифузному токсичному зобі злоякісні новоутворення ЩЗ трапляються досить часто. Навпаки, при багатовузловому токсичному зобі злоякісні новоутворення виявляються дуже рідко. Слід пам'ятати й про те, що у хворих похилого віку в 15-20% випадків трапляється багатовузловий токсичний зоб.

Підвищення вмісту тиреоглобуліну (ТГ) у крові спостерігається при захворюваннях ЩЗ, які перебігають із тиреотоксикозом. Підвищення вмісту ТГ виявляють протягом 2-3 тижнів після пункційної біопсії, а також протягом 1-2 місяців після операції на ЩЗ. Концентрація ТГ не є диференціальним маркером доброякісних і злоякісних пухлин. Тому визначення рівня ТГ перед видаленням новоутворення ЩЗ не потрібне. Водночас рівень ТГ є високоінформативним показником післяопераційного стану хворих із диференційованими формами раку (на частку таких раків припадає до 90% усіх злоякісних новоутворень ЩЗ); при прогресуванні захворювання після неадекватної операції, рецидивах і метастазуванні вміст тиреоглобуліну в крові підвищується. ТГ визначається паралельно з АТ до ТГ.

Кальцитонін (КТ) є найважливішим маркером медулярного (С-клітинного) раку ЩЗ (МРЩЗ). Підвищений рівень КТ у сироватці дуже специфічно вказує на наявність МРЩЗ, а при проведенні лікування — на рецидив або метастазування. Дослідження кальцитоніну є обов'язковим за наявності сімейного анамнезу або при підозрі на медулярний рак чи синдром МЕН-2. На доклінічних стадіях пухлини базаль-

ний рівень КТ може не виходити за межі норми, у цьому разі необхідно застосувати один із стимуляційних тестів:

- пентагастриновий тест — пентагастрин вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,5 мкг/кг протягом 15 с; КТ визначають до та через 2 і 5 хв після введення;
- кальцієвий тест — після забору крові з вени для визначення рівня базального КТ пацієнту внутрішньовенно болюсно протягом 30 с вводять глюконат кальцію з розрахунку 2,5 мг (0,27 мл 10% розчину) на 1 кг маси тіла. При масі тіла пацієнта більше ніж 70 кг вводять 20 мл розчину. Стимульований рівень КТ визначається через 2 і 5 хв після введення розчину. Підвищення рівня як базального, так і стимульованого КТ понад 100 пг/мл є вкрай підозрілим щодо МРЩЗ, підвищення рівня стимульованого КТ менше ніж 60 пг/мл слід розглядати як фізіологічну відповідь, підвищення рівня стимульованого КТ від 60 до 100 пг/мл потребує динамічного спостереження (проведення проби через 6-12 місяців), особливу увагу слід приділяти кратності підвищення рівня КТ під час стимуляційних тестів, при МРЩЗ вона збільшується в 3-4 рази.

Європейська тиреоїдологічна асоціація [14] рекомендує визначати КТ усім пацієнтам із вузловим зобом. Рівень КТ має визначатися разом із ТТГ на першому діагностичному етапі до проведення пункційної біопсії за дотримання таких умов: дослідження КТ не повинно проводитися за відсутності вузлового зоба, дослідження КТ показане лише за наявності вузлів, визначених за даними УЗД, за незначного підвищення базального КТ (у діапазоні від 10 до 60 пг/мл) показане проведення стимуляційних проб, у кожному випадку слід виключити інші причини підвищення КТ.

Для діагностики автоімунних захворювань ЩЗ потрібно визначити рівні антитіл до тиреопероксидази й рецептора ТТГ.

Радіоізотопне дослідження (сканування) ЩЗ. Як правило, використовують радіоізотопи ^{99m}Tc -пертехнетат або йоду (^{123}I , ^{131}I). На сканограмі видно холодні вузли (які не накопичують ізотоп), гарячі вузли (накопичують ізотоп більше, ніж тканина ЩЗ) або вузли з проміжним включенням ізотопів. Передопераційне сканування ЩЗ не дає чіткої інформації про природу вузла. Тому радіоізотопне сканування проводиться при вузловому зобі при субклінічному або маніфестному тиреотоксикозі для диференціальної діагностики функціональної автономії та інших причин тиреотоксикозу. Воно не є інформативним для первинної діагностики вузлового зоба (для виявлення вузлів і оцінки їх роз-

мірів), а також для первинної діагностики РЩЗ. Цей метод не конкурує з ТАБ для визначення ризику злоякісності вузла ЩЗ. Метод ізотопного сканування може бути корисним для діагностики загруднинного зоба, ектопованої тканини ЩЗ і метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози.

Інші методи дослідження. Комп'ютерна томографія застосовується для оцінки синдрому компресії трахеї за наявності відповідних скарг, для виявлення загруднинно розташованого зоба, залишкової пухлинної тканини й рецидиву пухлини під час післяопераційного обстеження хворих на рак щитоподібної залози, а також для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів.

Рентгенографія органів шиї з контрастуванням стравоходу і МРТ є малоінформативними методами.

Диференціальний діагноз вузлових утворень ЩЗ

Основним завданням ендокринолога є проведення диференціальної діагностики вузлових утворень ЩЗ. Для цього можуть бути використані методи, які згадані вище. Ще раз підкреслимо, що основне значення в диференціальній діагностиці вузлових утворень ЩЗ має пункційна біопсія під контролем УЗД. Пункційна біопсія показана при всіх вузлових утвореннях діаметром більше ніж 10 мм. Утворення меншого розміру, якщо вони не пальпуються, клінічного значення не мають. Пункційна біопсія проводиться за наявності ознак малігнізації та збільшення вузла в розмірах.

Нижче наводимо найхарактерніші клінічні й інструментально-лабораторні дані, за якими можна судити про морфологічну природу вузлоутворень у пацієнта.

Диференціальний діагноз РЩЗ і доброякісних утворень ЩЗ

Методи обстеження	Рак ЩЗ	Аденома/вузловий зоб
Анамнез	• Наявність раку ЩЗ у родичів • Опромінення ЩЗ, голови, шиї в анамнезі	Анамнез не ускладнений
Клінічна картина	• Солітарний вузол: • вузол у чоловіків будь-якого віку; • вузол у жінок віком понад 40 років або до 25 років; • вузол болює при пальпації; • швидкий ріст вузла; • дисфагія	• Багатовузловий зоб: • вузол у жінок віком 25-55 років; • вузол при пальпації не болює; • відсутність швидкого росту вузла
Інструментальні методи	• Підозра на рак при УЗД (гіпоехогенність, нечіткі межі вузла, посилені кровотік у вузлі, зміни лімфатичних вузлів) • Цитологічна картина раку ЩЗ	• Цитологічна картина аденоми, вузлового колоїдного зоба

Диференціальний діагноз вузлового еутиреїдного зоба, токсичної аденоми, багатовузлового токсичного зоба

Критерії	Багатовузловий еутиреїдний зоб	Токсична аденома	Багатовузловий токсичний зоб
Вид зоба	Великий зоб із багатьма вузлами	Солітарний вузол	Великий зоб із багатьма вузлами
ТТГ, vT_4 , vT_3	Норма	Субклінічний (ТТГ — знижений; vT_4 , vT_3 — у нормі) або маніфестний (ТТГ — знижений, високий рівень тиреоїдних гормонів). Тиреотоксикоз — нерідко ізольований, vT_3 — тиреотоксикоз (ТТГ — знижений; vT_4 — у нормі, vT_3 — високий)	
Тривалість наявності зоба/вузла до розвитку тиреотоксикозу	Тиреотоксикозу немає	Роки	Багато років
Вік	Від 45 років	30-70 років	50-70 років
Важкість тиреотоксикозу	Відсутній	Завжди середня	Середня або тяжка

Диференціальний діагноз вузлового колоїдного зоба з гіпертрофічною формою хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та вогнищевою формою підгострого тиреоїдиту

Характеристика	Вузловий колоїдний (еутиреїдний) зоб	Вогнищева форма підгострого тиреоїдиту	Хронічний аутоімунний тиреоїдит (гіпертрофічна форма з утворенням псевдовузлів)
Тривалість існування	Роки (довго, інколи віднаходиться випадково)	Швидкий клінічний розвиток (дні). Варіабельність клінічної картини	Роки
Клінічні прояви	Практично безсимптомно, в окремих випадках незначний біль при пальпації	Різкий біль під час пальпації, поворотів голови. Швидка (дні) нормалізація при терапії глюкокортикоїдами	У фазі еутиреозу симптоматика відсутня (зоб, доступне пальпації вузлове утворення). Можливе чергування фаз тиреотоксикозу (хашитоксикоз), еутиреозу, гіпотиреозу
Лабораторні дані	Еутиреоз	Збільшена ШОЕ, у фазі загострення — тиреотоксикоз	Рівень тиреоїдних гормонів відповідає стадії АІТ (еутиреоз, тиреотоксикоз, гіпотиреоз). Високі титри антитіл до тиреопероксидази
УЗД	Утворення різної ехогенності з чіткою капсулою	Гіпоехогенна ділянка в тканині щитоподібної залози без чіткої капсули	Неоднорідна за ехогенністю ділянка без капсули на тлі характерної зміненої картини при АІТ
Цитологічна картина	Розтягнення фолікулів, багато колоїду, сплюснення тиреоцитів, ядерні клітини без фігур мітозу	Гігантські клітини сторонніх тіл, дистрофія фолікулярного епітелію, гістоцити	Лімфоцитарна інфільтрація, В-клітинна трансформація (клітини Гюртле — Ашкеназі)

Конфлікт інтересів. Авторі констатують відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.

Список використаної літератури

- Зубов А.Д., Чирков Ю.Э., Чердиченко С.И., Губанов Д.М. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы // Промежуточная диагностика, промежуточная терапия. — 2010. — № 3. — С. 33-38.
- Зубов А.Д., Сенченко О.В. Алгоритмы обследования больных с узловыми образованиями щитовидной железы: современное состояние вопроса и собственный опыт // Кубанский научный медицинский вестник. — 2016. — № 5 (160). — С. 61-67.
- Караченцев Ю.И., Корчагин Е.П., Гойденко Н.И., Хазиев В.В., Дубовик В.Н., Сазонов М.Е., Герасименко Л.В., Тяжолова О.В. Комбинированное применение классификационных систем TIRADS и TBSRTC для прогнозирования злокачественности узловых патологий щитовидной железы // Журнал НАМН України. — 2015. — № 3-4. — С. 389-393.
- Матяшук С.И., Найда Ю.Н., Шелковой Е.А. Показания к пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы // Ліки України. — 2011. — № 6. — С. 61-70.
- Bongiovanni M., Spitalo A., Faquin W.C. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis // Acta Cytol. — 2012. — Vol. 56. — P. 333-339.
- Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // Thyroid. — 2017. — Vol. 27 (11). — P. 1341-1346.
- European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle, R. Elisei, W. Wiersinga and the European Thyroid Cancer Taskforce // European J. Endocrinology. — 2006. — Vol. 154, Issue 6. — P. 787-803.
- Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J. et al. 2015 Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. — 2015. — Vol. 25. — P. 716-759.

9. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement // *Radiology*. — 2005. — Vol. 237. — P. 794-800.
10. Gharib H., Papini E., Paschke R. et al. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations // *Endocr. Pract.* — 2010. — Vol. 16 — P. 468-475.
11. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA). — 2015. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>
12. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An Ultrasonogram reporting system for Thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94 (5). — P. 1748-1751.
13. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology*. — 2011. — Vol. 26. — P. 892-899.
14. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer // *Eur. Thyroid. J.* — 2013. — Vol. 2. — P. 147-159.
15. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // *THYROID*. — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 1-33.
16. Park Y.J., Kim J.A., Son E.J. et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55. — P. 339-344.
17. Perros P., Boelaert K., Colley S. et al. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clinical Endocrinology*. — 2014. — Vol. 81 (1). — P. 1-122.
18. Russ G., Bigorgne C., Royer B. et al. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid // *Journal de Radiologie*. — 2011. — Vol. 23792 (7-8). — P. 701-713.
19. Russ G., Royer B., Bigorgne C. et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 649-655.
20. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A., Cronan J.J., Beland M.D. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee // *J. Am. Coll. Radiol.* — 2017. — Vol. 14 (5). — P. 587-595.
21. Theoharis C.G., Schofield K.M., Hammers L., Udelsman R., Chhieng D.C. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution // *Thyroid*. — 2009. — Vol. 19. — P. 1215-1223.
22. Wémeaua J. — L., Sadoul J. — L., d'Herbomez M. et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Consensus // *Annales d'Endocrinologie*. — 2011. — Vol. 72. — P. 251-281.

Надійшла до редакції 30.10.2018

THYROID NODULES DIAGNOSTICS

A.V. Palamarchuk, M.V. Vlasenko

Abstract

The article provides data concerning modern methods of thyroid nodules diagnostics based on the recent international recommendations. The article described and analyzed following medical and instrumental methods of examination: ultrasonic examination, fine-needle aspiration (FNA) including cytological and cytochemical examination, thyroid stimulating hormone (TSH) test, in fT4, in fT3, calcitonin, TPOAb, TSHAb, laryngotracheoscopy, CT scan, MRI of neck organs and mediastinum (if medically required), scanning with ^{131}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - pertechnetate, technetrit (MIBI — methoxyisobutyl isonitrile) if assumed pathology of parathyroid gland, intraoperative examination (if surgical intrusion required).

Keywords: thyroid gland, thyroid nodule, diagnostics, international recommendations.

М.І. Дзєман

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 (2-е 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 гожих 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 затяжного 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.

Таким чином, становлення монастирської медицини на українських теренах відбулося шляхом інтеграції язичницької медицини Київської Русі з традиціями монастирської медицини Візантії [104]. Перший різновид привніс особливо значуще використання в лікуванні раціоналістич-

них підходів (кровопускання, припікання, проносні, «очисні» засоби, відвари трав тощо). Але сама концепція лікування у «Києво-Печерському патерику» подана як духовне служіння. Здатність зціляти людей трактується як дар Божий, що відкривається праведникам за їхній духовний подвиг, і лікування сприймається насамперед як невід'ємна частина служіння Господу. Постаті, які

*У попередньому числі журналу

© М.І. Дзєман

мали безпосереднє відношення до становлення монастирської медицини на теренах України, овіяні легендами і пізніше оголошені святими [105], а перекази про них мають виражене містичне забарвлення. На думку Д.С. Лихачова, це абсолютно закономірно, бо самі літературні твори тієї доби включають як безпосереднє відображення дійсності, так і умовне: «Життя відноситься до історичної біографії так, як іконописне зображення до портрета» [106]. Серед високих моральних якостей ченців-лічців особливо виділяються християнська смиренність, зречення від мирської слави, багатства. З відношенням до лікування як до дару Божого пов'язується і «безмездність» — неможливість отримання плати за лікування. Преподобний Агапіт говорить: «... ніколи ні від кого не беру за зцілення, тому що зціляю силою не моєю, але Христовою...».

Також у XII сторіччі було засновано **традицію створення при монастирях притулків для хворих** (богадільні), які можна до певної міри сприймати як прототип хоспісу й медичного стаціонару. Їх поява привнесла в суспільство й зміцнила ідею добродійності та усвідомлення необхідності організації допомоги стражденим. Люди, що потерпали від різних захворювань, незмінно отримували в них допомогу й надію на зцілення. Починаючи з XII сторіччя ченці-лічці вже зобов'язуються дотримуватися певного кодексу моралі. Серед його основних принципів самопожертва, добросердя, гуманність, уважність до всіх, хто звернувся по допомогу. За його канонами було неможливим відмовитися від особистої участі в процесі зцілення й часом доводилось виконувати найбруднішу роботу. Від ченців-лічців вимагалась терпимість до важкохворих, чуйність стосовно «одержимих». За жертвність та відчуженість від усього, що стосувалося власної особистості, представники монастирської медицини користувалися повагою в народі. Ось такі традиції духовної та медичної культури, добродійності, каритативної діяльності, становлення яких на терени України привнесло християнство, в подальшому будуть поширені на всі східнослов'янські землі.

