

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

**ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER**

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 8, № 1 (29), 2019

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

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

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

*Підписано до друку 15.03.2019 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 № 8 від 14.03.2019 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. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124
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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

професор **Свінціцький А.С.**

Заступник головного редактора

професор **Катеренчук І.П.**

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Відповідальний секретар: Свінціцький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

**Журнал індексується
в наукометричних базах**

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

РЕВМАТОЛОГІЯ

Журавлєва Л.В., Фёдоров В.А.

Подагра: взгляд на болезнь как на общеметаболическую проблему 5

Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. Легенева гіпертензія, асоційована із системними захворюваннями

сполучної тканини: сучасні підходи до ранньої діагностики 10

КАРДІОЛОГІЯ

Подпрятков С.Е., Апостолов В.И., Тацкий О.Ф., Коноваленко С.В., Коноваленко В.Ф.

Ангиопротекторные свойства экзогенных пептидов:

влияние на уровень экспрессии VEGF-A у пациентов с сосудистой патологией 20

Заремба Є.Х., Заремба В.С., Рак Н.О., Федчишин Н.Р.

Артеріальна гіпертензія та артеріовенозна мальформація лівої гомілки

як один із проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (клінічний випадок) 25

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Журавлєва Л.В., Лопина Н.А. Анализ эффективности применения

альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска 31

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Колеснікова О.В. Взаємозв'язок функціональної активності кишківника з його мікрофлорою

в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями..... 41

АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

Коломійченко С.О., Чабанович Н.Б., Солов'ян І.В., Розуван О.В. Використання вітчизняного

препарату Нікомекс для зменшення післянаркозної депресії..... 50

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П. Про дослідження шлунка і кишок (закінчення)..... 53

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Рудіченко В.М., Любченко А.С., Рейзін В.І. Відмороження — медична проблема для лікарів

первинної ланки (власні та літературні клінічні дані)..... 58

ТОЧКА ЗОРУ

Западнюк Б.В. Чи можна вилікувати розсіяний склероз? 62

Потяженко М.М., Невойт А.В. Неинфекционные заболевания:

поиск альтернативных решений проблемы с биофизических позиций 64

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Дземан М.І. На 90-річчя народин галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича

Бережницького. Частина 1: Погляд на генезу Прикарпатської школи внутрішньої медицини 70

ВИПРАВЛЕННЯ 79

МЕДИЧНІ ПОДІЇ..... 80

TABLE OF CONTENTS

RHEUMATOLOGY

Zhuravlova L.V., Fedorov V.A.

Gout: a view on the disease as a general metabolic problem..... 5

Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D. Pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases:

modern approaches to early diagnostics 10

CARDIOLOGY

Podpriatov S.E., Apostolov V.I., Tatskyy O.F., Konovalenko S.V., Konovalenko V.F.

Angioprotective properties of exogenous peptides: influence on the level of VEGF-A

expression in patients with vascular pathology 20

Zaremba Ye.Kh., Zaremba V.S., Rak N.O., Fedchyshyn N.R.

Hypertension and arteriovenous malformation of left shin as one of the manifestations

of undifferentiated hypermobility syndrome (clinical case) 25

ENDOKRINOLOGY

Zhuravlyova L.V., Lopina N.A. Analysis of the effectiveness of the use of alpha lipoic acid

in patients with high cardiovascular risk 31

GASTROENTEROLOGY

Kolesnikova O.V. Relationship between intestinal functional activity

and intestinal microflora in patients with metabolic disorders 41

ANESTHESIOLOGY

Kolomiichenko S.O., Chabanovych N.B., Solovian I.V., Rozuvan O.V.

Use of Nikomex domestic medicine to reduce the post-anesthesia depression..... 50

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

Obraztsov V.P. Stomach and intestines research..... 53

FAMILY MEDICINE

Rudichenko V.M., Liubchenko A.S., Reizin V.I. Frostbite as a medical issue

for the first link doctors (private and literature clinical data)..... 58

POINT OF VIEW

Zapadniuk B.V. Is it possible to cure multiple sclerosis?..... 62

Potiazhenko M.M., Nevoit G.V. Non-communicable diseases:

search for alternative solutions to problems with biophysical positions 64

HISTORY OF MEDICINE

Dzeman M.I. In honor of the 90th anniversary of birth of Galician professor

and intern Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi. Part 1: View on the genesis

of Prykarpatskyia school of internal medicine 70

CORRIGENDUM 79

MEDICAL EVENTS 80

Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

Харьковский национальный
медицинский университет

ПОДАГРА: ВЗГЛЯД НА БОЛЕЗНЬ КАК НА ОБЩЕМЕТАБОЛИЧЕСКУЮ ПРОБЛЕМУ

Резюме

У статті наведено результати розгляду порушень обміну сечової кислоти, які призводять до розвитку не лише подагри, але й системних уражень, які підвищують кардіоваскулярний ризик. Проаналізовано дані літератури, що вказують на загальні механізми розвитку гранулем неімунного характеру при подагрі та атеросклерозі, формування яких призводить до структурних змін і пошкодження тканин, порушення функцій органів. Зазначені факти свідчать про те, що ці захворювання слід розглядати як загальнометаболическі проблеми з розвитком системності уражень, які необхідно враховувати під час призначення профілактичних заходів, а також вибору тактики лікування.

Ключові слова

Подагра, сечова кислота, метаболічний синдром, атеросклероз, кардіоваскулярний ризик.

Реформирование системы здравоохранения в Украине требует от врача обширных знаний, особенно в отношении тех заболеваний, которые протекают с изменениями общего метаболизма. Диагностика метаболического синдрома, когда он уже развился, не представляет больших трудностей. Существуют стандартные составные признаки данного синдрома: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия. Однако сейчас назрела необходимость выделить отдельные патологические состояния или болезни, которые тоже можно рассматривать как неотъемлемую часть общих проявлений нарушений метаболизма. В последнее время в этом плане внимание клиницистов привлечено к подагре, так как находящиеся в основе патогенеза данного заболевания нарушения обмена мочевой кислоты (МК) вносят существенный вклад в изменение метаболического статуса. Данные изменения могут приводить к развитию не только подагры, но и к системным поражениям, повышению кардиоваскулярного риска.

Какие же механизмы играют важную роль в формировании данных нарушений? Рассмотрим основные звенья патогенеза подагры. Общеизвестно, что главными компонентами нуклеиновых кислот являются пуриновые нуклеотиды, которые принимают участие в энергетическом балансе и процессе фосфорилирования.

Пуриновым основаниям свойственно не только синтезироваться, но они могут и распадаться. Процесс выведения МК из организма происходит через почки (2/3) и органы желудочно-кишечного тракта. Ураты фильтруются в клубочках и затем практически полностью абсорбируются в проксимальных извитых канальцах. В дистальных отделах последних происходит секреция и реабсорбция. У здоровых людей при увеличении объема фильтрации уратов увеличивается и их экскреция [1]. Часть МК, которая выделяется в кишечник, подвергается воздействию бактерий и метаболизируется с образованием аммиака и диоксида углерода. Под влиянием различных факторов происходит нарушение метаболизма МК, в связи с чем она может накапливаться в организме. Учитывая тот факт, что метаболизм пуринов происходит с образованием МК, то концентрация уратов зависит от соотношения скорости образования уратов и скорости их экскреции (уриколиз). Гиперурикемия прямо пропорциональна избыточному употреблению в пищу продуктов, содержащих пурины: бобовые, кофе, печень, красное мясо, язык. У здоровых людей уровень МК может изменяться в зависимости от характера питания. Пурины, поступающие с пищей, составляют до 30% выводимых уратов. Диета с исключением пуринов может уменьшить концентрацию уратов в плазме до 20%. Синтез de novo приводит

© Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

к образованию инозинмонофосфата, который потенциально может конвертироваться в аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат [2, 3]. Распад нуклеотидов ведет к образованию соответствующих нуклеозидов (аденозин, инозин и гуанозин), которые превращаются в пурины. Из инозинмонофосфата происходит формирование гипоксантина, который под влиянием фермента ксантиноксидазы конвертируется сначала в ксантин, а затем в МК. Нужно отметить, что аденин не может непосредственно метаболизироваться в ксантин, а затем и в МК. При избыточном накоплении гуанозинмонофосфата и аденозинмонофосфата они могут превращаться в МК и выводиться из организма. При этом следует учитывать, что экскреция МК влечет за собой метаболические потери, так как для синтеза пуринов требуются затраты значительного количества энергии. Нужно отметить, что имеются также и другие пути метаболизма, в которых пурины подвергаются обратному превращению в соответствующие нуклеотиды. Эти процессы происходят с участием ферментов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и аденин-фосфорибозилтрансферазы [4, 5].

Как уже отмечалось ранее, при воздействии определенных факторов концентрация МК в крови может повышаться (гиперурикемия). Чаще всего к этому могут приводить заболевания почек, патология печени и желчевыводящих путей, лейкоз, лимфома, пневмония, туберкулез, псориаз, хроническая экзема, сахарный диабет, анемии, злоупотребление спиртными напитками, чрезмерные физические нагрузки [6].

В литературе описаны генетические факторы, которые способствуют нарушению метаболизма МК. Например, врожденное отсутствие активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, фермента, отвечающего за реутилизацию пуринов, приводит к развитию болезни Леша — Нихана. При данной патологии дети рождаются клинически нормальными, однако к 4-6-му месяцу отмечаются различные отклонения в развитии, такие как отставание физического развития, периодическое повышение температуры, повышенная возбудимость, диспепсические расстройства. Симптомы постепенно прогрессируют, в последующем может развиваться корковый паралич, спазм мышц ног, нарушение координации движений. На 2-3-м году жизни появляется наиболее характерный признак заболевания — аутоагрессия. У детей возникает неодолимое стремление кусать себе язык, губы, пальцы на руках и ногах [10]. Генетические мутации метаболизма МК, связанные с X-хромосомой, являются еще одним из важных факторов, который участвует в патогенезе

подагры. Они выявляются у 10% пациентов мужского пола [1]. По данным литературы, уровень МК чаще всего у мужчин выше, чем у женщин репродуктивного возраста, но к 60 годам этот показатель уравнивается [7, 8].

Избыток уратов в физиологических жидкостях ведет к перенасыщению и образованию кристаллов. У больных подагрой в 2 раза увеличивается синтез уратов, при этом их концентрация во внеклеточной жидкости может достигать до 31 000 мг. У человека отсутствует фермент уриказа, который способствует окислению МК.

Одним из важных факторов в патогенезе подагры является растворимость уратов в суставной жидкости, на что оказывают влияние pH, температура, наличие или отсутствие синовиальной жидкости с определенным уровнем содержания коллагена и протеогликанов. Значительная реабсорбция уратов в почках ведет к повышению уровня МК в плазме крови с последующей кристаллизацией в тканях. При подагре гиперурикемия приводит к развитию деструктивно-склеротических и воспалительных изменений в различных органах и системах, в первую очередь в костно-суставной. Подагра часто сочетается с остеоартритом, так как при этом в суставах происходит накопление продуктов деградации, которые потенциально являются центрами кристаллизации.

Как уже отмечалось ранее, на развитие подагры влияют два фактора, а именно избыточное образование уратов в организме и недостаточное их выведение. К избытку уратов приводит частое употребление мяса, генетические ферментопатии, ожирение, инсулинорезистентность, прием цитостатиков и злоупотребление алкоголем. К факторам, предрасполагающим к снижению выведения уратов, следует отнести наличие метаболического синдрома, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных нефропатий, поликистоза почек, бериллиоза, нарушения гормонального гомеостаза, хронической интоксикации, в частности свинцом, а также частое применение лекарственных препаратов (пиразинамид, этамбутол, диуретики салицилаты, никотиновая кислота, β-гидроксibuтират). Частое употребление этилового спирта приводит к увеличению выработки МК за счет деградации АТФ до АМФ. Поэтому между потреблением алкоголя и концентрацией МК в крови существует прямая корреляционная связь [11, 12].

В клинической эволюции подагра проходит три стадии: бессимптомной гиперурикемии, острую интермиттирующую и хроническую (тофусную). Типичными симптомами являются приступы острого артрита, частое поражение позвоночника, также отмечается накопление

кристаллов МК в мягких тканях. Следует отметить, что из внесуставных проявлений отмечается образование гранул (тофусов). Последние представляют собой накопление кристаллов под кожей, в эндотелии сосудов, почечных канальцах с образованием камней, развитием гастропатии и гепатопатии.

В период острой фазы выраженность воспаления определяется количеством уратов в синовиальной жидкости, а классическое поражение первого плюснефалангового сустава связано с более низкой температурой данного сустава. Начало заболевания носит, как правило, моноартикулярный характер. Позже в патологический процесс вовлекаются и другие суставы: голеностопные, пяточные, коленные, межзапястные, межфаланговые, локтевые. Развивается локальный воспалительный процесс с выделением провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей (ФНО)- α), которые вызывают хемотаксис нейтрофилов в полость сустава. В синовиальную ткань нейтрофилы привлекаются такими веществами, как лейкотриен В₄, активирующий фактор тромбоцитов, ИЛ-1 и ИЛ-8. При этом ведущую роль среди них отводят ИЛ-8, который считают мишенью для лечения при подагре. В миграции нейтрофилов, вызванной кристаллами уратов, участвуют и другие факторы, в частности члены семейства кальгранулина S100A8 и S100A9 [12].

При повышении содержания уратов в синовиальной жидкости в ней происходит дестабилизация микрогранул, кристаллы попадают в эту среду, что вызывает приступ подагры. При этом в синовию ураты не могут нормально раствориться, что приводит к диффузной поверхностной и периваскулярной инфильтрации синовиальной оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами с накоплением экссудата, содержащего преимущественно нейтрофилы.

К образованию тофусов при хроническом течении подагры предрасполагают длительное течение заболевания, отсутствие адекватной терапии, высокий уровень МК в крови. Тофусы представляют собой скопления кристаллов МК, а также макрофагов, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток. Образование тофусов (гранул) происходит в соединительной ткани. Гранулемы повреждают субхондральную костную ткань, капсулу суставов, синовиальные сумки, сухожилия и связки. Все это приводит к дегенеративным процессам в хряще, развитию вторичного остеоартрита. В дальнейшем наблюдается деформация суставов, развитие эрозии костной ткани и остеолит. Как следствие, развивается фагоцитоз кристаллов уратов, происходит индукция ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, циклоок-

сигеназы-2. Дальнейшее развитие гранулемы приводит к образованию фиброзной ткани, содержащей фибробластин, единичные многоядерные клетки. Образование соединительной ткани происходит между отложениями кристаллов, что ведет к формированию многодольковой гранулемы, переплетенной фиброзными тяжами и окруженной фиброзной капсулой [12].

Образование таких гранул, вероятнее всего, возможно и при первых приступах подагры. В случае близкого их расположения к суставной поверхности и тонкой капсуле, в результате даже небольшой травматизации, кристаллы могут высвобождаться, что приводит к развитию приступа. Промоторами кристаллизации могут служить белки, такие как коллаген I типа и подфракции гамма-глобулина [11].

Гранулемы могут образовываться у большинства больных и часто локализируются внутрикожно, подкожно, в области проекции различных суставов: коленных, локтевых, запястных, на локтевой поверхности предплечья, ушных раковинах, ахилловом сухожилии [12, 13]. Впоследствии гранулемы подвергаются внутреннему некрозу с выделением белой массы и изъязвлениями на коже. Гранулемы, которые развиваются на поверхности хрящей, вызывают хондролиз, в результате чего происходит разрушение хряща с повреждением околосуставной кости. Медиаторы воспаления (цитокины, протеазы) поддерживают воспалительный процесс, что часто приводит к хронизации с развитием синовита. В дальнейшем это может закончиться разрушением хряща и развитием эрозий кости.

Следует отметить, что МК может также накапливаться и в других органах: в сердце, суставах, печени, головном мозге. В плазме крови она содержится в виде солей натрия (натриевых уратов). При этом отмечено, что при повышении уровня натрия в крови повышается и содержание МК. В случае отложения кристаллов МК в почечных канальцах развиваются нефропатии с образованием почечных камней. Камни, содержащие кальций, образуются в 10 раз чаще, чем в популяции [12]. Кроме того, ураты могут откладываться в спинном мозге, межпозвоночных суставах. При этом развивается воспаление с радикулярными поражениями — люмбаго. Образование гранул происходит и в желудочно-кишечном тракте, что приводит к развитию гастропатий и гепатопатий.

В литературе указывается прямая связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией, причиной чего может быть снижение почечного кровотока, а также наличие ожирения. При этом развитие последнего как результат метаболического синдрома может наблюдаться у 70-80% пациентов. Также отмечена корреля-

ция между гиперурикемией и гипертриглицеридемией (около 80% больных) [12]. Инсулинорезистентность отмечают у 60% пациентов с подагрой, сахарный диабет 2-го типа — у 20%, ишемическую болезнь сердца — у 30%. При этом повышенный уровень в крови МК является независимым предиктором повышенного риска развития кардиоваскулярных событий и общей смертности [13]. О системности поражений при подагре свидетельствуют частая артериальная гипертензия, нейропатия, поражение глаз. Все вышеизложенные факты указывают на то, что подагра не просто является следствием нарушения обмена МК, а имеет системные поражения и в первую очередь приводит к высокому риску кардиоваскулярных нарушений, а также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [14, 15].

Если проанализировать изменения в суставах, которые наблюдаются при атеросклерозе, то можно отметить, что они аналогичны таковым при подагре. В основе их лежит синовит, который индуцирован выходом в суставную полость кристаллов холестерина. Последние приводят к развитию воспаления в полости суставов. Частым проявлением может быть моноартрит, который напоминает острый приступ подагры с явлениями синовита, развитием припухлости, гиперемии и гипертермии кожи. В результате рецидивов артрита наблюдается развитие деформации суставов, формируются сгибательные контрактуры, могут поражаться ахилловы сухожилия и разгибатели кистей.

В настоящее время в литературе есть мнение, что подагра и атеросклероз относятся к гранулематозным болезням, которые вызваны эндогенными инородными телами. При этом в случае подагры развитие гранулём вы-

зывают кристаллы МК, а при атеросклерозе — очаги липидов, которые содержат внеклеточный холестерин [14]. Нужно отметить, что оба заболевания являются следствием дистрофии — патологического процесса, связанного с нарушением тканевого метаболизма, который приводит к структурным изменениям и повреждению тканей. Гранулемы в данном случае носят неиммунный характер. Развитие дистрофических процессов является следствием инфильтрации, представляющей собой накопление продуктов обмена в клетках или внеклеточном пространстве, что связывают с недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих эти продукты. Подагра развивается как результат смешанной дистрофии с нарушением обмена нуклеопротеидов при отсутствии фермента уриказы. Атеросклероз следует рассматривать как следствие стромально-сосудистой жировой дистрофии при отсутствии в лизосомах макрофагов ферментов, которые разрушают углеродную структуру молекулы холестерина. В связи с отсутствием указанных ферментов при данных заболеваниях развиваются процессы кристаллизации с последующим развитием гранулематозного воспаления вокруг этих эндогенных инородных тел [9].

С учетом вышеизложенного подагру и атеросклероз следует рассматривать как общеметаболические проблемы с развитием системности поражений. В перспективе, по-видимому, при разработке новых рекомендаций и стандартов диагностики обследования и лечения необходимо учитывать имеющиеся нарушения при назначении профилактических мероприятий, а также при выборе тактики лечения. Данное направление требует дальнейшего всестороннего развития и изучения.

Список использованной литературы

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін., за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — К.: ВСВ «Медицина», 2016. — 544 с.
2. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 7-22.
3. МакКарти Д. Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция, гидроксиапатита и других соединений. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — С. 265.
4. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015, Nov. — Vol. 11, № 11. — P. 649-662.
5. Imaging in gout and other crystalrelated arthropathies / P. Omoumi [et al.] // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2016, Nov. — Vol. 42, № 4. — P. 621-644.
6. Martillo M.A. The crystallization of monosodium urate / M.A. Martillo, L. Nazza, D.B. Crittenden // Curr. Rheumatol. Rep. — 2014, Feb. — Vol. 16, № 2. — P. 400.
7. Choi H.K. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study / H.K. Choi, G. Curhan // Am. J. Clin. Nutr. — 2010, Oct. — Vol. 92, № 4. — P. 922-927.

8. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study / S. Bruderer [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2014, Jan. — Vol. 66, № 1. — P. 185-196.
9. Казимирко В.К. Подагра и атеросклероз как гранулематозные болезни // *Укр. Ревматол. Журн.* — 2017. — Т. 68, № 2. — С. 17-24.
10. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout / A.E. Hak [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010, Jul. — Vol. 69, № 7. — P. 1305-1309.
11. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H.K. Choi [et al.] // *B.M.J.* — 2012, Jan. — Vol. 344. — P. d8190.
12. Эдварс Н.Л. Подагра. Клинические признаки. В кн.: *Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство* / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Крофффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — P. 229.
13. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2012. — 14 (2). — P. 195-203.
14. Спиера Р.Ф. Гиперлиппротеинемия и артрит. В кн.: *Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство* / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Крофффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — С. 363.
15. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study / M.A. McAdams-DeMarco [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14, № 4. — P. R193.

Надійшла до редакції 25.01.2019 р.

GOUT: A VIEW ON THE DISEASE AS A GENERAL METABOLIC PROBLEM

L.V. Zhuravlova, V.A. Fedorov

Abstract

The article discusses a disorders of uric acid metabolism, that lead to the development of not only gout, but also systemic lesions, which, in turn, increase the cardiovascular risk. According to the studied literature, asimilar general mechanisms of the development of non-immune granulomas exist in goutas well as in atherosclerosis. The formation of granulomas leads to structural changes, tissue damage, and inner organ dysfunction. Thes efacts indicate that them entionedabove diseases should be considered as general metabolic problems, associated with the development of systemic lesions. The systemic nature of goutas should be takenin to consideration when prescribing preventive measures, as well as when choosing treatment strategy.

Keywords: gout, uric acid, metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular risk.

І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²¹ Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами,
м. Київ² ДЗ «Дніпропетровська державна
медична академія МОЗ України»,
м. Дніпро

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, АСОЦІЙОВАНА ІЗ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати дослідження ранньої діагностики й лікування легеневої гіпертензії (ЛГ), асоційованої із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ). СЗСТ можуть спричинити розвиток ЛГ через кілька механізмів: легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), асоційована з інтерстиціальним захворюванням легень, нервово-м'язовими захворюваннями та/або розладами сну, що призводять до гіпоксії; асоційована тромбоемболічна ЛГ та легенева венозна гіпертензія внаслідок дисфункції лівого шлуночка. Згідно з нещодавніми дослідженнями ЛГ, що пов'язана із захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ-ЛГ), має деякі відмітні особливості інших видів ЛГ: висока поширеність, втягнення в патологічний процес венозного русла та серця, менш сприятливий прогноз, наявність алгоритму виявлення — DETECT, позитивна відповідь на імуносупресивну терапію, значно поширені комбіновані форми. Тиск у легеневій артерії може бути виміряний за допомогою ехокардіографії, але золотим стандартом для діагностики залишається катетеризація правих відділів серця. ЛАГ-специфічна терапія, окрім імуносупресивної, є найпоширенішим методом лікування СЗСТ-ЛАГ. На сьогодні існує багато суперечливих думок щодо початку та терміну призначення цих препаратів. У цьому огляді ми обговорюємо епідеміологію, патогенез, клінічну картину СЗСТ-ЛГ, акцентуємо увагу лікарів на ранніх методах діагностування цього захворювання, на необхідності використання алгоритму раннього виявлення цього ускладнення та підходи до лікування.

Ключові слова

Системне захворювання сполучної тканини, легенева гіпертензія, тиск у легеневій артерії, класифікація легеневої гіпертензії, системна склеродермія, системний червоний вовчак, діагностика.

Легенева гіпертензія (ЛГ) — це стан із підвищеним середнім тиском у легеневій артерії (25 мм рт. ст. і вище), який виміряно при катетеризації правих відділів серця (КПС) [4]. Згідно із сучасною класифікацією виділяють такі групи ЛГ [3, 15]:

- ЛГ, яка виникає внаслідок ремоделювання й звуження легеневих артерій та артеріол, — це легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), вона класифікується як 1-а група ЛГ;
- ЛГ, яка виникає через порушення функції лівої половини серця та подальший застій у малому колі кровообігу, — 2-а група ЛГ;
- ЛГ, асоційована із захворюваннями легень та/або гіпоксією, — 3-я група ЛГ;
- ЛГ, пов'язана з оклюзією легеневого судинного русла через тромбоемболію, — 4-а група ЛГ;

- ЛГ, що зумовлена незрозумілими й багатофакторними механізмами, — 5-а група ЛГ.

Із цих п'яти форм легеневої гіпертензії ЛАГ має особливе клінічне значення через високу смертність, а також останні досягнення в специфічній терапії, включаючи застосування антагоністів рецепторів ендотеліну (АРЕ), інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (іФДЕ5), розчинного стимулятора гуанілатциклази, аналогів простацикліну та агоністів рецепторів простацикліну.

Порівняно з низьким рівнем поширеності ЛАГ у загальній популяції (приблизно 15 випадків на 1 мільйон осіб) ЛАГ нерідко спостерігається у хворих на системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ), які є, власне, основною причиною розвитку ЛАГ і займають близько чверті загальної популяції пацієнтів із ЛАГ [30]. Поши-

© І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

реність ЛАГ і ЛГ у пацієнтів із системною склеродермією (ССД) становить приблизно 20% [6].

ЛАГ — рефрактерна хвороба, яка характеризується прогресуючим підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу і підвищенням легеневого судинного опору (ЛСО). Діагностичними ознаками цього стану є підвищення середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА) ≥ 25 мм рт. ст., легеневого судинного опору (ЛСО) > 3 одиниць Вуда, тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. за даними катетеризації правих відділів серця (КПС) та легеневої артерії. Обов'язковим критерієм діагнозу є відсутність ураження лівих відділів серця, інтерстиціальних або обструктивних захворювань легень та тромбоемболії легеневих судин [43].

ЛАГ, пов'язана із СЗСТ (СЗСТ-ЛАГ), порівняно з ідіопатичною ЛАГ (ІЛАГ), має деякі унікальні клінічні характеристики, такі як менш сприятливий прогноз, залучення венозного русла й серця та позитивна відповідь на імуносупресивну терапію. Цей огляд літератури зосереджується на специфічних аспектах СЗСТ-ЛГ, привертає увагу лікарів до ранніх методів діагностики цього стану, стратифікації ризику пацієнтів із ЛГ та підходів до лікування таких пацієнтів.

Патогенез ЛГ включає чотири патофізіологічних механізми [1]:

- 1) вазоконстрикцію;
- 2) редукцію легеневого судинного русла;
- 3) зниження еластичності легеневих судин;
- 4) облітерацію легеневих судин (тромбоз in situ, проліферація гладком'язових клітин).

До розвитку цих подій у будь-якому генезі

ЛГ призводить дисфункція ендотелію, яка перебігає з порушенням балансу вазоактивних медіаторів [48]. За рахунок пошкодження клітин ендотелію секретуються хемотаксичні агенти, викликаючи тим самим міграцію гладком'язових клітин в інтиму легеневих артеріол [48]. Провідна роль у формуванні ЛГ також належить тромбозу in situ, який формується через надмірну секрецію простагландинів і інгібіторів тканинного активатора плазміногену з вираженим їх вазоконстрикторним ефектом, що трансформує легенева судинне русло зі звичайного антикоагулянтного стану на прокоагулянтний [31]. Відтак утворюється «хвибне» коло, коли пошкодження ендотелію призводить до прогресуючого ремоделювання легеневих судин, наростання судинної обструкції й облітерації [1]. Патологічні процеси зачіпають усі шари судинної стінки і різні типи клітин — фібробласти, ендотеліальні і гладком'язові клітини [48].

Класифікація. Відповідно до сучасної класифікації ЛГ включає в себе п'ять основних груп із загальними клінічними і патофізіологічними особливостями: група 1 — ЛАГ; група 2 — ЛГ, пов'язана з ураженням лівих відділів серця; група 3 — ЛГ, зумовлена захворюваннями легень; група 4 — хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ); група 5 — ЛГ із невідомими механізмами [2, 15] (рис. 1).

Окрім того, залежно від рівня ТЗЛА, ЛГ поділяється на прекапілярну (ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.) або посткапілярну (ТЗЛА > 15 мм рт. ст.) [15]. Прекапілярна ЛГ розвивається при ураженнях судинного русла легень, коли патофізіологічні



Рис. 1. Класифікація легеневої гіпертензії

Примітки. ЛГ — легенева гіпертензія.

процеси призводять до підвищення ЛСО. На відміну від цього посткапілярна ЛГ розвивається через пасивну передачу підвищеного ТЗЛА без обов'язкового збільшення ЛСС. У табл. 1 представлено різні гемодинамічні групи ЛГ.

Яка ж із цих груп більш властива для СЗСТ-ЛАГ? Гістопатологічні дослідження продемонстрували особливу ангіопатію, властиву СЗСТ-ЛАГ, особливо для ЛАГ, асоційованої із системною склеродермією (ССД-ЛАГ), яка включає фіброз інтими, проліферацію клітин ендотелію та гладкої мускулатури [3]. Р. Dorfmueller та співавт. [11] показали, що в 6 (75%) із 8 пацієнтів із СЗСТ-ЛГ, включаючи 4 пацієнтів із ССД, 1 із системним червоним вовчаком (СЧВ), 1 зі змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ), при гістопатологічному дослідженні було виявлено не тільки обструктивну артеріопатію, але й також венозне і венулярне обструктивне ураження судин легень. М.І. Overbeek та співавт. [39] виявили, що всі хворі із ССД-ЛАГ, які брали участь у дослідженні, мали реконструкцію легеневої вен та венул, тоді як ці зміни були присутніми лише в 3 з 11 пацієнтів при ідіопатичній формі ЛАГ. Це є проявом легеневої венооклюзивної хвороби (ВОХЛ), яка нещодавно класифікована як ЛГ група 1' [15]. Згідно із цим, при комп'ютерній томографії легень можна виявити доволі часту рентгенографічну тріаду ВОХЛ: збільшення лімфатичних вузлів, централобулярне затемнення та септальні лінії [17].

Таблиця 1. Гемодинамічні групи легеневої гіпертензії

Визначення	Характеристики	Клінічна група
ЛГ	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Усі
Прекапілярна	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст. ТЗЛА < 15 мм рт. ст. СВ у нормі або знижений	ЛАГ ЛГ унаслідок захворювання легень ХТЕЛГ ЛГ із невідомими або багатфакторними механізмами виникнення
Посткапілярна	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст. ТЗЛА > 15 мм рт. ст. СВ у нормі або знижений	ЛГ унаслідок ураження лівих відділів серця ЛГ із невідомими або багатфакторними механізмами виникнення
Ізольована посткапілярна ЛГ	ДГТ < 7 мм рт. ст. ЛСО < 3 одиниць Вуда	ЛГ, зумовлена хворобами лівих відділів серця ЛГ невідомого генезу або з багатфакторними механізмами
Поєднана посткапілярна і прекапілярна ЛГ	ДГТ ≥ 7 мм рт. ст. ЛСС > 3 одиниць Вуда	ЛГ, зумовлена хворобами лівих відділів серця ЛГ невідомого генезу або з багатфакторними механізмами

Примітки. ЛГ — легенева гіпертензія; ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія; СрТЛА — середній тиск у легеневій артерії; ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії; ДГТ — діастолічний градієнт тиску; ЛСО — легеневий судинний опір; ХТЕЛГ — хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

Окрім ураження легень, для СЗСТ-ЛГ типовим є ураження серця. У дослідженні, проведеному S.C. Mathai і співавт. [29], у сироватці крові пацієнтів із ССД-ЛАГ виявлено підвищений вміст NT-proBNP порівняно з пацієнтами з ІЛАГ, незважаючи при цьому на більш низький СрТЛА. Кілька досліджень із застосуванням магнітно-резонансної томографії серця виявили характерні для ССД-ЛГ зміни — це порушення функції і ремодельовання правого шлуночка зі збільшенням післянавантаження та зміненою бівентрикулярною взаємодією [23, 37].

Проведення ендоміокардіальної біопсії продемонструвало патологічну депозицію колагену в міокарді пацієнтів із ССД, які не мають ознак або симптомів захворювання лівої або правої половини серця [12]. З огляду на це, у пацієнтів із СЗСТ-ЛГ можуть розвиватися не тільки «вторинна» серцева дисфункція через підвищений артеріальний тиск у легеневій артерії, але й також «первинна» серцева патологія внаслідок фіброзу міокарда. Це можна розцінювати як комбіновану ЛГ (1-а та 2-а групи), що є типовим для СЗСТ-ЛГ.

До того ж 2-а група ЛГ переконливо здатна викликати реконструкцію легеневого судинного русла та подальшу диспропорційну ЛГ, що суттєво ускладнює та урізноманітнює патогенез СЗСТ-ЛГ. У дослідженні B.D. Fox і співавт. [13] було повідомлено про високу поширеність 2-ї групи ЛГ у хворих на ССД. Із 53 пацієнтів із ССД-ЛГ 29 були класифіковані в групу 1 ЛГ (ЛАГ) із ТЗЛА < 15 мм рт. ст., а 24 — у групу 2 ЛГ із ТЗЛА > 15 мм рт. ст. До того ж із цих 29 пацієнтів із ССД-ЛГ 11 мали підвищений кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка > 15 мм рт. ст. до або після навантаження 500 мл рідини, що свідчить про співіснування 2-ї групи ЛГ із ЛАГ. Вважається, що ці відмінні венозні та серцеві ураження пов'язані з менш сприятливим прогнозом у хворих на ССД-ЛГ.

При СЗСТ-ЛГ може траплятися й 3-я група ЛГ, пов'язана з інтерстиціальними ураженнями легень. Добре відомий факт частого ураження легень при СЗСТ у вигляді пухляків, плевритів та альвеолітів, що, власне, і призводить до формування ЛГ 3-го типу.

У пацієнтів із СЧВ-ЛАГ описано легеневий васкуліт, а також імунокомплексну депозицію в інтимі та медіальних шарах стінок легеневої судин, включаючи IgG, IgM, C3 і C1q [5], що підтверджують роль автоімунних процесів у патогенезі ЛГ у хворих на СЗСТ. Дуже часто у хворих на СЗСТ, особливо в разі СЧВ, виникає вторинний антифосфоліпідний синдром, який пов'язаний із 4-ю групою ЛГ (хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія), унаслідок виникнення артеріальних тромбозів [21].

Тобто у формуванні ЛГ при СЗСТ відіграють важливу роль численні патогенетичні чинники, які формують ЛАГ 1-го і 1'-го типу, ЛГ 2-го типу, 3-го і 4-го типу з розвитком як прекапілярної, так і посткапілярної ЛГ.