У науковому плані найвиваженішою щодо монастирського різновиду стародавньої медицини виглядає оцінка С.А. Верхратського та П.Ю. Заблудовського [107]. Вони відзначають, що «у цілому монастирі не стали центрами надання медичної допомоги, не було створено і шкіл для підготовки лікарів», але при цьому визнають за монастирями їх визначну роль у розвитку та збереженні медичних знань. Водночас відмітимо, що в X-XII століттях створення центрів для масового надання медичної допомоги та створення шкіл для широкої підготовки лікарів, згідно із сучасними уявленнями, було просто неможливим із технічних причин. А щодо розвитку медичних знань, то потрібно осо-

бливо відмітити те, що **монастирською медичною Київської Русі була практично реалізована традиція лікувального процесу в триєдиному поєднанні — душі, духа і тіла.**

За часів Київської Русі утворюється певний прошарок людей, для котрих лікування стає професією. За цього поруч із монастирською медициною продовжує існувати іще закладене в язичницькі часи знахарство. Не всі його підходи (скажімо, замовляння) могли бути сприйняті, тож воно продовжувало існувати практично в незмінному вигляді. З іншого боку, хоча й значно повільніше, ніж у Західній Європі, у Київській Русі відбувається становлення так званої світсько-ремісничної медицини. Інтеграція медичних надбань медицини Візантії та Європи з давньоязичницькою медициною дає прекрасну основу для становлення останньої на наших теренах. Є літописні дані, що особистим ліцем у Володимира Святославовича був Іван Смера, якого князь 980 року посилав у Грецію та балканські країни по науку [104]. Були й жінки-цілительниці. Так, проста селянська дівчина, дочка бортника Февронія, яка дістала медичні знання від своїх батьків, успішно застосовувала їх на практиці й лікувала муромського князя [101, 108]. З юних літ вивчала медицину й онука князя Володимира Мономаха Євпраксія Мстиславівна (1108-1172 рр.) [101, 109]. Вона займалась лікарською практикою, допомагала хворим і за щирість, добре серце та чуйне ставлення в народі її за давньоруською традицією прозвали Добродією. Одружившись із сином візантійського імператора Іоанна II Комнена Олексієм, Євпраксія-Добродія (після одруження Зоя) продовжувала на чужині займатись лікарською практикою. Володіючи грецькою мовою, написала медичний трактат «Алліма» (із грец. «Мазі»). У своєму унікальному манускрипті вона систематизувала знання тогочасної медицини та власні спостереження щодо хвороб серця, шлунка, ротової порожнини та зубів, засобів їх лікування, гігієни жінки й дитини, рекомендації з раціонального харчування. Ця вперше, очевидно, не тільки для наших теренів, а й Європи написана жінкою своєрідна медична енциклопедія (у 5 частинах та 29 розділах) і нині зберігається у Флорентійській бібліотеці Лоренцо Медичі. Вище вже зазначалось, що й у Київській Русі теж з'являються так звані світські медичні трактати [91, 92].

Є зрозумілим і те, що всі три різновиди стародавньої медицини, одночасно існуючи в реаліях Київській Русі, взаємодіяли, збагачували одна іншу та конкурували [109]. У літописах віднаходимо цікаві й повчальні історії про це. Показовим відносно цього є описаний у патерику випадок суперництва між світським лікарем Вірменином та Агапітом при лікуванні князя Володимира Мономаха. Вірменин лікував князя довго й без-

успішно, а Агапіт зумів його швидко вилікувати. Це викликало у Вірменина таку заздрість, що він з однокумцями навіть намагався отруїти Агапіта. Але все закінчилось тим, що Вірменин сам прийняв постриг монаха. У літописах є свідчення, що у XII сторіччі з'являються прототипи світських медичних установ, у закладенні яких беруть участь духовні особи або члени князівських родин. Так, Никонівський літопис [110] повідомляє про вихованця Печерського монастиря св. Єфрема Переяславського, який уславився заснуванням «зданія многа и строенія банное и врачево та больницы всим преходящим та безмездное врачевание иже не бисть прежде на Руси». Відкрита ним у Переяславі «лічебница» була дуже популярною. Є дані, що княжна Євпраксія-Добродія перейняла багато медичних пізнань як у знахарів, так і в преподобного Агапіта. Точніше говорити про взаємодію та стосунки народної, монастирської й світської медицини сьогодні важко. Але, немає сумніву в тому, що, незважаючи на певну конкуренцію між ними, вони в сукупності у XI-XII сторіччі становлять на наших теренах єдину систему медичних знань і медичної допомоги. І в цей період вони об'єднуються християнською релігією та спільним ідеалом — служіння німечному ближньому.

Цілком очевидно, що в подальшому синтетичний аналіз набутоків трьох різновидів медицини, посталих на теренах України в добу Київської Русі, мав би завершитись їх логічним осмисленням, що б стало підґрунтям для її якісно нового, наукового становлення. Назагал, уже в усій Європі відчувалась природна потреба виходу суспільства на нові світоглядні горизонти, що настійливо вимагало творення організаційно-методологічних і навчальних центрів. Щодо медичної науки, то в Західній Європі її становленню опосередковано посприяла повна заборона духовенству римської традиції застосовувати практику хірургічних способів лікування. Виконуючи постанову Вюрцбурзького собору, монастирі Західної Європи з 1228 року взагалі перестали надавати медичну допомогу хірургічного профілю хворим і пораненим. Такий стан речей різко погіршив можливості розвитку дослідного медичного пізнання. За цього не тільки поглибилися протиріччя між внутрішньою медициною та хірургією, а й різко сповільнився поступ останньої. Вирішити якось ці проблеми можна було тільки за умов творення організаційно-методологічних і навчальних центрів за межами монастирів. Завжди в такій динамічній, а в ті часи й неспокійній, Європі починають відкриватися університети. Перші з них — в Італії: у 1158 році з юридичної школи утворився найстаріший Болонський університет, пізніше — у Падуї (1222 р.), Неаполі (1224 р.), Римі (1303 р.). Дещо пізніше за час виникнення Болонського виникли перші університети у Франції (Паризький, 1200 р.)

та Англії (Оксфордський, 1167 р., Кембріджський, 1229 р.). І на вимогу часу протягом XIII-XVI сторіч усе нові університети зароджуватимуться по всій Європі. Перші слов'янські університети засновані в Празі (Карлів університет, 1348 р.) і Кракові (Ягеллонський університет, 1364 р.). Не набагато пізніше були відкриті перші німецькі університети — Гейдельберзький (1385 р.) і Кельнський (1388 р.). Зазначимо, що наявність медичного факультету в університеті була обов'язковою.

Без сумніву, це торжество науки з визначним загальноцивілізаційним значенням змогло успішно реалізуватись тільки завдяки ослабленню на теренах Київської Русі полчищ ординців. У 1241 році, спустошивши Польщу, Угорщину, Чехію, Хорватію, Трансильванію, Молдову, частину Сербії та Болгарії, хан Батий був змушений повернутися до Поволжя. Київська Русь, ставши надійним щитом для Європи, зазнала катастрофічних людських, матеріальних та духовно-моральних втрат. За таких обставин про жодне відкриття на її теренах університетів не могло бути й мови. Правда, великому князю Данилу Галицькому все ж вдалося зберегти Київську Русь від повного знищення монголо-тарами. Він фактично не підкорився владі Золотої Орди і, зберігши незалежність у внутрішній і зовнішній політиці, здійснював активний пошук союзників серед західноєвропейських країн для боротьби з Ордою. Проте через безпосередню географічну близькість із Золотою Ордою в умовах повної феодалної роздробленості колонізовані землі північно-східних окраїн Київської Русі, на жаль, потрапляють у повну залежність від завойовника. Там для належного сплачування данини ординці провели своєрідний подушний перепис населення. Тамтешні Рюриковичі поріднилились із династичним родом Чингізидів і кожен князь на першу вимогу надавав свої дружини ординцям для походів. Ординське ярмо, уповільнивши соціально-економічний, політичний і культурний розвиток Русі-України, посилювало феодалну роздробненість, перешкодило централізації земель і відродженню єдиної держави. Суспільний та інтелектуальний регрес, притаманний добі ординського диктату, значною мірою віддзеркалився й у царині лікарської справи на поневоленіх ордою землях. Паростки світсько-ремісничної медицини, що зійшли за доби Київської Русі, було втрачено. Пересічний мешканець наших земель медичну допомогу міг отримати тільки в монастирських лічців чи народних знахарів. Потрібно зазначити, що монастирській медицині часів ординської зверхності сприяла відносна віросповідальна терпимість завойовників. Державної релігії в ординців іще не було і тривала активна світоглядна боротьба. У 1261 році в столиці Золотої Орди стараннями митрополита Кирила та князя Олександра Ярославовича (званого як Невський) була за-

снована Сарська єпархія. Цікаво, що це відбулось, незважаючи на смерть хана Сартака, християнина й анди (названого брата) Олександра Невського [111]. Очевидно, що маючи надію поширити християнство київський митрополит Максим 1283 року їде в Золоту Орду, але в 1300 р. переїжджає у Володимир. В 1312 році за хана Узбека (мусульманина) іслам стає державною релігією Золотої Орди. Проте і в подальшому ординці руйнували та грабували монастирі тільки за військових дій і не чинили утисків церкві, навіть не наклали податків на монастирські землі та майно. Вони самі часто звертались по медичну допомогу до монахів-лічців. Загальновідомий історичний факт — у 1356-1357 роках митрополит Алексій був запрошений ханом Джанібеком в Орду для лікування його дружини Тайдули. Отже, діяльність монастирів та монастирської медицини в час ординської зверхності не заборонялась. При цьому зрозумілим є й те, що нечисленні монастирські лікувальні заклади були не в змозі забезпечити лікуванням усіх страждених, які цього потребували. Загалом це сприяло зростанню популярності на теперішніх українських теренах знахарства.

У XIV сторіччі на українські терени приходять Литовська доба [112]. Для неї визначальним було прагнення етносу Русі-України до звільнення від ординського гноблення й у ній династія Рюриковичів поступилася литовським Гедиміновичам. Загартованого в переможних боях із Тевтонським орденом великого литовського князя Гедиміна в 1319-1320 роках назагал прихильно зустрічають на теренах Русі-України. Під його проводом об'єднані литовсько-українські війська восени 1362 року розгромили татаро-монгольське військо в битві на річці Сині Води на Кіровоградщині. Велике Литовсько-Руське князівство на 90% було утворене з українських і білоруських земель і стало найбільшим в Європі. Практично терени Русі-України були на деякий час убезпечені від зовнішніх зазіхань. Більшість істориків вважають Литовську добу продовженням давньої української державності. Литовські князі, переселившись на українські землі й поріднившись династичними шлюбами з князями Русі-України, швидко асимілювалися. На своїх місцях залишилась більшість місцевих князів і бояр. І хоча литовський князь Міндовг іще 1253 року з політичних міркувань прийняв християнство західної традиції і отримав корону з рук Папи Римського, православна церква зберігала своє привілейоване становище. Так, 10 із 12 синів великого литовського князя Ольгерда стали православними. Давньоруська традиція християнської єдності в тих реаліях була життєдайно плідною. Це й визначало і в подальшому можливість важливого статусу української монастирської медицини. Культура Русі-України, яка

на той час, досягнувши значно вищого розвитку, ніж литовська, справила вагомий вплив на Литву. Але достеменно відомо, що й у XIV сторіччі вищих навчальних закладів в Україні ще не було. Із зрозумілих причин освітні школи в ту пору могли існувати тільки при монастирях і церквах. І, власне, у цей період закладається **наша міцна традиція церковно-приходських шкіл**. Учителями в них зазвичай були дяки, які вчили дітей грамоти, молитов, церковного співу. Необхідно відмітити, що пізніше ця міцна традиція виявиться надзвичайно плідною в забезпеченні освіченості українців за умов жорсткого національного гніту та відсутності власної держави.

Подальша загальна логіка ходу історичних подій (Кревська та Городельська унії 1385 та 1413 року відповідно, а потім програна великим князем Свидригайлом Ольгердовичем перманентна війна 1440-х років і ліквідація Великого князівства Руського, Люблінська унія 1569 року) [112] призвела до включення теренів України-Русі в склад Речі Посполитої. За умов відсутності своїх вищих навчальних закладів українці, вихідці зі знатних родів і заможних міщан, починають здобувати освіту в університетах Європи. Істориками встановлені факти навчання українських студентів у Краківському, Празькому, Падуанському, Болонському університетах та університетах Німеччини. Тільки в Краківському університеті серед документів другої половини XIV та першої половини XV сторіччя віднайдено понад 30 імен українців студентів із міста Дрогобича, понад 70 — із Самбора. У Празі при Карловому університеті існував Литовський колегіум. У ньому навчались вихідці з Литви, України, Білорусі. Серед українців, які здобули визнання в європейському науковому світі, ми пишаємось професором медицини Болонського та Краківського університетів Юрієм Дрогобичем (Котермаком). Він упродовж певного періоду був ректором Болонського університету. У науковому світі широко відома його праця «Прогностична оцінка поточного 1483 року», яка вийшла друком у Римі й містила відомості з астрології, філософії, географії, економіки. Проте продовжувати наукову діяльність цим освіченим українцям на рідних землях не було де. Духовно-матеріальна культура українців у цілому, і медицина як її складова, твориться в умовах жорсткого національного гніту, етнічної роздрібленості та провінційності. Коли української влади не стало, то, здійснюючи польську експансію, Річ Посполита в особі виборного короля, сейму та сеймиків надалі підтримувала тільки католицьке духовенство. Православною ж церквою в Речі Посполитій ніхто не опікувався. Це зумовлює помітне оживлення в XV столітті діяльності старих церковних братств, що організуються не тільки для самої звичайної церковної

праці, але й для оборони своїх прав. У цей період і **засновується традиція відкриття шпиталів при церковних братствах**. Давні братства мали у своїх статутах дуже широкі гуманітарні завдання й виконуючи їх почали засновувати шпиталі. Як приклад можна навести засновані в 1522 та 1538 роках у Львові братські шпиталі [113]. Перший був заснований Успенським церковним братством (пізніше Ставропігія), а другий — церковним братством при церкві Богоявлення.

Скориставшись слабкістю Київської митрополії, Московська церква розриває єдине тіло православної церкви Русі [114, 115] і, від'єднавшись у 1448 році, оголошує автокефалію. Вона рекордний час (142 роки) перебуває невизнаною та відірваною від Вселенської Церкви й тому брати участь у церковному житті наших теренів не могла. Дві спроби унії (Ліонський та Флорентійський собори в 1274 та 1439 роках відповідно) не привели до об'єднання між східною та західною Церквами [116]. І серед верхівки українського духовенства та князівських родин, які відмовились від полонізації, усе популярнішою стає далекоглядна й виважена ідея **правового забезпечення традиції християнської єдності** на наших теренах. Окрім, безперечно, надважливого загальногуманістичного сенсу, ця ідея в практичній площині була ефективно реалізована як дієвий інструмент для збереження нашої релігійної та національної ідентичності. Але проблема полягала в тому, що здійснити це без іще більшого зростання суспільної напруги було неможливим. Оскільки українська культура була тісно пов'язана з православною церквою, у ній нарастають кризові явища. Над українським етносом нависла загроза цілковитої асиміляції і повного стертя з лиця землі нашої традиції. Зупинити цей процес могла вже тільки військова міць і звитяга. На наших теренах починається унікальна доба козацької держави. Це винятковий період української історії. Аналогів у світовій історії йому немає.