Клінічна картина. На сьогодні немає специфічних типових клінічних симптомів, за допомогою яких можливо діагностувати ЛГ; клінічні симптоми ЛГ симулюють різні захворювання серцево-судинної і дихальної систем. Першим симптомом зазвичай є задишка, яка часто супроводжується втомою та виснаженням і виникає в переважній більшості випадків ЛАГ-СЗСТ — 94% [18].

Завдяки неспецифічності клінічних виявів при ЛГ існує відчутна затримка в діагностиці цього стану. При прогресуванні захворювання симптоми посилюються та погіршуються, з'являються нові, наприклад задишка при згинанні (бендопнія) та синкоп; останній симптом виникає зазвичай під час або відразу після фізичного навантаження. Часті синкопи навіть при невеликому навантаженні є прогнознегативним чинником і чітко вказують на наявність небезпечного для життя стану [18].

При об'єктивному дослідженні хворих із компенсованою ЛГ, як правило, лікар не виявляє жодних відхилень. Ранніми ознаками ЛГ є периферичний або центральний ціаноз, що виникає спочатку під час фізичного навантаження, акцент 2-го тону на легеневої артерії при аускультатії основи серця, систолічний шум регургітації на трикуспідальному клапані. Клінічні прояви розгорнутої стадії захворювання — це, власне, ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН): набряки, біль у грудній клітці, серцебиття, слабкість і втома, гепатомегалія, прекардіальна пульсація, пульсація яремних вен, асцит тощо. Зниження перфузії органів за рахунок розвитку ХСН лежить в основі розвитку печінкової дисфункції в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ. Так, спостерігається підвищення рівня загального білірубіну, асоційоване зі збільшенням рівнів лужної фосфатази і загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ). Гіпербілірубінемія — це доступний та достовірний маркер важкої правошлуночкової недостатності і несприятливого прогнозу в пацієнтів із ЛГ. Підвищення рівня γ -глутамілтранспептидази в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ може бути пов'язано і з супутнім «первинним» біліарним ураженням [45].

Анасарка, так само як і виражена гіпотензія, трапляється на термінальних стадіях захворювання та при IV ФК за NYHA. При СЗСТ-ЛАГ показники систолічного тиску в правому шлуночку і легеневої артерії здебільшого є значно нижчими, а діастолічного — вищими, ніж при ІЛАГ, що також негативно впливає на виживаність пацієнтів [8]. Цей феномен дозволяє зробити висно-

вок, що в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ знижена здатність до ремоделювання правих відділів серця при збільшенні ЛСО. Це може бути результатом запалення і фіброзу, що підтверджують результати ендоміокардіальної біопсії в пацієнтів із СЗСТ [12].

Для клінічної оцінки ступеня важкості захворювання використовується класифікація ЛГ за функціональними класами (ФК), що є адаптованою класифікацією серцевої недостатності, згідно з Нью-Йоркською Асоціацією серця (NYHA).

Діагностика. З огляду на відносно високу поширеність ЛГ у пацієнтів із СЗСТ, особливо із ССД, та неспецифічність клінічної симптоматики необхідний ефективний скринінг ЛГ і ЛАГ із метою раннього виявлення цього захворювання в пацієнтів для поліпшення прогнозу. Згідно із сучасними рекомендаціями [25] пацієнти із ССД, які мають такі прояви, як склеродактилія, капіляроскопічні аномалії нігтьового ложе і специфічні для ССД автоантитіла, щороку повинні проходити скринінг на ЛАГ. Він охоплює такі тести: легеневі функціональні проби, дослідження легеневої функції з оцінкою дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю (DLco), трансторакальну ехокардіографію (ТЕхоКГ), вимірювання NT-proBNP, проведення катетеризації правих відділів серця при виявленні показань до цього дослідження (табл. 2). Хворі на інші СЗСТ повинні бути стратифіковані так само при виникненні підозри в лікаря на наявність ЛГ з огляду на скарги, об'єктивне дослідження чи дані інструментальних методів дослідження (рис. 2).

Таблиця 2. Показання для катетеризації правих відділів серця (адаптовано нами з [25])

Один із нижчеперерахованих даних дослідження
Швидкість трикуспідальної регургітації (за даними ТЕхоКГ) >2,8 м/с
Розмір правого передсердя (вимірюється при ТЕхоКГ) >53 мм
Розмір середньої порожнини правого шлуночка (вимірюється при ЕхоКГ) >35 мм
ФЖЕЛ: DLco співвідношення >1,6 та/або DLco <60% передбаченого і NT-proBNP у 2 рази більше від верхньої межі норми
Згідно з алгоритмом DETECT (http://detect-pah.com)
Наявність нижчеперерахованих даних дослідження + клінічні ознаки ¹
Швидкість трикуспідальної регургітації (за даними ЕхоКГ) — 2,5–2,8 м/с
ФЖЕЛ: DLco співвідношення >1,6 та/або DLco <60% передбаченого без підвищення NT-proBNP

Примітки. ТЕхоКГ — трансторакальна ехокардіографія; ФЖЕЛ — форсована життєва ємність легень; DLco — дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю; NT-proBNP — мозковий натрійуретичний пропептид.

¹Симптоми включають тимпанічний звук при порівняльній перкусії легень, периферичні набряки, задишку в спокої або при незначному фізичному навантаженні, стомлюваність, пресинкопе/синкопе, біль за грудниною, серцебиття, запаморочення.

Для скринінгу і раннього виявлення ЛГ, зокрема в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ, рекомендується використовувати доказовий алгоритм DETECT [9].

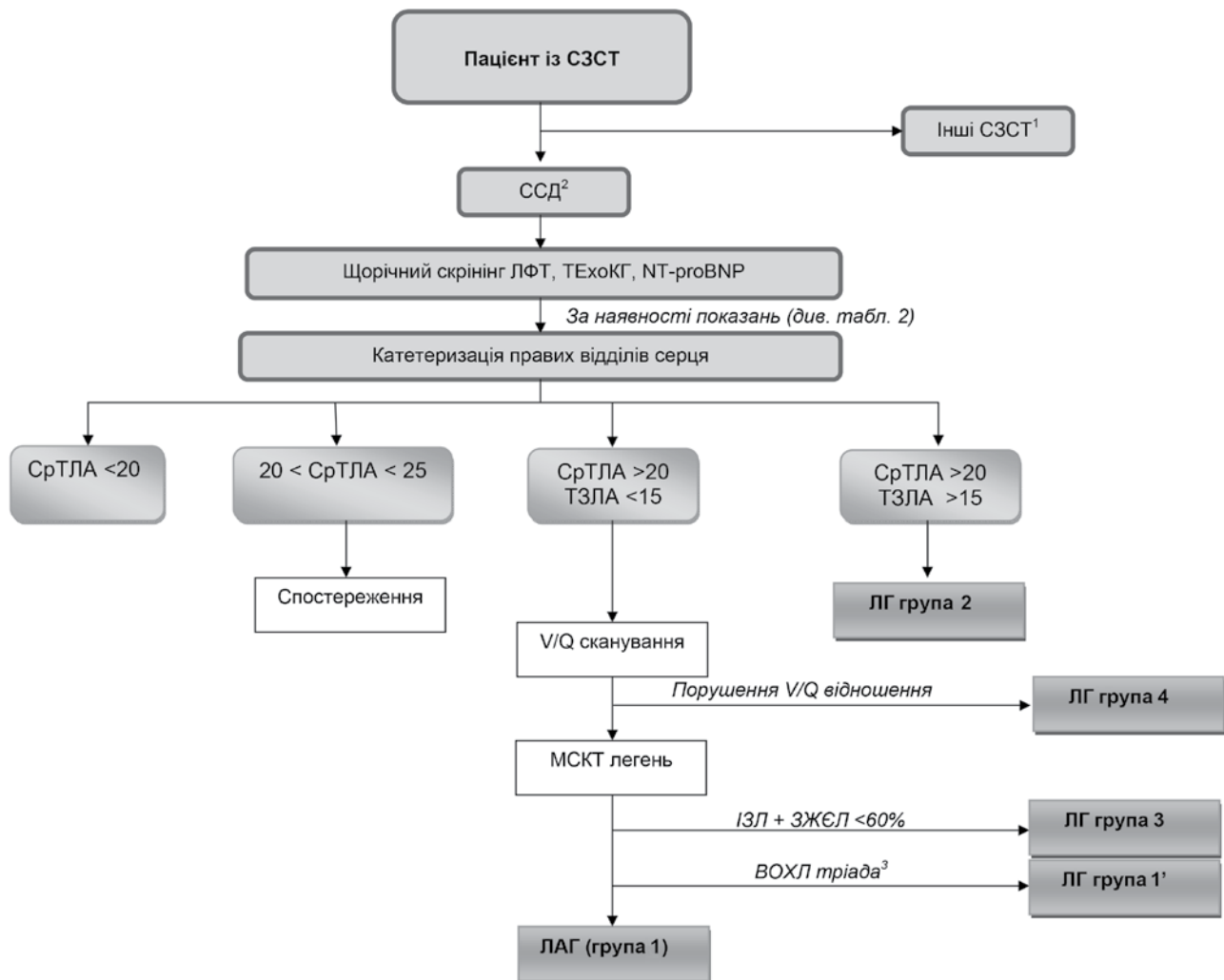


Рис. 2. Алгоритм виявлення й діагностики легеневої гіпертензії та легеневої артеріальної гіпертензії в пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини

Примітки. СЗСТ — системне захворювання сполучної тканини; ССД — системна склеродермія; ЛФТ — легеневі функціональні тести (це повна оцінка дихальної системи, що включає історію хвороби, фізичне обстеження та тести на легеневу функцію); ТЕхоКГ — трансторакальна ехокардіографія; NT-proBNP — мозковий натрійуретичний пропептид; КПС — катетеризація правих відділів серця; СрТЛА — середній тиск у легеневій артерії; ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії; V/Q — вентиляційно-перфузійне співвідношення; МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини; ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень; ЗЖЄЛ — загальна життєва ємність легень; ВОХЛ — венооклюзивна хвороба легень; ЛЛГ — погранична легенева гіпертензія; ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія; ЛГ — легенева гіпертензія.

¹ Пацієнти повинні бути скриніновані за наявності типових ознак та симптомів: симптоми включають тимпанічний звук при порівняльній перкусії легень, периферичні набряки, задишку в спокої або при незначному фізичному навантаженні, стомлюваність, пресинкоп/синкоп, біль за грудниною, серцебиття, запаморочення.

² Склеродактилія, аномалії при капіляроскопії нігтьового ложе і/або специфічні склеродермічні автоантитіла.

³ Розширення лімфатичних вузлів, центролобулярні фокуси ущільнення за типом «матового скла» та/або септальні лінії.

Він дозволяє визначити, яким саме пацієнтам потрібно проводити катетеризацію правих відділів серця для уточнення діагнозу. Цей алгоритм включає 8 показників:

- DLco,
- наявність телеангіектазій,
- наявність антицентромерних антитіл,
- рівень NT-proBNP,
- рівень сечової кислоти крові,
- відхилення електричної осі на електрокардіограмі праворуч,
- розмір правого передсердя
- швидкість трикуспідальної регургітації (вимірюється при ТЕхоКГ).

Калькулятор ризику ЛАГ доступний на веб-сайті (<http://detect-pah.com>).

Цікавим, на наш погляд, є включення показника сироваткової концентрації сечової кислоти до алгоритму DETECT як маркера діагностики ЛГ. Ішемія легеневої тканини додає ключовий внесок у підвищення рівня сечової кислоти. Остання збільшується пропорційно до важкості гіпоксії в пацієнтів із ЛАГ, хронічної обструктивної хвороби легень і обструктивного апное [36]. Тканинна ішемія викликає достовірне зниження рівня аденозинтрифосфату й активує деградацію пуринових нуклеотидів упритул до утворення сечової кислоти, призво-

дячи до гіперпродукції уратів у тканинах серця, легень, печінки і скелетної мускулатури. Рівень сечової кислоти прямо корелює з ЛСО й обернено із серцевим викидом (СВ), зменшуючись при призначенні простаноїдів. Серед неінвазивних маркерів прогнозу саме сироватковий рівень сечової кислоти є незалежно пов'язаним зі смертністю пацієнтів з ІЛАГ [36]. Окрім того, у пацієнтів із ХСН концентрація сечової кислоти корелює з концентрацією інтерлейкіну-6, розчинних рецепторів фактора некрозу пухлини, розчинних молекул міжклітинної адгезії, Е-селектину, а рівні цих прозапальних маркерів істотно збільшені при СЗСТ, що також зумовлює гіперурикемію [28].

Концентрація NT-proBNP — основного маркера ХСН, широко використовуюваного в кардіології, при ІЛАГ і ЛАГ при вроджених вадах серця має тенденцію до більш високих значень, як і при СЗСТ-ЛАГ [35].

Незважаючи на відсутність доказів щодо частоти проведення такого скринінгу, дослідження, принаймні, DLco та ТЕхоКГ рекомендується проводити щорічно, навіть за відсутності ознак та симптомів ЛГ, у пацієнтів із ССД [25]. Показано, що зменшення DLco і збільшення NT-proBNP асоціюються з ЛАГ у хворих на ССД [47]. Окрім того, зниження DLco характерно для пацієнтів із ВОХЛ [17].

КПС — є «золотим стандартом» діагностики ЛГ. Якщо при КПС СрТЛА буде 25 мм рт. ст. або більше та ТЗЛА <15 мм рт. ст., то необхідно провести вентиляційно-перфузійне (V/Q) сканування та комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітки для виключення чи підтвердження ЛГ 4, 3, 1-ї груп та групи 1' (ВОХЛ) (рис. 2). Магнітно-

резонансне дослідження серця, а також контрастне підсилення міокарда може розглядатися для оцінки субклінічних функціональних або морфологічних аномалій, які вказують на групу 2 ЛГ, включаючи систолічну або діастолічну дисфункцію лівого або правого шлуночків.

Визначення ризику несприятливого прогнозу в пацієнтів із ЛГ. До чинників, що впливають на прогноз пацієнтів із ЛГ, належать: ФК, наявність ознак правошлуночкової серцевої недостатності, толерантність до фізичних навантажень, дистанція в 6-хвилинному тесті ходьби (6ХТХ), рівень пікового споживання кисню (VO_2), деякі ехокардіографічні ознаки (наявність перикардального випоту, площа правого передсердя (ПП)) і гемодинамічні параметри (тиск у ПП, СВ, змішана венозна сатурація — SvO_2), а також рівні біомаркерів (сечової кислоти, рівень натрійуретичного пептиду — BNP, тропоніну, норадреналіну, ендотеліну-1) [15, 49]. Усі вони були стратифіковані залежно від рівня ризику та представлені в табл. 3.

Лікування пацієнта із СЗСТ-ЛГ. Рекомендовано уникати виникнення та посилення таких потенційно небезпечних симптомів, як виражена задишка, непритомність, біль у грудній клітці. Забороняються фізичні навантаження після їжі, при несприятливому температурному режимі. Рекомендована епідуральна анестезія як метод вибору при проведенні хірургічних втручань. Пацієнткам із ЛГ необхідно застосовувати методи контрацепції, оскільки вагітність протипоказана у зв'язку з можливою декомпенсацією і розвитком летального наслідку. Для профілактики респіраторних інфекцій необхідне проведення вакцинації.

Таблиця 3. Оцінка ризику при ЛГ

Визначення прогнозу (виживаність упродовж 1 року)	Низький ризик (<1%)	Середній ризик (5-10%)	Високий ризик (>10%)
Клінічні ознаки ХСН	Відсутні	Відсутні	Присутні ознаки правошлуночкової недостатності
Прогресування симптомів	Ні	Повільно	Швидко
Синкопи	Відсутні	Епізодичні, ортостатичні, при незвичному фізичному навантаженні	Часті, навіть при малій фізичній активності
ФК	I, II	III	IV
6ХТХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Спіроергометрія (кардіопульмональні тести з фізичним навантаженням)	Пікове VO_2 >15 мл/хв/кг (>65% передбачуваного); VE/VCO_2 <36	Пікове VO_2 — 11-15 мл/хв/кг (35-65% передбачуваного); VE/VCO_2 — 36-44,9	Пікове VO_2 <11 мл/хв/кг (<35% передбачуваного); VE/VCO_2 >44
Рівень BNP/NT-proBNP у плазмі	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP — 50-300 нг/л NT-proBNP — 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Візуалізація серця (ЕхоКГ, МРТ)	Площа ПП <18 см ² Відсутність перикардального випоту	Площа ПП — 18-26 см ² Відсутність чи мінімальний перикардальний випіт	Площа ПП >26 см ² Значний перикардальний випіт
Гемодинамічні параметри	ТПП <8 mm Hg CI >2,5 L/min/m ² SvO_2 >65%	ТПП — 8-14 mm Hg CI — 2,0-2,4 L/min/m ² SvO_2 60-65%	ТПП >14 mm Hg CI <2,0 L/min/m ² SvO_2 <60%

Примітки. ХСН — хронічна серцева недостатність; 6ХТХ — 6-хвилинний тест ходьби; ТПП — тиск у правому передсерді; CI — серцевий індекс; SvO_2 — сатурація змішаної венозної крові киснем; VO_2 — споживання кисню; VE — хвилинна вентиляція; VCO_2 — продукція вуглекислого газу.

Виділяють два компоненти лікарської терапії у хворих із ЛГ: підтримуюча терапія (оральні антикоагулянти і дезагреганти, діуретики, серцеві глікозиди, оксигенотерапія) і специфічна терапія, що включає антагоністи кальцію, простаноїди, антагоністи рецепторів ендотеліну (АЕР), інгібітори фосфодіестерази типу 5 (іФДЕ5).

Підтримуюча терапія. Рекомендовано призначення сечогінних препаратів у всіх випадках розвитку декомпенсації правого шлуночка у хворих із ЛГ. Оксигенотерапія рекомендується хворим із ЛГ на тлі захворювання легень, при розвитку дихальної недостатності і гіпоксемії протягом не менше ніж 15 год на добу. Важливо постійно підтримувати сатурацію кисню на рівні 90% і вище. Призначення серцевих глікозидів рекомендовано при порушеннях шлуночкового ритму, надшлуночкових тахіаритміях у хворих із ЛГ; в інших випадках їх застосування не виправдано. Також не виправдано при ЛАГ-СЗСТ застосування антикоагулянтів, оскільки існують результати терапії цими препаратами з від'ємною кореляцією на користь виживання [34, 40]. Їх призначення здійснюється тільки за наявності основних показань — тромбози [38]. Визначено також недоцільним призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину,

β-адреноблокаторів, івабрадину хворим із ЛГ за відсутності специфічних показань щодо приймання цих препаратів.

Специфічна терапія. Алгоритм лікування СЗСТ-ЛАГ, аналогічний до ІЛАГ, було протестовано у великих рандомізованих дослідженнях. Сучасну концепцію патогенетичної терапії ЛАГ представлено на рис. 3.

Антагоніст ендотелінових рецепторів (АЕР) бозентан показав клінічну ефективність і добру переносимість як для ІЛАГ пацієнтів, так і СЗСТ-ЛАГ у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке включало 213 пацієнтів із ЛАГ, 63 з яких мали СЗСТ-ЛАГ [42]. Мацитентан — подвійний АЕР, який вивчався в тривалому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-клінічному дослідженні SERAPHIN для оцінки впливу терапії на прогресування захворювання і смертність хворих із ЛАГ різної етіології. Цей препарат запобігає прогресуванню хвороби і поліпшує виживаність хворих на СЗСТ-ЛАГ [41].

Селективний інгібітор цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (іФДЕ5) силденафіл продемонстрував сприятливий терапевтичний ефект у вигляді поліпшення толерантності до фізичних навантажень, клінічної симптоматики та/або гемодинаміки в дослідженні, яке включало 278 пацієнтів із ЛАГ, із них 84 із СЗСТ-ЛАГ [16]. Згідно з метааналізом 26 досліджень, проведеним М. Kuwana і співавт. [27], у якому порівнювався ефект іФДЕ5, АЕР та простацикліну за допомогою тесту 6ХТХ у пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ і ЛАГ без СЗСТ, іФДЕ5 та простациклін показали однаково добрий ефект, тоді як АЕР поступалися в ефективності.

Розчинний стимулятор гуанілатциклази — ріоцигуат у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні серед 66 пацієнтів із ССД-ЛАГ і 39 із СЗСТ-ЛАГ переносився дуже добре, хоча ефект був менш вираженим, ніж у загальній популяції досліджених, особливо в групі ССД-ЛАГ [19].

В іншому ретроспективному дослідженні з великою кількістю пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ, включаючи 170 із ССД-ЛАГ, 82 із СКВ-ЛАГ і 82 із ЗЗСТ-ЛАГ, агоніст простациклінових рецепторів селексилаг добре переносився і затримував прогресування ЛАГ незалежно від підтипу СЗСТ [14]. Дослідження AMBITION [10] продемонструвало перевагу початкової комбінованої терапії АЕР амбрисен-

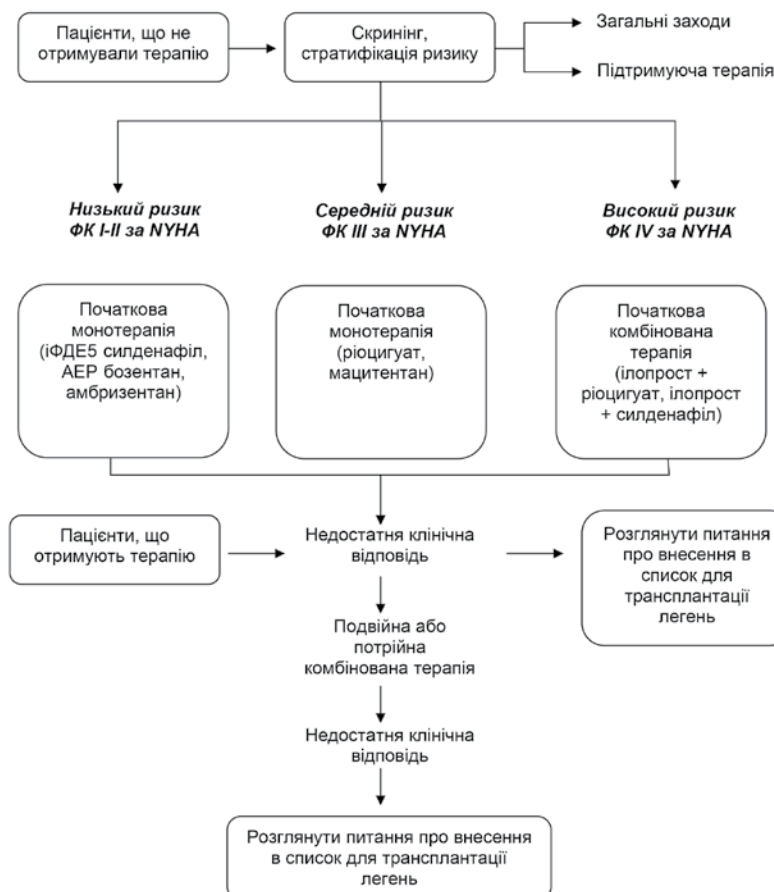


Рис. 3. Менеджмент пацієнтів із ЛАГ

тану та іФДЕ5 тадалафілу в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ порівняно з монотерапією цими препаратами.

Зважаючи на менш сприятливий результат лікування в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ порівняно з пацієнтами з ІЛАГ, такі хворі потребують більш агресивного режиму лікування. Але слід мати на увазі, що агресивна вазодилатація іноді асоціюється з негативним ефектом при лікуванні інших форм ЛГ: розвитком важкого набряку легень у пацієнтів із ВОХЛ та погіршенням гіпоксії в пацієнтів із ЛГ групи 3 (ЛГ через захворювання легень), імовірно, через підвищену вентиляційно-перфузійну невідповідність. ЛАГ-специфічні вазодилатори також не продемонстрували клінічної користі для групи 2 ЛГ [7, 10].

Відтак необхідні подальші клінічні дослідження для визначення первинної комбінованої терапії при СЗСТ-ЛАГ, особливо при ССД-ЛАГ, яка часто пов'язана з ураженням венозного русла, серця та інтерстиції легень. Блокатори кальцієвих каналів не можуть бути рекомендовані як вазодилаторна терапія для СЗСТ-ЛАГ, оскільки гостра вазореактивність під час проведення гемодинамічного тестування становить <1% у пацієнтів із ССД-ЛАГ [33].

Одним із найбільш відмітних аспектів СЗСТ-ЛАГ від інших ЛАГ є відповідь на імуносупресію. Лікування, що поєднує глюкокортикоїди та внутрішньовенний циклофосфамід (ЦФ), може привести до клінічного поліпшення в пацієнтів із СКВ-, ЗЗСТ- або первинним синдромом Шегрена-ЛАГ, але такої відповіді на лікування імуносупресантами не спостерігається в пацієнтів із ССД-ЛАГ [22, 50]. Можливою причиною для кращої відповіді на лікування імуносупресантами в пацієнтів із СЧВ- або ЗЗСТ-ЛАГ є те, що при цих захворюваннях першочергову роль у реконструкції судинної системи легень відіграють імунні і запальні механізми, а не фіброзні, як при ССД-ЛАГ. У пацієнтів із СЧВ зміни в судинах легень при ЛАГ мають також гістологічні особливості, як і при вовчаковому нефриті, особливо проліферативному субтипі. Додавання імуносупресії до ЛАГ-специфічної вазодилататорної терапії спричиняє подальший терапевтичний ефект у хворих на СЧВ-ЛАГ [26, 44]. Цікаво, що резистентна до вазодилаторів хвороба може реагувати на імуносупресію [44].

Враховуючи гістопатологічну подібність між ЛАГ та проліферативним гломерулонефритом у пацієнтів із СЧВ, оптимальна схема імуносупресивної терапії (ІСТ): глюкокортикоїди — 0,5-1,0 мг/кг/добу преднізолону з подальшим поступовим зниженням, внутрішньовенний ЦФ — пульс-терапія щомісячно, 500-1000 мг протягом 3-12 місяців у більшості випадків [26, 32, 50]. Сприятливий ефект мофетилу мікофенолату в поєднанні з такролімусом або циклоспорином,

ритуксимабом і тоцилізумабом для СЗСТ-ЛАГ був описаний у декількох клінічних випадках [50]. Азатиоприн може розглядатися як підтримуюча терапія після парентерального ЦФ [46].

У літературі є суперечки щодо термінів ІСТ та терапевтичних стратегій. Е. Тапака та співавт. (2002) стверджували, що ІСТ є менш ефективною у хворих на ССЗ із давньою ЛАГ, оскільки реконструкція легеневої судини вже стала незворотною [46]. Окрім того, є дані, що ІСТ має найкращий ефект, якщо лікування розпочинається відразу після діагностики ЛАГ [32]. Зрештою цю тезу можна віднести до терапії будь-якого захворювання. На відміну від цього інше дослідження стверджує, що немає різниці між інтервалом часу між діагнозом СЗСТ та початком лікування ІСТ [20], що свідчить про те, що процес був все ще оборотним у момент початку лікування.

Питання, чи слід одночасно починати ІСТ і специфічну щодо ЛАГ терапію, також все ще однозначно не вирішено. J.G. Coghlan і співавт. (2017) зазначали, що пацієнти, у яких СЗСТ і ЛАГ були діагностовані одночасно, краще відповідали на первинну тільки ІСТ, ніж на комбіновану терапію імуносупресорами та вазодилаторами, і навпаки, у випадках діагностування ЛАГ через роки після СЗСТ комбінована терапія мала свої переваги [10].

Трансплантація легень

Хоча широке використання сучасних специфічних препаратів істотно зменшило частоту трансплантації легень у пацієнтів із ЛАГ, останній метод лікування залишається терапією вибору для окремих пацієнтів, що не мають ефекту від призначеного лікування [49]. Як правило, діагноз ССД є приводом для занепокоєння серед хірургів, оскільки часте залучення до патологічного процесу шлунково-кишкового тракту (а саме порушення моторної функції стравоходу, асоційоване з рефлюксом) викликає настороженість через можливу аспірацію та пошкодження ало-трансплантата. Однак міжнародні рекомендації не виключають можливості трансплантації легень у пацієнтів із ССД або іншими СЗСТ за умови відсутності тяжких системних проявів [24].

Висновки

Отже, в останніх дослідженнях було з'ясовано, що СЗСТ-ЛГ має декілька відмінних рис від інших варіантів ЛГ, включаючи одночасне ураження венозного русла, легень і серця, що призводить до виникнення комбінованих форм. Прогноз пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ значно покращився останніми роками завдяки широкому застосуванню імуносупресивної терапії та сучасних вазодилаторів із новими механізмами дії. Проте все ще залишаються важли-

вими питання, які необхідно вирішити, такі як виявлення та лікування випадків співіснування групи 1, групи 2 та/або групи 3 ЛГ, оптимального режиму імуносупресивної терапії. Розуміння відмітних аспектів та поточних незадоволених потреб може допомогти клініцистам забезпечити ефективне та безпечне лікування

СЗСТ-ЛАГ. Таким чином, на сьогодні, незважаючи на очевидний прогрес у діагностиці та лікуванні СЗСТ-ЛАГ, існує багато невирішених і суперечливих проблем, проте використання накопичених знань і їх практичне застосування істотно поліпшують прогноз пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ.

Список використаної літератури

1. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53, № 1. — С. 69-77.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневої гіпертензії // Укр. кардіол. журн. — 2014. — Додаток 3. — С. 3-40.
3. Проценко Г.О., Сіренко Ю.М. Легенева гіпертензія у хворих на системну склеродермію // Укр. ревм. журнал. — 2016. — № 4 (66). — С. 75-78.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренко, О.С. Сичова. — К.: МОРІОН, 2016. — 189 с.
5. Asherson R.A., Oakley C.M. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 1986. — Vol. 13. — P. 1-5.
6. Avouac J., Airo P., Meune C., et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37. — P. 2290-2298. doi: 10.3899/jrheum.100245.
7. Bonderman D., Ghio S., Felix S.B., et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study // Circulation. — 2013. — Vol. 128 (5). — P. 502-511.
8. Chin K.M., Kim N.H., Rubin L.J. The right ventricle in pulmonary hypertension // Coron. Artery Dis. — 2005. — Vol. 16. — P. 13-18.
9. Coghlan J.G., Denton C.P., Grunig E., et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 73. — P. 1340-1349.
10. Coghlan J.G., Galie N., Barbera J.A., et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial // Ann. Rheum. Dis. — 2017. — Vol. 76 (7). — P. 1219-1227.
11. Dorfmueller P., Humbert M., Perros F., et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases // Hum. Pathol. — 2007. — Vol. 38. — P. 893-902.
12. Fernandes F., Ramires F.J., Arteaga E., et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9. — P. 311-317.
13. Fox B.D., Shimony A., Langleben D., et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42. — P. 1083-1091.
14. Gaine S., Chin K., Coghlan G., et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. — 2017. — Vol. 50 (2). — P. 1602493.
15. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
16. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2148-2157.
17. Gunther S., Jais X., Maitre S., et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64. — P. 2995-3005.
18. Hoepfe M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., et al. Pulmonary Hypertension // Dtsch. Arztebl. Int. — 2017. — Vol. 114 (5). — P. 73-84.
19. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 // Ann. Rheum. Dis. — 2017. — Vol. 6 (2). — P. 422-426.
20. Jais X., Launay D., Yaici A., et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58 (2). — P. 521-531.
21. Kasai H., Tanabe N., Koshikawa K., et al. The development of marked collateral circulation due to inferior vena cava filter occlusion in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with anti-phospholipid syndrome // Intern. Med. — 2017. — Vol. 56. — P. 931-936.
22. Kato M., Kataoka H., Odani T., et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review // Lupus. — 2011. — Vol. 20 (10). — P. 1047-1056.
23. Kelemen B.W., Mathai S.C., Tedford R.J., et al. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes // Pulm. Circ. — 2015. — Vol. 14 (5). — P. 327-334.
24. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54 (1). — P. 67-77.
25. Khanna D., Gladue H., Channick R., et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65. — P. 3194-3201.
26. Kommireddy S., Bhryavavajhala S., Kurimeti K., et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54 (9). — P. 1673-1679.
27. Kuwana M., Watanabe H., Matsuoka N., Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials // BMJ Open. — 2013. — Vol. 3 (8). — P. e003113.
28. Leyva F., Anker S.D., Godsiland I.F., et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 1814-1822.
29. Mathai S.C., Bueso M., Hummers L.K., et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 95-104.
30. McGoon M.D., Miller D.P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry // Eur. Respir. Rev. — 2012. — Vol. 21. — P. 8-18.
31. Mitchell J.A., Ahmetaj-Shala B., Kirkby N.S., et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension // Glob. Cardiol. Sci. Pract. — 2014. — Vol. 2014 (4). — P. 382-393.

32. Miyamichi-Yamamoto S., Fukumoto Y., Sugiura K., et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75. — P. 2668-2674.
33. Montani D., Savale L., Natali D., et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (15). — P. 1898-1907.
34. Morrisroe K., Stevens W., Huq M., et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension // *Arthritis Res. Ther.* — 2017. — Vol. 19 (1). — P. 122.
35. Mukerjee D., Yap L.B., Holmes A.M., et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1230-1236.
36. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T., et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 487-492.
37. Noguchi A., Kato M., Kono M., et al. Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: detection by cardiac magnetic resonance // *Mod. Rheumatol.* — 2017. — Vol. 27. — P. 481-488.
38. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE) // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129 (1). — P. 57-65.
39. Overbeek M.J., Vonk M.C., Boonstra A., et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 371-379.
40. Preston I.R., Roberts K.E., Miller D.P., et al. Effect of Warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH Disease Management (REVEAL) // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132. — P. 2403-2411.
41. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 809-818.
42. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (16). — P. 896-903.
43. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. 25. — P. 34-41.
44. Sugawara E., Kato M., Hisada R., et al. Treatment of vasodilator-resistant mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension with glucocorticoid and cyclophosphamide // *Intern. Med.* — 2017. — Vol. 56 (4). — P. 445-448.
45. Takeda Y., Tomimoto S., et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension // *BMC Pulm. Med.* — 2010. — Vol. 10. — P. 22.
46. Tanaka E., Harigai M., Tanaka M., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 282-287.
47. Thakkar V., Stevens W.M., Prior D., et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14. — P. R143.
48. Thenappan T., Ormiston M.L., Ryan J.J., Archer S.L. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management // *BMJ.* — 2018. — Vol. 360. — P. J5492.
49. Weatherald J., Boucly A., Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2018. — Vol. 24 (5). — P. 407-415.
50. Yasuoka H., Shirai Y., Tamura Y., Takeuchi T., Kuwana M. Predictors of favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // *Circ. J.* — 2018. — Vol. 82 (2). — P. 546-554.

Надійшла до редакції 28.01.2019 р.

PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES: MODERN APPROACHES TO EARLY DIAGNOSTICS

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is an important cause of morbidity and mortality in connective tissue diseases (CTD). CTD may cause PH due to several mechanisms; pulmonary arterial hypertension (PAH), associated interstitial lung disease, neuromuscular disease, and/or sleep disordered breathing leading to hypoxia, associated thromboembolic PH, and pulmonary venous hypertension due to left ventricular dysfunction. Recent studies have clarified that pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases (CTD-PH) has some distinctive clinical aspects from other PH, such as high prevalence, venous and cardiac involvement, less favourable outcomes, helpfulness of detection algorithm DETECT, response to immunosuppression, existence of combine form. Pressure in pulmonary artery can be measured on echocardiography, but the gold standard for diagnosis is right heart catheterization. PAH-specific therapy in addition to immunosuppression is the most common treatment used for CTD-PH patients, there are currently many controversial thoughts about the beginning and duration of these drug prescribing. In this narrative review, we discuss the epidemiologic burden, pathogenesis, clinical presentation, with physicians' emphasis on diagnostic criteria and algorithms of early disease detection and management of CTD- PH disease.

Keywords: systemic connective tissue disease, pulmonary hypertension, pressure in the pulmonary artery, classification of pulmonary hypertension, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, diagnosis.

С.Е. Подпрятков¹, В.И. Апостолов²,
О.Ф. Тацкий³, С.В. Коноваленко⁴,
В.Ф. Коноваленко⁴

¹ Центр электросварочной
хирургии и новейших
хирургических технологий

² Лечебно-реабилитационный
центр им. В.Т. Гуца

³ Международный институт
биотерапии

⁴ Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

АНГИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ЭКЗОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ: ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ VEGF-A У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме

У статті наведено результати вивчення ефективності застосування комплексу пептидів натурального походження Арекур® у пацієнтів із судинними порушеннями — хронічною венозною недостатністю (ХВН) нижніх кінцівок. **Матеріали та методи.** Проведено просте порівняльне дослідження ефективності комплексу екзогенних пептидів у комбінації з аргініном у 60 пацієнтів із судинною патологією порівняно з групою контролю. **Результати.** Клінічне спостереження свідчить про те, що після лікування пацієнтів із ХВН за допомогою натурального пептидного комплексу Арекур® спостерігалось підвищення індексу мікроциркуляції. Вдалося домогтися повного загоєння виразкових дефектів у 9 (56,3%) пацієнтів із 16, у групі контролю А2 — у 5 (35,7%) пацієнтів із 14 ($p=0,261$). У групі хворих, які приймали комплекс пептидів, зафіксовано підвищення рівня VEGF-A в плазмі крові, що може свідчити про вплив пептидної терапії на експресію цього регулюючого чинника. Збільшення експресії VEGF-A сприяє неоваскуляризації ішемізованих тканин кінцівок на мікрорівні, зміцнює ендотелій і зменшує гіпоксію, що приводить до кращих результатів лікування ХВН. **Висновки.** Застосування пептидного комплексу покращує клінічні результати лікування ХВН завдяки підвищенню активності судинного ендотеліального фактора росту (VEGF-A), який має доведені ангіопротекторні властивості.

Ключові слова

Патологія судин, венозна недостатність, трофічні виразки, екзогенні пептиди, ангіопротектори, VEGF-A.

В настоящее время сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его физиологическая активность вызывают огромный интерес. Экспрессия VEGF стимулируется рядом проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1 [9, 17, 26]. VEGF был сначала открыт как неидентифицированный, полученный из опухоли фактор, увеличивающий проницаемость микрососудов для жидкости. Затем было установлено, что этот белок имеет митогенное влияние на эндотелиальные и моноцитарно-макрофагальные клетки, так как только на поверхности этих клеток имеются рецепторы к нему [1]. На сегодня VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин,

который является гомодимерным гликопротеином с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот [4].

Известно, что VEGF имеет антитромботические свойства, обусловленные увеличением экспрессии и активации сериновых протеаз, урокиназы и активатора плазминогена, и ведет к генерации ключевых тромболитических ферментов, включая плазмин. Защитные свойства VEGF заключаются также в снижении токсичности липопротеинов низкой плотности по отношению к эндотелию [5, 6, 13].

В норме сосудистый эндотелий поддерживает свою поверхность нетромбогенной и невоспалительной. Поддержке эндотелия в стабильном состоянии способствует оксид азота (NO) [21], стабильная продукция которого необходима для поддержания эндотелия в неактивном состоянии. NO синтезируется эндотелием и опосредуется эн-

© С.Е. Подпрятков, В.И. Апостолов, О.Ф. Тацкий, С.В. Коноваленко, В.Ф. Коноваленко

дотелиальной NO-синтазой (eNOS). Дисбаланс NO ведет к нарушению сосудистого тонуса. Одной из особенностей эндотелиальных клеток (ЭК) является наличие в них поверхностных молекул, обеспечивающих нормальное движение крови по сосудам. Эти клеточно-ассоциированные молекулы, находящиеся как на циркулирующих клетках, так и на ЭК, ответственны за миграцию клеток в окружающие ткани и образование тромбов.

Исследования показывают, что у пациентов с ИБС уровень VEGF значительно ниже, чем у здоровых людей, и это ухудшает прогноз течения заболевания. Смертность в группе с пониженной экспрессией VEGF составила 37,71%, что выше, чем в группе с высокими цифрами экспрессии этого цитокина — 14,3% (рис. 1) [12]. Высокие уровни VEGF в плазме через 7 дней после начала острого инфаркта миокарда облегчают долгосрочный прогноз в той же зоне инфаркта, тогда как низкие уровни VEGF в плазме являются независимыми факторами риска для дальнейших осложнений [24]. Повышенные показатели VEGF фиксируются у больных с периферическими артериальными поражениями, что свидетельствует о компенсаторной ревазуляризации зон ишемии конечностей [31]. Многочисленные клинические наблюдения и эксперименты *in vivo* свидетельствуют о решающей роли VEGF в регуляции неоваскуляризации вследствие нарушения кровоснабжения тканей, которое может быть обусловлено периферическими артериальными ангиопатиями. Изучена регулирующая роль VEGF на фоне развития гипергликемии при диабете 2-го типа, а также при артериальной гипертензии [2, 3, 18, 22]. Кроме того, VEGF принимает непосредственное участие в настройке процессов заживления ран [8, 14, 16, 30].

Установлено, что VEGF обладает терапевтическим потенциалом при ишемических расстройствах, включая инсульт. VEGF поддерживает нейропротекцию и способствует нейрогенезу и церебральному ангиогенезу. VEGF уменьшает размер

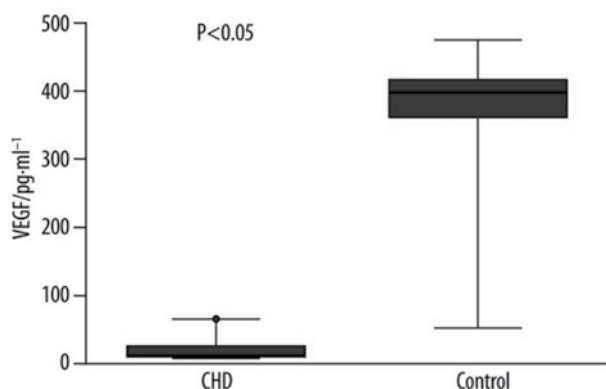


Рис. 1. Уровень сыворотки VEGF у пациентов с ИБС. В сравнении со здоровой контрольной группой уровень VEGF у пациентов с ИБС значительно снижен ($p < 0,05$) [Han X. et al., 2015]

зоны ишемии, улучшает неврологические показатели, повышает выживаемость нейронов [27, 32]. Также благодаря нейротрофическим свойствам VEGF способствует восстановлению и росту нервных волокон [33]. VEGF ускоряет развитие нейронов и рост нейронных дендритов и аксонов. Кроме того, VEGF напрямую регулирует функции множества ионных каналов нейронной мембраны и изменяет нейронную возбудимость. В травмированной или ишемически поврежденной нервной ткани VEGF проявляет нейропротекторное действие, усиливает нейрогенез и превращение астроглиальных клеток в новые нейроны, которые являются основой для восстановления нейронной сети [24]. VEGF-A имеет решающее значение для роста кровеносных сосудов в развивающейся и взрослой нервной системе (рис. 2) [25]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста экспрессируется в мозге после травматических повреждений головного мозга и служит мощным активатором ангиогенеза и нейрогенеза, а также способен уменьшать объемы поражения [29].

Ангиопротекторная терапия уже много лет является неотъемлемым компонентом стратегии лечения больных с диабетическими ангиопатия-

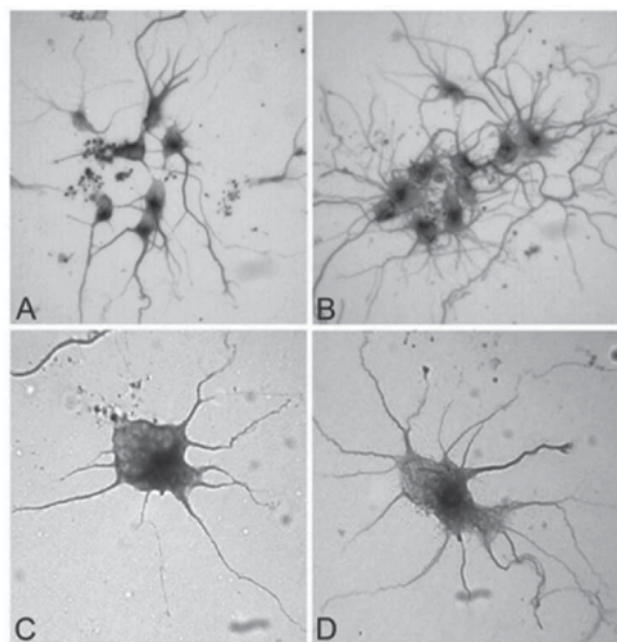


Рис. 2. VEGF способствует распространению нейритов из кортикальных нейронов. В первичных культурах кортикальных нейронов (>95% чистых) нейрофиламент-позитивные нейриты простираются от нейронов, которые растут в кластерах (A) или в виде отдельных клеток (C) в среде без сыворотки. Добавление 50-100 нг/мл VEGF значительно увеличивает диаметр и длину нейритов из кластеризованных нейронов (B) и стимулирует рост нейритов из тела клетки на 30-40% (D) [Rosenstein J.M. et al., 2010]

ми, хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, а также пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых риск сердечных катастроф всегда оценивается как высокий. Также ангиопротекторы широко применяются как для профилактики, так и для лечения транзиторных ишемических атак и инсультов, особенно в период реабилитации. В качестве мишеней для лечения эндотелиальных поражений, ведущих к нарушениям проницаемости сосудов, формированию атеросклеротических очагов и тромбообразованию, все чаще используются регулирующие пептиды, которые экспрессируют на поверхности мембран эндотелиальных клеток, а также синтезируются лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, тромбоцитами [7, 15]. К таким регулирующим пептидам относится и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A. В качестве терапевтических агентов сосудистых патологий также используются пептиды — как эндогенные, так и экзогенные [10, 11, 20, 28].

Цель работы — изучить эффективность применения комплекса пептидов натурального происхождения препарата Арекур® у пациентов с сосудистыми нарушениями — хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей.

Материалы и методы

На клинических базах лечебно-реабилитационного центра имени В.Т. Гуца, Международного института биотерапии и Центра электросварочной хирургии и новейших хирургических технологий накоплен опыт применения препарата экзогенных пептидов Арекур® в форме инфузионного раствора 200 мл в готовой системе для в/в капельного введения, производитель «Хемотека», г. Черкассы, Украина. Под наблюдением были 60 пациентов (49 мужчин и 11 женщин в возрасте от 50 до 69 лет) с сосудистой патологией — хронической венозной недостаточностью нижних конечностей (ХВН).

Комплекс экзогенных пептидов в комбинации с аргинином Арекур® — это противорецидивный иммунокорректор с доказанной противовоспалительной, антиинфекционной, противоопухолевой эффективностью. Арекур® предназначен для лечения инфекционно-воспалительных, дегенеративных и онкологических заболеваний. Арекур® содержит пептиды природного происхождения RJP-1 и defensin-1, а также аргинин. Пептиды привлекают Т-лимфоциты для повторного тестирования тканей и таким образом значительно повышают вероятность обнаружения и уничтожения инфицированных или атипичных клеток. Аргинин оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, противоопухолевое, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие. Эффект тканевого накопления экзогенных пептидов, которые содержатся в составе препарата Арекур®, провоцирует

повторные тестирующие сигналы Т-лимфоцитов в отношении других клеток в зоне их досягаемости. Это, в свою очередь, повышает вероятность уничтожения инфицированных и атипичных клеток, что означает, по сути, улучшение функции иммунного надзора [19]. Арекур® был назначен пациентам с целью гармонизации иммунного гомеостаза, но дополнительно для изучения ангиопротекторного потенциала экзогенных пептидов пациентам с сосудистой патологией был назначен тест на уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF-A. Определение VEGF-A в сыворотке крови проводилось методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Пациенты под наблюдением были разделены на 2 группы: группу исследования А1 и группу контроля А2.

В процессе статистического анализа использованы методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, распределение результатов в процентах для качественных признаков). Сравнение качественных характеристик между группами проведено с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2). Для сравнения количественных параметров (индекс микроциркуляции, VEGF-A) использовали непараметрические критерии Вилкоксона, Манна — Уитни после предварительной оценки нормальности распределения данных по тесту Шапиро — Уилка.

В группу А1 (n=60) вошли пациенты с хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей. Пациенты группы А1 принимали Арекур® по схеме: 1 инфузия 200 мл внутривенно капельно через день, всего 10 инфузий. В группу сравнения А2 (n=47) были включены пациенты с аналогичным диагнозом. В обеих группах были больные, у которых ХВН была осложнена трофическими язвами голеней (16 и 14 пациентов соответственно). Эти пациенты получали местную терапию: левомицетиновую мазь и крем декспантенола на очаги поражения. С целью изучения ангиопротекторных свойств препарата Арекур® в обеих группах пациентов проводился тест на экспрессию VEGF-A до и после лечения. Дополнительно у пациентов с ХВН для исследования микроциркуляторного кровотока мы применили метод лазерной доплеровской флоуметрии с использованием лазерного анализатора микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП-1» (длина волны 0,8 мкм). Основным показателем, который регистрировался в ходе исследования, был индекс микроциркуляции (ИМ) — показатель, который представляет собой произведение величины гематокрита и среднеквадратичной скорости движения эритроцитов по капиллярному руслу; диапазон определения ИМ — от 0 до 99 перфузионных единиц.

Результаты и их обсуждение

До лечения группы были сопоставимы по индексу микроциркуляции (ИМ) ($p=0,191$), но после лечения выявлено существенное преобладание клинического эффекта по повышению ИМ в группе A1 (+8,4 перфузионных единицы) по сравнению с группой A2 (+0,5 перфузионных единицы) ($p<0,001$) — см. табл.

Таблица. Сравнение индекса микроциркуляции (ИМ) в группах A1 и A2

Группа	До лечения, М (SD)	После лечения, М (SD)	Динамика, Δ (95% ДИ)	р (до и после лечения)
A1	10,7 (2,5)	19,1 (4,4)	+8,4 (7,1-9,7)	0,0001*
A2	11,4 (3,0)	11,9 (3,2)	+0,5 (1,7-0,8)	0,441
$p_{(A1-A2)}$	0,191	0,001*	-	-

Примечания. М (SD) — среднее арифметическое и стандартное отклонение; Δ (95% ДИ) — средняя динамика показателя и 95% доверительный интервал; * — различия между показателями статистически значимы ($p<0,05$, оценка по критерию Вилкоксона, Манна — Уитни).

В таблице представлены результаты измерения ИМ до и после лечения в обеих подгруппах больных. Наши наблюдения свидетельствуют, что в подгруппе A1 после лечения наблюдалось повышение ИМ. У пациентов с трофическими поражениями голени основной задачей стало заживление трофических язв или, по крайней мере, уменьшение их площади. В группе A1 удалось добиться полного заживления язвенных дефектов у 9 (56,3%) пациентов из 16, в группе A2 — у 5 (35,7%) пациентов из 14 ($p=0,261$) — см. рис. 3.

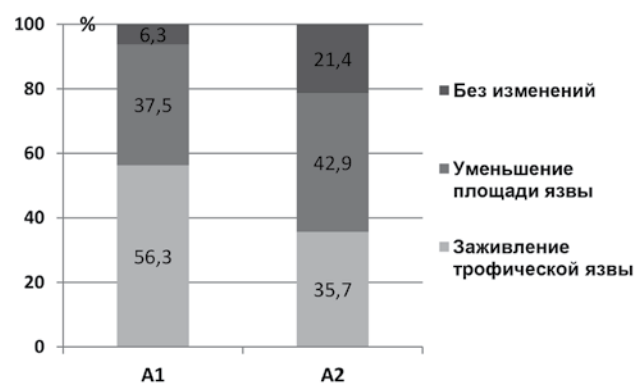


Рис. 3. Результаты лечения больных с трофическими язвами голени в группах A1 и A2

Но главное, что в группе больных, которые принимали Арекур®, мы зафиксировали повышение уровня VEGF-A в плазме крови, что может свидетельствовать о влиянии пептидной терапии на экспрессию этого регулирующего фактора (рис. 4). Представляется обоснованным, что увеличение экспрессии VEGF-A способствует неоваскуляризации ишемизированных тканей конечностей на микроуровне, укрепляет эндотелий и уменьшает гипоксию, что приводит к лучшим результатам лечения ХВН.

Выводы

Подводя итоги наших наблюдений, можно сделать выводы, что пептидный препарат Арекур®, благодаря эволюционно обусловленным свойствам экзогенных пептидов реагировать с регулирующими белками клеточных мембран, стимулирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста. Повышение активности VEGF-A способствует неоваскуляризации, уменьшает гипоксию и улучшает трофику ишемизированных тканей конечностей на микроуровне, что приводит к лучшим результатам лечения пациентов с ХВН.

Полученные данные позволяют рекомендовать Арекур® как перспективный препарат для улучшения прогноза у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Клинические результаты подтверждают, что экзогенные пептиды усиливают активность VEGF-A, который реализует свои ангиопротекторные эффекты.

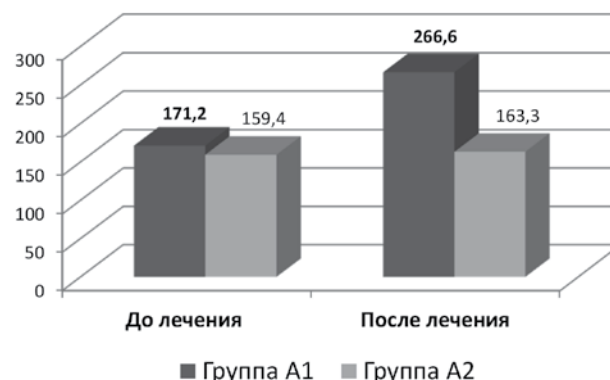


Рис. 4. Средние значения VEGF-A плазмы крови (пкг/мл) в группе A1 по сравнению с показателями группы A2 до и после лечения ($p\leq 0,05$)

Список использованной литературы

- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Укр. кардіол. журн. — 2011. — № 4. — С. 87-95.
- Alhusban A., Alkhazaleh E., El-Elmag T. Silymarin Ameliorates Diabetes-Induced Proangiogenic Response in Brain Endothelial Cells through a GSK-3β Inhibition-Induced Reduction of VEGF Release // J. Diabetes Res. — 2017. — Vol. 253. — P. 7216.
- Bakhashab S., Ahmed F., Schulten H.J., Ahmed F.W., Glanville M., Al-Qahtani M.H., Weaver J.U. Proangiogenic Effect of Metformin in Endothelial Cells Is via Upregulation of VEGFR1/2 and Their Signaling under Hyperglycemia-Hypoxia // Int. J. Mol. Sci. — 2018, Jan. — Vol. 19 (1). — P. 293.
- Birk D.M., Barbato J., Mureebe L., Chaer R.A. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation // Vasc. Endovascular. Surg. — 2008, Dec.; 2009, Jan. — Vol. 42 (6). — P. 517-30.

5. Cai H.Y. et al. Cardiac shockwave therapy improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease by promoting VEGF and IL-8 secretion to mediate the proliferation of endothelial progenitor cells // *Exp. Ther. Med.* — 2015, Dec. — Vol. 10 (6). — P. 2410-2416.
6. Camaré C., Pucelle M., Nègre-Salvayre A., Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque // *Redox. Biol.* — 2017, Aug. — Vol. 12. — P. 18-34.
7. Chakrabarti S., Wu J. Bioactive peptides on endothelial function // *Food Science and Human Wellness.* — 2016. — Vol. 5. — P. 1-7.
8. Chen B., He T., Xing Y., Cao T. Effects of quercetin on the expression of MCP-1, MMP-9 and VEGF in rats with diabetic retinopathy // *Exp. Ther. Med.* — 2017, Dec. — Vol. 14 (6). — P. 6022-6026.
9. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness / F. Ribeiro et al. // *Rev. Port. Cardiol.* — 2009. — Vol. 28 (10). — P. 1121-1151.
10. Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions // *Drug Discov. Today.* — 2015, Jan. — Vol. 20 (1). — P. 122-8.
11. Gomes A., Teixeira C., Ferraz R., Prudêncio C., Gomes P. Wound-Healing Peptides for Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers and Other Infected Skin Injuries // *Molecules.* — 2017. — Vol. 22. — P. 1743.
12. Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z., Zhang Z. Serum VEGF Predicts Worse Clinical Outcome of Patients with Coronary Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention Therapy // *Med. Sci. Monit.* — 2015, Oct. 26. — Vol. 21. — P. 3247-51.
13. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. et al. Interleukin1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells // *Heart vessels.* — 2007. — Vol. 22. — P. 123-127.
14. He S., Zhao T., Guo H., Meng Y., Qin G., Goukassian D.A., Han J., Gao X., Zhu Y. Coordinated Activation of VEGF/VEGFR-2 and PPAR δ Pathways by a Multi-Component Chinese Medicine DHI Accelerated Recovery from Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetic Mice // *PLoS One.* — 2016, Dec. 8. — Vol. 11 (12). — P. e0167305.
15. Hwang H. Liposomal angiogenic peptides for ischemic limb perfusion: comparative study between different administration methods // *Drug Deliv.* — 2016. — Vol. 23 (9). — P. 3619-3628.
16. Li D., Li L., Xu T., Wang T., Ren J., Liu X., Li Y. Effect of Low Molecular Weight Oligopeptides Isolated from Sea Cucumber on Diabetic Wound Healing in db/db Mice // *Mar. Drugs.* — 2018, Jan. — Vol. 16 (1). — P. 16.
17. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. et al. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 1121-1127.
18. Maroun-Eid C., Ortega-Hernández A., Modrego J., Abad-Cardiel M., García-Donaire J.A., Reinares L., Martell-Claros N., Gómez-Garre D. Effect of intensive multifactorial treatment on vascular progenitor cells in hypertensive patients // *PLoS One.* — 2018, Jan. — Vol. 5; 13 (1). — P. e0190494.
19. Melnikov S.M., Tatskyi O.F. A new look at endometriosis: the role of restoring of full immune surveillance over ectopic cells of the endometrium // *Women's health.* — 2017. — Vol. 7 (123). — P. 99-107.
20. Mohanty D.P., Mohapatra S., Misra S., Sahu P. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health — A review // *Saudi Journal of Biological Sciences.* — 2016. — Vol. 23. — P. 577-583.
21. Moreira I.S., Fernandes P.A., Ramos M.J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition. A critical review // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2007, Mar. — Vol. 7 (2). — P. 223-45.
22. Morsi W.G., Shaker O.G., Ismail E.F. et al. HO1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39. — P. 1057-1062.
23. Niu J., Han X., Qi H., Yin J., Zhang Z., Zhang Z. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Exp. Ther. Med.* — 2016, Jul. — Vol. 12 (1). — P. 475-479.
24. Pan Z.G., Mao Y., Sun F.Y. VEGF enhances reconstruction of neurovascular units in the brain after injury // *Sheng Li Xue Bao.* — 2017, Feb. — Vol. 69 (1). — P. 96-108.
25. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // *Organogenesis.* — 2010, Apr. — Jun. — Vol. 6 (2). — P. 107-14.
26. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor1: a dual regulator for angiogenesis // *Angiogenesis.* — 2006. — Vol. 9. — P. 225-230.
27. Sun Y. et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* — 2003, Jun. — Vol. 111 (12). — P. 1843-51.
28. Tang J.D., Lampe K.J. From de novo peptides to native proteins: advancements in biomaterial scaffolds for acute ischemic stroke repair // *Biomed. Mater.* — 2018. — Vol. 13/03. — P. 4103.
29. Thau-Zuchman O., Shohami E., Alexandrovich A.G., Leker R.R. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2010, May. — Vol. 30 (5). — P. 1008-16.
30. Wang N. et al. E2F1 Hinders Skin Wound Healing by Repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression, Neovascularization, and Macrophage Recruitment // *PLoS One.* — 2016, Aug. 4. — Vol. 11 (8). — P. e0160411.
31. Yeboah K., Agyekum J.A., Baafour E.K., Antwi D.A., Adjei A.B., Boima V., Gyan B. Circulating Angiogenic Growth Factors in Diabetes Patients with Peripheral Arterial Disease and Exertional Leg Pain in Ghana // *Int. J. Vasc. Med.* — 2017. — Vol. 23. — P. 901-74.
32. Zhang P. et al. Regenerative repair of Pifithrin- α in cerebral ischemia via VEGF dependent manner // *Sci. Rep.* — 2016, May. — Vol. 23; 6. — P. 262-95.
33. Zupanc H.R.H., Alexander P.G., Tuan R.S. Neurotrophic support by traumatized muscle-derived multipotent progenitor cells: Role of endothelial cells and Vascular Endothelial Growth Factor-A // *Stem. Cell Res. Ther.* — 2017, Oct. 13. — Vol. 8 (1). — P. 226.

Надійшла до редакції 28.01.2019 р.

ANGIOPROTECTIVE PROPERTIES OF EXOGENOUS PEPTIDES: INFLUENCE ON THE LEVEL OF VEGF-A EXPRESSION IN PATIENTS WITH VASCULAR PATHOLOGY

S.E. Podpriatov, V.I. Apostolov, O.F. Tatskyi, S.V. Konovalenko, V.F. Konovalenko

Abstract

Aim. To study the effectiveness of natural peptide complex Arecur® in patients with vascular disorders: chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities.

Materials and methods. A simple comparative study of the effectiveness of the complex of exogenous peptides in combination with arginine was conducted in 60 patients with vascular pathology in comparison with the control group.

Results of observation indicate that after treating patients with CVI with the natural peptide complex Arecur®, an increase in the microcirculation index was observed. It was possible to achieve complete healing of ulcers in 9 (56.3%) patients out of 16, in the control A2 group — in 5 (35.7%) patients out of 14 ($p=0.261$). In the group of patients who took a complex of peptides, an increase in the level of VEGF-A in the blood plasma was recorded, which may indicate the effect of peptide therapy on the expression of this regulatory factor. Increased expression of VEGF-A leads to neovascularization of the ischemic limb tissues at the micro level, strengthens the endothelium and reduces hypoxia, which leads to the best results of CVI treatment.

Conclusions. The use of the peptide complex improves the clinical results of the treatment of CVI due to the increased activity of vascular endothelial growth factor (VEGF-A), which has proven angioprotective properties.

Keywords: vascular pathology, venous insufficiency, trophic ulcers, exogenous peptides, angioprotectors, VEGF-A.

Є.Х. Заремба, В.С. Заремба,
Н.О. Рак, Н.Р. Федчишин

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА АРТЕРІОВЕНОЗНА МАЛЬФОРМАЦІЯ ЛІВОЇ ГОМІЛКИ ЯК ОДИН ІЗ ПРОЯВІВ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ (клінічний випадок)

Резюме

У статті описано клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, поєднаної з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, а також сучасні методи діагностики й лікування.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, недиференційована дисплазія сполучної тканини, артеріовенозна мальформація лівої нижньої кінцівки, клінічний перебіг, діагностика, лікування.

Хвора О., 1965 р.н., медична карта № 8636, перебувала на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КЛШМД) м. Львова з 30.10. по 09.11.2018 р. Звернулася зі скаргами на колючі болі в ділянці серця в стані спокою, при незначному фізичному та психоемоційному навантаженні, без іррадіації, тривалістю кілька хвилин, які минали самостійно, коливання артеріального тиску, відчуття прискореного серцебиття, задишку, біль у плечових, ліктьових, дрібних суглобах кисті, колінних суглобах, набряк, обмеження рухів, похолодання кінцівок, збільшення в об'ємі лівої нижньої кінцівки, набряки на нижніх кінцівках, запаморочення, болі голови та в горлі під час ковтання, загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності.

Росла й розвивалася в задовільних соціально-побутових умовах. Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжений. Перенесені захворювання: видалення щитоподібної залози та фіброміоми матки, кісти молочної залози. Професійний анамнез: учитель. Вірусний гепатит, венеричні захворювання, алкоголь, куріння, туберкульоз заперечує.

Вважає себе хворою на артеріальну гіпертензію (АГ) понад 5 років, коли вперше почала від-

мічати нерегулярне підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт. ст. Лікувалась амбулаторно. Гіпотензивну терапію приймала нерегулярно. У червні 2018 року хвора звернулася за консультацією в КЛШМД м. Львова зі скаргами на коливання артеріального тиску, болі в плечових, ліктьових, колінних суглобах, набряки, похолодання, зміну кольору шкіри, скутість у дрібних суглобах кисті, збільшення в об'ємі лівої нижньої кінцівки, яке вже триває близько 30 років (зі слів хворої). Проведено лабораторні обстеження: загальний аналіз крові (25.06.2018): гемоглобін — 133 г/л (130-160 г/л), еритроцити — $4,8 \times 10^{12}$ в 1 л ($4-5 \times 10^{12}$ в 1 л), лейкоцити — $8,4 \times 10^9$ в 1 л ($4-9 \times 10^9$ в 1 л), еозинофіли — 0% (0-1%), паличкоядерні — 0% (1-2%), сегментоядерні — 67% (47-72%), лімфоцити — 28% (19-37%), моноцити — 5% (3-11%), ШОЕ — 19 мм/год (6-15 мм/год), тромбоцити — 226×10^9 в 1 л ($180-320 \times 10^9$ в 1 л), глюкоза — 5,0 ммоль/л (3,33-5,55 ммоль/л). Біохімічний аналіз крові (25.06.2018): креатинін — 68 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), АсАТ — 57 Од/л (32 Од/л), АлАТ — 50 Од/л (33 Од/л). Дослідження ліпідного обміну (25.06.2018): загальний холестерин — 5,84 ммоль/л (3,6-5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНЩ — 4,20 ммоль/л (менше ніж 2,6 ммоль/л), тригліцериди — 0,71 ммоль/л (0,44-1,82 ммоль/л), коефіцієнт атерогенності — 3,42 (жінки 1,74-

© Є.Х. Заремба, В.С. Заремба, Н.О. Рак, Н.Р. Федчишин

2,14). Гострофазові показники (26.06.2018): антистрептолізин-О — 400 МО/мл (до 200), С-реактивний білок — 48 мг/мл (до 5), серомукоїди — 0,364 ум. од. (0,100-0,200 ум. од.), ревматоїдний фактор «-». Коагулограма (25.06.2018): протромбіновий час згортання — 15" (15-17"), протромбіновий індекс — 100% (85-100%), фібриноген — 4,7 г/л (2-4 г/л). Бактеріологічне дослідження мазка із зів на флору та чутливість до антибіотиків (25.06.2018): *Str. Viridians* — 10^5 , гриби роду *Candida* — 10^3 , антибіотикограма стійка до еритроміцину, до всіх інших — чутлива.

Додаткові методи обстеження:

1. ЕхоКГ (25.06.2018): дилатація лівого передсердя. Товщина стінок лівого шлуночка нормальна. Аорта ущільнена. Недостатність мітрального клапана до +2, аортального клапана — до +1. Скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна, ФВ — 63%. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка II тип. Аномальна хорда в лівому шлуночку.
2. УЗД органів черевної порожнини (25.06.2018): печінка 125 мм, не збільшена, структура дещо зерниста, середня ехогенність, жовчні протоки, судини не розширені, об'ємних утворів не виявлено. Холедох не розширений. Жовчний міхур із перегином, розміри нормальної величини, конкрементів не виявлено. Підшлункова залоза: структура дещо зерниста, дещо підвищеної ехогенності, об'ємних утворів не виявлено. Нирки розміщені типово. Права нирка нормальних розмірів, кірковий шар 15 мм, не потовщений, ехогенність середня. Ліва нирка нормальної величини, кірковий шар 16 мм, не потовщений, ехогенність середня. ЧМС не розширені, без затримки сечі, солі, об'ємних утворів не виявлено. Селезінка в нормі.
3. УЗД щитоподібної залози (25.06.2018): права частка щитоподібної залози — 16×10 мм, дифузно неоднорідна, решта оперативно видалена.
4. УЗД судин обох нижніх кінцівок (25.06.2018): кровоплин магістральний. Ознак тромбозу не виявлено. Патологічний рефлюкс крові по головному стовбурі великої п/ш вени не визначається, недостатність функції остіального клапана не виявлено. По малій підшкірній вені патологічний рефлюкс крові не визначається.

Зліва в підколінній ділянці рідинний утвір із пульсацією та турбулентністю розмірами 5×3 см, без ознак розриву та поширенням у міжфасціальні проміжки, можлива наявність АВ — нориця в проекції підколінної складки (фото 1).

Висновок: УСГ-ознаки аневризми підколінної артерії зліва. АВ — нориця в проекції підколінної складки?

Після проведених лабораторно-інструментальних методів дослідження для подальшої тактики

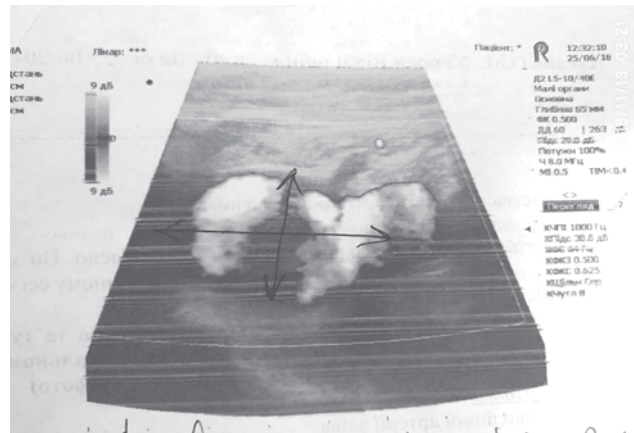


Фото 1. Аневризма підколінної артерії зліва (АВ — нориця в проекції підколінної складки?)

лікування хвора була скерована на консультацію в ЛОКЛ у відділення судинної хірургії.