Перша згадка про козаків датована 1492 роком, але Запорізька Січ як козацька держава була заснована на острові Хортиця у 1552-1554 роках [112]. Тут почали збиратися втікачі не тільки з України, а й із Польщі, Білорусі, Молдови, Росії. Це була вишколена й добре зорганізована військова потуга, яка стояла на сторожі українства. Власне, у цей період і зароджується **іще один різновид української медицини — козацька медицина** [117]. Вона уособлювала в собі лікування вже суто з професійною (військовою) специфікою. Увібравши в себе надбання не тільки діючих на наших теренах різновидів медицини, а й відповідних пізнань вояків різного етнічного походження (татар, литовців, поляків, російських стрільців, турків тощо), козацька медицина адаптує їх до своїх проблем. Життя запорізьких коза-

ків здебільшого минало в походах і бойових сутичках. Медичну допомогу пораненим і хворим воїнам-козакам надавали здебільшого народні цілителі. Але й самі козаки обов'язково володіли певними навичками само- і взаємодопомоги: вміли пускати кров, виривати зуби, виготовляти пластирі для лікування ран, накладати лещата при переломах тощо. Більш-менш докладні відомості про лікувальні звичаї запорізьких козаків знаходимо в рукописах французького інженера Боплана [118]. Це була медицина не те що бездипломна та безступенева, а й безкнижкова — її досвід передавався, мов думи бандуристів, з уст в уста, із покоління в покоління. Її суттєвою характеристикою було невідкладне надання та спрямування на виживання. Подальший розвиток козацької медицини дозволив заснувати перші військові лікувальні заклади в Україні. Шляхом інтеграції з монастирською медициною були утворені козацькі шпиталі при Трахтемирівському, Лебединському, Левківському, Межигірському та інших монастирях. Є дані, що в самій Запорізькій Січі були цирульники-професіонали. Цікавим є і той факт, що родоводи відомих народних лікувальників і костоправів України здебільшого беруть свій початок із земель Запорізької Січі.

За викладених вище надскладних історичних умов, відігравши винятково важливу роль каталізаторів культурного та просвітницького життя України, не дали поштовху для розвитку наукового підходу в медицині як заснована великим князем Костянтином Острозьким у 1576 році



Трахтемирівський шпитальний монастир на Дніпрі



«Запорізький Спас» — головний козацький шпиталь у Межигір'ї коло Києва

Острозька академія, так і відкрита в 1593 році Замойська академія під Львовом. Слід відмітити, що вітчизняних документальних джерел про витоки української медицини в стародавню добу та середньовіччя досить мало. Причиною тому не тільки знищення літописів під час подій трагічної втрати державності Русі-України (захоплення й пограбування Києва суздальським князем Андрієм Боголюбським у 1169 році, зруйнування Києва татаро-монголами у 1240 році, захоплення та вивезення польським королем Казимиром коронаційних відзнак Галицько-Волинського князівства в 1349 році). Визначальним є те, що в усіх наступних політичних формуваннях у силу причин різного характеру для українського етносу була виключена можливість творення їх організаційної серцевини. Виходячи із суєтної політичної кон'юнктури, чужі правителі нищили першоджерела й постійно переписували історію українських теренів.

Викладене вище дозволяє нам зробити висновок про те, що українська медицина має глибоку традицію, є спадкоємницею медичних пізнань Стародавнього світу та монастирської медицини Візантії й формувалась під впливом кращих традицій сусідніх народів Європи та Азії. У стародавню добу та середньовіччя на теренах України відбулось становлення чотирьох різновидів медицини — давньоязичницької, монастирської, світсько-ремісничної та козацької. Відсутність власної державності, а відповідно й належних національних організаційно-наукових інституцій, виключило можливість її наукового становлення в період середньовіччя. В історичному вимірі їх постання безпосередньо пов'язано з хрещенням Русі: до — давньоязичницька і після — монастирська та пізніша — світсько-реміснична медицина. До останньої можна умовно віднести й козацьку медицину. Остання є суто українським феноменом лікувальної справи, що постав на основі унікального поєднання пізнань язичницької, світсько-ремісничної, монастирської та військової медицини. Незважаючи на те, що в конкретиці тих обставин філософія та практичні навички, унікальні засади й знання козацької медицини передавались тільки із вуст в уста, відомості про неї збереглися і навіть знайшли своє практичне застосування в сучасній практичній медицині (наприклад, навички мануальної терапії). Фундаментальність і глибину, а відповідно й життєздатність закладених у стародавню добу засад української медицини, бачимо хоча б у заснуванні на межі XIX-XX сторіч на традиції триєдності лікувального процесу модерної лікарні при Свято-Покровському жіночому монастирі в Києві та «Українського шпиталю «Народна лікарня» імени Митрополита А. Шептицького» у Львові [119].

І ось у другій половині XVII сторіччя відбулась визначальна подія, що мала геополітичні наслідки. Укладення Переяславського договору з Гетьманською Україною [120] відкриває для Московської держави реальну перспективу прогресу та швидкого руху в бік Європи. Щодо цього зауважимо: із позицій сьогодення бачимо, що за останні 600 років Україна неодноразово виявлялася тією визначальною ресурсною базою, приєднання й використання якої забезпечувало геополітичне домінування Литви, Польщі, Росії в регіоні або й на континенті. Примітним при цьому є те, що в усі політично-економічні союзи Україна втягується шляхом «рівноправних» уній, договорів, союзів. Вишколена в жорстокій дійсності історичної минувшини й володіючи «унікальним» досвідом «збирання» земель будь-якою ціною Московська держава, порушуючи всі домовленості щойно укладеного Переяславського договору, розпочинає безпрецедентну колонізацію Української козацької держави [37, 111, 121]. Усі її дії насамперед спрямовані на нищення традицій демократичного звичаєвого права українців (повна виборність і підзвітність громаді будь-якої влади, місцеве самоуправління, шанування права свобод особистості тощо). Обмежується, а в кінцевому результаті й скасовується поширена в Україні (але чужерідна для Московської держави) європейська юрисдикція виборної системи органів міського самоврядування за Магдебурзьким правом. Зрештою, у результаті російської експансії наприкінці XVIII сторіччя втрачають незалежність і ослаблена Річ Посполита (одна з найбільших держав у ранньому Новому часі), і Кримське ханство (колишній улус Золотої Орди, згодом васал Османської імперії). Царський уряд за інтенсивного та успішного здійснення зовнішньої експансії активно й не менш успішно переймається засвоєнням освітнього досвіду Європи. Брутально порушивши Переяславський договір і фактично окупувавши терени Української козацької Держави, а згодом — і Литви, і Польщі (а це була більша частина колишньої Речі Посполитої — найпотужнішої східно-європейської федеративної держави з виборним королем), Російська імперія оволодіває потужним ресурсом модерного європейського стандарту.

Вище вже було коротко розглянуто історичну конкретику заснування європейських університетів. На вимогучасу впродовж XII-XVI століть вищі навчальні заклади постали по всій Європі. Були вони засновані й на східних європейських теренах, де спокон віків проживали українці [107]: Острозька академія — у 1576 році, Замойська — у 1593 році. Та особливою популярністю в XVII сторіччі користується Києво-Могилянський колегіум [122] (правонаступник Київської Академії, заснованої ще Ярославом Мудрим у 1037 році [89, 90]). Вже вище зазначено, що статусу університетів ці вищі навчальні заклади так і не отримали, а від-



Національний університет «Острозька академія» у сьогодення



**Фундатор академії князь
В.-К. Острозький**



**Сучасне фото внутрішнього двору
Замойської академії**

так в їхньому складі не було медичних факультетів. Потрібно розуміти, що статус університету надавався сувереном релігійної чи світської влади. У бездержавної України своїх таких не було. Хоча міцна традиція широкої мережі церковно-приходських шкіл в Україні все ж успішно забезпечувала високий загальний рівень освіченості українців. Тим часом у Західній Європі розвитку наукової

медицини, як вже було вище зазначено, опосередковано посприяли рішення Вюрцбурзького собору про повну заборону духовенству римської традиції застосовувати практику хірургічних способів лікування. Це призводить до творення медичних факультетів в університетах і заснування організаційно-методологічних центрів по охороні здоров'я. У другій половині XVII сторіччя Франциск Сильвіус уже засновує в Лейденському університеті клінічне викладання й закладає основи клініко-анатомічних порівнянь. У другій половині XVIII сторіччя впровадження клінічного викладання в європейських університетах починає давати вагомий результати (творення клінічних наукових шкіл, розробка методу перкусії тощо) [123, 124].

Українським теренам після остаточної втрати державності відводилась роль виключно ресурсної (правда, визначальної) бази. Державний устрій будь-якої імперії побудований на жорсткому експлуатуванні метрополією ресурсів провінцій. Але історія не знає жодного прикладу такого безпрецедентного визиску, який було здійснено Російською імперією відносно України. Річ у тім, що в цьому разі мова йде навіть не про людський, територіальний чи економічний ресурс українського етносу, а про brutальне привласнення самої його історії [37, 111, 121]. Із позицій сьогодення цілком очевидно, що для становлення російського етносу це було стратегічно фатальним: порушена гармонія взаємодії традицій угро-фінського, слов'янського та християнізованого татарського етносу поставить у майбутньому складні питання ментального плану, постійного пошуку суті свого буття та матиме безпосередній вплив на державотворчі процеси. Але факт наявний і незаперечний — Російська імперія через концепцію Давньоруської держави вперто намагається отри-

мати історично спадкоємний статус європейської країни — Київської Русі.

Починаючи з імператора Петра I, у династії Романових переважає не тільки проєвропейська орієнтація, а й європейська генеалогія [125, 126]. Петро I вдало проводить системні проєвропейські реформи, але його спроба здійснювати підготовку лікарів із «природних росіян» (хоча б тільки військових) наштовхується на перешкоди об'єктивного характеру. І річ була не тільки у значній кількості лікарів і медичних чиновників високого рангу іноземного походження, що мала суто заробітчанський інтерес. Тут давайте згадаємо хоча б гідну поваги постать лейб-медика Петра I, хірурга, анатома та архітектора, вихованця Лейденського університету Ніколаса Бідлоо, який так щиро ставився до своєї другої батьківщини [127]. А основні перешкоди в підготовці лікарів із «природних росіян» були влучно визначені Де Тейлсом (наступник Н. Бідлоо по Московському госпіталю): низький рівень загальноосвітньої підготовки слухачів, мовний бар'єр і відсутність навчальних посібників російською мовою. Це й були об'єктивні причини того, що учні медичних шкіл із «природних росіян» не могли «вченя про медицину та хірургію розуміти».

За умов, коли мешканці інших анексованих Російською імперією європейських територій мали мовний і релігійний бар'єр із «природними росіянами», царський уряд здійснює безпрецедентний визиск освітнього ресурсу власне українських теренів.

Заповзято вербуються кращі викладачі та випускники українських освітянських закладів, їм пропонуються найвищі в імперії церковні та урядові посади. Так, наприклад, першим ректором Санкт-Петербурзького університету був уродженець Закарпаття — Балудянський (Балуг'янський) Михайло Андрійович, а ректором Московсько-го університету та ди-



**М.А. Балудянський
(Балуг'янський)**



М.Т. Каченовський



Епіфан Славинецький

ректором Петербурзького педагогічного інституту — вихованці Харківського колегіуму професори М.Т. Каченовський [128] та Я.В. Толмачев [129]. А щодо запровадження в навчальний процес і науковий вжиток самої російської мови, то наведемо типовий приклад з Єпіфаном Славинецьким [130]. Цей випускник Київської братської школи, а згодом і викладач Києво-Могилянської колегії був особисто запрошений іще царем Олексієм Михайловичем для виправлення за першоджерелами релігійних книг. У Москві Єпіфан Славинецький очолив викладання «вольних наук» у школі при Андріївському монастирі. Саме він і переклав для першої медичної школи, відкритої в Москві в 1654 році, скорочений підручник анатомії Андреаса Везалія під заголовком: «Врачевська анатомія с латинська, от книги Андреа Вессалия Брукселенска».

Ще близько двох сторіч освітній рівень українців залишатиметься на значно вищому рівні, ніж загалом у Російській імперії. Так, у 40-х роках XVIII сторіччя тільки на Лівобережжі існувало 866 початкових шкіл, функціонували колегіуми в Чернігові, Переяславі й Харкові, а 12-річна програма навчання в Києво-Могилянській академії давала можливість отримати її спудеям чудову вищу освіту [107]. А от намагання заснувати вищі науково-методичні та педагогічні центри в Україні викликають упертий супротив царського уряду. Воно й зрозуміло: перед імперією стояло завдання жорсткої централізації, в якому створенню вищих педагогічних і науково-методологічних центрів в її столиці надавалось особливого значення. Тож у 1724-1725 роках у Петербурзі засновано Російську академію наук, у 1755 році відкритий Московський університет. Остання спроба гетьмана Кирила Розумовського та козацької старшини в 1763-1764 роках перетворити Києво-Могилянську академію на університет і заснувати такий ще й у Батурині не тільки зазнали невдачі, але й, незважаючи на родинні стосунки Розумовських з імператорською родиною, 10 листопада 1764 року вийшов царський указ про повну ліквідацію залишків Гетьманської автономії [131].

Наприкінці XVIII сторіччя в столицях Російської імперії вже було сконцентровано суттєвий інтелектуальний потенціал. А на українських теренах Російської імперії на той час так і не було створено жодного вищого медичного навчального закладу. Тому для отримання вищої медичної освіти випускники Києво-Могилянської академії (Н. Амбодик-Максимович, М. Тереховський, Д. Самойлович, П. Погорецький, О. Шумлянський і багато інших (тільки в період із 1754 по 1768 рік із Києва виїхало понад 300 її спудеїв [132]) продовжують навчання за межами України. За період другої половини XVIII — початку XIX сторіч 44 випускники Києво-Могилянської академії були удостоєні докторського ступеня [107]. Із них: 32 захищались у західно-

європейських університетах, 4 — у Московському університеті, 4 — у Петербурзькій медико-хірургічній академії, 1 — у Віленській медико-хірургічній академії. У 1812-1822 роках у Петербурзькій медико-хірургічній академії троє вихованців Києво-Могилянської академії були удостоєні докторського ступеня взагалі без захисту дисертацій. Якщо зважити на те, що, за даними Василя Плюща [133], у XVIII сторіччі (від року 1702 по 1800) докторські дисертації по медицині загалом захистили 62 українці, то можемо констатувати, що лівова частина з них є вихованцями Києво-Могилянської академії. За відсутності можливостей повернутись і працювати в Україні переважна їх більшість працювала у вищих навчальних закладах Росії та Європи. Вихованці Києво-Могилянської академії в Російській імперії стали фундаторами таких медичних наук, як акушерство, фармакологія, педіатрія, епідеміологія, мікроскопічна анатомія, були видатними організаторами науково-дослідного й викладацького процесів [132, 133]. Зв'язно продовжуючи цю місію й у другій половині XIX сторіччя, почесне місце засновників клінічної медицини в Російській імперії посядуть видатний уродженець Слобожанщини, вихованець медичного факультету Харківського університету терапевт Федір Степанович Цицурін [134], хірурги Ілля Васильович Буяльський [135] та Микола Васильович Скліфосовський [136]. Українські вчені гідно та благородно виконували свою просвітницьку місію за межами України.

Та далеко не всі українські вчені погоджувались покидати Україну навіть задля блиску-



чої наукової кар'єри. Знаменитий вихованець Києво-Могилянської академії, переслідуваний світськими та духовними властями мандрівний філософ, знаменитий український просвітитель-гуманіст, поет, педагог Григорій Сковорода на запрошення цариці Катерини II переселитись до Петербургу відповів просто і зрозуміло: «Скажіть цариці, що я не покину України — мені дудка й вівця дорожчі царського вінця» [122].