Було проведено спіральну комп'ютерну томографію кінцівки з контрастним підсиленням (26.06.2018): права загальна клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 13 мм, без включень. Права внутрішня клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 6 мм, без включень. Права зовнішня клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 12 мм, без включень. Ліва загальна клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром 15 мм, без включень. Ліва внутрішня клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 6 мм, без включень. Ліва зовнішня клубова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 14 мм, без включень. Простежується контрастна речовина в артеріальну фазу в лівій зовнішній клубовій вені. Права стегнова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 6 мм. Ліва стегнова артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 11 мм, ліва стегнова вена розміром 11 мм. Права підколінна артерія типового відгалуження, максимальним діаметром до 12 мм, ліва підколінна вена розміром до 16 мм. Дистальніше підколінної ділянки простежується масивний клубок судин, що поширюється на всю литку та виражено контрастується в артеріальну фазу, простежуються множинні дрібні артерії від підколінної артерії до клубка та виражена дилатація підколінної вени до 15 мм (фото 2). Велико- та маломілкові артерії верифікувати було складно внаслідок множинних контрастних дрібних вен.

Екстравазації контрастної речовини на досліджуваному рівні не візуалізується.

Висновок: Артеріовенозна мальформація лівої гомілки.

Рекомендовано стаціонарне лікування, від якого хвора відмовилася. На амбулаторні умови призначено курс лікування: Tab. Chartuli AM 5/5 mg — 1 таб. 1 р/д о 07:00 постійно, Sol.



Фото 2. Масивний клубок судин, що поширюється на всю литку, множинні дрібні артерії від підколінної артерії до клубка та виражена дилатація підколінної вени до 15 мм

Glucosae 5% — 200,0 + Insulini 4 OD + Sol. Panangini 10,0 + Sol. Riboxini 10,0 в/в крап. 1 р/д № 10, Corvitini 0,5 + Sol. NaCl 0,9% — 50,0 в/в крап. 2 р/д № 5, Sol. Vitamini B₆ 5% — 1,0 в/м 1 р/д № 20, Sol. Vitamini B₁₂ 200γ — 1,0 в/м 1 р/д через день № 10, Ampicillini 1,0 + Sol. Novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д № 10, Tab. Diasolini — 1 таб. 3 р/д протягом місяця; Tab. Olfeni 100 mg — 1 таб. 1 р/д о 10:00 після їжі, Caps. Neuroducloviti 50 mg — 1 таб. 1 р/д о 17:00 після їжі протягом місяця, полоскання горла розчином перекису водню, шалфеєм, ромашкою протягом місяця, після проведеного курсу антибіотикотерапії bicillini 5 в/м 1 раз у 21 день.

Загальний стан хворої після проведеного лікування покращився: артеріальний тиск на тлі гіпотензивної терапії нормалізувався, болі в плечових, ліктьових, колінних суглобах не турбували, набряк, похолодання, зміна кольору шкіри, скутість у дрібних суглобах кисті — відсутні, залишалася лише збільшеною в об'ємі ліва нижня кінцівка.

Водночас за останній місяць перед зверненням за консультацією загальний стан хворої поступово погіршувався, наростали раніше описані скарги, після чого була госпіталізована в кардіологічне відділення КЛШМД м. Львова для подальшої діагностики й лікування. З анамнезу захворювання відомо, що хвора не приймала біцилін-5 в/м 1 раз у 21 день, що сприяло погіршенню її загального стану.



Фото 3. Артеріовенозна мальформація лівої гомілки

Стан хворої середньої важкості. Свідомість ясна. Положення активне. Будова тіла правильна, конституція гіперстенічна. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, вологі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно. Кістково-суглобова система — без видимих деформацій. Набряки на нижніх кінцівках, більше зліва. Ліва нижня кінцівка збільшена в об'ємі, неbolюча. Окружність правої гомілки становить 37 см, лівої — 46 см (фото 3). Температура тіла — 36,6 °C.

Дихання носом вільне, грудна клітка нормостеїчної форми. Обидві половини грудної клітки симетричні, рівномірно беруть участь в акті дихання. При пальпації грудна клітка неbolюча. Голосове тремтіння проводиться з обох боків. Перкуторно над легеньками ясний легеневий звук, аускультативно дихання ослаблене в нижніх відділах легень, частота дихання — 20 уд/хв.

Ділянка серця без деформації. Патологічної пульсації судин шиї не виявлено. Верхівковий поштовх пальпується в V міжребер'ї на 1,5 см ліворуч від середньоключичної лінії, площею 1,5 см. Межі відносної серцевої тупості: справа — 1 см від правого краю груднини, зліва — на 1,5 см до середини від лівої середньоключичної лінії, верхня — нижній край III ребра. Аускультативно: тони серця ослаблені, ритмічні, систолічний шум над верхівкою, акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень — 101 уд/хв, пульс задовільного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 160/100 мм рт. ст.

Язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Слизова рота блідо-рожева. Зів гіперемований. Мигдалики склерозовані. Живіт не збільшений у розмірах, доступний поверхневий і глибокий пальпації, неболючий. При аускультатії вислуховуються перистальтичні шуми. Печінка збільшена, на 2 см виступає з-під краю реберної дуги, нижній край при пальпації заокруглений, дещо болючий. Селезінка не пальпується. Стілець без патології.

Ділянка нирок не змінена, при пальпації нирки неболючі. Симптом Пастернацького(+, -) з обох боків. Сечовипускання вільне, діурез достатній.

Серед зовнішніх фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) виявлено: великі вуха, що стирчать, шкірні стрії на грудях, животі, стегнах, геморагічні шкірні прояви, особливо виражені на молочних залозах, поперечна плоскостопість, наявність натоптишів, другий палець стопи більший за перший, деформація хребта (сколіоз), болі в ділянці хребта.

Результати лабораторних досліджень при надходженні — загальний аналіз крові: гемоглобін — 152 г/л (130-160 г/л), еритроцити — на $4,5 \times 10^{12}$ в 1 л ($4-5 \times 10^{12}$ в 1 л), лейкоцити — $4,0 \times 10^9$ в 1 л ($4-9 \times 10^9$ в 1 л), еозинофіли — 2% (0-1%), паличкоядерні — 3% (1-2%), сегментоядерні — 65% (47-72%), лімфоцити — 24% (19-37%), моноцити — 6% (3-11%), тромбоцити — 274×10^9 в 1 л ($180-320 \times 10^9$ в 1 л), ШОЕ — 10 мм/год (6-15 мм/год), цукор крові — 3,2 ммоль/л (3,33-5,55 ммоль/л). Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний — 7,0 мкмоль/л (до 21 мкмоль/л), креатинін — 75 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), АсАТ — 21 Од/л (32 Од/л), АлАТ — 21 Од/л (33 Од/л), сечовина — 4,55 ммоль/л (2,76-8,07 ммоль/л), сечова кислота — 166 мкмоль/л (142,8-39,2 мкмоль/л), амілаза — 33 Од/л (28-100 Од/л), білок — 66,5 г/л (66-87 г/л), альбумін — 42,4 г/л (38-51 г/л). Ліпідіограма: β-ліпопротеїди — 59 одSH (40-60 одSH), загальний холестерин — 5,28 ммоль/л (3,6-5,2 ммоль/л), холестерин ЛПВЩ — 1,13 ммоль/л (більше ніж 0,9 ммоль/л), холестерин ЛПНЩ — 3,67 ммоль/л (менше ніж 2,6 ммоль/л), холестерин ЛПДНЩ — 0,48 ммоль/л (0,3-0,6 ммоль/л), тригліцериди — 1,06 ммоль/л (0,44-1,82 ммоль/л), коефіцієнт атерогенності — 3,67 (жінки 1,74-2,14). Коагулограма: протромбіновий час — 19" (15-17"), протромбіновий індекс — 84,2% (85-100%), загальний фібриноген — 3,4 г/л (2-4 г/л). Гострофазові показники: антистрептолізин-О — 600 (до 200), С-реактивний білок — 42 (до 5), ревматоїдний фактор «-», серомукоїди — 4,6 ум. од. (0,100-0,200 ум. од.). Загальний аналіз сечі 01.11.2018: колір жовтий (солом'яно-жовтий), прозора (прозора), реакція кисла (кисла), білок — 0,165 (немає), епітелій — 5-6 у полі зору (0-3 в полі зору), лейкоцити — 45-50 у полі зору (0-4 в полі зору), циліндри — 0-1 (немає). Проба за Аддіс — Каковським (31.10.2018):

лейкоцити у великій кількості, не підлягають підрахунку (до 2 000 000 на добу). Бактеріологічне дослідження мазка із зіву на флору та чутливість до антибіотиків (06.11.2018): *Str. Viridians* — 10^5 , гриби роду *Candida* — 10^3 , антибіотикограма стійка до еритроміцину, до всіх інших — чутлива.

Додаткові методи обстеження та консультації спеціалістів:

1. Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) при застосуванні комбінації раміприл та амлодипін («Хартил АМ» — виробник EGIS, Угорщина, в індивідуально підібраній дозі 10/5). Результати протягом лікування наведено в таблиці.

Таблиця. Динаміка показників ДМАТ і додаткового визначення цільового середньодобового рівня АТ при застосуванні комбінації раміприлу з амлодипіном

Показники	До лікування	При виписці	Норма
САТ (д), мм рт. ст.	162,4	134,0	120 мм рт. ст.
ДАТ (д), мм рт. ст.	82,2	97,0	70 мм рт. ст.
САТ (н), мм рт. ст.	145,4	114,2	130 мм рт. ст.
ДАТ (н), мм рт. ст.	68,2	73,2	80 мм рт. ст.
ЧСС, уд/хв	103	76	60-80 уд/хв
САТ доба, мм рт. ст.	158,7	117,9	135 мм рт. ст.
ДАТ доба, мм рт. ст.	79,1	77,6	85 мм рт. ст.
ПАТ (д), мм рт. ст.	80,2	37	50 мм рт. ст.
ПАТ (н), мм рт. ст.	77,2	41	50 мм рт. ст.
ПАТ доба, мм рт. ст.	78,7	39	45 мм рт. ст.
ІЧ САТ,%	14,1	11,6	менше ніж 25%
ІЧ ДАТ,%	29,8	16,8	менше ніж 25%

2. ЕхоКГ (29.10.2018): Дилатація лівого передсердя. Товщина стінок лівого шлуночка — норма. Аорта ущільнена. Недостатність аортального, мітрального клапанів легкого ступеня. Скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна: ФВ — 67%. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка II тип. Аномальна хорда в лівому шлуночку.

3. УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози (31.10.2018): печінка 135 мм, не збільшена, структура дещо зерниста, дещо підвищена ехогенність. Жовчні протоки не розширені, судини не розширені, об'ємних утворів не виявлено. Холедох не розширений. Жовчний міхур — норма. Підшлункова залоза: розміри збережені, структура зерниста, об'ємних утворів не виявлено, дещо підвищена ехогенність. Права нирка: кірковий шар не потовщений (16 мм), середньої ехогенності. ЧМС не розширена, без затримки сечі, солі. Ліва нирка: кірковий шар не потовщений (17 мм), ехогенність середня. ЧМС не розширена, без затримки сечі, солі. Селезінка — норма.

Висновок: Жировий гепатоз.

4. УЗД щитоподібної залози (31.10.2018): щитоподібна залоза видалена оперативно.

5. Консультація офтальмолога (31.10.2018): на очному дні ДЗН із дещо розмитими межами, гіперемовані. Судини, вени розширені, артерії дещо звужені. Сітківка без змін.

Діагноз: Гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей.

6. Консультація хірурга (05.11.2018): клінічно у хворої є кіста Бейкера зліва. Нижня кінцівка набрякла. УЗД судин обох нижніх кінцівок (25.06.2018): аневризма підколінної артерії зліва або AV — нориця в проекції підколінної складки?

Хвору необхідно скерувати в судинний відділ для дообстеження.

Серед внутрішніх фенотипових ознак ДСТ виявлено: ангіопатію сітківки, аномальну хорду в лівому шлуночку, перегин у жовчному міхурі, дисметаболичну нефропатію, артеріовенозну мальформацію лівої нижньої кінцівки, остеохондроз, сколіоз хребта, кісти в молочних залозах.

Клінічний діагноз: Хронічна ревматична хвороба серця, активна фаза, активність II. Ревмокардит. Коронарит. Пароксизм синусової тахікардії (від 30.10.2018 р.). Недостатність мітрального клапана (МК +1). Недостатність аортального клапана (Аок +0,5). Аномальна хорда в лівому шлуночку. Поліартрит (ліктьових, дрібних суглобів кисті, колінних суглобів).

Гіпертонічна хвороба II стадія, 3 ступінь, ризик дуже високий (4) із дилатацією лівого передсердя. Гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей. Ущільнення аорти.

СН А ст., ФК III із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ – 67%). Діастолічна дисфункція лівого шлуночка II тип.

Стан після тотального видалення щитоподібної залози.

Хронічний декомпенсований тонзиліт.

Стеатогепатоз. Сечокислий діатез. Хронічний пієлонефрит у стадії загострення. ХХН 0 ст.

Артеріовенозна мальформація лівої гомілки.

Проведено лікування: режим I, II, III, IV; раціон № 2; Tab. Eytoreoxi 100 mg — 1 таб. 1 р/д; Tab. Chartuli AM 10/5 mg — 1 таб. 2 р/д; Sol. Glucosae 5% — 200,0 + Insulini 4 OD + Sol. Panangini 10,0 + Sol. Riboxini 10,0 в/в крап. 1 р/д № 10; Corvitini 0,5 + Sol. NaCl 0,9% — 50,0 в/в крап. за схемою № 5; Sol. Vitamini B₆ 5% — 1,0 в/м 1 р/д № 11; Sol. Vitamini B₁₂ 200γ — 1,0 в/м 1 р/д через день № 5; Sol. Нера-merz 10,0 + Sol. NaCl 0,9% — 200,0 в/в пов. крап. 1 р/д № 5; Ampicillini 1,0 + Sol. Novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д; Tab. Ascorytini — 1 таб. 3 р/д; Tab. Diasolini — 1 таб. 3 р/д; Sol. Diclofenaci — 3,0 в/м 2 р/д; Caps. Neuroducloviti 50 mg — 1 таб. 3 р/д після їжі; олія амаранту — по ½ ч/л 3 рази на день за 20 хвилин до їжі; Sol. Ас. Ascorbinici 5% — 4,0 в/м № 11; Tab. Cvertini — 1 таб. 3 р/д; Ampicillini 1,0 + Sol. Novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д; Tab.

Nitroxolini 0,005 — 1 таб. 3 р/д; Tab. Pantoprasoli 40 mg — 1 таб. 1 р/д; полоскання горла розчином перекису водню, шалфеєм, ромашкою за схемою.

Після проведеного лікування загальний стан хворої був із позитивною динамікою з відсутністю колючих болей у ділянці серця в стані спокою, артеріальний тиск на тлі гіпотензивної терапії нормалізувався, відчуття прискореного серцебиття та задишка — відсутні, біль у плечових, ліктьових, дрібних суглобах кисті, колінних суглобах, набряк, обмеження рухів, похолодання кінцівок не турбували, окружність лівої гомілки становила 43 см (зменшилась на 3 см).

Хвора в задовільному стані виписана додому під постійний нагляд за місцем проживання сімейним лікарем, кардіологом, ревматологом, офтальмологом, ендокринологом, гінекологом, мамологом, судинним хірургом.

Надано такі рекомендації: дотримання умов праці та відпочинку, контроль артеріального тиску, частоти серцевих скорочень; дієтотерапія з обмеженням вживання солі, рідини, жирного, смаженого, гострого, копченого, збагачена вітаміном С; полоскання горла розчином перекису водню, шалфеєм, ромашкою за схемою; біцилін-5 1,5 млн в/м 1 раз у 21 день протягом півроку, із наступним в/м введенням 1 раз на місяць; еутиреокс 100 мг 1 таб. 1 раз на день (контроль гормонів щитоподібної залози); хартил AM 10/5 мг по 1 таб. 2 рази на день (о 07:00 та 19:00); атерокард 75 мг 1 таб. 1 раз на день; квертин по 1 таб. 3 рази на день протягом місяця; ампіцилін 250 мг 4 таб. кожні 6 годин протягом 10 днів; гепа-мерц по 1 пак. 3 рази на день протягом 10 днів; олфен 100 мг 1 таб. 1 раз на день протягом місяця після їжі; нейрорубін по 1 таб. 1 раз на день протягом місяця; аскорутин по 1 таб. 3 рази на день протягом місяця; діазолін по 1 таб. 3 рази на день протягом місяця; олія амаранту по ½ ч/л 3 рази на день за 20 хвилин до їжі постійно; нітроксолін 0,005 по 1 таб. 3 рази на день протягом 10 днів; ністатин 500 мг по 1 таб. 3 рази на день протягом 7 днів.

Уроджені судинні мальформації (або ангіодисплазії) — це вроджені аномалії розвитку судинної системи, які зумовлені порушенням ембріонального морфогенезу та проявляються у вигляді гіпер-, гіпо- або аплазії судин, їх патологічним розвитком, що призводить до різних форм порушення регіонарного кровотоку [2, 7].

Відповідно до сучасних даних літератури, термін «ангіодисплазія» є застарілим, тому використовується термін «вроджена судинна мальформація» [7]. Зазначена патологія відносно рідкісна, її поширеність досягає 1,2% у популяції та в середньому 2,6% серед пацієнтів, госпіталізованих до спеціалізованих судинних відділень [6, 1]. Найбільш часто трапляються венозні форми вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок

(48,5-79%), які особливо уражають глибоку венозну систему, що призводить до розвитку важких форм хронічної венозної недостатності [2, 7], інвалідизації пацієнтів у молодому віці й зумовлює актуальність досліджуваної проблеми. Основними характерними ознаками венозних форм вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок є: варикозне розширення вен із дитячого (до 9 років) віку, незначне збільшення довжини кінцівки (до 1,5 см), збільшення ураженої кінцівки в об'ємі, наявність пігментних плям синього, синюшно-червоного, червоного кольорів на шкірі кінцівки, порушення трофіки тканин. Аналіз демографічних показників свідчив про прояв патології переважно в молодому віці (15-25 років), переважно в осіб жіночої статі, що вказує на клінічну маніфестацію захворювання в періоди зростання та гормональних змін [5].

Ультразвукове дослідження анатомічних і гемодинамічних проявів венозних форм вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок дозволяє отримати оптимальну інформацію для планування оперативного лікування, виконання флебографії обмежується з діагностичною метою, а саме характеру ураження глибоких вен. Результати патоморфологічного та імуногістохімічного до-

сліджень вказують на проліферативну активність мальформацій, допомагаючи прогнозувати результат лікування та будучи основою для подальшого вивчення з метою розробки нових способів консервативного лікування даної патології [4]. Ендовазальна лазерна коагуляція вен — ефективний метод, що застосовується в комплексному лікуванні стовбурових форм з ураженням поверхневої венозної системи при венозних формах вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок (із діаметром вени не більше ніж 8 мм у положенні стоячи) і який, порівняно з хірургічним видаленням, має кращий косметичний ефект. Застосування реконструктивного хірургічного лікування в пацієнтів зі стовбуровими формами мальформацій з ураженням глибокої венозної системи дозволяє досягти 60,98% задовільних результатів. У результаті застосування диференційованого патогенетично обґрунтованого підходу до лікування пацієнтів із венозними формами вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок, у тому числі з ураженням глибокої венозної системи та поєднаними ураженнями, використовуючи хірургічні, лазерні та ехосклерозуючі методики, вдалося досягти 74,53% задовільних післяопераційних результатів [3].

Список використаної літератури

1. Дан В.Н. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов) / В.Н. Дан, С.В. Сапелкин. — М.: Вердана, 2008. — 200 с.
2. Венозні форми вроджених судинних мальформацій нижніх кінцівок. Діагностика та хірургічне лікування / Л.М. Чернуха, А.О. Гуч, М.О. Артеменко [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2011. — № 2. — С. 52-56.
3. Особенности диагностики и хирургического лечения венозных форм врожденных сосудистых мальформаций нижних конечностей / Л.М. Чернуха, А.А. Гуч, М.О. Артеменко [и др.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. — 2013. — № 3. — С. 28-34.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. — 384 с.
5. Дисплазии соединительной ткани / Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) // Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. — Утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года. — 181 с.
6. Congenital vascular malformations: general diagnostic principles / B.B. Lee, J. Laredo, S.J. Lee [et al.] // Phlebology. — 2007. — Vol. 22 (6). — P. 253-257.
7. Terminology and classification of congenital vascular malformations / B.B. Lee, J. Laredo, T.S. Lee [et al.] // Phlebology. — 2007. — Vol. 22 (6). — P. 249-252.

Надійшла до редакції 04.02.2019 р.

HYPERTENSION AND ARTERIOVENOUS MALFORMATION OF LEFT SHIN AS ONE OF THE MANIFESTATIONS OF UNDIFFERENTIATED HYPERMOBILITY SYNDROME (CLINICAL CASE)

Ye.Kh. Zaremba, V.S. Zaremba V.S., N.O. Rak, N.R. Fedchyshyn

Abstract

The article describes a clinical course of hypertension combines with undifferentiated hypermobility syndrome and modern diagnostic and treatment methods.

Keywords: hypertension, undifferentiated hypermobility syndrome, arteriovenous malformation of left shin, clinical course, diagnostics, treatment, diagnostics, non-communicable diseases.

Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

*Харьковский национальный
медицинский университет*

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Резюме

Статья посвящена современным возможностям применения альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа, который ускоряет повреждение сосудистой стенки и развитие атеросклероза. Особое внимание уделено роли оксидантного стресса, атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, обоснована необходимость многофакторной патогенетической терапии в профилактике и лечении сосудистых осложнений. Систематически изложены особенности воздействия альфа-липоевой кислоты на метаболические процессы в организме, ее роль в системе антиоксидантной защиты, а также ее цитопротекторные, ангиопротекторные свойства. Основываясь на данных доказательной медицины, приведены развернутые схемы применения препаратов альфа-липоевой кислоты, обоснована рациональность ее использования в схемах комбинированной терапии.

Ключевые слова

Альфа-липоевая кислота, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, атеросклероз, высокий кардиоваскулярный риск, сахарный диабет.

Ведущее место среди сердечно-сосудистой патологии в этой группе принадлежит ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для пациентов с СД 2-го типа характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультифакторность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [32]. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа неуклонно растет. Кардиоваскулярная смертность у больных СД 2-го типа превышает аналогичный показатель в общей популяции в 3 раза. Риск развития острого инфаркта миокарда в этой группе в 6-10 раз, а мозговых инсультов — в 4-7 раз выше по сравнению с лицами без сопутствующего сахарного диабета [2]. Поэтому пациентов с СД 2-го типа относят к группе очень высокого кардиоваскулярного риска. На фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с СД 2-го типа остается высоким остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск, для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия,

основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений сахарного диабета [15, 38].

Патогенез сосудистых осложнений при СД 2-го типа

Повреждение сосудов, обуславливающее высокий кардиоваскулярный риск у этой группы пациентов, является сложным многокомпонентным процессом и развивается при взаимодействии целого ряда патогенетических механизмов.

Обязательными звеньями патогенеза сосудистых осложнений при СД, наряду с дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, гипергликемией, гликированием белков, активацией полиолового пути утилизации глюкозы, дислипидемией, являются неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления с развитием оксидантного стресса, воспаление, дисфункция эндотелия, нарушение коагуляции [4, 15].

Еще в 1987 г. Wolff S. и соавт. впервые показали, что основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликированию с образованием поздних продуктов гликирования (AGE's — advanced glycation end-product) и окислительному стрессу, вызванных наруше-

© Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

нием углеводного обмена. В организме в физиологических условиях имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Окислительный стресс, развивающийся при СД, сопровождается нарушением равновесия между постоянным увеличением количества оксидантов с активацией перекисного окисления липидов и системой АОЗ. Образование глутатиона задерживается в условиях гипергликемии. Доказано также, что активация ферментов полиолового пути утилизации глюкозы сопровождается снижением содержания восстановленного глутатиона диальдегида и активности глутатиона. Оксидантный стресс при СД развивается в результате: 1) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении углеводов, формирующих комплексы с различными белками при аутоокислении жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; 2) снижения активности АОЗ (глутатиона, глутатионпероксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы, витаминов К, Е, С, таурина, каротина, мочевой кислоты и коэнзима Q₁₀, альфа-липоевой кислоты); 3) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы [1, 3, 15].

Гликирование белков является неотъемлемым компонентом поражения сосудов у больных СД и обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокетонами различных белков различные соединения, участвующие в обмене и являющиеся исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ — AGE's. Период полураспада их более длительный, чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). AGE's являются самостоятельными атерогенными факторами, так как способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Образование AGE's на белках базальной мембраны приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции. При СД состояние оксидантного стресса постоянно поддерживается вследствие аутоокисления глюкозы, неферментативного гликирования белков с образованием AGE's. Данные нарушения способствуют усилению процессов перекисидации липидов, образованию модифицированных липопротеинов, усилению накопления их в пенистых клетках, являющихся основой атеросклеротического повреждения крупных сосудов. Именно модифицированные ЛПНП играют ключевую роль в атерогенезе вследствие низкого сродства к апо-В/Е-рецепторам клеток и своей способности

повреждать эндотелий, так как при дефектной конформации частицы окисленных ЛПНП перестают «узнаваться» своими специфическими рецепторами моноцитов/макрофагов, которые переносят ЛПНП в стенки сосудов. Происходит активация сквенджер-рецепторов макрофагов с последующим неспецифическим эндоцитозом — сквенджер-захватом липидов, обусловленным гиперхолестеринемией и окислением липопротеинов низкой плотности. По такому пути удаление ЛПНП происходит быстрее, чем при рецептор-опосредованном. Но в результате сквенджер-захвата в эндотелий и интиму артерий попадает большое количество модифицированных ЛПНП [1, 3, 5].

Кроме того, у больных СД 2-го типа инсулинорезистентность активирует липолиз в адипоцитах, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот. В печени часть из них служит субстратом для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОНП. Печеночная липаза превращает ЛПОНП в мелкие плотные частицы ЛПНП, которые быстро окисляются, что способствует их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем самым усиливает процесс развития атеросклеротических поражений. Одновременно происходит уменьшение концентрации ЛПВП-частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП изменяются, качественно становясь более мелкими, и быстрее выводятся из организма, способны окисляться, метаболизироваться. Таким образом, у больных СД 2-го типа имеет место развитие комбинированной дислипидемии — увеличивается количество АпоВ-содержащих частиц — триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПОНП, мелких и плотных частиц холестерина ЛПНП, снижается уровень АпоАI-содержащих частиц холестерина ЛПВП. Гликозилирование способствует образованию реактивных форм кислорода, инициирующих окисление ЛПНП, которые становятся еще более атерогенными. В исследованиях MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) и CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) было показано, что уровни модифицированных липопротеидов, богатых триглицеридами, коррелируют с тяжестью ИБС, а уровень триглицеридов плазмы является независимым фактором риска ИБС и развития кардиоваскулярных событий [17]. В настоящее время установлено, что увеличение уровней триглицеридов, модифицированных ЛПНП, и снижение уровней ЛПВП являются независимыми факторами риска ИБС.

Жировая ткань гормонально активна и в условиях инсулинорезистентности вырабатывает большое количество провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, которые способству-

ют активации способности макрофагов модифицировать ЛПНП. Окисленные формы ЛПНП, обладая прямым цитотоксическим эффектом, проникают в эндотелий и повреждают его. При этом на поверхности эндотелия стимулируется адгезия моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов, секретирующих биологически активные вещества (хемокины, митогены, факторы роста). Происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов из меди и интима, где активизируется синтез соединительной ткани. Дисфункция эндотелия, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза и выделения вазодилаторов и антикоагулянтов (оксида азота, простациклина, брадикинина и др.), а также к активации образования вазоконстрикторов (РААС, эндотелинов, тромбосана и др.), т.е. формируются условия для развития атеросклеротического процесса. Дисфункция эндотелия развивается на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, так как потеря регуляторной способности эндотелия (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений сахарного диабета [4]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ранним и неотъемлемым компонентом в патогенезе атеросклероза у больных СД и в настоящее время рассматривается как начальный этап атерогенеза. Кроме того, она играет ведущую роль и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелий-зависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим разрывом ее поверхности. При повреждении эндотелия или нарушении его функции происходит нарушение обмена липопротеинов, в то же время развитие дисфункции эндотелия может быть результатом нарушений липидного обмена. Таким образом, создается своеобразная положительная обратная связь между состояниями липидного обмена и эндотелия: нарушения в одной стороне усиливают нарушения в другой. Эндотелиальная дисфункция характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ, что способствует уменьшению вазодилатации, активации воспаления и тромбообразования [1, 2, 4].

Вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь при стимуляции эндотелия, а также при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, но резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA (тканевой активатор плазминогена), тромбомодулин, простациклин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 (ингибиторы активатора плазминогена), эндотелин-1
Регуляция адгезии лейкоцитов	Р-селектин, Е-селектин, ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	<u>Констрикторы:</u> эндотелин, тромбосан A ₂ , ангиотензин II <u>Дилаторы:</u> NO, PGI-2 (простациклин) и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), FGFβ (фактор роста фибробластов) и другие факторы

Эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющими свойствами, в то время как активированные — прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина [1, 2].

Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам: гипергликемии, воздействию конечных продуктов гликозилирования, свободных радикалов, воспалительных цитокинов, холестерина. Ведущим звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза и выделения оксида азота (NO), важного эндотелиального вазодилатирующего фактора, участвующего в регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, NO опосредует эффек-

ты таких эндотелий-зависимых вазодилататоров, как ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др., тормозит образование эндотелий-зависимых вазоконстрикторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбосана), блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов путем удаления избытка ионов кальция из них вследствие активации кальцийзависимых кальциево-калиевых каналов, что препятствует образованию тромбов, поскольку кальций необходим во всех этапах тромбообразования, а также уменьшает тромбогенный эффект тромбоцитов путем предотвращения действия вазоконстрикторов (тромбосана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. NO уменьшает экспрессию молекул адгезии, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, тем самым препятствуя развитию и прогрессированию атеросклероза [1, 2, 4].

Оксид азота постоянно образуется из L-аргинина при участии эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) и выделяется из эндотелия. Активность eNOS преимущественно выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. В результате развития оксидантного стресса снижается уровень оксида азота, что еще больше повреждает эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3), а впоследствии — в пероксинитрит (ONOO) — токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов. Кроме того, супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, уменьшает его содержание в эндотелии. Таким образом, свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся своеобразной «ловушкой» для NO, который при этом, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови.

Согласно экспериментальным данным, в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтетаз оксида азота. В физиологических условиях взаимодействие оксида азота с супероксид-анионом происходит постоянно. Однако в норме функционирует сильная антиоксидантная защита, которая поддерживает баланс между O_2 и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения. Сдвиг же равновесия в сторону свободных радикалов кислорода ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток, мутациям, перекисному окислению липидов, усилению апоптоза. Окси-

дантный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза.

Схематически многоступенчатый процесс поражения сосудистой стенки при СД можно представить следующим образом:



Альфа-липоевая кислота

В недавно проведенном исследовании Yi X. и соавт. доказано, что снижение экспрессии генов синтетазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных сахарным диабетом с дефицитом аполипопротеина E, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты, усилением системного перекисного окисления липидов [55]. Доказано также, что дефицит синтетазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей α ($\text{TNF-}\alpha$), моноцит-хемоаттрактивным протеином 1 (MCP-1)), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [4].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хелатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также кофактором ряда метаболических процессов, выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие [16].

АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как не-

заменяемый кофактор, в то время как S(–)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-В — NF-κB [5, 21, 57]. Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме — и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК, обусловленные наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участие в ПОЛ, в настоящее время хорошо изучены и доказаны [15, 37, 40].

Большой интерес представляют изучение ее влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, то есть на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск у пациентов с СД 2-го типа.

В экспериментальных исследованиях показаны гипогликемические свойства АЛК [51]. В исследовании Zhang Y. и соавт. в группе пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ожирением, принимающих АЛК в дозировке 600 мг в сутки, достоверно повышался индекс инсулинчувствительности периферических тканей, что стимулировало улучшение усвоения глюкозы клетками и процессы сохранения гликогена в мышцах [57]. В исследовании Kamenova P. и соавт. также была доказана способность АЛК, принимаемой 600 мг в сутки, повышать чувствительность к инсулину у больных СД 2-го типа [20]. В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Porasuphatana S. и соавт. было продемонстрировано дозозависимое влияние АЛК на снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных СД 2-го типа [39].

Кроме того, АЛК оказывает цитопротекторное действие на β-клетки поджелудочной железы, так

как процессы их апоптоза также связаны с оксидантным стрессом. АЛК также ингибирует процессы гликирования белков и формирования конечных продуктов гликозилирования — важных патогенетических механизмов повреждения сосудов у больных СД [7]. Ansar H. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа показали, что назначение АЛК (100 мг в/в) увеличивало инсулинозависимую утилизацию глюкозы всем телом на 59% [5]. Высказано предположение, о том, что АЛК является антиоксидантом, защищающим сульфгидридные группы системы транспортеров глюкозы (Glut-1 и Glut-4). В другом исследовании 10-дневное перфузионное введение 500 мг АЛК привело к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы на 30% и увеличению индекса инсулинчувствительности у больных СД 2-го типа [15].

В последнее время доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках, — аденозинмонофосфатактивированную протеинкиназу (АМПК). АМПК выступает в роли датчика энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические процессы, связанные с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обменов, снижению ИР. Например, возрастание активности АМПК в мышечной ткани ускоряет окисление жирных кислот и утилизацию глюкозы. На уровне печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы. В клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина, а на уровне центральной нервной системы — осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела путем стимуляции анаболических и угнетения катаболических нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита и ожирению [19, 22, 24].

Согласно накопленным экспериментальным данным установлено взаимодействие АЛК и АМПК: в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне ЦНС — снижает активность данного фермента. Так, было показано, что у тучных мышей с предрасположенностью к СД отмечалось резкое снижение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение же АЛК этим животным повышало содержание АМПК в мышцах, что сопровождалось увеличением инсулиностимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска СД благодаря подавлению накопления триглицеридов. В то же время АЛК угнетала активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводило к снижению

аппетита и уменьшению массы тела у экспериментальных животных [28, 29, 34]. В исследовании Koh. и соавт., с участием 360 больных СД 2-го типа, введение 1800 мг АЛК в сутки способствовало умеренному снижению массы тела при ожирении [23].

В экспериментальных исследованиях показано, что АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), участвующих в формировании нормальной чувствительности тканей к инсулину, и способна активировать гены-мишени данных рецепторов. Наибольшее количество рецепторов PPAR γ сосредоточено в жировой ткани, а PPAR α — в печени и мышцах. Доказано, что АЛК активирует данные рецепторы, что приводит к снижению инсулинорезистентности благодаря повышению окисления свободных жирных кислот в печени. Это, в свою очередь, сопровождается снижением их концентрации в крови и уменьшением содержания триглицеридов и ЛПОНП, формированием адипоцитов малых размеров, у которых способность к накоплению свободных жирных кислот превышает возможности крупных жировых клеток, снижением содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах, а также подавлением накопления жира в мышцах, сердце, печени, поджелудочной железе, повышением концентрации адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами, активацией транспортеров глюкозы [33]. По данным Saygin M., лечение АЛК снижало уровни мочевой кислоты, окислительный стресс [41].

Альфа-липоевая кислота и эндотелиальная дисфункция

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) — эндогенный ингибитор NO-синтазы, нарушает синтез антиатерогенного NO и тем самым участвует в патогенезе атеросклероза. Даже у здоровых лиц при введении АДМА происходит сужение сосудов, умеренно повышается артериальное давление, нарушается эндотелий-зависимая сосудистая реакция на ацетилхолин. Доказано, что повышенная концентрация АДМА является предиктором сердечно-сосудистых событий в различных популяциях, включая пациентов с СД 2-го типа, а кроме того, маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [4, 15, 35]. Высокие уровни АДМА ассоциировались с повышением кардиоваскулярной смертности [25, 26, 47]. По данным проведенных исследований на животных моделях было доказано, что альфа-липоевая кислота улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию путем повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и улучшения биодоступности NO [42].

В относительно недавно проведенных исследованиях у больных СД 2-го типа также было по-

казано положительное влияние АЛК на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Mittermayer F. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа выявлено достоверное снижение уровня АДМА в подгруппе пациентов, получающих инъекционно 600 мг АЛК в течение трех недель [35]. В пилотном исследовании Chang J. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, также было продемонстрировано достоверное снижение уровня АДМА в плазме крови в подгруппе пациентов, получавших АЛК 600 мг в сутки в течение 12 недель, с 1,68 до 1,31 мкмоль ($p=0,001$) [9]. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Heinisch B. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа оценивались эндотелий-зависимая и независимая вазодилатация по кровотоку на предплечье. Было показано достоверное улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации в подгруппе пациентов, получавших АЛК инъекционно в дозировке 600 мг в течение 21 дня [18]. В исследовании Xiang G. и соавт. у пациентов с НТГ прием АЛК в дозировке 300 мг перед проведением теста толерантности уменьшал дисфункцию эндотелия, индуцированную острой гипергликемией [52]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) также сравнивалось влияние АЛК в дозировке 300 мг в сутки и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана в дозировке 150 мг в сутки, назначаемых в течение месяца, на эндотелиальную дисфункцию. Было показано, что применение АЛК в качестве моно- или комбинированной терапии с ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом способствовало улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, оцениваемой по кровотоку на плече [46].

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) — рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. Тромбомодулин, связывая тромбин, изменяет его свойства: тромбин теряет способность усиливать процессы коагуляции, превращать фибриноген в фибрин, приобретает способность активировать плазменные факторы (протеин С и ингибитор фибринолиза), превращаясь из активного коагулянта в антикоагулянт [4, 15]. В исследовании Morcos M. и соавт. у пациентов с СД применение АЛК в дозировке 600 мг в сутки в течение 18 мес. приводило к снижению уровня тромбомодулина в плазме крови с $37,5 \pm 16,2$ до $30,9 \pm 14,5$ нг/мл ($p < 0,01$), в то время как в подгруппе пациентов, не получающих

данный препарат, отмечалось достоверное увеличение уровня тромбомодулина с $35,9 \pm 9,5$ до $39,7 \pm 9,9$ нг/мл ($p < 0,05$) [36].

Хорошо известно, что в основе патогенеза атеросклеротического процесса лежат иммунно-воспалительные реакции. Еще на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов благодаря усилению экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и межклеточных ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, в том числе у больных СД 2-го типа [4].

В развитии дисфункции эндотелия при СД 2-го типа важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF-κB), который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к оксидантному стрессу и действию модифицированных ЛПНП. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию цитокинов IL-1β, TNF-α, вазопрессора эндотелина 1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса, и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [4, 15]. По данным Ying Z. и соавт., АЛК блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, независимо от антиоксидантной функции. Имеются данные о том, что назначение 600 мг АЛК приводит к снижению повышенного уровня NF-κB в моноцитах крови у больных СД [36]. Показано, что АЛК снижает экспрессию VCAM-1, ICAM-1, адгезию моноцитов, уровень TNF-α [44]. В уже упоминаемом исследовании ISLAND было показано достоверное снижение уровня IL-6 — важного маркера воспаления, обнаруживаемого в атеросклеротических бляшках, на 15% от исходного уровня у пациентов, принимающих АЛК 300 мг в сутки в течение 4 недель [46]. Уменьшение дисфункции эндотелия при применении АЛК продемонстрировано в многочисленных исследованиях [49, 58].

Альфа-липовая кислота и дислипидемия

В многочисленных моделях на животных изучалось влияние АЛК на показатели липидного обмена. Было показано влияние АЛК на уменьшение дисфункции эндотелия и показателей дислипидемии при ожирении [29]. А у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, наряду с улучшением показателей углеводного обмена и оксидантного стресса, регистрировалось достоверное предотвращение повышения уровня общего холестерина и атеросклеротического повреждения сосудов в подгруппе, получавшей АЛК [54]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, проводившемся в Новой Зеландии на белых кроликах с индуцированной гиперхолестеринемией, — показано, что применение АЛК 4,2 г/кг в сутки способствовало уменьшению уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, повышению уровня ЛПВП, снижению атеросклеротического повреждения сосудов [60]. В исследовании Xu J. и соавт. также продемонстрировано снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и СРБ, повышение уровня ЛПВП при использовании АЛК в качестве комбинированной терапии у крыс, получавших гиперхолестериновую диету [53]. Sena S.M. и соавт. продемонстрировали значительное снижение уровня общего холестерина и не-ЛПВП у больных сахарным диабетом крыс, получавших гиперхолестериновую диету, которым внутрибрюшинно вводили АЛК (50 мг/кг массы тела), в сравнении с группой контроля [42]. Butler A. и соавт. сообщили о снижении постпрандиального уровня ТГ на 42% и ЛПОНП у самцов крыс, получавших АЛК в течение 5 недель, что связывают с уменьшением липогенеза de novo [7].

В относительно недавно проведенном исследовании Moreau R. и соавт. показано влияние АЛК на уровень триглицеридов у генетически модифицированных крыс с врожденным ожирением и сахарным диабетом. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-альфа-липовой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Этих животных, получавших АЛК на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс. Все животные получали специальную атерогенную диету. Содержание триглицеридов плазмы крови к окончанию исследования выросло по сравнению с начальным уровнем. В группе экспериментальных животных, получавших АЛК, уровень триглицеридов удвоился, в то время как в контрольной группе он вырос более чем на 400%. В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших АЛК, что свидетельствовало о том, что большая часть потребляемых углеводов сохранялась в виде гликогена, а не превращалась в триглицериды [8].

В многочисленных работах изучалось гипополипидемическое влияние АЛК у людей. Harding S.V. и соавт. наблюдали снижение уровня триглицеридов и сдвиг в сторону более крупных, менее атерогенных частиц ЛПНП у больных без СД с синдромом поликистозных яичников [17]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gianturco V. и соавт. также сообщали о достоверном повышении уровня ЛПВП и незначительном снижении ЛПНП у больных СД 2-го типа, получавших АЛК в дозировке 400 мг в сутки, в сравнении с группой контроля [14]. Wollin S. и соавт. также сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [50]. В исследовании Kim H. и соавт. при применении АЛК в дозировке 1200 мг в сутки в течение 12 недель у пациентов с ожирением наблюдалось снижение уровня общего холестерина на 8% и недостоверное снижение уровня ЛПНП [21, 22]. В исследовании Koh E. и соавт. не было отмечено достоверного влияния на дислипидемию у 360 больных СД 2-го типа с ожирением, получавших АЛК в дозировке 1800 мг в сутки, однако наблюдалось достоверное снижение массы тела [23]. В исследовании Zhang Y. и соавт. изучалось влияние инъекционного введения 600 мг АЛК в течение двух недель на липидный обмен, показатели оксидантного стресса, воспаления, инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и НТГ. Наряду с уменьшением инсулинорезистентности индекс инсулиночувствительности (ИЧИ) вырос на 41%, достоверно уменьшились уровни малонового диальдегида (МАД), провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-6, наблюдалось снижение уровня СЖК, общего холестерина, ЛПНП, мелких плотных ЛПНП, модифицированных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов ($p < 0,01$) [57].

Альфа-липоевая кислота и атеросклероз

Во многих экспериментальных работах были продемонстрированы антиатеросклеротические эффекты АЛК. В исследовании Lim S. и соавт. на экспериментальной модели было показано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приеме АЛК, а также снижение частоты рестенозов при покрытии стентов АЛК за счет подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов [31]. В другом исследовании показано также, что АЛК способна минимизировать кальцификацию и потерю эластичности при эластокальцинозе путем ингибирования образования перекиси водорода [6]. По данным Deng C. и соавт., АЛК уменьшает размер инфаркта и сохраняет сердечную функцию при ишемии/реперфузии миокарда у крыс. Это исследование продемонстрировало, что АЛК способна уменьшить сердечную дисфункцию, уменьшая некроз кардиомиоцитов, апоптоз

и воспаление после перенесенного инфаркта миокарда путем индукции цитопротективных генов [10]. Lim K.S. и соавт. продемонстрировали, что обработка стентов, покрытых комбинацией сиролимуса и АЛК на модели коронарного рестеноза у свиней, подавляет процессы неоинтимальной гиперплазии [30].

Альфа-липоевая кислота и гипертензия

Относительно недавно в своем исследовании Dudek M. и соавт. продемонстрировали гипотензивный эффект АЛК [11]. Dworagaska M. и соавт. резюмировали целый комплекс терапевтических эффектов АЛК на состояние кардиоваскулярной системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [12], в том числе и на циркулирующие факторы ангиогенеза [13].

АЛК способна уменьшить повреждение микроциркуляторного русла сердца и почек, которые являются органами-мишенями при артериальной гипертензии [48], а также способствует уменьшению гипертрофии миокарда [59].

Альфа-липоевая кислота в течение многих лет применяется для лечения диабетической нейропатии, однако, основываясь на данных результатов проведенных в последнее время исследований, оправданным является применение данного препарата для лечения и профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета.

В настоящее время в многочисленных исследованиях установлена безопасность применения АЛК в суточных дозах вплоть до 2100 мг, в том числе не выявлено долгосрочных неблагоприятных эффектов АЛК. При изучении фармакокинетики АЛК было установлено, что при внутривенном введении препарата наблюдалась линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого препарата от 200 до 1200 мг. При пероральном приеме АЛК линейная зависимость концентрации препарата в плазме от дозы находилась в пределах 50-600 мг. Для лечения сосудистых осложнений СД в качестве начальной терапии рекомендовано использование внутривенных инфузий с последующим переходом на капсулированную форму препарата. Следует отметить, что большинством исследователей рекомендуется применение 600 мг в сутки с точки зрения доказанной клинической эффективности и безопасности [15, 43, 45].

Диалипон — отечественный препарат альфа-липоевой кислоты («Фармак»), представляет собой меглюминую соль тиоктовой кислоты и присутствует на рынке в виде капсул 300 мг, 3% раствора для инфузий в ампулах 10 и 20 мл, вводимого после разведения с 0,9% раствором натрия хлорида, а также в форме готового 1,2% раствора для инфузий во флаконах по 50 мл (Диалипон Турбо). Флакон препарата содержит 600 мг меглюминовой соли АЛК. Проведение инфузии

непосредственно из флакона более удобно и безопасно, а также сокращает время введения и не требует предварительного разведения.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность внутривенного и перорального применения АЛК, воздействующей на все звенья патогенеза сосудистых осложнений

у больных СД 2-го типа, в том числе эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, свидетельствуют о рациональном использовании в комплексной терапии препаратов альфа-липоевой кислоты. Однако необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние препаратов АЛК на снижение кардиоваскулярного риска у данной группы пациентов.

Список использованной литературы

1. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология*. — 2013. — Vol. 18 (3). — С. 70-80.
2. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // *Fundamental research*. — 2011. — № 7. — Р. 248-252.
3. Мохорт Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете // *Медицинские новости*. — 2011. — 3. — Р. 67-71.
4. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
5. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi Medical Journal*. — 2011. — № 32. — Р. 584-588.
6. Bassi E., Liberman M., Martinatti M.K., Bortolotto L.A., Laurindo F.R. Lipoic acid, but not tempol, preserves vascular compliance and decreases medial calcification in a model of elastocalcinosis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. — 2014. — Vol. 47 (2). — Р. 119-27.
7. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased betacell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2003. — № 52. — Р. 102-110.
8. Butler J.A., Hagen T.M., Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2009. — Vol. 485 (1). — Р. 63-71.
9. Chang J.W., Lee E.K., Kim T.H., Min W.K., Chun S., Lee K.U., Kim S.B., Park J.S. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study // *American Journal of Nephrology*. — 2007. — № 27. — Р. 70-74.
10. Deng C., Sun Z., Tong G., Yi W., Ma L., Zhao B., Cheng L., Zhang J., Cao F., Yi D. α -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (3). — Р. e58371.
11. Dudek M., Razny K., Bilska-Wilkosz A., Iciek M., Sapa J., Wlodek L., Filipek B. Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats // *The Anatolian Journal of Cardiology*. — 2016. — Vol. 16 (5). — Р. 306-9.
12. Dworacka M., Chukanova G., Isakova S., Kurmambayev Y., Wesolowska A., Frycz B.A., Jagodziński P.P., Dworacki G. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2018. — № 117. — Р. 41-47.
13. Dworacka M., Isakova S., Krzyżagórska E., Wesolowska A., Kurmambayev Y., Dworacki G. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2015. — Vol. 107 (2). — Р. 273-9.
14. Gianturco V., Bellomo A., D'Ottavio E., Formosa V., Iori A., Mancinella M., Troisi G., Marigliano V. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. — 2009. — 49 (Suppl.1). — Р. 129-133.
15. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid // *Frontiers in Pharmacology*. — 2011. — № 2. — Р. 69.
16. Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes and Vascular Disease Research*. — 2007. — № 4. — Р. 89-102.
17. Harding S.V., T.C. Rideout, P.J. Jones Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk // *Journal of Dietary Supplements*. — 2012. — Vol. 9 (2). — Р. 116-127.
18. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F., Schaller G., Gouya G., Wolzt M., Pleiner J. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2010. — № 40. — Р. 148-154.
19. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metabolism*. — 2005. — № 1. — Р. 15-25.
20. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens)*. — 2006. — № 5. — Р. 251-258.
21. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G., Kim Y.N., Kwon T.K., Park J.Y., Lee K.U., Kim J.G., Lee I.K. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity // *Experimental and Molecular Medicine*. — 2007. — № 39. — Р. 106-113.
22. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C., Jang P.G., Ryu J.W., Song H.S., Yun J.Y., Namgoong I.S., Ha J., Park I.S., Lee I.K., Viollet B., Youn J.H., Lee H.K., Lee K.U. Antiobesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase // *Nature Medicine*. — 2004. — № 10. — Р. 727-733.
23. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A., Kim E.H., Cho E.H., Jeong E., Kim D.W., Kim M.S., Park J.Y., Park K.G., Lee H.J., Lee I.K., Lim S., Jang H.C., Lee K.H., Lee K.U. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // *American Journal of Medicine*. — 2011. — № 124. — Р. 851-858.
24. Kola B., Boscaro M., Rutter G.A., Grossman A.B., Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — № 17. — Р. 205-215.
25. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Schnack C., Hofer M., Wolzt M., Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis*. — 2006. — № 189. — Р. 236-240.
26. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Shnawa N., Hofer M., Schnabler J., Etmüller Y., Kapiotis S., Wolzt M., Schernthaner G. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria // *Diabetic Medicine*. — 2007. — № 24. — Р. 81-86.
27. Lee H.A., Hughes D.A. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA // *Experimental Gerontology*. — 2002. — Vol. 37 (2-3). — Р. 401-410.
28. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H., Won J.C., Kim H.S., Park H.S., Kim M.S., Kim S.W., Lee K.U., Park J.Y. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2005. — № 332. — Р. 885-891.
29. Lee W.J., Lee I.K., Kim H.S., Kim Y.M., Koh E.H., Won J.C., Han S.M., Kim M.S., Jo I., Oh G.T., Park I.S., Youn J.H., Park S.W., Lee K.U., Park J.Y. Lipoic Acid Prevents Endothelial Dysfunction in Obese Rats via Activation of AMP-Activated Protein Kinase // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — № 25. — Р. 2488-2494.
30. Lim K.S., Park J.K., Jeong M.H., Bae I.H., Nah J.W., Park D.S., Kim J.M., Kim J.H., Lee S.Y., Jang E.J., Jang S., Kim H.K., Sim D.S., Park K.H., Hong Y.J., Ahn Y., Kang J.C. Effect of stents coated with a combination of sirolimus and alpha-lipoic acid in a porcine coronary restenosis model // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2016. — Vol. 27 (4). — Р. 66.

31. Lim S.Y., Bae E.H., Jeong M.H., Kim J.H., Hong Y.J., Sim D.S., Kim Y.S., Park I.K., Ahn Y., Song S.J., Cho D.L., Kim K.S., Kang J.C. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model // *Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 54 (3). — P. 375-385.
32. Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. — 2003. — № 17. — P. 24-38.
33. McCarty M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. The «rejuvenatory» impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR- α coactivator-1 α // *Medical Hypotheses*. — 2008. *Med Hypotheses*. — 2009. — Vol. 72 (1). — P. 29-33.
34. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y.B., Lee A., Xue B., Mu J., Foulfelle F., Ferré P., Birnbaum M.J., Stuck B.J., Kahn B.B. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature*. — 2004. — № 428. — P. 569-574.
35. Mittermayer F., Pleiner J., Francesconi M., Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus // *Translational Research*. — 2010. — № 155. — P. 6-9.
36. Morcos M., Borcea V., Isermann B., Gehrke S., Ehret T., Henkels M., Schiekofer S., Hofmann M., Amiral J., Tritschler H., Ziegler R., Wahl P., Nawroth P.P. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2001. — № 52. — P. 175-183.
37. Oliveira A.M., Rondó P.H., Luzia L.A., D'Abronzio F.H., Illison V.K. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2011. — № 92. — P. 253-260.
38. Poh Z.X., Goh K.P. A Current Update on the Use of Alpha Lipoic Acid in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus // *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders — Drug Targets*. — 2009. — № 9. — P. 392-398.
39. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A., Konsil J., Harnwong B., Santaweek S. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. — 2012. — Vol. 21 (1). — P. 12-21.
40. Rahman S.T., Merchant N., Haque T., Wahi J., Bhaheetharan S., Ferdinand K.C., Khan B.V. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. — 2012. — Vol. 17 (2). — P. 139-145.
41. Saygin M., Asci H., Sankara F.N., Bayram D., Yesilot S., Candan I.A., Alp H.H. The impact of high fructose on cardiovascular system: Role of α -lipoic acid // *Human and Experimental Toxicology*. — 2016. — Vol. 35 (2). — P. 194-204.
42. Sena C.M., Nunes E., Louro T., Proença T., Fernandes R., Boarder M.R., Seica R.M. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats // *British Journal of Pharmacology*. — 2008. — № 153. — P. 894-906.
43. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2009. — № 1790. — P. 1149-1160.
44. Shen D., Tian L., Shen T., Sun H., Liu P. Alpha-Lipoic Acid Protects Human Aortic Endothelial Cells Against H₂O₂-Induced Injury and Inhibits Atherosclerosis in Overexpression Low Density Lipoprotein Receptor Knock-Out Mice // *Cell Physiol. Biochem*. — 2018. — Vol. 47 (6). — P. 2261-2277.
45. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // *Nutrition Reviews*. — 2008. — № 66. — P. 646-657.
46. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A., Khan-Merchant N., Menon R.G., Parthasarathy S., Khan B.V. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation*. — 2005. — № 111. — P. 343-348.
47. Tarnow L., Hovind P., Teerlink T., Stehouwer C.D., Parving H.H. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — № 27. — P. 765-769.
48. Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Cesare Mannelli L., Amenta F. Effect of treatment with the antioxidant alpha-lipoic (thioctic) acid on heart and kidney microvasculature in spontaneously hypertensive rats // *Clinical and Experimental Hypertension*. — 2016. — Vol. 38 (1). — P. 30-8.
49. Tromba L., Perla F.M., Carbotto G., Chies C., Pacifico L. Effect of Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Endothelial Function and Cardiovascular Risk Factors in Overweight/Obese Youths: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial // *Nutrients*. — 2019. — Vol. 11(2). — pii: E375.
50. Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. — 2004. — Vol. 15 (7). — P. 402-410.
51. Xiang G., Pu J., Yue L., Hou J., Sun H. Alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose // *Metabolism*. — 2011. — Vol. 60 (4). — P. 480-485.
52. Xiang G.D., Sun H.L., Zhao L.S., Hou J., Yue L., Xu L. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. — 2008. — № 68. — P. 716-723.
53. Xu J., Yang W., Deng Q., Huang Q., Yang J., Huang F. Flaxseed oil and α -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet // *Lipids in Health and Disease*. — 2012. — № 11. — P. 148.
54. Yi X., Maeda N. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet // *Diabetes*. — 2006. — № 55. — P. 2238-2244.
55. Yi X., Xu L., Hiller S., Kim H.S., Maeda N. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 223 (1). — P. 137-143.
56. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q., Parthasarathy S., Rajagopalan S. Evidence that α -lipoic acid inhibits NF- κ B activation independent of its antioxidant function // *Inflammation Research*. — 2011. — № 60. — P. 219-225.
57. Zhang Y., Han P., Wu N., He B., Lu Y., Li S., Liu Y., Zhao S., Liu L., Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring)*. — 2011. — № 19. — P. 1647-1653.
58. Zhang L., Zhang H.Y., Huang F.C., Huang Q., Liu C., Li J.R. Study on the clinical value of alprostadil combined with α -lipoic acid in treatment of type 2 diabetes mellitus patients with erectile dysfunction // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2016. — Vol. 20 (18). — P. 3930-3933.
59. Zou J., Gan X., Zhou H., Chen X., Guo Y., Chen J., Yang X., Lei J. Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of C/EBP β activation // *Molecular and Cellular Endocrinology*. — 2015. — № 399. — P. 321-9.
60. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M., Sharida F., Mohd T.H., Hasnah B., Nazmi H.M., Khairul O., Zanariyah A. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. — 2008. — Vol. 62 (10). — P. 716-722.

Надійшло до редакції 04.02.2019 р.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF ALPHA LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Abstract. The article is devoted to the modern possibilities of using alpha-lipoic acid in high cardiovascular risk patients, including type 2 diabetes mellitus, which accelerates damage to the vascular wall and the development of atherosclerosis. Particular attention is paid to the role of oxidative stress, atherogenic dyslipidemia and endothelial dysfunction, the need for multifactorial pathogenetic therapy in the prevention and treatment of vascular complications is substantiated. The characteristics of the effects of alpha-lipoic acid on the metabolic processes in the body, its role in the antioxidant defense system, as well as its cytoprotective, angioprotector properties are systematically described. Based on evidence from evidence-based medicine, detailed schemes for the use of alpha-lipoic acid preparations are given, and the rationality of its use in combination therapy regimens is substantiated.

Keywords: alpha-lipoic acid, endothelial dysfunction, oxidative stress, atherosclerosis, high cardiovascular risk, diabetes mellitus.

О.В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут
терапії ім. Л.Т. Малої НАМН
України», м. Харків

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КИШКІВНИКА З ЙОГО МІКРОФЛОРОЮ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Резюме

В оглядовій статті проаналізовано взаємозв'язок функціональної активності кишківника з його мікрофлорою в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями. Акцентовується увага на тому, що мікрофлора ШКТ має суттєвий вплив практично на всі фізіологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні та поведінкові реакції, а також на тому, що натеper є незаперечним факт залежності між дисбіозом і розвитком низки захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму. Серед препаратів, які відносять до застосування при порушеннях функціональної активності кишківника на тлі метаболічно-асоційованих станів, для нормалізації мікрофлори та моторно-евакуаторної функції — препарати Лактіале та Спарк. Усунення відомих чинників ризику в пацієнтів із такими метаболічно-асоційованими захворюваннями реалізується зменшенням клінічних проявів від кишківника, відновленням кишкової ендекології, що і створює передумови для формування сприятливого метаболічного фенотипу.

Ключові слова

Кишківник, метаболічні та патофізіологічні розлади, мікрофлора, моторно-евакуаторна функція, Лактіале, Спарк.

На цей час існують об'єктивні докази того, що стійкі системні метаболічні та патофізіологічні розлади, які асоціюються з порушенням метаболічного стану (дисліпідемія, ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів тощо), є чинниками індукції, які беруть участь у реалізації ключових шляхів розвитку хвороб органів травлення, а також мають вплив на характер перебігу гастроінтестинальних синдромів.

Важливим із практичної точки зору є питання одночасного порушення нормального функціонування системи травлення. Відомо кілька фундаментальних причин, що сприяють цьому процесу: шлунково-кишковий тракт (ШКТ) — це єдиний канал з органами, що, по-перше, має спільну нейрогуморальну регуляцію, по-друге, системний характер метаболізму і, по-третє, очевидну взаємозалежну участь у процесі травлення.

Завдяки епідеміологічним дослідженням, серії експериментальних робіт із лабораторними тваринами та пілотним дослідженням на людях

отримані достовірні дані про те, що мікрофлора ШКТ має суттєвий вплив практично на всі фізіологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні та поведінкові реакції [12, 35]. Учені одноставно визнають той факт, що кожен індивідуум має особисту мікробіоту, і ця специфічність — вагомий доказ того, що чинники, пов'язані з хазяїном, мають велике значення в ланцюзі патогенетичних процесів, що зумовлюють мікроекологічні та функціональні порушення тих чи інших органів ШКТ. Сьогодні є незаперечним зазначена залежність між дисбіозом і реалізацією цілої низки захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму.

У здорової людини слизова кишківника постійно оновлюється, має високий ступінь метаболічної активності, завдяки якій забезпечується цілісність слизової оболонки. Слизова кишківника активно взаємодіє з його мікробіотою та забезпечує гомеостаз організму в цілому.

Механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток метаболічних порушень представлено на рисунку.

© О.В. Колеснікова

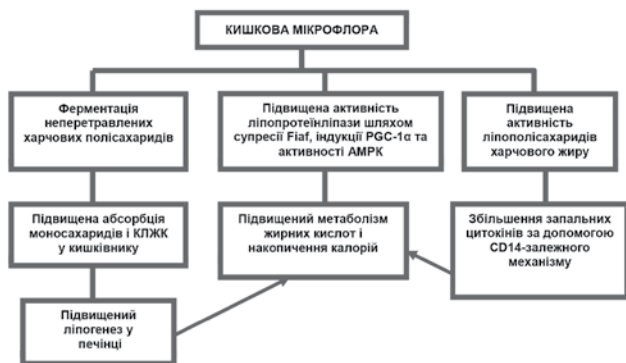


Рис. Механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток метаболічних порушень (зі змінами за DiBaise J.K., 2008) [10]

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) є найяскравішим прикладом участі мікробіоти в метаболічних процесах хазяїна та впливу на імунітет. КЛЖК не перетравлюються в кишківнику, оскільки ми генетично маємо необхідний набір ферментів — глікозид-гідролазу і полісахаридліази для розщеплення різних глікозидних зв'язків, присутніх у гліканах. Ферменти, які відсутні, поповнюються мікрофлорою. КЛЖК є важливим енергетичним ресурсом для організму хазяїна, забезпечуючи понад 10% енергопотреб. У ранньому віці, коли основними представниками кишкової мікробіоти є біфідобактерії, серед КЛЖК домінує ацетат, згодом, зі збільшенням частки облігатних анаеробів, зростає кількість бутирату та пропіонату.

КЛЖК впливають також на імунітет. Бутират посилює регенерацію і знижує проліферацію кишкового епітелію та модифікує продукцію цитокінів Th-клітинами і зміцнює щільність міжклітинних з'єднань, що, у свою чергу, перешкоджає проникненню мікрофлори і запобігає аберантним запальним відповідям. Продукція ацетату справляє протизапальний ефект завдяки впливу на рецептор GPR43 [2]. Нещодавні дослідження виявили роль ацетату в посиленні бар'єрних функцій епітелію. КЛЖК можуть регулювати ацетилювання лізинових залишків — ковалентну модифікацію білків, залучених у різні сигнальні та метаболічні процеси.

Однак при виникненні та розвитку метаболічних порушень (зокрема, цукрового діабету (ЦД), ожиріння, системного атеросклерозу, автоімунних та алергічних захворювань тощо) високий ступінь метаболічної активності робить стінку кишківника більш вразливою для розвитку ішемії та атрофії. Якщо епітеліоцити позбавлені адекватного припливу поживних речовин, то має місце зниження активності репродукції та міграції клітин, а також синтезу ДНК, і головне — порушення бар'єрної функції кишківника.

Високий вміст бактерій у просвіті кишківника, схильність його слизової оболонки до ішемії, гіпоксії та атрофії — усе це лежить в основі гіпотези

бактеріальної транслокації при станах, пов'язаних з ураженням кишківника.

Було доведено, що гіпоксичне пошкодження слизової ШКТ призводить до переміщення ендотоксинів і бактерій у мезентеріальні лімфатичні вузли, а потім у кровоносні судини. Транслокація ендотоксину може грубо пошкоджувати фізіологічні процеси. На додаток до бактерій та ендотоксинів пошкодження кишківника може призвести до активації нейтрофілів і викиду потужних медіаторів системного запалення — цитокінів, ейкозаноїдів тощо. Ця обставина збільшує розлади органічної перфузії та дисфункцію кишківника.

Застосування сучасних молекулярних методів, у тому числі геномного і метаболомного аналізу, дозволило отримати справжні уявлення про кількість, генетичну неоднорідність та метаболічні складності бактеріальних компонентів мікробіоти кишківника [9], тоді як клінічні дослідження продемонстрували важливість мікробіоти та її взаємодію з хазяїном у розвитку низки метаболічних захворювань [18]. Втрата бар'єрної, однієї з найголовнішої, функції кишківника може бути як наслідком метаболічних порушень, так і причиною розвитку місцевого (запальні захворювання кишківника та системне запалення з розвитком таких захворювань, як ожиріння, ЦД, стеатоз печінки та підшлункової залози, ревматоїдного артриту, а останнім часом доведено, що й раку) [14].

Кишківник — орган, який безпосередньо й опосередковано впливає на формування системного хронічного запалення.

Важливим моментом у координації запальних процесів є підтримання балансу «кишкова мікробіота — організм хазяїна» шляхом підтримки місцевого слизового та системного імунітету, цілісності слизової оболонки хазяїна, моторики кишківника, взаємодії між різними видами бактерій, рН слизової, секреції слизової оболонки імуноглобулінов тощо. Мікробіота — складний метаболічний «орган», який не тільки здатний витягувати калорії з компонентів їжі, але й виділяє різні біологічно активні речовини — від КЛЖК і галів до антибіотиків і нейромоделюаторів.

Вивчення послідовностей 16S rRNA показало, що мікробіота людини значно різноманітніша, ніж вважалося раніше, та включає в себе некультивовані та нові бактерії [1]. У будь-якому відділі ШКТ склад мікробіоти в просвіті кишки відрізняється від такого на поверхні слизової оболонки [26]. Скорочення поздовжніх і циркулярних м'язових волокон кишки значною мірою визначає кількісний та якісний баланс мікроорганізмів у центрі і на периферії просвіту кишківника.

Порушення цього балансу характерно для низки метаболічних захворювань. Серед них — одна з головних медико-соціальних проблем сучасної медицини — ожиріння, ЦД, атеросклероз, неал-

когольна жирова хвороба (стеатоз печінки та підшлункової залози) тощо. Сьогодні вже відомо, що кишковий дисбіоз із перевагою умовно-патогенних штамів призводить до структурних змін слизової, прориву захисного кишкового бар'єру — до порталної бактеріємії та ендотоксемії, що, у свою чергу, сприяє пригніченню системи антиоксидантного захисту, підвищенню рівня модифікованих форм ліпопротеїдів у крові, активації гормонів жирової тканини та розвитку метаболічного синдрому (МС).

Роль кишківника в системній запальній реакції. Кишківник — важлива складова «порочного» кола системної запальної відповіді, в якій відбуваються зміни метаболічних процесів, що ведуть до порушення в роботі медіаторних систем. Еволюція даних поглядів дозволила сформулювати уявлення про комплексні зміни в метаболізмі ліпідів, протеїнів, вуглеводів, що виникають при синдромі системної запальної відповіді. Найчастіше виникає спонтанна гіперглікемія. При цьому вироблення глюкози в печінці збільшується у відповідь на викид адреналіну, норадреналіну, глюкагону та кортизолу. Спостерігається глюконеогенез, рефрактерний до введення екзогенної глюкози. Амінокислоти мобілізуються із скелетної мускулатури і транспортуються в печінку для синтезу глюкози та медіаторів системного пошкодження.

Чинник, який ініціює викид медіаторів системного запалення, може бути дуже різним за походженням: дисбіоз кишківника, ішемія (ішемічний коліт при атеросклерозі, ЦД, ожиріння) тощо. Найважливішу роль у розвитку системних розладів метаболізму відіграють медіаторні системи і насамперед цитокіни. Найбільш виражені метаболічні ефекти в інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлини (ФНП).

Цитокіни — низькомолекулярні білки, чия біологічна активність здійснюється через специфічні рецептори, розташовані на клітинних мембранах. Найбільш значущим є ФНП та ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10. Вони здатні здійснювати як місцеву, так і дистальну дію (на віддалені органи та тканини). Загальним для всієї групи є посилення адгезії та агрегації лейкоцитів, а також гіперкатаболічні та гіпердинамічні ефекти. Саме цитокіни є медіаторами першого ряду, які самі здатні викликати каскади гуморальних реакцій. Основними цитокінами, що відповідають за стимуляцію системної відповіді в гострій фазі, є ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП, при цьому ІЛ-6 відіграє домінуючу роль. Так, для виникнення запальних захворювань кишківника і ревматоїдного артриту загальним є підвищення ІЛ-6 і ФНП.

Ейкозаноїди — продукти розпаду арахідонової кислоти. До них належать тромбосани, лейкотрієни, епоксиди. Сукупні ефекти характеризуються розвитком мікротромбозів, адгезією, агрегацією, дегрануляцією лейкоцитів, розвитком бронхокон-

стрикції, підвищеною проникністю мембран. Переважання ейкозаноїдів характерно для запуску та прогресування атеросклерозу, ЦД, ожиріння та МС у цілому.

Підвищення цитокінів та ейкозаноїдів із подальшим каскадом хронічної запальної реакції лежить в основі всіх хронічних неінфекційних захворювань.