Саме учені українського походження багато в чому забезпечили успіх непростого процесу інтеграції щойно заснованих у XIX сторіччі університетів Російської імперії в тогочасний європейський освітній простір. Більше того, вони великодушно (бо ж боліла їм неможливість творити рідною українською!) щиро впроваджують викладання в щойно заснованих на російських теренах університетах російською мовою. А для України ціна бездержавності була непомірною! Й надалі не могло навіть бути мови про заснування національних українських організаційно-наукових інституцій. До того ж, повністю використавши весь модерний і потужний потенціал Києво-Могилянської академії для імперії (зокрема, і в становленні російських національних вищих учбових закладів), самодержавство в 1817 р. цинічно ліквідує й цей останній український національний вищий освітній заклад. У його приміщеннях розташовується Київська духовна академія [90, 122]. Тим часом, загальний освітній рівень українців всупереч обставинам надійно продовжував підтримуватися міцною традицією церковно-приходських шкіл. Між тим, науково-освітні процеси у світі прогресували і царська адміністрація була вимушена для подальшого визиску та, і зрештою, забезпечення можливостей інтеграції в європейське освітнє співтовариство все ж заснувати в першій половині XIX сторіччя

університети і в Україні (у Харкові та Києві). А в Одесі імператорський Новоросійський університет відчинить двері для перших студентів 1 (13) травня 1865 року в складі трьох факультетів — історико-філологічного, фізико-математичного та юридичного, а медичний факультет започаткують аж у 1900 році. Засновуючи імператорські університети, завойовник остаточно переформатовує український освітній простір і вперто намагається будь-якою ціною позбавити його національних ознак. Зрозуміло, що в кадровому забезпеченні діяльності новостворених імперією на українських теренах університетів політично вмотивовано перевага віддавалась чужинцям. Останнє якоюсь мірою дає поштовх до плідної інтеграції на благодатній українській землі європейських наукових здобутків на основі нашої глибокої освітньо-культурної традиції.

Історія з відкриттям Університету св. Володимира є наочним прикладом намагань використовувати вищі учбові заклади в здійсненні імперської політики. Російська адміністрація для успішної інтеграції в європейський освітній простір також намагалась активно використовувати й освітній потенціал анексованих територій Польщі та Прибалтики. Та вкрай наляканий польським повстанням 1830-1831 рр. царський уряд був змушений негайно ліквідувати Вільнюський і Варшавський університети. А на відкриття в Києві Імператорського Університету святого Володимира царський уряд наважився лише в 1834 році. Для українства це було здійснення мрії й надія на культурне відродження, а для царського уряду намагання «вписати» за непростих історичних реалій імперію Романових в європейський контекст через псевдонаукову концепцію «Древнерусскаго государства» [137, С. 66-71]. Медичний факультет буде засновано аж через 7 років (у 1841 році). Показово, що в Києві, незважаючи на всі невдачі, завжди вперто шукали можливості здійснювати належну підготовку і фахівців із лікарської справи. Так, у Києво-Могилянській академії в 1802 році було запроваджено курс медичних наук. Його керівником і першим викладачем став відомий український учений-медик Опанас Масловський [138]. Але в 1817 році царський уряд не вагаючись ліквідує одну з найдавніших в Європі академій як світський навчальний заклад. Тоді, у 1827 році, доктор медицини, хірург Баранович Степан Прокопович пропонує Духовному собору Києво-Печерської лаври організувати аптеку та медичну школу й розпочати навчання фахівців за своїм профілем [139]. Цю пропозицію було прийнято, але тільки відносно заснування аптеки. Тож для збереження ліків було дозволено виділити «келію ... в якій зробити дві шафи для зберігання медикаментів». Ось так і була започаткована така популяр-

на в майбутньому Лаврська аптека. Але спроба заснувати медичну школу, на жаль, не була реалізована. У 1838 році було розпочато підготовку військових фельдшерів при Київському військовому шпиталі. Останній був заснований іще при гетьмані Кирилі Розумовському в продовження традиції козацьких шпиталів (при Трахтемирівському, Лебединському, Левківському, Межигірському та інших монастирях). Він став одним із перших військово-польових закладів у Південно-Західній частині Російської імперії XVIII століття. У 1791 році Київський військовий шпиталь увійшов до складу армії О. Суворова й отримав затверджений штат співробітників. У 1812-му, з початком боїв проти військ Бонапарта, у ньому було розгорнуто 2000 ліжок. Зрештою, 29 жовтня 1840 року було засноване одне з перших у Російській імперії Товариство Київських Лікарів [140-142]. Серед основних ініціаторів створення цього товариства були відомі київські лікарі А-Ф. Мерінг, К.Ф. Боссе та Л.Ф. Гротковський [143, С. 19]. На час відкриття медичного факультету Університету св. Володимира (у 1841 році) у Києві функціонувало два лікувальні заклади [144-146] — військовий шпиталь (заснований у 1755 році) і Кирилівська лікарня (відкрита в 1786 році).

Вже на початку 40-х років XIX ст. Київ із його молодим університетом стає осередком українського культурно-освітнього життя. На перехресті різних культурних впливів, на ґрунті, такому багатому історичними споминами, прокидається українська національна думка й поширюються ідеї слов'янської взаємності. Хоча основну масу студентів і викладачів Київського університету св. Володимира становили вихідці з полонізованої та зросійщеної шляхти, ті з них, хто не забув свого українського походження, чию пам'ять розбудила «Історія Русів», і чия свідомість вже формувалась під впливом «Енеїди» І. Котляревського й творів харківських романтиків, стали творити нову українську національно-політичну думку. Молоді викладачі університету та студенти засновують таємний гурток «Київська молодь», який стає ідейною та організаційною передтечею створеного наприкінці 1845 — на початку 1846 років Кирило-Мефодіївського братства — найвідомішого українського політичного товариства наприкінці 40-х років XIX ст. Принципово важливим було те, що Кирило-Мефодіївське братство стало самостійним і самобутнім політичним формуванням, яке організаційно не підпорядковувалося, а ідеологічно не повторювало політичних настанов жодної із загальноросійських суспільних течій. Особлива жорстокість, з якою царським режимом було покарано членів братства, засвідчила те, що відродження української національно-політичної ідеї в контексті спадкоємності слов'янської взаємності з часів



Програмні документи



- «Книга буття українського народу»
- «Статут Слов'янського товариства св. Кирила і Мефодія»

Карпатської Хорватії-Русі сприймається ним як смертельна небезпека для Російської імперії.

Хто-хто, а вихованці Києво-Могилянської академії добре знали історію свого народу і кризь сторіччя з покоління в покоління берегли та дбайливо передавали давню традицію українського просвітництва та дослідного пізнання. Вони ж бо були вихованими на ідеях спадкоємності її традицій починаючи з часів Київської академії, заснованої Ярославом Мудрим при Софіївському соборі ще в 1037 році [89, 90]. А така спадкоємність до багато чого зобов'язувала. Тож українські вчені-просвітители відчайдушно намагались поставити досягнення науки на благо свого народу навіть за умов його бездержавності. Багато з них вертались із світів і намагались за будь-яких умов продовжувати працювати вдома.

Показовою в цьому відношенні є хоча б творча звитяга та самовідданий патріотизм одного з останніх вихованців Києво-Могилянської академії професора, доктора медицини Петра Павловича Пелехина (1789-1871). А він був ученим світового рівня, енциклопедистом, однією з найосвіченіших особистостей тогочасної Російської імперії й мав чудову ерудицію. Його творчий шлях типово символізує трагічну безвихідь у творчій реалізації обдарованих і титанічно працелюбних синів бездержавного українського народу. Його відданість

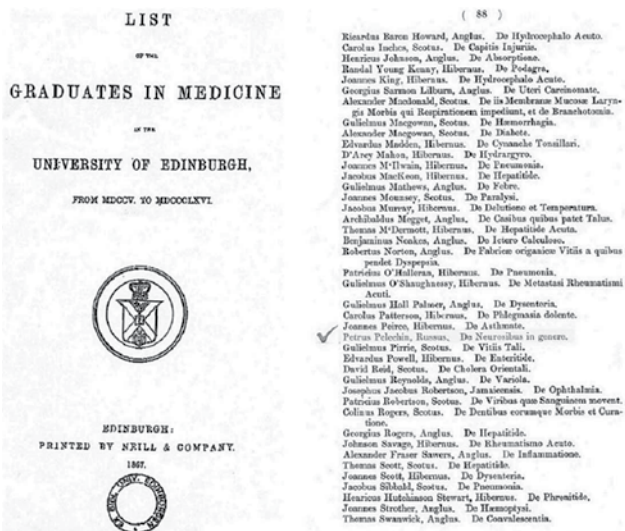
і палке й нестримне бажання працювати на благо України викликає глибоку пошану й захоплення, а відтак й нестримне бажання наслідувати. Петро Павлович самовіддано сприяв спадкоємності національної науково-освітньої традиції від Києво-Могилянської академії до Наукового товариства ім. Т. Шевченка та Українського Таємного університету у Львові, чим звитязно та безкорисливо служив ідеї соборності української науки.



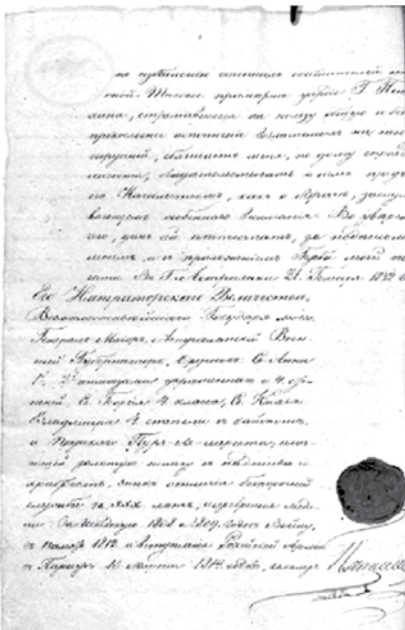
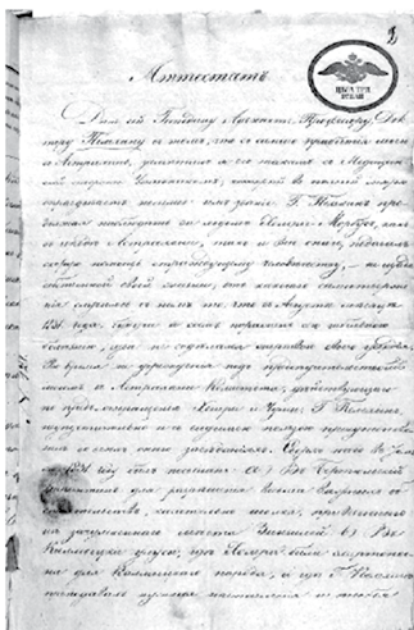
Петро Павлович Пелехин народився в 1789 році в родині бідного церковнослужителя Київської губернії [147, 148]. Можна й не сумніватись, що прізвище русифіковано згідно з правописом в офіційних документах Російській імперії: «Петр Павлов сын Пелехин». Після закінчення в 1811 році Києво-Могилянської академії одразу ж розпочав у своїй Alma mater викладацьку діяльність. Викладав німецьку, французьку й давньоєврейську мови та історію церкви. Після остаточної ліквідації Києво-Могилянської академії і трансформування її в суто вищий теологічний навчальний заклад він вирішує продовжити навчання



та здобути іще й вищу медичну освіту. У 1820 році П. Пелехин вступає в Медико-хірургічну академію в Санкт-Петербурзі, курс навчання в якій закінчує в 1824 році із золотою медаллю. Обдарованого випускника залишають в академії на викладацькій роботі — одразу ж на посаді ад'юнкт-професора фізіології й патології. У 1825 році П.П. Пелехин їде для продовження навчання за кордон. Спочатку він стажується в кращих медичних закладах та університетах Австро-Угорської імперії. Повний курс лекторіїв по фармакології, токсикології, гігієні й терапії він прослухав у Львові, Кракові та Відні. Із Відня він був відправлений на подальше

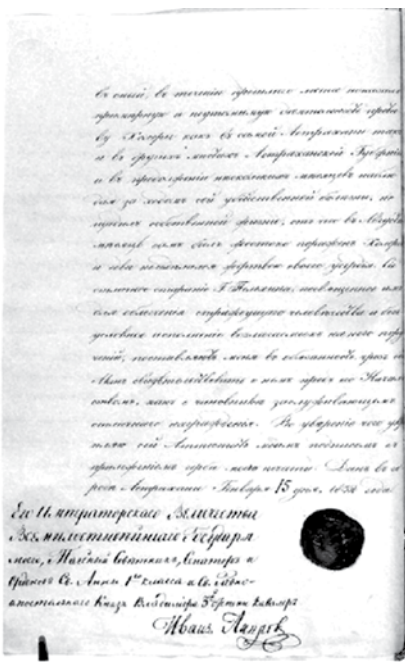
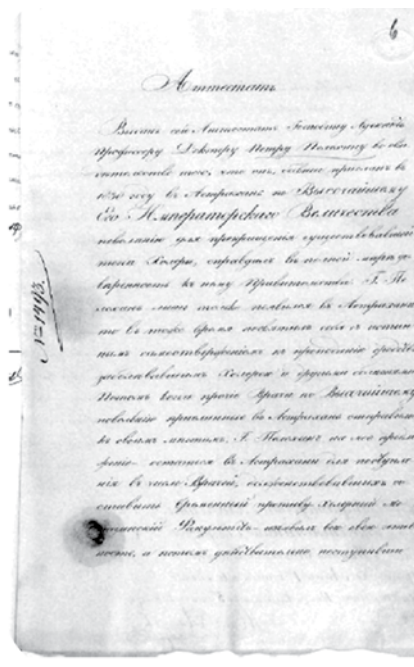


навчання в університеті Берліна, Вроцлава (тоді Бреслау) і Парижа. Обдарований український учений був високо поцінований в Європі. У 1827 році він обирається почесним членом Мінералогічного товариства в місті Ієна й Королівського Дженовського товариства в Лондоні. В Единбурзькому університеті П.П. Пелехин блискуче захищає докторську дисертацію «De neurosisibus in genere» («Неврози з позиції системного розуміння») й обирається членом Единбурзького королівського фізичного товариства. А до того, як він повернувся до Петербургу (у 1829 році), його було обрано членом ще кількох медичних товариств у Берліні, Бреслау та Лондоні. У Росії йому доводиться захищати звання доктора медицини. Він блискуче витримує іспити в Медико-хірургічній академії та здобуває звання доктора медицини як «honoris causa».



Та в цей час у Росії лютувала епідемія холери й доктора медицини П.П. Пелехина призначають членом комісії з вивчення причин і методів лікування цієї хвороби. У 1830 році Петро Павлович вирушає в Саратов та Астрахань і впродовж трьох років самовіддано працює в комісії. У серпні 1831 року він заразився холерою й ледь не помер. На щастя, провидіння вберегло нашого славного земляка. Його зв'язна праця по ліквідації епідемії холери засвідчена документально у численних відгуках військового й адміністративного керівництва краю та медичної управи.

У 1834 р. П.П. Пелехин знову у відрядженні за кордоном із завданням засвоїти методу літотрипсії (подрібнення) ниркових каменів. Очевидно, там він і знаходить свою суджену (протестанського віросповідання) Катерину Барнес. Їх шлюб був щасливим, і вони виховали трьох синів (Павла, Андрія, Петра) і чотирьох дочок (Олександрю, Ольгу, Катерину, Анну). Пробувши в Лондоні цілий рік, Пелехин повертається в Росію й удостоюється звання професора судової медицини, медичної поліції та гігієни. У 1839 році П.П. Пелехин удостоюється ступеня доктора хірургії. А у 1840-1841 роках йому доручається викладати ще й офтальмологію. У 1843 році його затверджують у званні заслуженого професора академії з чином



статського радника. Петро Павлович був одним із кращих лінгвістів свого часу. Сучасники захоплювались його даром красномовства (професор Буш називав його «академічним Цицероном»), а адміністрація Академії постійно доручала йому виголошувати публічні й вітальні промови.