Основними чинниками, що збільшують «медіаторно-цитокіновий каскад», є: гіпоксія, дизоксія, глибокі порушення мікроциркуляції, аномально високі концентрації проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин, циркулюючих імунних комплексів, біогенних амінів, продуктів перекисного окислення.

Сумарні ефекти, що надаються медіаторами пошкодження, формують генералізовану системну запальну реакцію, або синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) — симптомокомплекс, який характеризує вираженість запальної реакції в системі ендотеліоцитів, а отже, і спрямованість запальної відповіді на пошкодження.

Що первинне: порушення мікробіоти, порушення роботи кишківника або ССЗВ, який і є причиною метаболічних порушень? Формування мікробіоти. Ознаки взаємодії між мікробіотою та моторикою кишківника визначаються вже в ранньому дитячому віці. Вивчення еволюції мікробіоти в дитини також має клінічне значення, враховуючи її роль у патогенезі метаболічних захворювань. Відразу після пологів ШКТ новонародженого стерильний, а бактерії починають надходити в кишківник з їжею. Надалі склад мікробіоти кишківника дитини залишається відносно стабільним. У цей період формуються рухова функція ШКТ та фізіологічні нейром'язові механізми [31]. Взаємозв'язок між моторикою кишківника і формуванням мікробіоти підтверджується результатами досліджень у стерильних тварин, у яких спостерігали не тільки розлади рухової функції, а й зміни морфології та функції нервової і м'язової тканини кишки. Мікробіота характеризується унікальною здатністю до відновлення свого складу [4, 5]. Однак незрозуміло, наскільки ця здатність виражена в новонародженого. Не можна виключати, що зміни мікробіоти на ранньому етапі її еволюції можуть призвести до стійких наслідків. Нещодавно було висловлено припущення, що лікування антибіотиками в ранньому дитячому віці значно збільшує ризик розвитку ожиріння та інших метаболічних розладів, запальних захворювань кишківника тощо у зрілому віці [36].

Моторика й мікробіота кишківника. Взаємозв'язок між моторикою й мікробіотою визначається в незмінній кишці. Саме завдяки нормальній моториці, зокрема перистальтиці і мігруючому моторному комплексу, у поєднанні з антимікробними ефектами кислого шлункового

секрету в шлунку та початковому відділу тонкої кишки в здорових людей міститься відносно невелике число бактерій. При посіві вмісту тонкої кишки зростання бактерій відсутнє в 33% людей [22]. Зв'язок між збереженням мігруючим моторним комплексом і відсутністю надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці було описано майже 35 років тому [34]. У товстій кишці концентрація бактерій та склад мікробіоти різко змінюються внаслідок особливостей моторики термінальної частини клубової кишки, де в людини менш виражений мігруючий моторний комплекс [23].

Вважається, що особливості моторики кишківника визначають розмір і склад мікробіоти, а різні порушення рухової функції асоціюються з розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці. Вплив самої мікробіоти на моторику кишківника було встановлено не тільки в згадуваних дослідженнях у стерильних тварин, але й у спеціальних експериментах, у яких резекція дистальних відділів незміненої тонкої кишки призводила до виражених порушень рухової функції проксимальних її сегментів на тлі різкого збільшення популяції бактерій, а також концентрації їх продуктів (КЛЖК) у збережених відділах тонкої кишки [21]. Ці порушення зрозумілі: зміни моторики кишки повинні забезпечити видалення з неї вмісту, що сприймається як патогенне.

Barbara G. і співавт. виділили 3 механізми впливу мікробіоти на моторну функцію кишки: 1 — виділення компонентів або кінцевих продуктів ферментації бактерій; 2 — нейроендокринні фактори кишківника; 3 — виділення медіаторів у рамках імунної відповіді кишківника [4, 5].

У минулому зв'язок між моторикою та мікробіотою кишківника вважали односпрямованим, тобто припускали, що нормальна моторика підтримує стерильність верхніх відділів ШКТ, а порушення моторної функції призводять до надмірного бактеріального росту в тонкій кишці. Цю концепцію було переглянуто, коли встановили вплив мікробіоти на формування нормальної моторної функції кишківника та можливу роль порушень мікробіоти в розвитку сенсорно-моторної дисфункції кишківника та функціональних патологічних станів. У зв'язку із цим у хворих із метаболічними захворюваннями вивчається ефективність лікарських засобів, що модифікують мікробіоту, включаючи пребіотики, пробіотики та антибіотики.

Упродовж декількох десятиліть пропонувалися різні теорії, які пояснюють патогенез проявів ураження кишківника на тлі МС, включаючи зміни моторики, вісцеральної гіперчутливості та порушення психіки. Концепція осі «головний мозок — кишківник», що підкреслює взаємодію між головним мозком та ШКТ на сенсорному, моторному та нейроендокринному рівнях, стала парадигмою, яка об'єднує всі перераховані чинники.

На сучасному етапі багато авторів продовжують цю вісь, включаючи в неї взаємодію між мікробіотою кишківника, імунною системою (слизової оболонки кишки і системної), кишківником і головним мозком (вісь «кишківник — головний мозок — імунна система — мікробіота»). У цьому сценарії взаємодія між мікрофлорою (як нормальною, так і зміненою) та імунною системою кишківника (лімфоїдною тканиною) призводить до виділення пептидів та інших нейроактивних речовин, які викликають локальні та системні нейром'язові розлади, що лежать в основі проявів ураження кишківника при метаболічних захворюваннях.

З огляду на те, що кишківник є органом, який бере участь у синдромі хронічного системного запалення, він може ставати мішенню в механізмах прогресування ЦД, атеросклерозу, ожиріння та інших метаболічних порушень.

Кишкова мікробіота та ураження кишківника при ожирінні. Доведено зв'язок між кишковою мікрофлорою та ожирінням. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) більше ніж 25 кг/м² корелює з видовими особливостями кишкової мікрофлори пацієнта: ожиріння та МС супроводжуються зменшенням видового різноманіття кишкової мікробіоти і зміною пулу працюючих мікробних генів. Склад мікрофлори в людей різної комплекції значно відрізняється. При надмірній вазі характерним є переважання в кишкочній мікрофлорі бактерій *Firmicutes*, що сприяють накопиченню великої кількості калорій та перешкоджають адекватному зниженню маси тіла в таких пацієнтів. У людей із недостатньою вагою в мікробіоті переважають *Bacteroidetes*.

Саме кишкочній мікробіоті останнім часом належить провідна роль у розвитку системних обмінних порушень, які можуть виникати ще в дитячому віці. Схильність до повноти в немовлят, які зазнали впливу антибіотиків у перші 6 місяців життя, на 20% вища, ніж у дітей, які такого впливу не мали. Вважається, що в основі цього лежить антибіотик-асоційований дисбіоз.

У дослідженні Backhed et al. було показано, що миші дикого типу (WT) мають на 42% більше загального жиру в організмі, ніж стерильні миші (GF). Колонізація мишей GF мікрофлорою від WT призводить до 60% збільшення жирової маси тіла, що пов'язано з підвищеною стійкістю до інсуліну [3]. Ожиріння пов'язане зі зниженням бактеріальної різноманітності, зміною рівня типів мікрофлори та зміненою репрезентацією бактеріальних генів і метаболічних шляхів. Зміни в кишківнику мікробної екології (зниження *Bacteroidetes* і пропорційне збільшення *Firmicutes*), різке падіння загальної різноманітності (збільшення одного класу *Firmicutes* веде до зміни метаболічного потенціалу), збагачення систем фосфотрансфери та генів, що кодують бета-фруктозидази, — усе

це сприяє підвищенню потенціалу для засвоєння типових вуглеводів «західної дієти» і для метаболізму споживаних цукрів [33]. Кишкова мікробіота через систему розпізнавальних епітеліальних рецепторів (Toll-like receptors, TLR) постійно взаємодіє з імунною системою хазяїна. У 2011 році було проведено дослідження, котре показало повну кореляцію між наявністю ожиріння та споживанням великої кількості жирів із порушенням проникності кишкової стінки: кишкова гіперпроникливість була пов'язана з високим вмістом жирів і визначалась активацією TLR4. TLR4-активація робить вагусні аференти стійкими до лептину. Високе споживання жирів змінює проникність кишкової стінки шляхом зміни EJ білків (Gummesson, 2011), що робить кишківник більш уразливим для атрофічних змін і порушення його іннервації [15].

Починаючи з 2013 р. проводяться дослідження, які підтвердили теорію, що трансплантація кишкової флори та фенотип ожиріння тісно пов'язані. Дослідження, проведені на мишах, виявили, що якщо провести колонізацію кишківника мишей мікробіотою, характерною для мишей з ожирінням, то такі тварини швидко набирають зайву вагу. Якщо ж використовувати для колонізації мікробіоту, характерну для худих мишей, то швидкого набору маси тіла не відбувається. Після підсадки флори від близнюків товста миша схудла, а худа миша не змінилася [27]. У цьому ж році з'явилися роботи, що вказують на інфекційну кишкову складову каскаду метаболічних порушень при ожирінні. Дослідження Everard A. і співавт. присвячено *Akkermansia muciniphila* — бактерії, що руйнує муцин, який знаходиться в слизовому шарі кишківника. У цьому дослідженні було показано, що товщина стінки кишківника прямо пропорційно залежить від кількості жирів у раціоні харчування. У мишей, що перебувають на «жирній» дієті, на 46% тонший шар слизової, ніж у групі контрольних осіб. Показано, що лікування *A. muciniphila* перешкоджало витонченню слизової кишківника, що є багаторазовою первинною профілактикою атрофічних та ішемічних змін стінки кишківника [13].

Це дослідження продемонструвало, що чисельність *A. muciniphila* зменшилася в мишей, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Нижче поширення *A. muciniphila* відзначено в мишей із лептин-дефіцитним ожирінням, ніж у худих мишей. У мишей при дієті з високим вмістом жирів відзначено 100-кратне зниження *A. muciniphila*.

Внутрішній шар слизової кишківника щільний і не дозволяє проникати бактеріям, при цьому зберігаючи поверхню епітеліальних клітин вільною від бактерій.

Цікавим є факт виявлення зв'язку між компонентами системи вродженого імунітету, схильністю до ожиріння та мікробіотою. Так, у мишей,

у яких спостерігається недостатність так званого Toll-подібного рецептора 5 (Toll-like receptor 5), розвивається гіперфагія та інсулінорезистентність (IP), швидко збільшується маса тіла. Якщо після цього перенести мікробіоту з кишківника таких мишей здоровим тваринам, то в останніх розвиваються ознаки MC (IP). Таким чином, мікробіота кишківника може мати важливе значення в розвитку як ожиріння, так і MC у цілому.

Ураження кишківника в пацієнтів з ожирінням пов'язано не тільки з дисбіотичними змінами, але й хронічним підвищенням рівня маркерів запалення в жировій тканині та рівня прозапальних цитокінів у крові (IL1, IL6, TNF α , IL17, IFN γ) та підтверджує, що хронічне запалення низького ступеня активності є однією з основних причин розвитку IP [26].

Кишкова мікробіота та ураження кишківника при ЦД. Діабетична ентеропатія, автономна нейропатія та зміни кишкової мікробіоти — це та клінічна тріада, яка зумовлює метаболічний прогноз пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Мікроорганізми впливають на нейроендокринну функцію слизової оболонки кишківника [11, 20]. Встановлено, що компоненти мікробіоти виділяють речовини, які можуть викликати зміни моторної та сенсорної функцій кишківника. Деякі види бактерій синтезують нейромедіатори, а також оксид азоту.

Склад мікробіоти кишківника в пацієнтів із ЦД 2-го типу має свої особливості. У метагеномному дослідженні «випадок-контроль» (MGWAS), у якому оцінювалися зразки ДНК із фекалій 345 китайських пацієнтів із ЦД 2-го типу і групи контролю без діабету, виявлено зниження бутират-продукуючих бактерій (*E. rectale*, *F. prausnitzii*, etc.) та підвищення опортуністичних патогенів (*C. hathewayi*, *C. ramosum*, *E. coli*), муцин-розщеплюючих видів, сульфат-редуючих [24]. Зниження лакто- й біфідобактерій, типових *E. coli*, збільшення кількості дріжджоподібних грибів роду *Candida* і подальші порушення мікробіоценозу кишківника в пацієнтів уже на стадії переддіабету та за наявності його призводять до підвищення проникності кишкової стінки, порушення процесів детоксикації екзо- та ендогенних субстратів й імунітету організму [28].

Наявність автономної нейропатії у вигляді діабетичної ентеропатії посилює ураження кишківника. Мікроциркуляторні порушення (мікроангіопатії) та нейропатії сприяють розвитку в пацієнтів із ЦД 2-го типу ішемічного коліту, який клінічно проявляється у вигляді діабетичної ентеропатії (спастичний біль, порушення моторики кишківника і пов'язані з транслокацією якісними і кількісними змінами кишкової мікробіоти симптоми дисбіозу). Діабетична ентеропатія характеризується структурними змінами ендотелію кишківника (проліферація з діapedезними крововиливами,

гомогенне потовщення стінок капілярів), які нерідко мають незворотний характер і потребують застосування симптоматичної терапії. Характерною рисою для ураження кишківника у хворих на ЦД є ідентичність патоморфологічних змін по всій його довжині.

Доведено взаємозв'язок кишківника та інсулін-продукуючого апарату підшлункової залози, що отримала назву «ентероінсулярної осі» (ЕО) [25]. Є дані про вплив ентогормонів на секрецію інсуліну. Кишкова дисфункція в пацієнтів із ЦД 2-го типу пов'язана як із дисрегуляцією ЕО, так і з негормональними факторами — морфологічними і функціональними змінами кишківника, які зумовлені моторикою, захисними властивостями його мікробіоти, секрецією, всмоктуванням поживних речовин.

Взаємозв'язок роботи кишківника з атеросклерозом. Протягом останнього десятиліття чимало досліджень показали, що кишкова мікробіота тісно пов'язана з розвитком атеросклерозу. За цієї патології виявлено порушення кишкової мікрофлори в 90% пацієнтів: надлишковий бактеріальний ріст і транслокація флори сприяють активації системної запальної відповіді, патогенетично пов'язаної із серцевою недостатністю. Також у хворих на атеросклероз частіше виявляється третій ентоеротип, для якого характерна присутність великої кількості бактерій роду *Ruminococcus* та *Collinsella*; більше генів, відповідальних за синтез компонента бактеріальної стінки пептидоглікану — індуктора запалення. У здорових переважали *Eubacterium*, *Roseburia* та бактероїди, вищим був вміст *Clostridium* — носіїв генів, що кодують бутират, який має протизапальні властивості. У кишкових бактеріях багато генів, які забезпечують продукцію таких протизапальних речовин, як лікопен і бета-каротин. Деякі коменсальні мікроорганізми здатні модулювати біль у ділянці кишківника за рахунок індукції опіоїдних і канабіноїдних рецепторів [19].

В основі ураження кишківника в пацієнтів з атеросклерозом лежать також нейро- та ангіопатії. Ці відхилення в брижовому кровообігу можуть зачіпати капілярну гемодинаміку з розвитком ішемії товстої кишки. Потовщення стінок капілярів та їх атеросклеротичне звуження при гіпертонічній хворобі (ГХ) ще більше погіршують ішемію, яка пов'язана із судинами брижі та наявна у хворих на ЦД. Клінічна ішемія товстого кишківника (болі спастичного характеру, діарея та наявність крові в калі) схожа із симптоматикою запальних захворювань кишківника [26]. Є клінічні дані важких форм ішемічного коліту з розвитком некрозів кишкової стінки в пацієнтів із поєднаною патологією (ГХ + ЦД + ожиріння) [4]. Оскільки диференціація етіології коліту можлива тільки при проведенні колоноскопії з подальшим вивченням

морфогенезу — гістології, частим є помилкове трактування ураження кишківника в пацієнтів із ГХ та атеросклерозом не як результату метаболічних порушень, а як запального захворювання кишківника (ЗЗК), що кардинально змінює способи терапевтичної терапії цих хворих.

Профілактика та лікування. З огляду на спільність етіопатогенетичних особливостей ушкодження кишківника при метаболічно-асоційованих захворюваннях, підходи до терапевтичного втручання (профілактика та лікування) повинні передбачати дії, спрямовані на підтримку нормальної мікрофлори кишківника, адекватної роботи слизово-епітеліального бар'єру та моторно-евакуаторної функції.

Беручи до уваги результати моніторингу стану фекальної мікробіоти у 12 пацієнтів з ожирінням на тлі дієтичної програми, спрямованої на схуднення протягом року, який показав підвищення кількості *Bacteroidetes* і зниження *Firmicutes* [17], необхідно визнати доцільність індивідуалізованого підходу до харчування пацієнтів із метаболічно-асоційованими ураженнями кишківника.

Раціон харчування повинен містити продукти пре- і пробіотичного походження, деконтамінацію кишківника, складатися з харчових волокон (олігофруктози), інсуліну (природного полісахариду), молочних/кисломолочних продуктів низької калорійності (не менше ніж 2-3 рази на день). Необхідно уникати або скоротити споживання штучно консервованих продуктів тривалого зберігання.

До одного з перспективних напрямків у профілактиці метаболічно-асоційованих захворювань належить трансплантація фекальної мікрофлори. Однак недостатня доказова база, труднощі технічного відтворення на сучасному етапі обмежують його широке застосування.

Тому найдоступнішим та обґрунтованим є застосування корекції харчування в поєднанні з прийманням пре- і пробіотичних препаратів на тлі зміни способу життя.

У двох нещодавніх дослідженнях вивчалася ефективність пребіотиків. Експериментальні щури харчувалися звичайною або багатою на жири їжею, додавання пребіотиків редукувало споживання енергії та апетиту, зменшилися вагові надбавки та маса жирової тканини. При цьому спостерігалася зміна рівня ендогенних кишкових пептидів, що регулюють апетит і метаболізм. Ці дані дещо суперечать раніше обговорюваним, згідно з якими неперетравлені полісахариди можуть слугувати джерелом додаткової енергії, що витягується в процесі її мікробної ферментації. Можливо, ці протиріччя пояснюються тим, що пребіотики сприяють не просто загальному мікробному зростанню, а й селективній модуляції кишкової мікробіоти, збільшенню певних видів бактерій, зокрема біфідобактерій (ББ). У дослідженні

Canı P.D. і співавт. продемонстровано зниження ендотоксемії в мишей, які отримували пребіотик, причому ступінь зниження мав зворотну кореляцію з наростаючим рівнем ББ у кишківнику цих тварин [7, 8]. Кількість ББ корелювала також із поліпшенням толерантності до глюкози, індукованої глюкозою секрецією інсуліну та загальним рівнем запальної активності. Застосування пребіотиків у АроЕ -/- мишей протягом 16 тижнів призводило до зміни складу кишкового мікробіоценозу та зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок на 35% [6].

Пробіотики — перспектива в лікуванні хворих, які страждають на ожиріння, ЦД і МС. Не всі наявні на сьогодні пробіотичні штами можуть застосовуватися з однаковою ефективністю. У дослідженні Lee H.Y. та співавт. не було отримано переконливих доказів ефективності *Lactobacillus rhamnosus* PL60, яка відрізняється здатністю синтезувати кон'юговану лінолеву кислоту [16]. Експериментальні тварини дещо знизили темп вагових збільшень, але змін енергетичного балансу та зменшення розмірів адипоцитів у жировій тканині відзначено не було. Portugal L. і співавт. не отримали зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок після призначення експериментальним АроЕ -/- мишам *Lactobacillus delbrueckii*. Однак систематичне вживання йогурту, що містить *L. gasseri*, протягом 12 тижнів сприяло зниженню ваги в пацієнтів з ожирінням. Перинатальне призначення вагітним і матерям, що годують груддю, *L. rhamnosus* GG перешкоджало надмірній ваговій надбавці в перші 3 роки життя дитини, але не мало значення в подальшому. Sonnenburg J.L. і співавт. колонізували гнотобіонтів *B. thetaiotaomicron* і *Bifidobacterium longum* [29, 30]. Коли *B. thetaiotaomicron* поєднувався з *B. longum*, низка полісахаридів щодо деградації втрачалися, що в кінцевому підсумку знижувало надходження енергії, причому це не залежало від генотипу хазяїна. Martin F.P.J. і співавт. провели дослідження на гнотобіонтах, колонізованих людською дитячою мікрофлорою з додатковим призначенням пробіотиків, і показали, що пробіотики впливають на організм хазяїна, а зміни мікробіому при цьому супроводжуються метаболічними змінами в багатьох тканинах, впливаючи на енергетичний, жировий та амінокислотний обмін [19].

Деякі експериментальні спроби використувати пробіотики для корекції аліментарного ожиріння показали сприятливі результати. Селективне збільшення кількості ББ у кишківнику в експериментальних тварин з ожирінням і ЦД зменшує рівень ендотоксемії, покращує толерантність до глюкози, знижує вміст прозапальних цитокинів у крові. Включення пробіотиків у дозі 10^8 (БФ-1) і 10^9 (БФ-2) у раціон тварин з ожирінням із висо-

ким ступенем достовірності знижувало рівень тригліцеридів, глюкози, інсуліну в плазмі крові та зменшувало інсулінорезистентність [37].

Серед препаратів, які знаходять точки застосування при порушеннях функціональної активності кишківника на тлі метаболічно-асоційованих станів, для нормалізації мікрофлори та моторно-евакуаторної функції — Лактіале та Спарк, що представлені на українському ринку вітчизняною компанією «Фармак».

Лактіале — європейський синбіотик, у виробництві якого застосовуються лабораторні штами бактерій, що виробляються всесвітньо відомим інститутом Probiotics International Association (Великобританія). Лактіале відповідає всім вимогам до пробіотиків.

Синергічне поєднання в Лактіале пребіотика у вигляді фруктоолігосахаридів, яким притаманна виражена біфідогенна дія, а також 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* — сумарно $1,00 \times 10^8$ на одну капсулу, дозволяє профілакувати розвиток і прогресування метаболічно-асоційованих порушень кишківника в пацієнтів із надмірною масою тіла, ожирінням, переддіабетом, ЦД 2-го типу, дісліпідемією і т.ін., що підтверджено результатами доказової медицини, які наведено вище.

Важливо пам'ятати, що в пацієнтів, які мають метаболічно-асоційовані захворювання, крім розвитку дисбіотичних змін, виникають порушення моторної активності кишківника. Причина останнього може пояснюватися декількома механізмами: КЛЖК є субстратом для мікрофлори кишківника, збільшуючи її біомасу; мікробний метаболізм жовчних кислот, що надходять у товсту кишку, призводить до стимуляції кишкового транзиту; КЛЖК знижують рН та збільшують осмотичний тиск у просвіті кишки; виділення газу, що прискорює транзит; збільшення вмісту деяких КЛЖК може стимулювати м'язову стінку; стимуляція утворення холецистокініну; зниження порогу відповіді гладкої мускулатури сліпої кишки на хімічну стимуляцію.

Моторні порушення кишківника сприяють прогресуванню якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, що неминує призводить до метаболічних порушень у пацієнтів з атеросклерозом, ожирінням, ЦД 2-го типу. Тому з метою профілактики та лікування цих порушень необхідно призначення лікарських засобів, що мають також антиспастичний ефект. У зв'язку із цим патогенетично виправданим є призначення препаратів із спазмолітичним ефектом. Прикладом ефективного застосування таких препаратів є препарат, що не так давно з'явився на вітчизняному фармацев-

тичному ринку, Спарк, одна капсула якого містить мебеверину гідрохлориду, пелети в перерахуванні на мебеверину гідрохлорид 200 мг.

Спарк є міотропним спазмолітиком із вибірковою дією на гладкі м'язи травного тракту. Він усуває спазми без пригнічення нормальної моторики кишківника. Оскільки ця дія не опосередкована автономною нервовою системою, типових антихолінергічних побічних ефектів немає.

Висока протиспастична активність мебеверину гідрохлориду (Спарк) має низку безумовних переваг перед іншими спазмолітичними засобами. Мебеверин справляє селективну дію відносно гладких м'язів травного каналу, переважно товстої кишки, не впливає на гладком'язову стінку судин і не має системних ефектів, що властиво холінолітикам. За механізмом дії цей препарат є блоатором натрієвих каналів. Він блокує надходження в міоцити іонів натрію, що опосередковано призводить до закриття кальцієвих каналів і ослаблення м'язових скорочень. Селективність дії мебеверину зумовлена, мабуть, тим, що в гладких м'язах ШКТ переважає механізм збільшення концентрації кальцію, опосередкований впливом натрію і деполяризацією мембран. Окрім того, препарат має не тільки антиспастичну дію, а й таку, що нормалізує стан стінки кишки, не пригнічуючи повністю кишкові скорочення після гіпермоторики, тобто не викликає рефлекторної гіпотонії. Цей

механізм зумовлений тим, що Спарк перешкоджає поповненню депо кальцію на мембрані міоциту після стимуляції α_1 -адренорецепторів. Відсутність рефлекторної гіпотонії є суттєвою перевагою препарату і дозволяє застосовувати його у хворих як із закрепками, так і діареєю та у випадках пропульсивної гіпокінезії з посиленням тонічного компонента моторики, тобто при дискоординації пропульсивної і тонічної складових моторики, що притаманно хворим із метаболічно-асоційованими станами.

На перший погляд різні за патогенетичними механізмами розвитку патології мають єдині чинники ризику, які є тригерними в розвитку як метаболічно-асоційованих захворювань, так і структурно-функціональних змін кишківника. При цьому кожен чинник ризику — чи то порушення кишкової мікробіоти, чи то змінений протизапальний профіль, чи то дисмоторика кишківника — й, імовірно, їх сукупність збільшують ризики розвитку метаболічних наслідків у вигляді надлишкової маси тіла, порушення вуглеводного та ліпідного профілю тощо. Тому усунення відомих чинників ризику в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями повинно бути спрямовано на зменшення клінічних проявів від кишківника, відновлення кишкової ендоекології, створюючи передумови для формування сприятливого метаболічного фенотипу.

Список використаної літератури

- Ames N.J., Ranucci A., Moriyama B., Wallen G.R. The Human Microbiome and Understanding the 16S rRNA Gene in Translational Nursing Science // *Nurs. Res.* — 2017. — Vol. 66 (2). — P. 184-197. Doi: 10.1097/NNR.0000000000000212.
- Ang Z., Ding J.L. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation — Protective or Causative? // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 28. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00028.
- Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101 (44). — P. 15718-15723. Doi: org/10.1073/pnas.0407076101.
- Barbara G., Stanghellini V., Brandi G. et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — 100. — P. 2560-2568.
- Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 26-37.
- Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism // *J. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 268. — P. 320-328.
- Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut.* — 2018. — Vol. 0. — P. 1-10. Doi:10.1136/gutjnl-2018-316723.
- Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50 (11). — P. 2374-2383.
- Cho I., Blaser M.J. The Human Microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 260-270. Doi: 10.1038/nrg3182.
- Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83 (4). — P. 460-9. Doi: 10.4065/83.4.460.
- Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System // *Neurotherapeutics.* — 2018, Jan. — Vol. 15 (1). — P. 5-22. Doi: 10.1007/s13311-017-0600-5.
- Flandroy L., Poutahidis T., Berg G., Clarke G., Dao M.C., Decaestecker E. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems // *Sci. Total. Environ.* — 2018, Jun. 15. — Vol. 627. — P. 1018-1038. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.288.
- Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B., Guiot Y., Derrien M., Muccioli G.G., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2013. — Vol. 110 (22). — P. 9066-71. Doi: 10.1073/pnas.1219451110.

14. García-Castillo V., Sanhueza E., McEnerney E., Onate S.A., García A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle // *Journal of Medical Microbiology*. — 2016. — Vol. 65. — P. 1347-1362. Doi: 10.1099/jmm.0.000371.
15. Gummesson A., Carlsson L.M., Storlien L.H., Bäckhed F., Lundin P., Löfgren L. et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women // *Obesity (Silver Spring)*. — 2011. — Vol. 19 (11). — P. 2280-2. Doi: 10.1038/oby.2011.251.
16. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H., Baek M.W., Kim D.J., Lee K.E. et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2006. — Vol. 7. — P. 736-744.
17. Ley R.E. Obesity and the human microbiome // *Cur. Opin. Gastroenterol.* — 2010, Jan. — Vol. 26 (1). — P. 5-11. Doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751.
18. Magnúsdóttir S., Thiele I. Modeling metabolism of the human gut microbiome // *Current Opinion in Biotechnology*. — 2018. — Vol. 51. — P. 90-96.
19. Martín R., Miquel S., Ulmer J., Kechaou N., Langella P., Bermúdez-Humarán L.G. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease // *Microb. Cell Fact.* — 2013. — Vol. 12. — P. 71. Doi: 10.1186/1475-2859-12-71.
20. Mazzoli R., Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling // *Front. Microbiol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 1934. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
21. Quigley E.M.M. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS) // *J. Clin. Med.* — 2018, Jan. 3. — Vol. 7 (1). — P. E6. Doi: 10.3390/jcm7010006.
22. Quigley E., Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect // Dis. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 24. — P. 943-959.
23. Quigley E., Phillips S., Dent J. Distinctive patterns of interdigestive motility at the canine ileocolonic junction // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 87. — P. 836-844.
24. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. — 2012, Oct. 4. — Vol. 490 (7418). — P. 55-60. Doi: 10.1038/nature11450.
25. Ranganath L.R. The entero-insular axis: implications for human metabolism // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 43-56.
26. Rao A., Wong B., Camilleri M. et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1549-1558.
27. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice // *Science*. — 2013. — Vol. 341. — P. 6150. Doi: 10.1126/science.1241214.
28. Sam Q.H., Chang M.W., Chai L.Y. The Fungal Mycobiome and its Interaction with Gut Bacteria in the Host // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 330. Doi: 10.3390/ijms18020330.
29. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // *Nature*. — 2016, Jul. 7. — Vol. 535 (7610). — P. 56-64. Doi: 10.1038/nature18846.
30. Sonnenburg J.L., Chen C.T., Gordon J.I. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host // *PLoS Biol.* — 2006, Nov. — Vol. 4 (12). — P. e413.
31. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life // *Allergol. Int.* — 2017. — Vol. 66 (4). — P. 515-522. Doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
32. Thompson J., Quigley E., Adrian T. Qualitative changes in enteric flora and short-chain fatty acids after intestinal resection // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 624-631.
33. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the microbiota // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136 (5). — P. 1476-83. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.030.
34. Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J., Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 1158-1166.
35. Wang H., Wei C. — X., Min L., Zhu L. — Y. Good or bad: gut bacteria in human health and diseases, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. — 2018. Doi: 10.1080/13102818.2018.1481350.
36. Wen Hong Y., Su Si T., Yuan Zhen Y., Wang Xiu Y. and Wang Guo Z. Impact of Early-Life Antibiotic Use on Gut Microbiota of Infants // *J. Microb. Biochem. Technol.* — 2009. — Vol. 9 (5). — P. 227-231. Doi: 10.4172/1948-5948.1000369.
37. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders // *Nutrients*. — 2016, Mar. — Vol. 8 (3). — P. 173.

Надійшла до редакції 25.01.2019 р.

RELATIONSHIP BETWEEN INTESTINAL FUNCTIONAL ACTIVITY AND INTESTINAL MICROFLORA IN PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS

O.V. Kolesnikova

Abstract

This review analyzes the relationship between intestinal functional activity and intestinal microflora in patients with metabolic disorders. It is emphasized that gastrointestinal microflora has a significant impact on virtually all the physiological, metabolic, molecular-genetic and behavioral responses. It is also noted that the relationship between dysbiosis and the development of a number of diseases associated with metabolic disorders is considered an indisputable fact. The drugs used to normalize the microflora and motor-evacuation function in functional intestinal disorders associated with metabolic disorders include Lactile and Spark. Elimination of known risk factors in patients with such metabolic disorders is manifested by a decrease in intestinal clinical symptoms and restoration of intestinal endoecology, which creates the preconditions for the formation of a favourable metabolic phenotype.

Keywords: intestine, metabolic and pathophysiological disorders, microflora, motor-evacuation function, Lactile, Spark.

С.О. Коломійченко, Н.Б. Чабанович,
І.В. Солов'ян, О.В. Розуван

ДУ «Науково-практичний
центр ендovasкулярної
нейрорентгенохірургії НАМН
України», м. Київ

ВИКОРИСТАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ НІКОМЕКС ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ПІСЛЯНАРКОЗНОЇ ДЕПРЕСІЇ

Резюме

У статті наведено результати визначення впливу препарату Нікомекс на перебіг тотальної внутрішньовенної анестезії під час дослідження 32 пацієнтів із захворюваннями головного та спинного мозку (артеріовенозні мальформації головного мозку, пухлини головного мозку, грижі міжхребцевих дисків, мішкоподібні аневризми). Використання Нікомексу в дозі 750 мг в/в має позитивний вплив на перебіг тотальної внутрішньовенної анестезії при операціях середньої тривалості, суттєво зменшує інтраопераційну частоту критичних інцидентів і скорочує їх кількість у період післянаркозного відновлення, позитивно впливає на перебіг періоду післянаркозного відновлення при проведенні операцій на головному і спинному мозку, справляючи нейропротективну дію та достовірно скорочуючи час прокидання, терміни екстубації, орієнтацію й готовність хворих до переведу в палату.

Ключові слова

Церебральна нейропротекція, когнітивні порушення, тотальна внутрішньовенна анестезія, Нікомекс.

У сучасній анестезіології проблема нейротоксичності анестетиків і церебральної нейропротекції посідає одне з провідних місць. Відомо, що загальна анестезія має гіпнотичний вплив, але, що не менш важливо, і низку негативних ефектів, викликаючи розвиток післяопераційних когнітивних порушень, що проявляються енцефалопатією [2].

На жаль, мішенню для сучасних анестетиків є центральна нервова система. Вона найчутливіша до гіпоксії, оскільки позбавлена власного антиоксидантного захисту. Мозкова тканина страждає від безпосереднього впливу наркозних препаратів, які діють на системи дихання та кровообігу [1].

Післяопераційна енцефалопатія особливо характерна для вікових хворих із супутньою соматичною патологією. На щастя, частота великих ускладнень не така вже й велика: вона сягає приблизно 1%. Однак частота незначних неврологічних ускладнень після великих хірургічних операцій досить висока, а когнітивних дисфункцій набагато більша. Хоча це класифікується як «клінічно незначні ускладнення», вони здатні впливати на якість життя пацієнтів після операції [5].

Для оптимізації нейропротекції та корекції хірургічного стресу нашу увагу привернув препарат Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат), який є структурним аналогом бурштинової кислоти й вітаміну B₆. Нікомекс є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, має антигіпоксичну, стрес-протекторну, ноотропну, протисудомну та анкіолітичну дії. Препарат підвищує

© С.О. Коломійченко, Н.Б. Чабанович, І.В. Солов'ян, О.В. Розуван

резистентність організму до впливу різних чинників, до кисневозалежних патологічних станів (шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу). Механізм дії зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Препарат пригнічує перекисне окислення ліпідів, підвищує активність супероксидоксидази, співвідношення ліпід-білок, зменшує в'язкість мембрани. Модулює активність мембранозв'язаних ферментів (кальційнезалежної фосфодієстерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних комплексів (бензодіазепінового, ГАМК, ацетилхолінового), що посилює їх здатність зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичної передачі. Нікомекс підвищує вміст у головному мозку дофаміну. Викликає посилення компенсаторної активації аеробного гліколізу та зниження ступеня пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту АТФ і креатинфосфату, активацію енергосинтезуючих функцій мітохондрій, стабілізацію клітинних мембран [3, 4].