Як бачимо, видатна наукова-педагогічна та лікарська діяльність професора Петра Павловича Пелехина була багатогранною. Він — учений-енциклопедист. Свою докторську дисертацію Пелехин П.П. присвятив неврозам, в якій обстоював положення про відсутність постійного зв'язку між виникненням неврозу й типом конституції людини. Працюючи в галузі судової медицини, він зробив великий внесок у розвиток токсикології. Одним із перших у практиці вищої школи Російської імперії він визначив велике значення експериментальної постановки викладання лікарських наук і вважав за необхідне здійснення практичного вишколу студентів після вичитки лекторію. Серед його наукових праць є відомими «De neurosibus in genere» (Единбург, 1829) та «Oratio jubilaea, quam ord. prof. P. Pelechin secundum diem novembris 1836 anno in conventu amplissimorum virorum publice peroravit» (монографія). Його науковий спадок як мовознавця взагалі не досліджений. У будь-якому разі автору не вдалось знайти публікацій, присвячених його вивченню.

У 1846 році професор Петро Павлович Пелехин виходить у відставку в чині статського радника. За Височайшим повелінням його звільняють із викладацької служби за вислугу попередніх років із пенсією у 6000 карбованців асигнаціями на рік та з призначенням його Почесним членом Медико-хірургічної академії. Петро Павлович усе життя прагнув повернутись на Батьківщину. Тож у цьому 1846 році із сім'єю повертається в Україну й залишок життя проводить у рідному Києві. До 1870 року (майже до самої смерті) він викладає та працює лікарем у Київській духовній академії. 22 вересня 1871 року, на 83-му році життя, професор Петро Павлович Пелехин помер. Та перед смертю він заповів 90 000 крон (у ті часи фантастично велика сума грошей) для заснування українського науково-просвітницького руху в Королівстві Галичини та Володимирії, що тоді перебували в складі Австро-Угорської імперії. А що мотивації такої зв'язки зазначимо таке.

Зрозуміло, що Петро Павлович знав про таємне розпорядження міністра внутрішніх справ Російської імперії Петра Валуєва 30 липня (18 липня) 1863 року територіальним цензурним комітетом, в якому наказувалося призупинити видання більшої частини книг, написаних українською мовою (у наказі «малоросійською»). Згідно з указом, заборонялась публікація релігійних, навчальних та освітніх книг, однак іще дозволялась публікація художньої літератури. Професор П.П. Пелихин

був не просто високоосвіченою та широко ерудованою людиною, але й мав неоціненний досвід і розуміння європейського формату й дійсності Російської імперії. Тож у нього жодних ілюзій не було й він вірно передбачив подальший перебіг подій і безпомилково визначив єдино можливу в обставинах бездержавності й життєво необхідну потребу створення центру української культурної та наукової думки на історичних українських етнічних теренах Австро-Угорської імперії. І він не помилився — через два роки після його смерті, 23 грудня 1873 року у Львові було засновано Літературне товариство ім. Т. Шевченка. Це була гідна відповідь українців на шовіністичний імперський указ Валуєва. Сьогодні можемо тільки дивуватися саможертвості та винятковій прозорливості великого українця Петра Павловича Пелехина. А наступ на нашу традицію продовжувався. 18 (30) травня 1876 року імператор Олександр II вже підписує Емський указ, який був спрямований на повне витіснення української мови з офіційного вжитку. У 1892 році Літературне товариство ім. Т. Шевченка трансформується в Наукове товариство ім. Т. Шевченка і стає всесвітньою українською академічною організацією. Для бездержавного українського народу ця багатопрофільна академія стала рушійною силою формування та розвитку його національної науки наприкінці XIX — першій половині XX сторіччя.

Останню волю великого українця, професора медицини Петра Павловича Пелехина щодо фінансування заснування майбутнього медичного факультету Українського Університету та підготовки професури для нього гідно виконав його старший син Павло [149]. У 1898 році доктор медицини, професор Медико-хірургічної академії, завідувач кафедри хірургії, військовий хірург (учасник австро-пруської та російсько-турецької війни, ідеолог впровадження в Російській імперії досвіду Сполучених Штатів Америки військово-санітарних заходів за громадянської війни) Павло Петрович Пелехин, виконуючи волю покійного батька, передав гроші на розвиток Наукового товариства ім. Т.Г. Шевченка у Львові. За ці гроші НТШ купило будинок № 26 на вул. Чарнецького (тепер Винниченка). До того ж Павло Пелехин домовляється про продаж 17 гектарів корабельного лісу Сестрорець-



Пелехин Павло Петрович



Діячі НТШ та інша інтелігенція в 1898 р.: Сидять у першому ряду: Михайло Павлик, Євгенія Ярошинська, Наталія Кобринська, Ольга Кобилянська, Сильвестр Лепкий, Андрій Чайковський, Кость Паньківський. Стоять у другому ряду: Іван Копач, Володимир Гнатюк, Осип Маковей, Михайло Грушевський, Іван Франко, Олександр Колесса, Богдан Лепкий. Стоять у третьому ряду: Іван Петрушевич, Філарет Колесса, Йосип Кишакевич, Іван Труш, Денис Лукіянович, Микола Івасюк

ку під Санкт-Петербургом, за який йому давали 300 000 рублів. Ці кошти мав отримати Львівський Таємний університет, щоб на відсотки з них утримувати 30 стипендіатів-українців, що навчалися медицини. Такою була гідна відповідь українців, професорів-медиків Пелехиних на шовіністичні імперські Валуєвський та Емські укази. Ці визна-



Будинок № 26 на вул. Чарнецького (тепер В. Винниченка), споруджений архітектором Міхалом Фехтером у 1880 році. Придбавши в цю кам'яницю 1898 році товариство НТШ розташувало в ній канцелярію, друкарню, бібліотеку, книгарню, музей, помешкання та творчі майстерні

СИМВОЛІКА ІНСТИТУЦІЙ УКРАЇНСЬКОГО НАУКОВО-ОСВІТНЬОГО РУХУ



Печатка Києво-Могилянської академії



Герб Національного університету «Києво-Могилянська академія»



Емблема НТШ



Печатка Українського Таємного Університету у Львові



Гетьман Павло Скоропадський



**Перший президент Академії
Вернадський Володимир
Іванович**

чні вчені світу та найосвіченіші люди свого часу самовіддано працювали в тій державі, в якій це було їм визначено волею провидіння. Зазначимо, що більшу частину зібраної батьком бібліотеки, зокрема твори із судової медицини та окулістики, Павлом Петровичем було благородно пожертвовано іще в 1874 році Медико-хірургічній академії в Санкт-Петербурзі. Але свою інтеграцію у світову наукову спільноту великі українці Пелехини вважали можливою, тільки беззастережно служачи своїй вітчизні Україні.

Точкою відліку спроби заснування державних структур українських національних наукових корпорацій у XX сторіччі стає короткий період нашої незалежності на початку XX сторіччя. Відомо, що уряд Гетьманської України у своїй державотворчій та економічній діяльності був дуже успішним. Йому в цьому не завадили ані перехідний період, ані навіть війна. Тож не дивно, що саме за Гетьманської України 14 листопада 1918 року й була заснована Українська академія наук. У радянські

часи її так і не наважились зліквідувати. Пішли іншим шляхом: залежно від політичної кон'юнктури українську самобутність у діяльності державних структур вітчизняних наукових корпорацій намагались то невілювати, а то й повністю знищити її національний характер. Тож, 15 листопада 1945 в Автсбурзі гуртом українських учених в еміграції було засновано Українську вільну академію наук (УВАН). Проект статуту визначав УВАН як спадкоємницю традицій і продовжувачку діяльності Української академії наук у Києві 1920 — початку 1930-х років.

На межі третього тисячоліття відбувались відомі глобальні геополітичні зміни. Сьогодні за умов важкої депресивної ситуації затяжного перехідного періоду в нас просто немає іншого виходу, як, зробивши висновки з історії свого наукового поступу, розпочати відповідальну розбудову організаційних структур українських наукових корпорацій належно до етапу становлення постіндустріального суспільства.

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-Василенко 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/namn-ukra-ni-25-rok-v-akadem-ya-vshanovu-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-doslidzhen-yakij-davatime-granti-na-nauku-z-2019-roku>

7. Публікації про Кам'яну Могили. Посилання на джерела інформації у вітчизняних та зарубіжних друкованих виданнях про унікальну пам'ятку «Кам'яна Могила» [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/Słownik_geograficzny/Tom_XI/508
12. Филипчук Г.В. Культурні об'єкти урочища «Оленин Парк» (Плісеський археологічний комплекс): спроба міждисциплінарної інтерпретації [Текст] / Г.В. Филипчук. — 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-Левицький І. Світосгляд українського народу: Ескіз української міфології [Текст] / І. Нечуй-Левицький. — 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. Звірослов: 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 Століття. — 1997. — № 3. — 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 / Гол. 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-velykoji-khorvatiyi>
25. Комарницький Богдан А. Про слов'ян, білих хорватів та волохів [Електронний ресурс] / Богдан А. Комарницький. Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-641#ixzz5MTpQZmyO>
26. Панасюк О. Давня Волинь та Велика (Біла) Хорватія. Історичний конспект-дослідження (за О. Цинкаловським та С. Семенюком) [Текст] / Олексій Панасюк. — Луцьк: ПрАТ «Волинська обласна друкарня», 2017. — 192 с.
27. Долід Любова. Білі Хорвати — передісторія Галицької держави ZAXID.NET, 1 червня 2011 [Електронний ресурс] / Любова Долід. 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-davni-halychan-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 управлени империей (De administrando imperio) [Текст] / Пер. под ред. Г.Г. Литаврина, А.П. Новосельцева. — М.: Наука, 1991. — 496 с.
33. Літопис Руський. — К.: вид. «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 втрачені зустрічі з Орестом Корчинським ZAXID.NET, Кав'ярня-галерея «Штука», 20 травня 2014 [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://zaxid.net/stilske_gorodishhe_novi_doslidzhennya_znahidki_i_vtrati_zustrich_z_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 Телізи, 2011. — 315 с.
38. Міллер Герард-Фрідріх [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.: В/о Союзтеатр СТД СССР, 1990.
41. Давньоруські літописи — це фальшивки 15-16 століття! [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://surmasite.wordpress.com/2017/04/02/давньоруські-літописи-це-фальшивки/>
42. Путешествие в Восточные страны Вильгельма де Рубрук в лето Благодости 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. Плано Карпини Джиаванни. История Монгалов. Рубрук де Гильем. Путешествие в Восточные страны. [Текст] / Джиаванни дель Плано Карпини, Гильем де Рубрук. — М.: Географиздат, 1957.
44. Тизенгаузен В.Г. Сборник материалов относящихся Золотой Орде: (Извлечение из сочинений арабских) [Текст] / В.Г. Тизенгаузен. — Санкт-Петербург. — Т. 1. — 1884.
45. Тизенгаузен В.Г. Сборник материалов относящихся Золотой Орде: (Извлечение из персидских сочинений) [Текст] / В.Г. Тизенгаузен. — Москва-Ленинград. — Т. 2. — 1941.
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 I тисячоліття н. е.: найдавніші князівства [Текст] / Л. Войтович. — Вісник Львівського університету. Серія історична. — Львів, 2010. — Вип. 45. — С. 13-54.
48. Іскра Борис Яв'ір. Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини [Електронний ресурс] / Борис Яв'ір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20666>
49. Седов В.В. Етногенез ранних славян [Текст] / В.В. Седов // Вестник Российской Академии наук. — 2003. — Том 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: Апіріорі, 2010. — 606 с.
54. Нестор Станіслав. Засновник Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: <http://rid.org.ua/zasnovnik-velikoyi-horvatiyi/>
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 Ладозе 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-otechestvennoi-istoriografii-xviii-xx-vekov>
61. Ободруты [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://ru.wikipedia.org/wiki/Ободруты#cite_note-15
62. Данилевский И.Н. Рюрик — это легенда [Електронний ресурс] / И.Н. Данилевский // Русская планета, 05.10.2014. — Режим доступу: <http://rusplt.ru/society/ryurik-eto-legenda-13348.html>
63. Рагор [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Рагор>
64. Jakobson Roman. IV. Svarogъ and his Iranian prototype. Slavic gods of Iranian background). Jakobson, Roman. 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. Рагор // 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 І.П., Тимошук Б.А. Древнерусское Поднестровье: историко-краеведческие очерки. — Ужгород: Карпати, 1981. — 144 с.
72. Янкович Михайло Височанський-. 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. — Випуск № 5 за 14.01.2004. 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/mager.pdf>
77. Роман І. Жеребецький де Сас ІСТОРІЯ ГЕРБУ САС [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-276#.W2hi9Izayl>
78. Несвідоміна Н.В. З історії родословної генерала М.І. Драгомирова [Текст] / Н.В. Несвідоміна, І.М. Капустіна // «Військова та культурно-освітня спадщина генерала М.І. Драгомирова». Збірник наукових публікацій, випуск II. — Конотоп, 2010. — С. 60-65.
79. Драгомирецький Ф.П. Тайна раздвоенной фамилии. В поисках истины [Текст] / Ф.П. Драгомирецький Ф.П. — М., 1997. — 16 с.
80. Борис Явір Іскра. 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-poglyad-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 Вікінгом 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_МЕФОДІЯ_З_ВІХІНГОМ_ТА_ПОЗИЦІЯ_ВЕЛИКОМОРАВСЬКОГО_КНЯЗЯ_СВЯТОПОЛКА
85. Таємна історія українців (погляд історика) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://samumray.in.ua/tayemna-istoriya-ukra%D1%97nciv-poglyad-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, крестившего Русскую 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 Патерикъ 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 «Кієвопечерському патерику»: історіографічний аспект [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.iai.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. Богоявленский Н.А. Древнерусское врачевание в X-XVII вв. Источники для изучения русской медицины. / Н.А. Богоявленский. — М.: Медгиз, 1960. — 326 с.
97. Отамановский В.Д. Борьба медицины с религией в Древней Руси / В.Д. Отамановский. — 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 Больницький 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. Маринджа Лук'ян. Медицина в Київській державі // *Здоров'я України*. — 2010. — № 1 (230). — С. 58.
105. Життя святих лікарів, целителів і бесребренников / 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://hram.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 Телиги, 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 шпитали у львові в XVI-XVIII ст. // Діло від 5 червня 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. Борисюк; ред. перевода А.Л. Хорошкевич, Е.Н. Юценко. / Гийом Левассер де Боплан. — М.: Древлехранилище, 2004. — 576 с.
119. Дзєман М.І. Традиції трієдності лікувального процесу в українській медицині (частина 1) [Текст] / М.І. Дзєман // *Практикуючий лікар*. — 2015. — № 4. — С. 63-73. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Praktik_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 Телиги, 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-го века. Лекции [Текст] / В.И. Бородулін. — 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 грудные 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. Юриковичи. 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-м веках [Електронний ресурс] / В.И. Бородулін. 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. Славинецький Епіфаній. 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. Киевская школа терапевтов [Текст] / Г.Й. Бурчинський, В.Г. Передерій. — К.: Вища шк., 1991. — 115 с.
133. Плющ Василь. Українські вчені медики 18-го століття [Текст] / Василь Плющ // *Лікарський вісник*. — 1958. — Число 10. — С. 7-12.
134. Дзєман М.І. Цициурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначальника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дзєман. — 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. ун-та 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 XIX — початку ХХ ст.: полілог учених та епох: монографія [Текст] / І.О. Демуз. — Переяслав-Хмельницький: ФОП Лукашевич О.М., 2014. — 681 с.
142. Кушик М.Л. Роль медичних товариств в Україні в другій половині XIX — 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/medycyna-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. Творчі 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

Публікації МОЗ України,
5 червня 2018 р.