Мета дослідження — визначення впливу вітчизняного препарату Нікомекс на перебіг тотальної внутрішньовенної анестезії. (Вихід хворого з післянаркозної депресії).

Матеріали та методи

Обстежено 32 пацієнти із захворюваннями головного і спинного мозку (артеріовенозні мальформації головного мозку, пухлини головного мозку,

грижі міжхребцевих дисків, мішкоподібні аневризми), оперовані в Державній установі «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ, у 2018 році. Усім хворим було виконано оперативні втручання із захворюваннями головного і спинного мозку в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) із керованою вентиляцією легень (КВЛ). Фізичний статус пацієнтів — ASA I та ASA II, операційний ризик за МНОАР — II-III ступеня, вік — від 21 до 61 року. Критеріями виключення з дослідження були: відмова хворих від участі в дослідженні, фізичний статус класу ASA IV, наявність в анамнезі полівалентної алергії, декомпенсованого цукрового діабету, гострого порушення мозкового кровообігу, епілепсії, алкоголізму. Проведення анестезіологічної допомоги забезпечувала одна і та сама бригада лікарів для виключення так званого «людського чинника».

Безпосередньо перед операцією пацієнтів випадковим чином розділили на: групу А — контрольну (n=16) і групу Б — основну (n=16). В основній групі пацієнти отримували внутрішньовенно препарат Нікомекс у дозі 750 мг, розчинений у 200 мл фізіологічного розчину, у контрольній групі препарат не застосовували.

ТВА всім хворим проводили за стандартною схемою: премедикація — діазепам 10 мг внутрішньом'язово за 30 хв до надходження пацієнта до операційної, індукція — пропофол 1,5-2 мг/кг, фентаніл 2,5-3 мкг/кг, міоплегію здійснювали введенням атракуріуму бесилату 0,6 мг/кг/год; підтримання анестезії — КВЛ (FiO₂ — 40% + повітря), внутрішньовенна інфузія — фентанілу 3-5 мкг/кг/год і пропофолу 5-7 мг/кг/год.

Обсяг моніторингу: електрокардіографія (ЕКГ), частота серцевих скорочень (ЧСС), неінвазивний артеріальний тиск — систолічний (АТс), діастолічний (АТд) і середній (АТср), пульсоксиметр (SpO₂), капнографія (EtCO₂). Отримані результати фіксували у вигляді наркозної карти з наступним аудитом критичних інцидентів (KI) таким критерієм: SpO₂ <95%; 90<АТс>160 мм рт. ст.; 60<ЧСС>100/хв.

Здійснювали лабораторний контроль Hb, Ht, глікемії, електролітів, лактату, КОС і газів крові (аналізатори Swelab alfa 3dif (Швейцарія), Respons 920 (Німеччина), Humaclo Duo human (Німеччина)). Результати дослідження реєстрували на 8 етапах операції та анестезіологічного забезпечення: I — надходження до операційної; II — після інтубації трахеї та початку КВЛ; III — розріз шкіри; IV — технічні моменти операції; V — кінець операції; VI — екстубація; VII — 5-а хвилина після екстубації; VIII — 10-а хвилина після екстубації.

Крім того, з моменту закінчення операції фіксували в секундах: T1 — час пробудження, T2 — час до екстубації, T3 — час орієнтації, T4 — час до готовності до переведення з операційної (досягнення 9-10 балів за шкалою J. Aldrete).

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 1, групи були репрезентативні за віком, масою тіла, фізичним статусом за ASA, тривалістю операції та анестезії, потребами в препаратах для проведення ТВА та в обсязі інфузійної терапії.

У табл. 2 наведено динамічні значення деяких монітованих параметрів, серед яких звертають на себе увагу: достовірне зниження артеріального тиску до моменту розрізу шкіри в обох групах пацієнтів із подальшим підвищенням до вихідного рівня, а також зменшення ЧСС на основних етапах оперативного втручання, більш виражене і статистично значуще в основній групі. Рівень SpO₂ достовірно підвищувався на тлі КВЛ в обох групах. Однак, якщо в групі Б після відновлення спонтанної вентиляції він практично відповідав вихідному, то в групі А на VI-VIII етапах сатурація була нижчою за вихідну.

Характеризуючи період післянаркозної реабілітації, відзначимо, що після екстубації у хворих групи

Таблиця 1. Загальна характеристика груп (M±m)

Показники		
Кількість хворих	Група А (n=16)	Група Б (n=16)
Вік, роки	40,1±4,3	43,2±3,5
Маса тіла, кг	70,2±4,6	70,3±3,3
Фізичний статус за ASA, %:		
ASA I	40,2	40,2
ASA II	59,8	59,8
Час, год:		
Операції	2,2±0,2	2,1±0,1
Анестезії	2,6±0,1	2,5±0,1
Потреба в препаратах за час операції		
Пропофол, мг/кг/год	6,7±0,8	6,5±0,7
Фентаніл, мкг/кг/год	3,8±0,4	3,6±0,3
Атракуріум бесилат, мг/кг/год	1,1±0,2	1,0±0,2
Об'єм інфузії, мл/кг/год	7,5±0,9	7,3±1,0

Таблиця 2. Динаміка АТ, ЧСС і SpO₂ на етапах дослідження (M±m)

Етап		АТс, мм рт. ст.	АТд, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ЧСС, хв	SpO ₂ , %
I	А	135±8,3	80,5±4,1	98,3±5,0	88,6±4,1	98,0±0,4
	Б	140,2±8,0	83,5±2,4	83,5±5,1	85,5±3,2	97,0±0,8
II	А	126,7±7,8	80,3±8,5	97,7±8,3	90,1±4,7	93,4±0,1
	Б	130,1±5,8	78,0±4,1	95,3±4,7	85,0±3,1	99,8±0,1
III	А	110,4±5,3	75,3±3,3	86,1±3,2	80,0±4,1	98,0±0,2
	Б	118,5±5,5	75,4±5,3	86,4±5,7	75,3±3,3	99,9±0,1
IV	А	120,3±7,3	80,7±4,6	95,3±5,5	80,1±5,6	99,9±0,5
	Б	130,2±4,8	85,4±5,3	98,8±5,0	76,0±3,3	100,0±0,0
V	А	128,5±6,7	81,1±3,3	96,2±4,2	87,2±5,2	99,9±0,5
	Б	138,7±4,0	82,2±1,5	101,0±2,5	77,8±3,1	99,8±0,2
VI	А	140,2±8,5	85,3±3,2	105,8±7,1	86,7±4,4	97,2±0,7
	Б	138,0±3,0	80,2±2,7	95,1±2,0	85,5±3,7	98,8±1,0
VII	А	135,3±6,2	80,5±1,8	94,3±2,7	78,2±3,5	98,0±0,9
	Б	138,8±3,5	81,0±2,9	100,1±4,6	80,3±2,5	97,3±1,0
VIII	А	140,6±4,7	80,3±3,6	98,2±4,2	80,4±2,6	98,2±0,8
	Б	135,0±3,1	78,5±3,2	95,6±4,5	85,1±2,0	98,7±0,8

А спостерігалось підвищення АДср на 12,5% і ЧСС — на 14,5% при зниженні SpO_2 на 2,5% від початкових значень. У групі Б також гіпердинамічних реакцій серцево-судинної системи не спостерігали — SpO_2 залишалася стабільною, а ЧСС була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі протягом усього періоду реадaptaції, на 10,0-14,8%.

При порівнянні груп між собою виявлена різниця в середніх значеннях ЧСС (вище на 13-17%,) на різних етапах дослідження і SpO_2 (нижче на 2%,) на основному етапі операції в контрольній групі.

Таким чином, гемодинамічний профіль перебігу тотальної внутрішньовенної анестезії відзначався відсутністю тахікардії та стабільністю рівня кисневого насичення (SpO_2), що в сукупності підтверджує наявність антигіпоксичного, негативного хронотропного і кардіопротекторного ефектів препарату Нікомекс.

Участь Нікомексу в ступені пригнічення свідомості зумовила більш швидкий перебіг періоду післянаркозного відновлення в пацієнтів, час прокидання в них був коротшим, а екстубація трахеї проводилася швидше, ніж у пацієнтів, які не отримували препарат. Імовірно, саме нейрометаболічний ефект Нікомексу зумовив більш раннє відновлення орієнтації хворих порівняно з пацієнтами, які не отримували препарат, швидше досягнення ними готовності до переведення в палату, тобто 9-10 балів за шкалою J. Aldrete.

При еквівалентній потребі в пропофолі з фентанілом (див. табл. 1) рівень пригнічення свідомості був однаковим в обох групах до закінчення операції. Така міжгрупова різниця в ступені пригнічення свідомості зумовила більш швидкий перебіг періоду післянаркозного відновлення в пацієнтів основної групи: час пробудження в них був коротшим удвічі, а екстубація трахеї проведена швидше в 1,6 раза.

Мабуть, саме нейрометаболічний ефект Нікомексу зумовив більш раннє відновлення орієнтації хворих порівняно з контрольною групою і швидше досягнення ними готовності до переведення в палату, тобто 9-10 балів за шкалою Алдрета.

Підбиваючи підсумки результатів дослідження, проведеного відповідно до критеріїв доказової медицини, можна відзначити перспективність подальшого вивчення можливості використання Нікомексу при різних варіантах анестезіологічного забезпечення операцій різної тривалості, оскільки, на наш погляд, накопичення відомостей про позитивні властивості препарату в недалекому майбутньому зростатиме.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Використання Нікомексу в дозі 750 мг в/в має позитивний вплив на перебіг тотальної внутрішньовенної анестезії при операціях середньої тривалості, спричиняючи кардіопротективну дію та стабілізуючи параметри гемодинаміки, більшою мірою — частоту серцевих скорочень.
2. Використання вітчизняного препарату Нікомекс суттєво зменшує інтраопераційну частоту критичних інцидентів і скорочує їх кількість у період післянаркозного відновлення, підвищуючи безпеку анестезіологічного забезпечення.
3. Використання Нікомексу компанії Nikopharm при тотальній внутрішньовенній анестезії позитивно впливає на перебіг періоду післянаркозного відновлення при проведенні операцій на головному й спинному мозку, справляючи нейропротективну дію та достовірно скорочуючи час прокидання, терміни екстубації, орієнтацію та готовність хворих до переведення в палату.

Список використаної літератури

1. Мексидол как средство нейрометаболической защиты головного мозга при оперативных вмешательствах [Электронный ресурс] // [А.В. Князев, М.В. Пантелеева, М.А. Лобов и др.]. — 2008. — Режим доступа: <https://medi.ru/info/5945/>
2. Лобов М.А. Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013. — № 7. — С. 42-46.
3. Новикова Л.Б. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2013. — № 9.
4. Шмырев В.И. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом // *Фарматека*. — 2013. — № 9.
5. Saito S. Studies on postoperative neurological complications, particularly cognitive dysfunction. Department of Anesthesiology Gunma University Graduate School of Medicine. — Maebashi, Japan. — 2013. — Vol. 27 (5). — P. 647-649.

Надійшла до редакції 05.02.2019 р.

USE OF NIKOMEX DOMESTIC MEDICINE TO REDUCE THE POST-ANESTHESIA DEPRESSION

S.O. Kolomiichenko, N.B. Chabanovych, I.V. Solovian, O.V. Rozuvan

Abstract

This article presents the results of administration of domestic medicine Nikomex during the total intravenous anesthesia of the average duration surgeries.

The study analysis demonstrates the efficient results of Nikomex prescription within the post-anesthesia recovery period by making a neuro-protective effect and obviously reducing the awakening period and extubation time.

Keywords: cerebral neuroprotection, cognitive disturbances, total intravenous anesthesia, Nikomex.

В.П. Образцов

ПРО ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛУНКА І КИШОК (закінчення*)

Як же назвати запропонований нами метод? Немає сумніву, що, зрештою, це є *пальпація шлунка*, але оскільки за її допомоги виникають *акустичні* явища, то, мені видається, без особливої натяжки метод можна назвати *перкуторною пальпацією шлунка*.

Визначення нижньої межі шлунка за допомогою перкуторної пальпації я обов'язково доповнюю перкусією, результати якої мають збігатися з результатами пальпації. Цим я не хочу стверджувати, що лишень дані перкусії допоможуть досягти мети. Властиво перкусія, що запропонована ще Ріоргу для визначення меж шлунка, не набула визнання, незважаючи на ім'я її автора. Потрібно мати витончений слух, щоб на підставі часто досить незначного розходження у висоті тимпанічного тону встановити межу між шлунком і *colon transversum*, — *бути при цьому переконаним у точності цієї межі й переконати в цьому інших*. Я гадаю, що навіть перкусія органів грудної порожнини не займала б такого визначального місця в діагностиці, якщо не було б аускультатії, яка завжди може слугувати контролем даних перкусії, маючи при цьому часто яскравіші слухові картини, ніж нерідко важко вловимі розходження властивостей перкуторного тону.

Метод Frerichs-Mannkopf'a, помітно знижуючи тон шлунка й збільшуючи повноту, ставить його перкусію в сприятливіші умови, але вже одна можливість блювання, зовсім нерідкого після введення шипучої суміші, змушує бути обережним при застосуванні цього методу, не кажучи вже про інші протипоказання, наприклад при *ulcus ventriculi rotundum*. Окрім цих можливих неприємностей, причина досить рідкісного використання методу, незважаючи на

те, що минуло вже близько 20 років із часу його опублікування, полягає, мені видається, почасти й у недостатній для нас переконливості лише перкуторних відмінностей.

Елементи запропонованого мною методу перкуторної пальпації шлунка, безсумнівно, були відомі й раніше. Так, наприклад, у статті про *Magenerweiterung* у *Real-Encyclopädie von Eulenburg*¹ (вид. 1) 1881 року (Bd. VIII, стор. 480), написаної Осер'ом, ми читаємо: «Wenn man in der Rückenlage des Kranken mit den leicht gestreckten Fingern kurze, sanfte Stöße auf die vordere Bauchwand ansübt, kann man in vielen Fällen des Anschlagen der Flüssigkeit, die Fluctuation, an den Fingern deutlich fühlen und man kann so nicht selten ziemlich scharf die untere Grenze Des Magens bestimmen»².

Далі — «le bruit de clapotage»³ *Chomel-Bouchard'a* (дивись останній *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*⁴ 1887 року, стор. 169) виконується, якщо я не помиляюся, тими ж прийомами, що й шум плескоту від удару. Але ми повинні пам'ятати про те, що описані зазначеними авторами явища переважно пов'язуються з розширенням шлунка. Для визначення ж шлунка взагалі, *resp.* його частини, що лежить поза кістковим скелетом, метод перкуторної пальпації, наскільки я можу судити за наявними в моєму розпорядженні джерелами, не пропонувався іще ніким. Але й при визначенні розширень шлунка він у тому вигляді, як застосовувався, не міг викликати довіри, оскільки не було підтвердження, що рідина, яка відчувається пальцями, при ударах по черевних стінках перебуває в шлунку, а не в *colon transversum* (див., напр., *M. Rosental's, Magen- und Magencatarrh*⁵, 1886, р. 161). Тому я й надаю такого важливого значення дослідженню *coli transversi*, вміння визначати якої ставить метод перкуторної пальпації шлунка на надійний ґрунт.

© В.П. Образцов

* У попередніх числах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 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 останніми текстами статті «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)].

¹ (нім.) Розширення шлунка в реальній енциклопедії Ейленбурга.

² (нім.) «У положенні хворого лежачи на спині злегка розтягнутими пальцями, застосовуючи короткі, м'які удари по передній черевній стінці, у багатьох випадках можна чітко відчувати вплив рідини на пальці та її флуктуацію, що не є надзвичайно важким для пацієнта при визначенні нижньої границі шлунка».

³ (фр.) Шум плескоту.

⁴ (фр.) Уроки з автоінтоксикації при хворобах.

⁵ (нім.) Неврози й катар шлунка.

Метод цей повинен мати, як мені видається, набагато більше переконливості, ніж сама перкусія. Тут насамперед бере участь дотик, якому ми довіряємо чи не більше, ніж будь-якому іншому відчуттю; потім, ударяючи пальцями по рідині, ми створюємо шум плескоти, — явище і складніше, ніж вібрація перетинок разом із газом, що знаходиться між ними, чи вібрація самого газу в замкнених перетинках, і визначеніше, що, безсумнівно, вказує на присутність рідини в порожнині. Мені видається, що й слухове його сприйняття відрізняється більшою яскравістю, більшою матеріальністю, якщо можна так сказати, ніж відчуття перкуторного тону.

Але без перкусії я все-таки не обходжуся. Як контрольний метод вона часто робить неоціненні послуги при встановленні не тільки верхньої та лівої, але й нижньої межі шлунка.

Перкутувати доводиться зазвичай дуже тихо, і я частіше перкутую при цьому м'якоттю третьої фаланги правого вказівного пальця безпосередньо по черевних покривах, чіпляючи заздалегідь палець, що перкутує, за зовнішню поверхню сусіднього середнього пальця та опускаючи його з висоти від одного до трьох сантиметрів, зважаючи на силу удару. (Такими рухами вказівного пальця ми зазвичай робимо легкі клацання по плоскій або опуклій поверхні).

До речі, ведучи мову про методіку дослідження шлунка, я вважаю за необхідне згадати й те, що при здійсненні ударів або натискань у ділянці шлунка для спричинення шумів плескоти від удару я *обов'язково кладу ліву руку при цьому на нижню частину sterni й злегка натискаю нею на грудну клітку*. При більш-менш сильному відчутті *curvaturae majoris* я кладу ліву руку на ділянку *epigastrii* і, натискаючи нею, досягаю подвійної мети: по-перше, я до певної міри фіксую органи, а по-друге, натискаючи на верхні відділи шлунка, я проштовхую повітря із них у відділи, що розміщені нижче, через що в них з'являється більший стовп газів над рідиною і, таким чином, створюються найсприятливіші умови для визначення нижньої межі шлунка за допомогою перкуторної пальпації. У справедливості щойно сказаного можна переконатися завдяки такому маленькому експерименту.

Наливши в бичачий міхур до половини його обсягу води, перев'язавши його в шийці й поклавши на плоску тарілку, ми можемо, хоч і досить віддалено, імітувати ним шлунок. Ударяючи по верхній стінці міхура, ми, при її крайній атонії, можемо одержати тільки неясні відчуття зіткнення пальців із рідиною; але якщо ми лівою рукою будемо стискати верхню стінку тільки з одного боку, то на іншій ми одержимо ці відчуття пальцями правої руки із чудовою різницею. На цей експеримент мені люб'язно

вказав вельмишановний професор О.А. Леш після того, як він у мене у відділенні познайомився з визначенням меж шлунка за допомогою перкуторної пальпації.

Але якщо ми говоримо про описаний метод із такою сміливістю, то головним чином тому, що можемо, якщо не так часто, то в будь-якому випадку в багатьох безпосередньо прощупати *colon transversum*, який є для нас найважливішою ланкою при дослідженні шлунково-кишкового каналу.

Для знаходження *coli transversi* ми користуємося також горизонтальним положенням хворого й починаємо дослідження з рівня пупка, де найчастіше можемо його зустріти, кладучи обидві руки із заледве зігнутими пальцями по обидві сторони від пупка та починаючи рухати ними вгору і вниз разом із *черевними стінками*. Для початку дослідження, звичайно, краще брати осіб із тонкими й м'якими черевними стінками та з явищами тривалого закріпу. У цьому випадку при пальпації ми нерідко натрапляємо на кишку, яка лежить уперек у вигляді циліндра, який має вільно пересуватися вгору і вниз. Щоб пересвідчитись у тому, що ми дійсно маємо справу з поперечною кишкою, ми повинні простежити її вправо й вліво від пупка принаймні пальців на чотири. Але й цього замало: мусимо визначені властивості *coli transversi*, тобто його калібр, властивості стінок і властивості вмісту, порівняти із властивостями інших відділів ободової кишки, а також із *соесум* і *s. rotundum*, і тільки тоді, коли виявлені властивості інших відділів товстих кишок є подібними до властивостей кишки, що лежить поперечно, можна бути впевненим — маємо перед собою *colon transversum*. У цьому відношенні дослідження *соесі*, *s. rotundi* й доступних частин висхідної та низхідної ободової кишки завжди обов'язкове, причому щораз варто відзначати й виявлені їх властивості. Для прикладу вкажемо на можливість промацування біля пупка кишки, яка лежить поперечно, у вигляді досить щільного циліндра, що не містить повітря й не дає при пальпації бурчання, а *соесум*, *colon ascendens* і *col. descendens* будуть розтягнуті газом і даватимуть гучне бурчання при пальпації — зрозуміло, що при таких обставинах кишка, яка лежить поперечно, не може бути визнана як *colon transversum*.

Те ж саме і навпаки. Окрім того, при пальпації *соесі* ми часто спричиняємо бурчання тому, що газу зі всіх відділів товстих кишок найчастіше збираються в сліпій кишці. У цьому випадку після дослідження *coli transversi*, в якому при першому промацуванні ми не віднаходили ні присутності газів, ні бурчання, після видавлювання газів зі сліпої кишки нерідко зустрічаємо

їх у colon transversum, що, звичайно, має зміцнити нашу впевненість у тому, що в цьому випадку маємо справу саме з ним. Нарешті, при опущенні coli transversi, пальпуючи від пупка в напрямку до spina ilei anter, superior тієї та іншої сторони, ми маємо зустріти два відділи товстої кишки, які лежать майже поруч і є приблизно однаковими за своїми властивостями, вправо — праву частину transversi і coesum, що опускається, і вліво — ліву частину того ж transversi, що піднімається, та S. romanum.

Що ж стосується вміння вирізнити colon transversum від інших частин шлунково-кишкового каналу, то ми насамперед повинні мати на увазі шлунок, який може дати привід для плутанини через те, що при пальпації і в шлунку, і в colon transversum можуть спричинитися то- жонні акустичні явища, а саме — бурчання сухе й вологе, а також, іноді — при великій кількості рідини в товстих кишках, і шум плескоту від удару. Тут дані про дослідження попередніх і наступних відділів товстих кишок, як про це було вже сказано вище, повинні стояти на першому плані. Далі, потрібно мати на увазі те, що акустичні явища в кишці, які спричинені пальпацією, є менш різноманітними і менш постійними, ніж у шлунку. Так, після проносних, а також при проносах ми деколи зустрічаємо шум плескоту від удару в colon transversum з інших причин, але він звичайно є досить непостійним і швидко змінюється вологим бурчанням; нарешті, усі ці акустичні явища в colon transversum не залежать від випитої хворим рідини, тоді як дослідження шлунка без рідини й після її прийому дає різні результати.

Про можливість переплутати transversi іще з одним органом, що так само лежить поперечно та який також іноді промацується, а саме — про pancreas, я говорити не буду, оскільки він знаходиться досить високо, на 4-5 пальців вище пупка, і сумнівним є те, що його можна сплутати з colon transversum. Щодо відмінності transversi від intestin. jejunum et ileum, то я поки не буду поширюватися, бо, наскільки я натеper можу судити, причини до плутанини зустрічаються не часто. Тонкі кишки промацуються загалом набагато рідше, ніж товсті, а бурчання при пальпації дають також рідко. Причину цієї різниці ми постараємося з'ясувати в одній із наступних статей, коли будемо говорити про дослідження тонких кишок.

Разом із тим, я хотів би згадати тут про два випадки з практики, коли я при пальпації всього живота, а отже, й у ділянці товстих і тонких кишок, без явищ асцити в животі, одержував шум плескоту від удару. Один випадок стосувався марантичної бабці з карциномою uteri й прилеглих частин, а також із затримкою сечі та калу,

який у вигляді окремих кусків прощупувався в S. romanum і colon descendens. Після повторного введення рідини в шлунок при пальпації ніде не було шуму плескоту; але коли, з метою виведення калових мас із товстих кишок, після безуспішного призначення драстичних усередину і звичайних клізм, був застосований величезний клістир, то в усьому животі зразу ж отримали чіткий шум плескоту від удару. Смерть настала декілька годин після цього клістиру. При розтині виявлено шлунок дуже малих розмірів, який повністю ховався в лівому підребер'ї, товсті ж і тонкі кишки були розширеними та містили рідину у великій кількості. Інший випадок мені довелося бачити якось у чоловічому відділенні Олександрівської лікарні, де в суб'єкта, років 50, який страждав на «перейми в животі», що об'єктивно проявлялись надзвичайно різко вираженими перистальтичними здуттями кишкових петель у всьому животі, із голосним у цей момент переливанням у них рідини і незвично сильною під час нападу напруженістю стінок живота з особливим випинанням його в hypogastrium, також без явищ асцити, — я абсолютно виразно отримав у проміжках між нападами досить чіткий шум плескоту у всьому животі. Причина цього, свого роду «peristaltische Unruhe d. Darmes»⁶ залишилася для мене незрозумілою, хоча найімовірнішим було припущення щодо стенозу кишки. Визначальним є те, що в тому й іншому випадках, у період одержання шуму плескоту у всьому животі за допомогою перкуторної пальпації, при аускультатії живота був досить чітко виражений феномен Чудновського, тобто дихальні шуми, які було чути при інспірації.

Я згадав про ці два випадки для демонстрації того, що питання про акустичні явища в животі, які спричиняються пальпацією, я далеко не вважаю вичерпаним. Попереду, звичайно, нас очікує тут більше роботи, ніж було зроблено дотепер. Але мені видається, що випадки, подібні до наведених вище, настільки ж мало можуть загрожувати самому методу перкуторної пальпації, наскільки, скажімо, відсутність здорової легені при pneumothorax на місці ясного перкуторного тону може загрожувати самому методу перкусії легень.

Натеper я можу вказати тільки на три розтини, при яких була зроблена перевірка встановлених мною при житті хворих меж деяких органів черевної порожнини. Перший розтин мною здійснено в грудні минулого року за присутності моїх лікарняних товаришів. Хвора страждала на пухлину на межі між епі- та mesogastrium, трохи лівіше від серединної лінії, величиною зо два кулаки дорослої людини. У цьому випадку

⁶ (нім.) «Перистальтичний неспокій кишок».

мною була визначена нижня межа шлунка, печінки, coli transversi та соесі, зміщеного донизу й усередину більше ніж зазвичай. Визначення були зроблені за добу до смерті, а через добу після смерті зроблено розтин, при якому границі шлунка й coli transversi виявилися трохи вище, ніж було виявлено при житті. Те ж стосувалось і меж печінки. Але за винятком підняття меж, більш-менш рівномірного для всіх органів, взаємоположення між ними виявились практично відповідними прижиттєвим визначенням. Інший випадок розтину, виконаний мною в грудні, стосувався хворої на жовтяницю, із великою, але піднятою печінкою, із періодичною великою блювотою й сильними болями в надчеревній і пупковій ділянці. Зазвичай стінки живота в цієї хворої були настільки напруженими й болюче чутливими, що ні про пальпацію товстих кишок, ні про перкуторну пальпацію шлунка не могло бути мови; але після одного нападу бурхливої блювоти й одночасного проносу стінки живота зробилися настільки податливими, що стала можливою пальпація живота, за якої було віднайдено шум плескоту, що починався зверху на два пальці вище пупка, де закінчувалась печінка, і спускався на 4 пальці нижче пупка. Окрім того, можна було визначити селезінку продовгуватої форми з досить товстим переднім краєм, нижній край якої знаходився на рівні spina ilei anterior superior на три пальці до середини від неї. Через 18 годин після цього дослідження хвора померла при явищах перитоніту, а через 8 годин після смерті було зроблено розтин. Але, ще до розтину, у той момент, коли служитель у каплиці взявся за труп, щоб перенести його із простого стола на стіл розтину, я переконався, що прижиттєвих меж не отримаю, оскільки під час перенесення трупа із зігнутим уперед тулубом почувся голосний і довгий звук відрижки, причому виділилася велика кількість газів і настільки ж повинен був зменшитися обсяг шлунка. Після розтину черевної порожнини, крім явищ загального гнійного перитоніту, насамперед вражав величезний шлунок із різко потовщеними стінками. Але нижня межа шлунку знаходилась усе-таки тільки на 1 палець нижче пупка. Разом із тим, була піднятою й нижня межа печінки в надчеревній ділянці, ба більше того, я, на своє велике здивування, не віднайшов на старому місці й селезінки, якої не було нижче підребер'я і при промацуванні. Потім з'ясувалося, що селезінка мала саме такі властивості, які було визначено за життя, тобто вона була у 2,5 рази довшою, досить щільною, із товстим переднім краєм. Але її положення після смерті віднайдено зміненим у тому розумінні, що вся вона перемістилась у ліве підребер'я й тільки нижній її край сягав реберної дуги. В обох

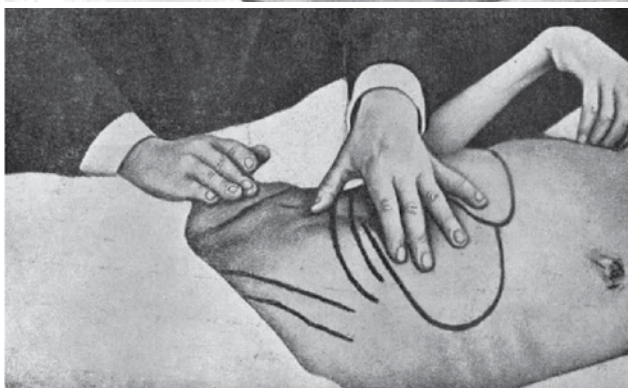
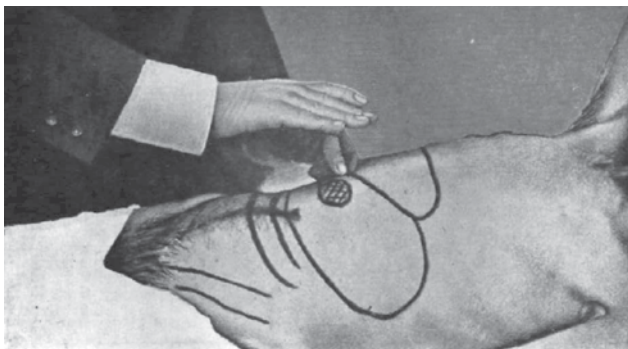
наведених вище випадках дані розтину, безсумнівно, були слушними для зробленого при житті визначення меж в одному випадку шлунка, а в іншому — шлунка і товстих кишок, але з відомою поправкою, яка залежала від зміни положення органів після моменту визначення меж до смерті й від посмертного тимпаніту. Для перевірки прижиттєвих визначень без цих поправок наприкінці квітня цього року у хворої, яка страждала на круглу виразку шлунка з тривалим туберкульозом обох верхівок, в якій кілька разів визначались межі шлунка й промацувався colon transversum, розташування останнього відзначене було ризкою в період агонії — за одну годину до смерті. Через дві години після смерті прозектором кафедри патологічної анатомії, доктором І.І. Судакевичем, черевна порожнина була розкрита, причому виявилось те, що вся лінія, яка була проведена за життя та починалася праворуч на п'ять пальців від середньої лінії, зліва ж доходила до підребер'я, йшла якраз саме по поздовжній осі coli transversi, тобто якщо б по ризці зробити його розпіз, то ми б отримали дві рівні половини coli transversi — верхню й нижню. При розтині всього трупа, зробленого в інший день професором Мінхом, та ж лінія йшла вже не по осі кишки, а по її нижній межі.

На завершення цієї першої статті, яка містить багато прогалин і вимагає численних доповнень і роз'яснень, — кілька слів про inscriptiones tendineae. При перераховуванні органів, з якими можна сплутати colon transversum, я не забув про ці, за уявленнями багатьох, небезпечні пастки, в які потрапляє простакуватий дослідник органів черевної порожнини. Не згадав же я про них раніше тому, що за три роки моїх пальпаторних досліджень черевних органів щодо питання про їх плутанину я не пам'ятаю випадку, де б я міг приймати їх за щось інше, ніж за inscriptiones tendineae!

Редакційний коментар. Як свідчать матеріали статті «Про дослідження шлунка і кишок», Василь Парменович надавав при його здійсненні важливого значення перкусії. І розробленому ним методу дослідження професор В.П. Образцов дав назву «перкуторна пальпація шлунка». Нами в статті «Фізикальні методи дослідження в сьогоденні клінічної медицини» у № 2 журналу «Практикуючий лікар» за 2018 рік подано історичну довідку розробки методу перкусії. В ній зазначено, що Василь Парменович Образцов запропонував також й адаптований до анатомо-фізіологічної специфіки черевної порожнини авторський спосіб перкусії. Особливістю розробленої ним перкусії є те, що в ній беруть активну участь обидві руки. Вказівний палець правої



Професор Образцов В.П. (початок XX ст.)



Перкуторне дослідження органів черевної порожнини професором В.П. Образцовим

руки перед нанесенням удару затримується на середньому пальці, а потім, зриваючись із нього, наносить, із контрольованою силою перкуторний удар, а ліва рука готує перкуторне поле й оптимізує товщину перкутованих стінок черевної порожнини.

Перкусія за Василем Парменовичем Образцовим:



безпосередня



посередня

Клінічна практика й час розставили все на свої місця. І сьогодні найпростішою та зручною у виконанні, а відтак популярною серед інтерністів, є перкусія з використанням прийому нанесення перкуторного удару саме способом, що запропонований Василем Парменовичем Образцовим. Якщо удар здійснюється безпосередньо по перкутованій поверхні, то це буде безпосередня перкусія, а от якщо по середньому пальцю лівої китиці (що використовується як плесиметр) — посередня. За цього досить зручно здійснювати перехід від одного виду перкусії до іншого.

Підготував М. Дзедман

В.М. Рудіченко¹, А.С. Любченко²,
В.І. Рейзін²

¹ Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

² Київська міська клінічна лікарня
№ 8

ВІДМОРОЖЕННЯ — МЕДИЧНА ПРОБЛЕМА ДЛЯ ЛІКАРІВ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ (власні та літературні клінічні дані)

Резюме

У статті наведено власні та літературні клінічні дані щодо відмороження як медичної проблеми для лікарів первинної ланки. У випадку відмороження може статись широкий спектр уражень у діапазоні від сприятливого перебігу без значних наслідків до ампутації кінцівки з подальшою значною функціональною недостатністю. Найчастіше відмороження класифікують за глибиною ураження: поверхневі та глибокі. Такий розподіл впливає на інтенсивність медичної допомоги. Розглянутий клінічний випадок яскраво характеризує вплив алкогольного сп'яніння з подальшим відмороженням, яке призвело до гангрені кінцівок із фатальними наслідками: ампутації лівої нижньої кінцівки на рівні нижньої третини гомілки та атипової ампутації переднього відділу правої стопи.