РОЗРОБЛЕНО НАВЧАЛЬНИЙ ТРЕНАЖЕР ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ МІЖНАРОДНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ІСРС-2

Цей тренажер допоможе українським медичним працівникам навчитись працювати з Міжнародною класифікацією первинної медичної допомоги ІСРС-2. Функціонал тренажеру дозволяє використовувати його під будь-які клінічні випадки, які можуть зустрічатися в загальній практиці.

Тренажер можуть використовувати медичні працівники для самонавчання, а також навчальні заклади і професійні асоціації для тренінгів.

Роботу з тренажером варто розпочати з інструкції — вона надає необхідну базову інформацію про принципи використання ІСРС, яку треба опрацювати перед використанням тренажеру. В інструкції містяться посилання на тренажер і на спеціальну форму для пропозицій щодо удосконалення інструменту: <https://bit.ly/2sFxDtZ>

Щоби медичні працівники могли швидко зрозуміти алгоритм роботи, у тренажері введено кілька прикладів візитів пацієнтів. Приклади візитів проілюстровані заповненими формами медичної документації згідно з наказом МОЗ від 26.01.2018 № 157 (форма 074/о «Журнал реєстрації амбулаторних пацієнтів»).

У функціоналі тренажеру передбачена можливість введення нових пацієнтів. Це дозволяє викладачам/тренерам створювати будь-які ситуаційні завдання, а медпрацівникам, що проходять навчання, опановувати кодування ІСРС-2 на практиці.

Тренажер на прикладах демонструє базові категорії, якими оперує ІСРС-2, — епізод медичної допомоги і візит. Епізод медичної допомоги — це взаємодія пацієнта з медичним закладом від першого звернення (візиту) до медичного працівника і до останнього візиту (включно) із цією ж проблемою (захворюванням). Епізод може обмежитися одним візитом, а може тривати до кінця життя пацієнта з хронічним захворюванням і потребувати значної кількості візитів. Крім того, під час одного візиту пацієнта з кількома захворюваннями можуть розглядатися різні епізоди допомоги. Такий підхід дозволяє ефективно групувати медичну інформацію в часі, коли дані різних окремих візитів «наніжуються» на один епізод медичної допомоги.

Для кожного візиту пацієнта тренажер з ІСРС-2 дозволяє кодувати три складові:

1. Причину звернення пацієнта до лікаря (найчастіше це певні скарги, консультації або оцінка результатів аналізів).

2. Діагноз (як бачить проблему сімейний лікар).

3. Дії (що необхідно зробити в конкретній ситуації — лікування, направлення на додаткові методи обстеження або на вторинну ланку).

Цей тренажер також може бути корисним для замовників і розробників програмного забезпечення для демонстрації на прикладах тренажеру принципів організації медичних записів пацієнтів у роботі медичних працівників первинної медичної допомоги.

Нагадаємо, ІСРС — це найбільш поширена класифікація, яка використовується на первинній ланці в багатьох країнах світу. Україномовний варіант Міжнародної класифікації первинної медичної допомоги ІСРС-2 затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2018 року № 13.

ІСРС-2 для українських лікарів — це нова система, яка дозволяє концентруватись на потребах пацієнтів, а не підлаштовуватись під зручність обробки кодів для формування статистики. Для збору медичних даних (у т.ч. і для цілей статистики) медичні працівники не повинні заповнювати додаткові статистичні форми — дані повинні збиратись під час виконання звичайних рутинних дій. Завдяки удосконаленню обліку медичних даних (Наказ МОЗ України № 157 від 26.01.2018) змінюються процеси і створюються передумови для впровадження більш ефективних електронних медичних систем.

Облік візитів пацієнтів, який здійснюється за допомогою Журналу реєстрації (форма 074), і індивідуальні медичні записи в амбулаторній картці пацієнта (форма 025) дозволяють отримувати всю необхідну інформацію щодо роботи ПМД. Наступним кроком буде інтеграція існуючих форм в єдину систему електронних медичних записів.

Докладніше про ІСРС-2 — у журналі «Практикуючий лікар» № 1 за 2018 рік.

ТРЕНАЖЕР ІЗ ВИКОРИСТАННЯ МІЖНАРОДНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ІСРС-2. ВЕРСІЯ 1.2

1. Опис тренажеру

Цей тренажер призначений для опанування навичок використання Міжнародної класифікації первинної медичної допомоги ІСРС-2 медичними працівниками. Тренажер може використовуватись як для самонавчання, так і для тренінгів. Даний тренажер також може бути корисним для замовників і розробників програмного забезпечення для демонстрації на прикладах тренажера принципів організації медичних записів пацієнтів (EHR) у роботі медичних працівників первинної медичної допомоги (ПМД). Тренажер знаходиться за посиланнями:

1. <https://icpc-trainer.herokuapp.com>
2. <https://icpc-2.appspot.com>

По мірі розміщення даного тренажеру на додаткових сайтах (для збільшення можливостей одночасної роботи користувачів) будуть додаватися відповідні посилання.

2. Базові терміни ІСРС-2

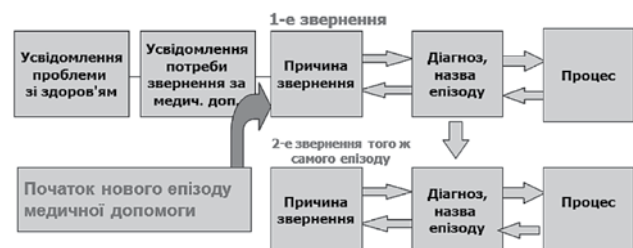
Базові категорії, якими оперує ІСРС-2, — епізод медичної допомоги і візит.

Епізод медичної допомоги (ЕМД) — це взаємодія пацієнта з медичним закладом від першого звернення (візиту) до медичного працівника і до останнього візиту (включно) із цією ж проблемою (захворюванням). ЕМД і його облік не обмежується календарним роком.

Візит (звернення, контакт) — будь-яка професійна взаємодія між пацієнтом і медичним працівником. Контакт може бути: прямим (візит в амбулаторію, у пацієнта вдома тощо); непрямым (телефон, пошта, email, Skype тощо). Візит є базовою одиницею обліку роботи первинної ланки, яка в ІСРС-2 визначається трьома елементами: 1) причина звернення (ПЗ) пацієнта; 2) діагноз/проблема зі здоров'ям (як бачить проблему сімейний лікар); 3) дії/втручання (процес — що необхідно робити).

Епізод може обмежитися одним візитом (наприклад, виписка довідки в басейн), а може тривати до кінця життя пацієнта з хронічним

захворюванням і потребувати значної кількості візитів. Крім того, під час одного візиту пацієнта з кількома захворюваннями (підвізити) можуть розглядатися різні епізоди допомоги. Такий підхід дозволяє ефективно групувати медичну інформацію в часі, коли дані різних окремих візитів «нанизуються» на один епізод медичної допомоги. З використанням ІСРС-2 можна враховувати весь спектр наданої допомоги від першого звернення пацієнта в амбулаторію (початок епізоду) до завершення всього курсу лікування (закриття епізоду). Фактично особи з хронічними захворюваннями можуть здійснити безліч візитів, але враховується при цьому лише одне захворювання. Такий підхід дозволяє перебудувати існуючу статистику і за потреби враховувати як окремі візити, так і цілі епізоди. У такий спосіб лікар може бачити відкриті епізоди кожної хвороби пацієнта і таким чином вести облік пацієнтів із хронічними захворюваннями.



Зображення 1. Епізод медичної допомоги

Під час кожного візиту (звернення) пацієнта медичний працівник ПМД згідно з наказом МОЗ від 26.01.2018 № 157 вносить відповідні дані до форми 074/о «Журнал реєстрації амбулаторних пацієнтів». ЕМД кодується в графі 3 даної форми. В інструкції зазначено: у графі 3 ставиться відмітка про відвідування: первинне — 1 (якщо пацієнт уперше звертається до лікаря із цією проблемою/захворюванням), повторне — 2 (якщо це не перше звернення пацієнта із цією проблемою/захворюванням до лікаря); завершення епізоду медичної допомоги — 3 (якщо пацієнт вже відвідував лікаря,

одужав і це його останній візит із цією проблемою/ захворюванням). У графі 9 вказується код причини звернення пацієнта згідно з ІСРС-2-Е, україномовний варіант якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2018 року № 13 «Про деякі питання застосування Україномовного варіанта Міжнародної класифікації первинної медичної допомоги

(ІСРС-2-Е)». У графі 10 вказується код діагнозу згідно з ІСРС-2-Е (для первинної медичної допомоги). У графі 11 зазначають код(-и) процесу(-ів) згідно з ІСРС-2-Е (обстеження, призначення лікування, направлення, видача довідки тощо). Далі для прикладів буде використовуватися інформація з окремих полів форми 074/о:

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11

3. Використання кодів ІСРС-2

ІСРС-2 має двовісну структуру: 17 розділів-літер (A-Z) згідно з локалізацією проблем/процесів і 7 цифрових компонентів (табл.).

Таблиця. Структура ІСРС-2: 17 розділів-літер та 7 цифрових компонентів

Розділи- літери → ↓цифри- компоненти (коди)	A	B	D	F	H	K	L	N	P	R	S	T	U	W	X	Y	Z
1 — (01-29)																	
2 — (30-49)																	
3 — (50-59)																	
4 — (60-61)																	
5 — (62)																	
6 — (63-69)																	
7 — (70-99)																	
Інфекц. захв-ня																	
Новоутворення																	
Травми																	
Вроджені вади																	
Інші діагнози																	

Розділи

- A Загальні та неспецифічні
- B Кров, кровотворні органи та імунні механізми (Blood)
- D Травна система (Digestive)
- F Око (Focal)

- H Вухо (Hearing)
- K Серцево-судинна система
- L Опорно-рухова система (Locomotion)
- N Нервова система (Neurological)
- P Психологічні (Psychological)
- R Дихальна система (Respiratory)

- S Шкірна система (Skin)
- T Ендокринні/метаболічні розлади та порушення харчування (Thyroid)
- U Урологічні (Urological)
- W Вагітність, пологи, планування сім'ї (Women)
- X Жіночі статеві органи (X-хромосома)
- Y Чоловічі статеві органи (Y-хромосома)
- Z Соціальні проблеми

7 компонентів¹

(стандартні для кожного розділу):

1. Скарги і симптоми (01-29).
2. Діагностика, скринінг, профілактика (30-49).
3. Лікування та маніпуляції (50-59).
4. Оцінка результатів дослідження (60-61).
5. Адміністрування (62).
6. Направлення (63-69).
7. Діагноз (70-99): інфекційні захворювання, новоутворення, травми, вроджені аномалії, інше. Розділ Z (соціальні проблеми) не має 7-го компонента.

За допомогою ICPC-2 можна кодувати не тільки діагнози, але й скарги, симптоми та синдроми. Також коди ICPC-2 використовуються для кодів таких процесів, як призначення ліків, направлення на консультацію і діагностику, адміністративні процедури.

Кожен код складається з однієї букви і двох цифр. Наприклад, K75 — гострий інфаркт міокарда. Для вибору коду треба дотримуватись певних правил. В ICPC-2 локалізація проблеми/захворювання/процесу є пріоритетом.

1. Спочатку визначаємо, до якого органа або системи людини відноситься проблема, і обираємо розділ (букви A, B, D...).
2. Потім визначаємо компонент — скарги? захворювання? втручання? (цифри 01-99)
Наприклад: Печія → обираємо за локалізацією розділ D (Травна система), потім симптом/скарги → компонент 1: D03.

Наприклад: Пневмонія → обираємо за локалізацією розділ R (Дихальна система), потім захворювання → компонент 7: R81

N.B. У таблиці ICPC-2 коди скарг/симптомів (компонент 1, коди 01-29) і коди діагнозів (компонент 7, коди 70-99) наведені з відповідною буквою розділу (A-Z). А коди процесів (2, 3, 5 і частково 6-й компоненти, коди 30-69) наведено без букв — букву необхідно обирати під час кодування. Наприклад, аналіз крові (-34) при анемії буде мати код B34, при пневмонії — R34, а при діабеті — T34.

¹ Важливо користуватись кольоровим варіантом ICPC-2 (додаток до наказу МОЗ від 04 січня 2018 року № 13), де різні коди компонентів мають різні кольори.

3.1. Кодування причини звернення (ПЗ).

Причина звернення — зрозуміле й узгоджене між пацієнтом і медичним працівником твердження, яке визнається пацієнтом як прийнятного опису причини його звернення по медичну допомогу. Для кодування ПЗ можуть використовуватись усі коди ICPC-2 (01-99). ПЗ можуть бути симптоми або скарги (головний біль або страх раку), хвороби (грип чи діабет), прохання надати профілактичні або діагностичні послуги (вимірювання артеріального тиску або ЕКГ), запит на лікування (повторити рецепт), отримання результатів аналізів або адміністрування (довідка).

Лікар повинен визначити та уточнити ПЗ, як зазначено пацієнтом, без внесення будь-яких суджень про правильність і точність причини. Використовуйте такі принципи:

1. ПЗ повинна бути зрозумілою та узгодженою між пацієнтом і лікарем.
2. Вибраний розділ ICPC-2 повинен бути якомога ближчим до твердження причини, наданої пацієнтом, і містити мінімальне перетворення або зовсім ніякого.
3. Спосіб, в який пацієнт висловлює ПЗ, визначає, який розділ та який компонент використовувати.

Визначати розділ, наскільки можливо:

«Мене мучить біль у грудях» — A11

«У мене болить у грудях, коли я кашляю» — R01

«Мене турбує біль у грудях, я думаю — це серце» — K01

Використовувати термінологію пацієнта:

«У мене вчора з'явилася жовтяниця» — D13

«Моя шкіра вчора пожовтіла» — S08

3.2. Кодування діагнозу/проблеми зі здоров'ям.

На противагу ПЗ, яка є баченням пацієнта щодо своєї проблеми, діагноз є професійним поглядом лікаря на проблему пацієнта. Важливо також пам'ятати, що в ПМД лікар працює в умовах діагностичної невизначеності й обмеженості технологій із широким спектром захворювань і станів на ранніх стадіях, які бувають часто оборотними. Тому ICPC-2 дозволяє для кодування діагнозу/проблеми зі здоров'ям використовувати не тільки компонент 7 — діагноз (коди 70-99), але й компонент 1 — скарги і симптоми (коди 01-29). Іноді може не бути ніякої очевидної проблеми зі здоров'ям в епізоді медичної допомоги, коли це стосується імунізації, взяття мазка або надання поради. Ці епізоди можуть бути позначені за допомогою рубрик, таких як A97 (Відсутність хвороби), або A98 (Підтримання здоров'я/профілактика). Якщо захворювання (симптомів)

пацієнта немає в списку, слід використовувати рубрики -29 або -99 відповідного розділу.

Назва діагнозу/проблеми зі здоров'ям використовується для назви ЕМД.

3.3. Кодування процесів медичної допомоги/втручань. ІСРС-2 класифікує втручання, які використовуються в процесі надання медичної допомоги з компонентами 2, 3, 5 і частиною компонента 6 (коди 30-59, 62, 66-68).

	Компоненти	Коди
2	Діагностика, скринінг, профілактика	30-49
3	Ліки, маніпуляції, лікування	50-59
5	Адміністративні функції	62
6	Направлення	66-68

Не використовуються 4-й компонент (коди 60-61) і окремі коди компонента 6 (-63, -64, -65, -69).

Рубрики процесів є широкими і загальними, а не конкретними. Так, наприклад, аналіз крові (-34), навіть якщо він стосується тільки однієї системи органів (наприклад, серцево-судинні, К34), може включати в себе велику різноманітність різних аналізів, таких як ферменти, ліпіди або електроліти. Може використовуватись більше ніж один код процесу для кожного звернення. Код -31 — це часткове обстеження конкретної системи органів або функції: наприклад, К31, вимірювання артеріального тиску. Якщо включено більше ніж 2 системи організму, код повинен бути А31.

Наступні процедури підлягають кодуванню в рубриках -30 і -31, а не кодуються окремо:

- огляд, пальпація, перкусія, аускультация;
- гострота зору та дослідження очного дна;
- отоскопія;
- відчуття вібрації (обстеження з використанням камертону);
- вестибулярна функція (за винятком калориметричних аналізів);
- пальцеве ректальне і вагінальне обстеження;
- вагінальний огляд із дзеркалами;
- вимірювання артеріального тиску;
- непряма ларингоскопія;
- зріст/вага;

Усі інші обстеження повинні бути включені в інші рубрики.

4. Приклади введених пацієнтів

У тренажер попередньо внесені дані п'яти «віртуальних» пацієнтів для демонстрації можливостей навчальної програми й ознайомлення з принципами використання ІСРС-2.

4.1. Коваленко Петро Семенович (09.12.1952) — у тренажері представлено чотири візити даного пацієнта до лікаря (25.05, 14.06, 19.07, 20.09).

25.05.2017 — звернувся з приводу поновлення ліків за програмою «Доступні ліки». Тому для кодування причини звернення використано код К50². Із попередніх записів відомо, що він має гіпертонічну хворобу і в 2015 році переніс інфаркт міокарда — діагноз К87, ліки приймає регулярно. Об'єктивно: вага — 80 кг, Зріст — 170 см, ІМТ — 27,7. АТ — 140/90 — К31 (дії). Виписано рецепт на ліки: Спіронолактон 50, Еналаприл 10, Бісопролол 10 — К50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
25.05.2017	2	К50	К87	К50, К31

14.06.2017 — приніс для оцінки й обговорення результати аналізів «Ліпіди фракційно» (ЛПВЩ — 0,5; ЛПДНЩ — 1,5; тригліцериди — 2,5; ЛПНЩ — 3,5; холестерин — 6). Причина звернення — Т60.

Діагноз: Дисліпідемія — Т93. Виписано рецепт на Симвастатин 20 — Т50 (дії).

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
14.06.2017	2	Т60	Т93	Т50

19.07.2017 звернувся 1) «для обстеження з приводу свого серця», причина звернення К31. Діагноз — К87. Об'єктивно: вага — 82 кг, зріст — 170 см, ІМТ — 28,4. АТ — 150/95 — К31. Виписано рецепт на ліки: Спіронолактон 50, Еналаприл 10, Бісопролол 10 — К50. Зроблено загальний аналіз сечі — К35 та ЕКГ — К42.

2) прохання «обстежте мене також на жири» — Т31. Роз'яснено, що лише аналізи крові можуть показати розлади ліпідного обміну. Діагноз — Т93. Аналіз необхідно буде здати через місяць (3 місяці від попереднього) — Т34. Виписано Симвастатин 20 — Т50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
19.07.2017	2	К31	К87	К31, К35, К42, К50
19.07.2017	2	Т31	Т93	Т34, Т50

² Тут і далі в прикладах коди ІСРС-2 вказані без назв — тільки буква і цифри, з метою тренування навичок використання таблиці ІСРС-2 на практиці.

У даному випадку під час одного візиту (звернення) лікар розглянув два паралельних епізоди медичної допомоги (K87 і T93) у одного пацієнта. Для електронних медичних записів — це два **підвізити** одного візиту (19.07.2017), які в ІТ-системах повинні обліковуватися окремо. Такий облік дає лікарю можливість вести окремо спостерігати динаміку кожного відкритого епізоду. У паперових медичних записях реалізувати можливість окремого обліку епізодів медичної допомоги, на жаль, дуже складно. У паперовій формі журналу 074/о передбачено лише облік візитів, і, таким чином, дані двох епізодів медичної допомоги в такого пацієнта будуть змішані в одному рядку щодо конкретного візиту.

20.09.2017 — прохання «обстежте, чи все добре із серцем». Причина звернення — K31. Діагноз — K87, ліки приймає регулярно. Об'єктивно: вага — 81 кг, зріст — 170 см, ІМТ — 28. АТ — 135/80,

пастозність гомілок — K31. Виписано рецепт на ліки: Гідрохлортiazид 25 — K50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
20.09.2017	2	K31	K87	K31, K50

Таким чином, у даного пацієнта під час чотирьох візитів (25.05, 14.06, 19.07, 20.09) записано два епізоди медичної допомоги, які залишаються відкритими. Під час одного візиту (19.07) було розглянуто два епізоди.

Лікар має можливість проглянути всі візити пацієнта в рамках одного епізоду медичної допомоги. Наприклад, ЕМД — K87 складається з трьох візитів (зображення 2).

Або, наприклад, ЕМД — T93, який складається з двох візитів (зображення 3).

У даного пацієнта два ЕМД - всі відкриті (2/0)

Коваленко Петро Семенович
09.12.1952, чол

Епізоди (2/0) Візити (4)

Назва ЕМД

Три візити одного ЕМД

Дата візиту

Зображення 2. Вкладка тренажеру: усі ЕМД пацієнта

K87 Гіпертонія з ускладненням			
Підвізити (3)		Коментарі	
Дата	Причина звернення	Діагноз	Дія
25.05.2017	K50	K87	K50 K31 ...
19.07.2017	K31	K87	K31 K35 K42 K50 ...
20.09.2017	K31	K87	K31 K50 ...

Зображення 3. Вкладка тренажеру: ЕМД — K87

T93 Розлад ліпідного обміну			
Підвізити (2)		Коментарі	
Дата	Причина звернення	Діагноз	Дія
14.06.2017	T60	T93	T50 ...
19.07.2017	T31	T93	T34 T50 ...

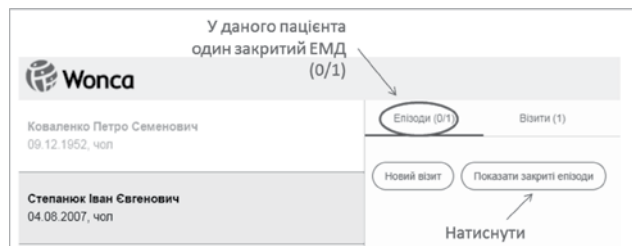
Зображення 4. Вкладка тренажеру: ЕМД — T93

4.2. Степанюк Іван Євгенович (04.08.2007) — у тренажері представлено один візит даного пацієнта до лікаря (25.05).

25.05.2017 — пацієнт звернувся до лікаря з приводу отримання довідки про стан здоров'я для пред'явлення в спортивну секцію. Причина звернення — А62. Лікар оглянув дитину (дії — А30), визначив відсутність захворювань (діагноз — А97), можливість відвідування спортивної секції і видав відповідну довідку (дії — А62).

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
25.05.2017	1,3	A62	A97	A30, A62

Це приклад, коли ЕМД розпочинається і завершується під час одного візиту. Тому даний ЕМД в тренажері позначений як закритий епізод і для його перегляду слід натиснути кнопку «Показати закриті епізоди».



Зображення 5. Вкладка тренажеру: усі ЕМД пацієнта

4.3. Береза Марія Іванівна (27.09.1957) — у тренажері представлено два візити даної пацієнтки до лікаря (11.09, 13.09).

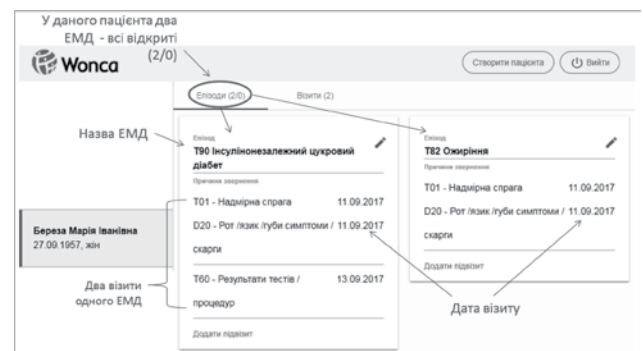
11.09.2017 пацієнтка звернулася до лікаря з приводу постійної сухості в роті (ПЗ — D20) і спраги (ПЗ — T01). При огляді маса тіла 96 кг при зрості 163 см, ІМТ — 36,1; шкіра суха, слизова рота суха. Пульс — 85/хв, АТ — 110/70. Інших патологічних ознак не виявлено. Лікар припустив наявність цукрового діабету (T90) і ожиріння (T82) і направив пацієнтку на аналіз крові на цукор (T34) і аналіз сечі (T35). З приводу ожиріння рекомендовано низькокалорійну дієту і помірні фізичні навантаження (T45).

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
11.09.2017	1	T01, D20	T90	T31, T34, T35
11.09.2017	1	T01, D20	T82	T45

13.09.2017 — пацієнтка прийшла дізнатися результати обстежень (ПЗ — T60). Глікемія натще виявилась 12 мМ/л, глюкозурія — 2 мМ/л, кетони в сечі (++)). Для призначення стартової терапії цукрового діабету (T90) призначено консультацію ендокринолога (T47). Рекомендовано Метформін 500*2 р/день (T50).

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
13.09.2017	2	T60	T90	T47, T50

Таким чином, у даної пацієнтки під час двох візитів (11.09, 13.09) записано два епізоди медичної допомоги, які залишаються відкритими. Під час одного візиту (11.09) було відкрито два нових епізоди.



Зображення 6. Вкладка тренажеру: усі ЕМД пацієнта

4.4. Талєб Насім Абдулович (10.05.2017) — у тренажері представлено три візити даного пацієнта до лікаря (17.05, 12.06, 10.07).

17.05.2017 — активний патронаж на дому — А64. Проведено огляд немовляти — А30, патології не виявлено — А97, мама ознайомлена з питань: грудного вигодовування; догляду за пуповинним залишком; профілактики синдрому раптової дитячої смерті; коли звертатися до медичного закладу по допомогу; правилами гігієни новонародженого — А45.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
17.05.2017	1	A64	A97	A30, A45

12.06.2017 1) Батьки з дитиною за запрошенням з'явилися на огляд в амбулаторію — А64. Проведено огляд — А30, патології не виявлено — А97, мама ознайомлена з правилами проведен-

ня масажу та доглядом за молочними залозами — А45.

2) Запропоновано планове щеплення — А44. За згодою батьків проведено профілактичне щеплення — А98 від ВГВ — А44.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
12.06.2017	2	A64	A97	A30, A45
12.06.2017	1	A44	A98	A30, A44

10.07.2017 — мама з дитиною за запрошенням з'явилися на огляд в амбулаторію — А64. Проведено огляд — А30, патології не виявлено — А97, мама ознайомлена з небезпечними ознаками, які можуть виникнути, і як діяти в таких ситуаціях — А45.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
10.07.2017	2	A64	A97	A30, A45

4.5. Деркач Олена Федорівна (28.02.1939) — у тренажері представлено три візити даної пацієнтки до лікаря (17.05, 15.06, 17.07).

17.05.2017 — звернулась із проханням виписати ліки за програмою «Доступні ліки». ПЗ — К50. АТ — 150/85, пульс — 72, вага — 78 кг, зріст — 179 см, ІМТ — 24,3, аускультативно без патологічних змін, набряки відсутні — А31. Надано рекомендації щодо фізичного навантаження, 150 хв/тиж, дієти — зменшення солі в раціоні, контроль артеріального тиску 2 рази на день 2 тижні — К45. Виписано Еналаприл 10 — К50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
17.05.2017	2	K50	K86	K31, K45, K50

15.06.2017 — звернулась із проханням виписати ліки за програмою «Доступні ліки» — К50. АТ — 145/80, пульс — 75, вага — 78 кг, зріст — 179 см, ІМТ — 24,3, аускультативно без патологічних змін, набряки відсутні — А31. Надано рекомендації щодо вимірювання АТ у домашніх умовах — К45. Виписано Еналаприл 10 — К50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
15.06.2017	2	K50	K86	K31, K45, K50

17.07.2017 — звернулась із проханням виписати ліки за програмою «Доступні ліки» — К50. АТ — 140/80, пульс — 78, вага — 79 кг, зріст — 179 см, ІМТ — 24,7, аускультативно без патологічних змін, набряки відсутні — А31. Надано рекомендації щодо режиму дня, дієти — зменшення жирних продуктів у раціоні — К45. Виписано Еналаприл 10 — К50.

Дата	Відвідування (первинне — 1; повторне — 2; завершення епізоду — 3)	Причина звернення	Код діагнозу	Код процесу (обстеження, лікування, направлення, видача довідки тощо)
2	3	9	10	11
17.07.2017	2	K50	K86	K31, K45, K50

Таким чином, у даної пацієнтки під час трьох візитів (17.05, 15.06, 17.07) записано один епізод медичної допомоги, який залишається відкритим.



Зображення 7. Вкладка тренажеру: усі ЕМД пацієнта

5. Критерії включення/виключення

У тренажері є додаткові можливості оцінки відповідності обраного коду клінічній ситуації. До кодів ІСРС-2, крім відповідності з кодами МКХ-10, додано довідкові критерії «включення/виключення», «розглянути» та «примітки».

Ці додаткові опції треба використовувати лише ПІСЛЯ обрання коду ІСРС-2. Вони НЕ є керівництвом щодо вибору коду або для прийняття клінічних рішень. Ці критерії слугують меті перевірки правильності вже обраного коду до даної клінічної ситуації.

Для їх перегляду слід натиснути на стрілку вниз праворуч на кнопці коду.

Розкриється вікно з відповідною додатковою інформацією.

6. Використання тренажеру для ситуаційних завдань

Даний тренажер може використовуватись для моделювання будь-яких клінічних ситуацій у практиці ПМД. Можна використовувати дані як введених пацієнтів, так і нових.

Н.В. Усі нові дані, введені користувачами, зберігаються лише на час сеансу користування тренажером! Після виходу з програми або перезавантаження комп'ютера введені дані не поновлюються.

6.1. Використання даних уже введених пацієнтів

Використовуючи дані вже введених пацієнтів, у тренажері можна моделювати нові візити цих самих пацієнтів.

Наприклад, як ситуаційну задачу розглянемо випадок, в якому пацієнт **Степанюк Іван Євгенович** (04.08.2007) захворів на ГРВІ. Алгоритм використання тренажеру буде таким:

1. Натискаємо «Новий візит».
2. Обираємо дату звернення (за замовченням це поточна дата).
3. Заповнюємо поле³ «Причину звернення», наприклад A03, R07, A05 (може бути декілька). Можна розглядати різні скарги пацієнта і різні ситуації для дискусії і навчання й кодувати ПЗ.
4. Заповнюємо поле «Діагноз» — R74.
5. Заповнюємо поле «Дії» — наприклад, A31, R45, R50.
6. Перевіряємо, що програма правильно визначила назву епізоду (за діагнозом R74), і натискаємо «Зберегти».

6.2. Введення даних для нових пацієнтів

Для навчальних цілей у тренажері передбачена можливість введення нових пацієнтів. Після натискання кнопки «Створити пацієнта» необхідно ввести ПІБ у поле «Ім'я», обрати стать і день народження. Після появи нового пацієнта в тренажері відкриття нових ЕМД відбувається за алгоритмом, описаним у п. 6.1.

Пропозиції щодо удосконалення тренажеру ви можете надіслати через спеціальну форму.

³ Варто зазначити, що при заповненні можна просто набирати текст (українською) і програма автоматично запропонує відповідний код. Також під час вибору коду можна переглянути критерії включення/виключення.



З РОСИ ТА ВОДИ!!!

ВІТАННЯ СКРИПНИК НАДІЇ ВАСИЛІВНИ

Редакція журналу із задоволенням вітає незмінного багаторічного автора знакових наукових публікацій професора, доктора медичних наук, очільника кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету Скрипник Надію Василівну з присвоєнням почесного звання «Заслужений лікар України».

В УКАЗІ ПРЕЗИДЕНТА УКРАЇНИ № 241/2018 «Про відзначення державними нагородами України з нагоди Дня незалежності України» відмічено, що Надія Василівна удостоюється цього почесного звання за значний особистий внесок у державне будівництво, соціально-економічний, соціально-технічний, культурно-освітній розвиток України, вагомі трудові здобутки та високий професіоналізм. Тож декілька слів про шановного професора.

Скрипник Н.В. народилась 14 липня 1959 року, м. Караганда, Казахстан, українка. Закінчила Івано-Франківський медичний інститут у 1982 році, спеціальність — лікувальна справа.

Після закінчення Івано-Франківського медичного інституту в період із 1982 по 2002 рік працювала лікарем у практичній охороні здоров'я. Свою професійну діяльність (із 1982 по 1984 рік) починала у Волинській обласній клінічній лікарні на посаді терапевта. У 1984 році повертається на Івано-Франківщину та працює дільничним терапевтом Стриганецької номерної лікарні, із 1985 по 1990 рік — лікарем-ендокринологом Тисменицького району Івано-Франківської області, із 1990 по 1993 рік — ургентним ендокринологом Івано-Франківської міської клінічної лікарні, а від 1993 по 2002 рік — лікарем-ординатором ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Із 1998 року має вищу кваліфікаційну категорію зі спеціальності «ендокринологія». Працюючи практичним лікарем, у 1997 році захистила кандидатську дисертацію, присвячену особливостям лікування хворих на цукровий ді-

абет похилого віку. Від 1998 по 2002 рік Скрипник Н.В. роботу в практичній охороні здоров'я суміщає з викладацькою роботою на посаді асистента кафедри ендокринології Івано-Франківського державного медичного університету. Із 2002 року переходить на основну роботу в Івано-Франківський державний медичний університет асистентом цієї ж кафедри, а з 2003 року призначена на посаду доцента. У грудні 2004 року їй присвоєно вчене звання доцента. У 2010 році захистила докторську дисертацію на тему «Роль йодного дефіциту і гіпотиреозу в розвитку метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу». У травні 2011 року, згідно з рішенням конкурсної комісії університету, її призначено на посаду професора кафедри ендокринології. Із вересня 2014 року і по теперішній час Скрипник Надія Василівна завідує кафедрою ендокринології.

Вона є автором 4 винаходів, які стосуються удосконалення як діагностики, так і лікування хворих з ендокринною патологією. У коло наукових, лікувально-діагностичних проблем, що вирішуються на одній із провідних в Україні кафедр ендокринології, входить: впровадження

нових методів діагностики та лікування хворих на цукровий діабет, метаболічний синдром, захворювання щитоподібної залози. Клінічними базами кафедри, яку очолює Скрипник Н.В., є обласна клінічна лікарня, обласна дитяча клінічна лікарня, клініка Івано-Франківського національного медичного університету, Державна установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Івано-Франківській області». Лікувально-діагностична робота полягає в обходах хворих у базовому ендокринологічному відділенні, щоденних оглядах важкохворих, консультаціях в поліклінічному відділенні обласної клінічної лікарні, Університетській клініці Івано-Франківського національного медичного університету, лікувально-профілактичних закладах міста та області, проведенні консилиумів. Своєю працею професор активно та безпосередньо впливає на показники ефективності лікувально-діагностичного процесу базових відділень. Лише за 2014-2018 роки нею проконсультовано понад 9 тисяч пацієнтів.

Із 2015 року Надія Василівна працює за сумісництвом у Лікувально-діагностичному центрі Святого Луки Івано-Франківського Архієпархіального Управління Української Греко-Католицької Церкви.

За участю професора Скрипник Н.В. впроваджуються в практику закладів охорони здоров'я нові лікувальні та діагностичні методики сучасної медичної науки. Скрипник Н.В. на базі кафедри ендокринології читає лекції на передатестаційних циклах і циклах тематичного удосконалення з ендокринології для лікарів області.

Професор Скрипник Надія Василівна є автором 176 наукових праць, у тому числі 15 публікацій в іноземних фахових журналах, співавтором національного підручника «Ендокринологія» (2016) за редакцією професора П.М. Боднара, виданого з грифом Міністерства освіти і науки України та Міністерства охорони здоров'я України, 4 навчальних посібників для лікарів, студентів вищих навчальних закладів освіти III-IV рівнів

акредитацій, автором 2 монографій, присвячених метаболічному синдрому та йодному дефіциту на Прикарпатті, дослідником багатьох міжнародних багатоцентрових програм із вивчення нових лікарських препаратів. Неодноразово брала участь та виступала на вітчизняних, міжнародних (США, Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Австрія, Туреччина, Швеція, Іспанія, Канада) конференціях, симпозиумах, конгресах. Під керівництвом Скрипник Н.В. підготовлено 1 кандидата медичних наук та виконуються ще 2 дисертації.

Скрипник Надія Василівна з 2014 року є головою осередку Асоціації ендокринологів Івано-Франківської області, членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, членом Правління та Президії Асоціації ендокринологів України, членом Українського лікарського товариства, членом постійної експертної групи департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації з питань, які стосуються ендокринології. Професор Скрипник Н.В. користується авторитетом серед співробітників університету, медичної громадськості міста, області, лікарів-ендокринологів України. Чуйна і доброзичлива до співробітників, колег, пацієнтів.

Скрипник Надія Василівна нагороджена у 2011 та 2012 роках почесними грамотами Івано-Франківської обласної державної адміністрації та обласної ради за активну наукову діяльність, вагомий особистий внесок у розвиток освіти на Прикарпатті, високий професіоналізм; подякою та грамотами міського голови м. Івано-Франківська (2008, 2009 роки) за активну роботу в громадсько-політичному житті міста; грамотою громадської організації «Жіноча громада» (2009 рік); грамотами та медаллю Української Греко-Католицької Церкви (2003, 2009, 2010 роки) за значний внесок у навчання та виховання студентів, збереження здоров'я мешканців Прикарпаття.

Пишаємось і зичимо здоров'я та подальших творчих і трудових успіхів.



В КИЕВЕ С УСПЕХОМ ПРОШЛА КРУПНЕЙШАЯ ВЫСТАВКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ — PUBLIC HEALTH 2018

В медицинском сообществе Украины подводить итоги года и строить планы на следующий год принято в дни работы Международной медицинской выставки Public Health. В этом году выставка проводилась в двадцать седьмой раз и проходила в МВЦ со 2 по 4 октября, в течение которых представители департаментов здравоохранения, общественных медицинских организаций, ведущие игроки профильного рынка и специалисты отрасли обсудили тенденции развития и актуальные задачи системы здравоохранения Украины. Официальную поддержку в проведении выставки оказали Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Всеукраинская ассоциация главных врачей Украины, Украинская ассоциация медицинского туризма и Ассоциация радиологов Украины.

Статистика выставки говорит сама за себя: 283 экспонента, среди которых ведущие производители и дистрибьюторы оборудования, материалов и медикаментов, а также поставщики медицинских услуг, продемонстрировали десяти тысячам профессиональных посетителей выставки новшества и достижения мировой медицины, наработанные за прошедший год. В выставке приняли участие компании из Австрии, Беларуси, Германии, Грузии, Индии, Италии, Китая, Кореи, Пакистана, Польши, Украины и Чехии.

Профессиональные посетители Public Health 2018 в полной мере смогли ознакомиться с тематическими разделами выставки, среди которых: техника и оборудование, инструменты, изделия медицинского назначения, ортопедическая и реабилитационная техника, офтальмология, экстренная медицина, репродуктивная и перинатальная медицина, цифровая медицина, медицинский туризм, стоматологическое оборудование и материалы, лабораторная медицина и, конечно же, здоровый образ жизни.

Среди участников выставки этого года такие известные компании, как: «Аймес Украина» (Samsung), «Биомед», «Ваше Здоровье Трейдинг», ВКФ «Медтехника», «Виола Медтехника», «Волсмайт», DeutschMedic GmbH, Gurdasmal Hospitality and Consultancy Services

Private Limited, «Евромед Проект», «Завет», «Здраво», «Инмед Украина» (Canon Medical Systems), «Интернешнл медикл эквипмент» (Omron), «Кардио», «Квант ЗРО», «Кейс телемедицинских технологий», «Медгарант», «Мед Эксим», «Медилайн», «Медстар Солюшнс», «Медисторе», «Медицинские индивидуально оптимальные технологии (Schiller Medical), MTI, «Нертус», «Онико», OSD Восточная Европа, «Профимед», Protech Solutions, «Равита Украина», RH, ReMED, Sonoscape, «Мир пожилого человека», «Телеоптик», «Тиана», «Укрмедэксперт»/ Shimadzu, «Ютас» и многие другие.

В ходе выставки было проведено 26 специализированных конференций, семинаров, «круглых столов», а также практикумов по офтальмологии, гинекологии, реабилитации, радиологии и экстренной медицине. В течение всех трех дней работы выставки, на площадке Digital Med, демонстрировались новые возможности IT-технологий для медицинского сервиса.

Участники традиционного семинара «Клуб мэров» ознакомились с успешным опытом внедрения новшеств в работе медицинских учреждений и поиска новых источников финансирования, а также обсудили актуальные аспекты медицинской реформы в Украине. В семинаре приняли участие более 180 мэров городов и руководителей медицинских учреждений.

Еще большую популярность приобрел, теперь проводимый на постоянной основе, «**День главного врача**» и уже также неотъемлемый атрибут выставки — награждение лучших медицинских менеджеров Всеукраинской наградой «Главный врач года». По итогам достижений претендентов и за их вклад в развитие учреждения и региона, экспертная комиссия определила лидера и лауреатов второй и третьей степеней. Почетное звание победителя было присвоено Роману Колонтаю — главному врачу коммунального некоммерческого предприятия «Балтский центр первичной медико-санитарной помощи» Балтского городского совета Одесской области (г. Балта). Генеральным спонсором «Дня главного врача» выступила сеть медицинских лабораторий «СИНЭВО», образовательным спонсором — бизнес-школа МИМ-Киев.

Впервые на одной площадке с Public Health был проведен III International Dental Forum (IDF) — выставка стоматологического оборудования и материалов и серия научно-практических и бизнес-мероприятий. **Во время работы** IDF Conference ведущие специалисты поделились новыми техниками лечения, обсудили вопросы и тенденции развития стоматологической практики. Успешно прошла конференция молодых ученых и врачей «Быть лучшим!», в ходе которой были вручены награды в номинации «Молодые таланты».

Участники и посетители VI Международной выставки и конференции медицинского туризма МТЕС.Кіев обменялись опытом развития деловых отношений между национальными компаниями и иностранными представительствами. **Одновременно с выставкой состоялся VI Меж-**

дународный конгресс медицинского туризма, в работе которого приняли участие депутаты Верховной Рады Украины, представители зарубежных клиник, врачи, специалисты, операторы медицинского туризма. В повестке дня мероприятия были новые возможности и перспективы украинского въездного туризма.

Высокая репутация организаторов выставки и ежегодное расширение географии ее экспонентов дает украинским медикам и бизнесменам уникальную возможность налаживать партнерство с ведущими медицинскими центрами и лучшими мировыми производителями продукции медицинского назначения.

Участие в Public Health — это великолепная возможность представить свой продукт целевой аудитории, сформировать новые деловые связи, привлечь инвестиции и заключить выгодные контракты.

Добро пожаловать на Public Health 1-3 октября 2019!

МВЦ, Броварской пр-т, 15, м. «Левобережная», Киев, Украина.

Организаторы Международной медицинской выставки Public Health:

ДП «Премьер Экспо» (ITE Group Plc) и GIMA (ITE Group Plc).

Директор выставки Public Health — Инна Задорожная.

Аккредитация СМИ — Богдана Маевская.

Контакты: Тел.: +38 (044) 496 86 45 (доп. 234, 262, 273).

E-mail: I. Zadorozhnyia@pe.com.ua

E-mail: B. Maevskaya@pe.com.ua

Подробнее здесь: www.publichealth.com.ua

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

GO

Катеренчук І.П.

Клінічна оцінка, діагностичне й прогностичне значення результатів лабораторних досліджень

Частина 2. Ревматологія

У практичному посібнику наведено сучасні дані з використання лабораторних методів дослідження у ревматологічній практиці. Крім традиційних лабораторних методів, у посібнику містяться дані щодо використання нових лабораторних показників, доцільність використання яких аргументується результатами багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Детально аргументується клінічне значення сучасних імунологічних методів у ревматології.



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

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 розповсюдженої в наш час патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки. Робота з 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.



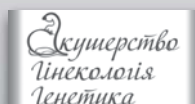
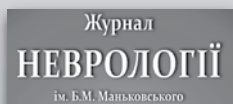
Клінічна оцінка, діагностичне й прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 2. Ревматологія. Катеренчук І.П.	NEW
Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. Журавльова Л.В., Огнева О.В., Журавльова А.К.	NEW
Гострі та невідкладні стани в неврології: навчальний посібник. Погорелов О.В.	NEW
Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С.	NEW
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	NEW
Инфаркт миокарда — не вырок! Катеренчук І.П.	NEW
Сучасні технології та методи кардіореабілітації. Швед М.І., Левицька Л.В.	
Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І.	
Антимікробна терапія в оториноларингології. Науменко О.М., Задорожня А.Г., Юрочко Ф.Б.	
Актуальна гінекологія: від лікаря до пацієнта. Ткачук Т.Є.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.	
Проблема боли в общеврачебной практике. Лысенко Г.И.	

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.





XXV ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 2019

XXV медична виставка «ГалМЕД»

ЗА ПІДТРИМКИ:

Міністерства охорони
здоров'я України
Департаменту охорони
здоров'я ЛЮДА

Шановне панство!

Запрошуємо Вас стати інформаційним партнером XXV спеціалізованої виставки
«ГалМЕД»

09-11 квітня 2019 року!

Мета **Форуму** – представлення нових технологій, матеріалів, обладнання, інструментарію та фармацевтичних препаратів в галузі медицини, демонстрація сучасних методик лікування, обмін досвідом між спеціалістами різних регіонів України та зарубіжжя.

Під час Форуму буде проведено ряд науково-практичних конференцій, лекторіїв, майстер-класів, практичних демонстрацій нових технологій та матеріалів за участю провідних спеціалістів та відомих фірм-виробників.

В рамках Форуму відбудеться XXV медична виставка «ГалМЕД»

Тематичні розділи виставки:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Засоби надання невідкладної допомоги;
- Офтальмологічні послуги та обладнання, оптика та окуляри;
- Організація та оснащення медичних закладів;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина;
- Біологічно активні добавки, фіто-продукти та лікувальна косметика

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

Тематичні дні Форуму:

- 09 квітня 2019 р. – Науково-практична конференція
«Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування»
- 10 квітня 2019 р. – Науково-практична конференція
«Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини»
- 10 квітня 2019 р. – Науково-практична конференція
«Лабораторна медицина в світлі реформування системи охорони здоров'я»
- 10 квітня 2019 р. – Семінар
«Дискусійні питання дитячої пульмонології та алергології. Аналіз клінічних випадків»
- 11 квітня 2019 р. – Науково-практична конференція
«Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї»
- 11 квітня 2019 р. – Практичний майстер-клас по новітнім технологіям в галузі реабілітації

Організатори супутніх заходів:

- Українська Асоціація лікарів фізичної і реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українська асоціація медичного туризму
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Львівський осередок Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Товариство дитячих пульмонологів і алергологів при УЛТ
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Львівський державний університет фізичної культури

Науково-практичні конференції внесені в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій МОЗ України, які проводяться у 2019

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

Facebook: <https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/>
www.galexpo.com.ua/galmed/

Міждисциплінарні симпозіуми

#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