Ключові слова

Лікарі первинної ланки, відмороження, вплив алкогольного сп'яніння, гангрена, ампутація.

Відмороження — це замерзання, холодове термальне ураження, яке відбувається, коли тканини людини перебували під дією температури нижче від температури їхнього замерзання (такою вважається температура $-0,55^{\circ}\text{C}$, але відмороження може відбуватися навіть за температури $+2^{\circ}\text{C}$) протягом тривалого періоду часу [7]. Це стан, який має важливі наслідки стосовно функціональних ресурсів тієї частини популяції, яка була молодшою, активною та здоровою до холодового ураження [9]. На відмороження в силу відомих причин наражаються безхатки й ті, хто страждає від розумових проблем. Відмороження добре задокументовані у військах під час військових кампаній і в країнах з екстремальними температурами протягом століть. Найбільш раннім задокументованим доказом відмороження може бути 5000-літня доколумбова мумія, яка була віднайдена в Андах [14]. Першим повідомленням масових холодових уражень була робота барона Ларрея (Larrey), головного хірурга армії Наполеона, під час зимової кампанії 1812-1813 рр. [12]. Ларрей запропонував концепцію того, що фізіологічна відповідь на холодові ураження подібна до опікових уражень і визнав, що в такому порівнянні обігріта замерзла тканина швидше одужує [9].

Поширеність відморожень останнім часом серед цивільного населення зростає. Особливо серед тих, хто бере участь у зимових видах спорту:

лижі, пішохідний туризм, гірський і льодовиковий альпінізм [19]. Постійно зростає різноманітність груп ризику до відмороження [13, 17, 20].

Жорстокість ураження залежить від низки чинників, таких як абсолютна температура, наявність вітру, тривалість експозиції, вологості/сухий холод, імєрсія (занурення), якість одягу й наявні коморбідності пацієнта (куріння, периферична васкулярна хвороба, нейропатії, хвороба Рейно, стан розумового здоров'я, зловживання хімічними речовинами та деменція) [7, 8, 10, 19]. Споживання алкоголю є потенційно особливо нищівним, оскільки викликає втрату тепла через периферійну вазодилатацію та порушує особистісні оцінки й судження. Останнє може впливати на здатність особи шукати адекватне укриття. Ампутація уражених частин, як було показано вище, тісніше корелює з тривалістю холодової експозиції, ніж із температурою [19]. Анатомічно руки та ноги становлять до 90% повідомлених відморожених уражень [11, 15]. Відмороження можуть також залучати обличчя (ніс, підборіддя, вушні раковини, щоки та губи), сідниці/перинеум (від сидіння на металевих сидіннях) та пеніс (бігуни, лижники). Пацієнти крайнього віку (похилого та наймолодші діти) перебувають у більшому ризику внаслідок іммобільності та підвищеного поверхневого площа-до-маси відношення (діти). Однак дослідження показують, що відмороження є нечастими в зазначених вікових групах, але вбача-

© В.М. Рудіченко, А.С. Любченко, В.І. Рейзін

ються більш часто в дорослих віком 30-49 років, найімовірніше, унаслідок підвищеної холодової експозиції або ризикованої поведінки [11, 15].

У випадку відмороження може статись широкий спектр уражень у діапазоні від сприятливого перебігу без значних наслідків до ампутації кінцівки з подальшою значною функціональною недостатністю [11].

Тривалі наслідки відмороження науково достовірно досліджені недостатньо. Однак відомо, що тканина, яка одужала від відмороження, може бути сприйнятливою до наступного холодового ураження. Це підкреслює роль лікарів загальної практики — сімейної медицини для правильного ведення таких пацієнтів.

Тривале дослідження 30 пацієнтів зі значними ураженнями від відморожень показали, що 53% із них продемонстрували холодову гіперчутливість, 40% — оніміння пальців, а 33% — мали знижену чутливість до дотиків. У дослідженні зроблено висновок про те, що такі відтерміновані ефекти можуть бути вторинними до термофізіологічної відповіді організму з підвищеною тенденцією до вазоспазму. Із такою холодовою сенситизацією особа може бути нездатною переносити холодну температуру раніше відмороженою зоною, навіть коли інші зони тіла перебувають у комфорті за такої температури [6].

Хронічний регіональний біль є, можливо, найчастішою скаргою після відмороження. Біль часто не відповідає на звичайну аналгезію та може бути пожиттєвим. Медикаментозні препарати, такі як амітриптилін або габапентин, можуть мати деякий вплив, але скерування лікарем первинної ланки до спеціаліста є, як правило, ефективнішим.

Локалізований остеопороз та субхондральна втрата кістки можуть бути видимими після холодового ураження та свідчити про серйозність васкулярного порушення. Зміни можуть проявлятися протягом місяця після ураження, але часто виявляються й пізніше — протягом року (12-16 місяців). При цьому рентгенологічні дослідження можуть виявити множинні просвітлення в субхондральних ділянках кістки. У дітей ураження може бути значнішим, із недостатнім ростом ураженої кістки та розвитком раннього артриту [4, 5].

Шкірні зони, які були уражені відмороженням, є чутливими до хронічного виразкування внаслідок поганої якості тканини після вилікування. Тканини можуть зловласно трансформуватись — процес, подібний до утворення маржолових виразок, які спостерігаються в шрамах старих опіків [16] (Jean Nicolas Marjolin, Жан Ніколас Маржолєн (1780-1850), французький хірург, виразка Маржолєна — виразка, розміщена на старому шрамі, яка може дегенерувати

в плоскоклітинну карциному зі схильністю до метастазування).

Найчастіше відмороження класифікують за глибиною ураження: поверхневі та глибокі. Такий розподіл впливає на інтенсивність медичної допомоги.

Розподіл за ступенями важкості проводиться так:

1. Відмороження 1-го ступеня (поверхневе) — обмежене поверхнею шкіри. Шкіра виглядає червоною та опухлою. Незважаючи на те, що це боляче, надалі ураження під час зігрівання зазвичай не відбувається.
2. Відмороження 2-го ступеня — глибше ураження шкіри, яке може призвести до виникнення пухирців із прозорою або молочною рідиною всередині. При цьому уражується епідерміс і поверхнева дерма. Таке розвивається протягом 12 годин із появою почервоніння шкіри та набряком навколишніх пухирів.
3. Відмороження 3-го ступеня — це глибоке (важке) відмороження. Характеризується відмороженням усієї товщі шкіри (дерми). При цьому клінічно відбувається втрата чутливості, може бути пульсація, яка супроводжується болем і печінням. Як результат обмороження глибокої дерми з'являються геморагічні пухирі. Починається почорніння шкіри з некрозом місцевих тканин.
4. Глибоке (важке) відмороження 4-го ступеня проходить через шкіру в м'язи та за їх межі, призводить до муміфікації та уражень кісток.

Нижче наводимо дані власного клінічного спостереження випадку важкого відмороження у хворого, якому оперативне втручання виконано в Київській міській клінічній лікарні № 8 (КМКЛ № 8). Вважаємо за доречне в процесі викладання студентам та інтернам застосовувати опис та аналіз не тільки поширених, а також рідкісних клінічних станів та аспектів їх лікування [1-3].

Отже, пацієнт Ч., 55 років, історія хвороби № 4100, госпіталізований 18 лютого до КМКЛ № 8 за терміновими показаннями зі скаргами на почорніння обох стоп, неприємний запах, загальну слабкість.

Anamnesis morbi. Зі слів, обмороження обох стоп трапилося на початку грудня минулого року, коли після вживання спиртних напоїв заснув у лісі біля багаття за температури нижче за 0 °C. Із 02 по 28 грудня перебував на лікуванні в хірургічному відділенні КМКЛ № 8 із приводу відмороження обох стоп. Від запропонованого оперативного лікування категорично відмовився. Протягом останніх днів стан значно погіршився. Доставлений каретою швидкої допомоги до КМКЛ № 8 після звернення до лікаря загальної практики — сімейної медицини. Госпіталізований у ургентному порядку.

Anamnesis vitae: вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує. Алергії не відмічав.

Status praesens objectivus (на момент госпіталізації): Загальний стан хворого середнього ступеня тяжкості. Свідомість збережена. Задовільного харчування.

Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, без видимих патологічних змін. Язик вологий, чистий.

Над легеньми дихання жорстке, хрипів немає. ЧД — 18 уд/хв.

Тони серця ритмічні, приглушені. АТ — 140/85 мм рт. ст. Пульс — 84 уд/хв, ритмічний, задовільних властивостей на обох руках.

Живіт симетричний, бере участь в акті дихання, не здутий, при пальпації м'який, безболісний у всіх відділах. Нижній край печінки — по краю реберної дуги. Селезінка й нирки не пальпуються. Перистальтика вислуховується.

Фізіологічні відправлення в нормі.

Status localis (див. фото 1-3). Обидві гомілки бліді, прохолодні на дотик, атрофічні. Передній відділ правої стопи чорного кольору, твердий і холодний на дотик, чутливість відсутня. Візуалізується чітка демаркаційна лінія. Уся ліва стопа холодна на дотик, наявні множинні обширні вогнища некрозу, що поширюються до рівня кісточок, муміфі-



Фото 1. Зовнішній вигляд лівої стопи з обширними вогнищами некрозу у хворого Ч.

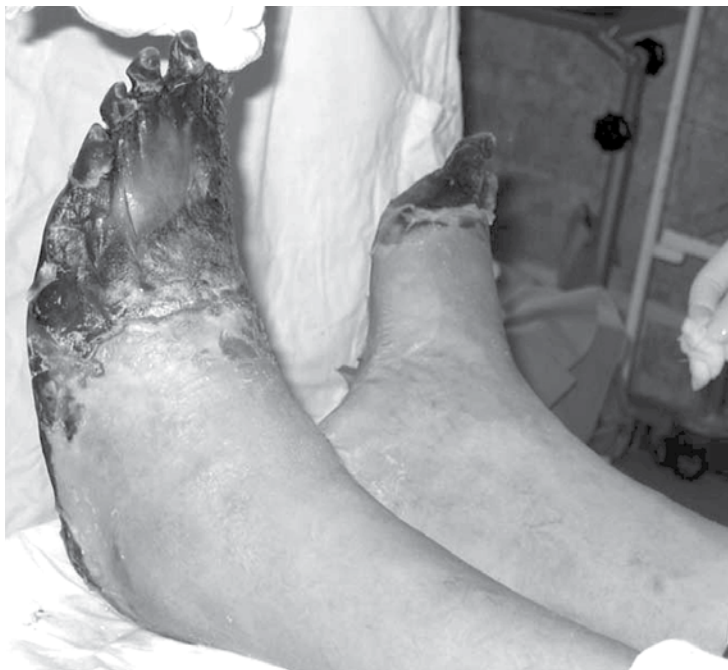


Фото 2. Зовнішній вигляд обох нижніх кінцівок у хворого Ч. Муміфікація тканин лівої стопи в ділянці пальців та плеснових кісток



Фото 3. Гангрена обох нижніх кінцівок у хворого Ч.

кація тканин у ділянці пальців та плеснових кісток. Некротизовані тканини чорного кольору, тверді. Чутливість та рухи в гомілковостопних суглобах відсутні. Пульсація: справа та зліва на стегновій артерії — задовільна, на підколінній артерії — ослаблена, нижче — не визначається.

Результати деяких лабораторних обстежень. Загальний аналіз крові (ЗАК): Hb — 69 г/л, ер — 2,1 Т/л, гематокрит — 18%, L — 8,7 Г/л, ШОЕ — 68 мм/год, еоз — 1%, п/я — 20%, с/я — 63%, лімф — 11%, мон — 5%, глюкоза — 5,1 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 49,0 г/л.

Коагулограма: МНВ — 1,15, ПТІ — 84%, тромбіновий час — 18 с.

Загальний аналіз сечі: без особливостей.

Діагноз. Відмороження обох стоп IV ст. Гангрена лівої та переднього відділу правої стопи. Анемія тяжкого ступеня.

18 лютого за життєвими показаннями пацієнту виконано оперативне лікування: ампутація лівої нижньої кінцівки на рівні нижньої третини гомілки та атипова ампутація переднього відділу правої стопи.

Післяопераційний період ускладнився абсцедуванням післяопераційної рани культі правої стопи. Рана санована, загоїлася вторинним на-

тягом. Післяопераційна рана культі лівої стопи загоїлася первинним нятягом, шви зняті.

Пацієнту було призначено: Енохарапін 40 мг, Pentoxifylline 200 мг, Ceftriaxone 1000 мг, Ornidazole 500 мг, ГІК, Diclofenac 75 мг, Ketorolac 30 мг, Реосорбілакт 200 мл, Digoxin 0,25 мг, Омепразол 20 мг, Cefazolin 500 мг тричі, гемотрансфузії, перев'язки.

У задовільному стані 20 березня виписаний зі стаціонару.

Висновки

У випадку відмороження може статись широкий спектр уражень у діапазоні від сприятливого перебігу без значних наслідків до ампутації кінцівки з подальшою значною функціональною недостатністю. Найчастіше відмороження класифікують за глибиною ураження: поверхневі та глибокі. Такий розподіл впливає на інтенсивність медичної допомоги.

Розглянутий клінічний випадок яскраво характеризує вплив алкогольного сп'яніння з подальшим відмороженням, яке призвело до гангрен кінцівок із фатальними наслідками: ампутації лівої нижньої кінцівки на рівні нижньої третини гомілки та атипової ампутації переднього відділу правої стопи.

Список використаної літератури

1. Рейзін В.І., Рудіченко В.М., Хантіл Н.М. Моніторинг стану та лікування хворого з верифікованим гепатитом С із ускладненнями: власні клінічні спостереження // Ліки України. — 2018. — № 4. — С. 24-29.
2. Рудіченко В.М. Застосування дистанційних засобів телемедицини при викладанні англійською мовою у підготовці лікарів загальної практики-сімейної медицини // Матеріали Всеукраїнської навчально-наукової конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука «Реалізація Закону України «Про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України», Тернопіль, 21-22.05.2015. — Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2015. — С. 370.
3. Рудіченко В.М., Любченко А.С., Рейзін Д.В. Судинні постін'єкційні ураження в наркозалежних: за матеріалами власних клінічних спостережень // Кардіологія: от науки к практике. — 2017. — № 3. — С. 120-129.
4. Bigelow D.R., Boniface S., Ritchie G.W. The effects of frostbite in childhood // J. Bone Joint. Surg. — 1963. — Vol. 45. — P. 122-131.
5. Carrera G.F., Kozin F., Flaherty L., McCarty D.J. Radiographic changes in the hands following childhood frostbite injury // Skeletal. Radiol. — 1981. — Vol. 6. — P. 33-37.
6. Ervasti O., Hassi J., Rintamaki H. et al. Sequelae of moderate finger frostbite as assessed by subjective sensations, clinical signs, and thermophysiological responses // Int. J. Circumpol. Heal. — 2000. — Vol. 59. — P. 137-145.
7. Gross E.A., Moore J.C. Using thrombolytics in frostbite injury // J. Emerg. Trauma Shock. — 2012. — Vol. 5. — P. 267-271.
8. Hallam M.J., Cubison T., Dheansa B., Imray C. Managing frostbite // BMJ. — 2010. — Vol. 341. — P. 58-64.
9. Handford C., Buxton P., Russell K. et al. Frostbite: a practical approach to hospital management // Extr. Physiol. Med. — 2014. — Vol. 3. — P. 7-16.
10. Ikaheimo T.M., Hassi J. Frostbites in circumpolar areas // Global Health Action. — 2011. — Vol. 4. — P. 10-34.
11. Imray C., Grieve A., Dhillon S., Caudwell X. Everest Research Group: Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries // Postgrad. Med. J. — 2009. — Vol. 85. — P. 481-488.
12. Larrey D.J., Hall R.W. Memoirs of Military Surgery, 1st American edition from the 2nd Paris edition // J. Cushing. — Baltimore, 1814.
13. Murphy J.V., Banwell P.E., Roberts A.H., McGrouther D.A. Frostbite: pathogenesis and treatment // J. Trauma. — 2000. — Vol. 48. — P. 171-178.
14. Post P.W., Donner D.D. Frostbite in a pre-Columbian mummy // Am. J. Phys. Anthropol. — 1972. — Vol. 37. — P. 187-191.
15. Reamy B.V. Frostbite: review and current concepts // J. Am. Board Fam. Pract. — 1998. — Vol. 11. — P. 34-40.
16. Rossis C.G., Yiacoimettis A.M., Elemenoglou J. Squamous cell carcinoma of the heel developing at site of previous frostbite // J.R. Soc. Med. — 1982. — Vol. 75. — P. 715-718.
17. Sever C., Kulahci Y., Acar A., Karabacak E. Unusual hand frostbite caused by refrigerant liquids and gases // T. J. T. E. S. — 2010. — Vol. 16. — P. 433-438.
18. Taylor M.S. Lumbar epidural sympathectomy for frostbite injuries of the feet // Military Med. — 1999. — Vol. 164. — P. 566-567.
19. Valnicek S.M., Chasmar L.R., Clapson J.B. Frostbite in the prairies: a 12-year review // Plast. Reconstr. Surg. — 1993. — Vol. 92. — P. 633-641.
20. Wegener E.E., Barraza K.R., Das S.K. Severe frostbite caused by Freon gas // South Med. J. — 1991. — Vol. 84. — P. 1143-1146.

Надійшла до редакції 07.02.2019 р.

Б.В. Западнюк
Академія внутрішніх справ
України

ЧИ МОЖНА ВИЛІКУВАТИ РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ?

Резюме

Висловлено погляд на розсіяний склероз як на хворобу, що має два суттєво відмінні етапи розвитку. Виділення доавтоімунного розвитку недуги дозволить раніше розпочати лікування і таким чином убереже хворих від інвалідизуючих ускладнень.

Ключові слова

Розсіяний склероз, етапи розвитку, доавтоімунний розвиток, інвалідизуючі ускладнення.

*Те, що має бути, станеться обов'язково,
якщо не змінити засадничі параметри:
спосіб життя, ставлення до себе та інших.*

Існує значний обсяг досліджень, які присвячені вивченню розсіяного склерозу, однак успіхи в лікуванні таких хворих іще далекі від задовільних. Можливо, для вирішення проблеми доцільно переглянути усталені погляди на розвиток захворювання.

Відомо, що розсіяний склероз характеризується значною варіабельністю. До того ж особливістю недуги є те, що хворі можуть мати дуже різноманітну клінічну симптоматику. В одних випадках страждає зоровий нерв, в інших — підкірка чи спинний мозок. В одних хворих тимчасово втрачається гострота зору, а в інших розвивається м'язова слабкість чи порушення координації рухів.

Спільним для всіх випадків є однаковий механізм розвитку хвороби. Об'єднуючий патогенетичний чинник полягає в локальній демієлінізації аксонів у центральній нервовій системі. Периферичні нейрони не страждають, а це свідчить про те, що причину недуги слід шукати у відмінностях між складовими клітин центральної й периферичної нервових систем.

Для розвитку розсіяного склерозу повинні скластися відповідні несприятливі умови, до того ж у конкретній послідовності. Першим етапом є первинне неспецифічне руйнування мієліну, яке трапляється значно частіше, ніж діагностується, і може бути наслідком безлічі причин. Найчастіше такими чинниками слугують різні інфекційні хвороби, інтоксикації, травми, перегрівання, крововтрата, стреси, вагітність. А наявність відповідного стану імунітету в поєднанні з порушенням ізоляційних влас-

© Б.В. Западнюк

тивостей гематоенцефалічного бар'єру призводить до ускладнення — повторного пошкодження мієлінових оболонок аксонів.

Відомо й те, що головним компонентом мієліну є так званий основний білок мієліну, який перебуває в поєднанні з ліпідами. Потрапляння його в загальний кровотік провокує розвиток автоімунної реакції, що можливе тільки в тому випадку, коли має місце дефект гематоенцефалічного бар'єру. Лише в такому випадку створюються такі важливі передумови для того, щоб мієлін став автоантигеном.

Для розвитку подальшої патогенетичної ланки імунітет хворого повинен бути настільки сильним, щоб утворилася достатня кількість антитіл. До того ж повинна бути можливість через ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр значній кількості антитіл до основного білка мієліну «пробитися» назад у нервову систему і спричинити вже тривалий автоімунний розпад специфічної ізоляційної оболонки аксонів.

Тільки тоді з'являються характерні клінічні ознаки розсіяного склерозу, настає можливість ідентифікувати вогнища демієлінізації на МРТ, стає можливим виявити сповільнення нервової провідності. Прийнято вважати, що саме із цього моменту розвивається захворювання. Однак можна розцінити такий процес із грубим автоімунним ураженням мієлінової оболонки вже як ускладнення попереднього локального автотоксичного ушкодження за наявності необхідної умови — дефекту бар'єру між нейронами і кров'яним руслом. Тобто початком захворювання пропоную вважати первинну демієлінізацію, яка запускає автоімунну агресію.

Зрозуміло, що для раннього виявлення первинного (доавтоімунного) ураження мієліну й діагностики пошкодження фізіологічної ізоляції клітин нервової системи потрібно докласти зу-

силь і вдосконалити набір лабораторних методик. Виникне також потреба у виділенні групи ризику – тих, кому потрібно буде проводити такі дослідження. У випадку виявлення відповідних змін можна буде своєчасно провести адекватну терапію, що дозволить запобігти розвитку подальшого автоімунного ушкодження мієліну.

Вивчення патогенезу розсіяного склерозу ускладнюється ще одним чинником. Досвід моделювання захворювання в експерименті на лабораторних тваринах дозволив отримати лише розсіяний експериментальний енцефаломієліт як віддалений аналог своєрідного антропонозу.

Погляд на розсіяний склероз як на недугу, яка розвивається задовго до появи яскравої специфічної клінічної маніфестації, дозволить змінити підходи до терапії захворювання. Перший етап хвороби проявляється серйозним пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, а також локальними вогнищами демієлінізації, однак іще без запуску автоімунного процесу до мієліну. Своєчасна діагностика патології нервової системи ускладнюється ще й тим, що її розвиток розпочинається на тлі «основної хвороби», тобто тієї патології, яка слугує тригером для запуску демієлінізації.

У випадку подальшого розвитку патологічного процесу й формування автоімунних механізмів до мієліну, ефективність лікування погіршується. Опосередковано підтвердженням доцільності зміни концепції до уявлень про розсіяний склероз можуть слугувати опубліковані позитивні результати в лікуванні хворих окрелізумабом. Препарат, який є моноклональним антитілом до окремого білка В-клітин, дія якого спрямована на супресію специфічних імунних клітин, що спричиняють демієлінізацію, виявився перспективним. Хоча таке дослідження також потребує додаткових підтверджень.

У подальшому перебігу захворювання формується стійкий органічний і функціональний інвалідизуючий дефект. Лікування на цій стадії

хвороби, коли активізувався масивний інтенсивний розпад мієліну, стає значно менш ефективним.

Терапія недуги на цьому етапі патогенезу, по суті, запізнілої діагностики, у кращому випадку може закінчитися лише стабілізацією процесу. І тоді стає важко розраховувати на видужання, оскільки вже сформувався стійкий клінічний дефект. У цей період найкращий ефект спостерігається від застосування реабілітаційних заходів.

Вибір методики терапії початкового періоду залежатиме від причини, яка викликала первинну демієлінізацію. Водночас можна припустити, що необхідними стануть такі групи препаратів, які корегують процеси імунітету, впливають на тканинний обмін, зупиняючи розвиток автоімунних процесів, стабілізатори клітинних мембран і такі, що нормалізують бар'єрні функції між нервовою системою і кров'ю.

Висловлений погляд на розвиток розсіяного склерозу дозволить прояснити своєрідні «загадки» хвороби. Наприклад, чому недуга розвивається в молодих практично здорових осіб, котрі рідко застуджувалися й у більшості випадків вели здоровий образ життя; чому хвороба не впливає на тривалість життя; особливості варіабельності симптоматики; недостатню ефективність сучасної терапії.

Можна сподіватися, що початок цілеспрямованої терапії на першому етапі патології може досягти такого результату, який зупинить подальший розвиток вторинної автоімунної демієлінізації. Обнадійливими можна вважати й попередні спроби застосування автовакцини в експерименті на тваринах, які засвідчили можливу ефективність такого лікування. Важливе значення мають терміни, коли така терапія проводиться.

Зрозуміло, що висловлена думка є попередньою й потребує доопрацювання, однак може дати поштовх до пошуків ефективнішого лікування розсіяного склерозу.

Надійшла до редакції 01.02.2019 р.

IS IT POSSIBLE TO CURE MULTIPLE SCLEROSIS?

B.V. Zapadniuk

Abstract

In article it was expressed the view at multiple sclerosis as a special complication of non-specific demyelization of different aetiology. The division of pathogenesis into two steps will make it possible to distinguish the beforeautoimmunance development of the disease and will allow to start treatment earlier, which will protect against the disabling complications.

Keywords: multiple sclerosis, development stages, pre-autoimmune development, disabling aggravations.

М.М. Потяженко, А.В. Невойт

Учебно-научный институт
последипломного образования
Украинской медицинской
стоматологической академии,
г. Полтава

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПОИСК АЛЬТЕРНАТИВНЫХ РЕШЕНИЙ ПРОБЛЕМЫ С БИОФИЗИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ

Резюме

В обзорной статье представлены результаты исследования проблемы хронических неинфекционных заболеваний. Анализируются возможные к применению на современном этапе методы исследования электрической и магнитной составляющих человеческого организма. Приводится общая оценка этих методов.

Ключевые слова

Хронические неинфекционные заболевания, энергетическая система человека, магнитокардиография, магнитоэнцефалография, кирлианография, электропунктура, хронические неинфекционные болезни.

Нельзя надеяться на полноту и безупречность наших знаний.

Наука существует мгновение и каждую минуту двигается вперед.

К.Э. Циолковский («Первопричина», 1918)

Никогда еще наша цивилизация не находилась в таком двойственном положении. С одной стороны, весьма значительные успехи научно-технического прогресса, в том числе и в сфере медицины. С другой — во всем мире отмечается пандемия так называемых неинфекционных заболеваний (НИЗ). Несмотря на успехи фармако-терапии, кардиохирургии, популяризацию здорового способа жизни, ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения, НИЗ становятся причиной смерти 41 млн человек, из них — 15 млн людей, не достигших возраста старости [21]. Если проблема долгое время остается неразрешенной, по нашему мнению, стоит попробовать взглянуть на нее под иным, новым углом. С этой целью крайне важно и далее пытаться отрабатывать все новые научные открытия и разработки, продолжать рассматривать все гипотетические возможности патогенеза и лечения НИЗ.

XXI век уже ознаменован наличием значительного пласта научных знаний нового уровня, наработанных физиками, биологами, химиками, математиками и инженерами, относительно со-

временных фундаментальных вопросов видения материального мира, живой и неживой материи. Принципы атомарного строения вещества доступны пониманию каждого. Общеизвестными являются факты, что ядро атома — это положительно заряженный протон, а вокруг него вращаются отрицательно заряженные электроны. При этом и электроны, и протоны есть сгустки энергии. От свойств, качественно-количественных характеристик этих энергий атомарного уровня зависят материальные проявления материи: ее внешний вид, плотность, организация в пространстве. Этот принцип универсален и относится ко всему существующему, в том числе и к тканям человеческого организма. Исходя из физических основ строения, мы являемся в конечном итоге организованными на атомарном уровне сгустками энергии. И если ранее уровень технического развития позволял ученым принимать это как гипотезу, то сегодня — это уже доказанный факт.

Научно-технический прогресс обеспечил клиническую диагностику высокоинформативными инструментальными методами. Появлению каждого из них медицина обязана открытиями в области физики. 1838 год, когда с помощью гальванометра К. Маттеуччи (С. Matteucci) впервые показал, что наружная поверхность мышцы заряжена электроположительно по отношению к ее внутреннему содержанию, можно считать началом изучения биоэнергетической составля-

ющей человека. В 1887 году зарегистрирована первая электрокардиограмма, в 1928 году — первая электроэнцефалограмма человека. В начале XX века Де Ла Фуи (De La Fuy) создал первый прибор для электропунктуры. На сегодняшний день технические возможности позволяют изучать биоэлектрический феномен с отдельных клеток. Электропунктурная диагностика и электрография сегодня также вышли на новый виток развития благодаря внедрению программно-аппаратных компьютеризированных приборов [12, 13].

С дальнейшим развитием физики углубляется понимание не только электрической, но и магнитной составляющей энергетики человеческого тела. Открытый в 1946 году С. Кирлианом способ визуализации электромагнитного поля человека — ауры эволюционировал до так называемой газоразрядной визуализации по методу К. Короткова. Начиная с 80-х годов благодаря работам П. Мандела (P. Mandel), а в последние десятилетия — Л.А. Песоцкой, представителю Днепровской врачебной школы, разработана и внедрена медицинская трактовка изменений в короне кирлиановского свечения пальцев человека [7-11]. Значительный научный прорыв достигнут в изучении человеческого биомагнетизма методом магнитографии. С появлением в 70-х годах XX века магнитометров на основе сверхпроводящих квантовых интерференционных измерителей магнитного потока — датчиков-градиометров СКВИД (от английского SQUID — Superconducting Quantum Interference Device) данные методики получили возможность практического использования в клинической медицине [2]. Конец XX века дал начало развитию области информационной медицины [15]. Так, были применены радиометры для изучения радиосигналов и спектров инфракрасных частот информационных сигналов человека и т.д. Таким образом, биоэлектрическая и биомагнитная составляющие человеческого организма, как и принципы атомарного строения тела, являются неоспоримыми с позиций доказательной медицины и продолжают изучаться.

Другой вопрос, что, несмотря на научное признание, данный пласт фундаментальных знаний не прошел полной интеграции в академическую медицину. Доминирующей продолжает оставаться биохимическая парадигма патогенеза внутренних болезней. Большинство современных ученых-медиков в своей практической деятельности продолжают руководствоваться взглядами-знаниями, наработанными коллегами-клиницистами XIX-XX веков, видя болезнь только в изменениях материального макро- и микромира, игнорируя энергетическую ее составляющую. Биоэлектромагнитные аспекты

рассматриваются узкопрофильно и скорее как симптомы дополнительных методов исследования, а не с позиций первопричины. Однако, исходя из современных физических знаний, очевидно, что именно электромагнитные явления образуют основу того человеческого состояния, которое называется жизнью, и нивелируются при переходе в иное состояние, называемое смертью физического тела. Логично думать, что именно электромагнитные явления обуславливают те суммарные физические ощущения, называемые с позиций медицины здоровьем или болезнью. При возникновении патологии в органах тела мы вправе считать, что изменяются в первую очередь энергетические характеристики электронов и ядер атомов, что влечет изменения в молекулах, а далее в клетках и тканях, органах и их системах. Никогда НИЗ не возникали мгновенно. Манифестации любой болезни предшествует значительный доклинический период без патологических отклонений традиционно исследуемых биохимических показателей сред человеческого организма. Но уже в этом доклиническом периоде, когда патогенетические факторы запустили механизмы патологической трансформации на атомарных энергетических уровнях, человек не является здоровым, хотя и не имеет клинически значимых симптомов для диагностики с позиций современных алгоритмов ведения данных групп пациентов. Ключевой мыслью является идея взгляда на болезнь или здоровье как на суммарные энергетические состояния атомов клеток тех или иных тканей. Принятие и дальнейшее изучение этой концепции может способствовать углублению фундаментальных знаний относительно функционирования человеческого организма в норме и при патологии и в конечном итоге привести к решению многих проблем в медицине, в том числе и в аспекте борьбы с НИЗ.

Важно понимать, что электромагнитные проявления обуславливают такие принципиальные аспекты жизненной активности человека, как ментальная и эмоциональная сферы. Этот факт подтвержден изменениями при регистрации электроэнцефалограмм и магнитоэнцефалограмм. Доказано, что многие заболевания из группы НИЗ являются психосоматозами. Известна роль психосоматической составляющей при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и многих других заболеваниях внутренних органов. Стресс давно уже признан универсальным этиопатогенетическим фактором, подавляющим иммунную систему организма, и главным пусковым механизмом, приводящим к клиническому проявлению болезни любого органа и системы. Однако, как собственно функционирует психическая сфера, как имен-

но и через какие конечные механизмы воздействия происходит влияние ее на ткани, органы и системы человеческого организма, полных, достаточно убедительных данных в фундаментальной медицине до настоящего времени нет. Поэтому патогенез гипертонической болезни, как и множества психосоматических заболеваний, психическая этиопатогенетическая составляющая в механизмах развития НИЗ, остаются практически не изученными. В то же время пересмотр имеющихся фундаментальных знаний через призму биоэлектромагнитической парадигмы организации функционирования человеческого организма мог бы принципиально раскрыть и объяснить многие вопросы. Так, с позиций доказательной медицины астеновегетативного синдрома как бы и нет. На сегодняшний день медицина и научная практика никак не могут подтвердить клинически и инструментально, а главное объяснить единственную жалобу пациента на «отсутствие сил». Имеется большой практический клинический опыт, свидетельствующий, что астенический синдром есть. Но пока отсутствуют его четкое научное объяснение и возможность подтверждения дополнительными методами исследования. А с позиций биоэлектромагнитической концепции — это возможно и необходимо сделать.

Открытым для обсуждения вопросом остается методология дальнейшего изучения биоэлектромагнитной составляющей в практической медицине. Как ранее было обозначено, на сегодняшний день в медицинской практике технически могут быть использованы три способа: 1) графическая запись магнитного поля (магнитография); 2) фотографирование магнитного поля (кирлианография, газоразрядная визуализация); 3) снятие электрических потенциалов с поверхности тела (электропунктурная диагностика).

Магнитография является общепризнанным и наиболее успешно развивающимся методом оценки человеческого биомагнетизма. Магнитное поле человека порождается переменными биотоками, имеет индукцию 10^{-14} – 10^{-11} Тл и выходит за пределы физического организма. У человека наиболее сильный электромагнитный сигнал дает сердце. Технология магнитокардиографического картирования развивалась в течение более 40 лет. Вследствие важности изучения деятельности сердца человека с учетом НИЗ количественно магнитокардиологические работы лидируют в сфере биомагнитных исследований. Подобные исследования проводятся и в Украине. Еще в 2007 году ведущие разработчики этой методики у нас в стране были отмечены Государственной премией Украины в области науки и техники. Также в масс-медиа украинскими учеными было заявлено о созда-

нии новой усовершенствованной модели магнитокардиографа, разработанной специалистами радиофизического факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина при сотрудничестве с центром Института космических исследований города Львова. Метод магнитокардиографического картирования в качестве скрининговой технологии обследования больших групп пациентов по своей чувствительности, абсолютной безвредности и эффективности не имеет аналогов. К основным преимуществам магнитного картирования можно отнести не только неинвазивность, но и в первую очередь возможность выявления циркуляторных компонент токов действия и абсолютное отсутствие влияния анизотропной среды (тело человека), окружающей сердце. Продemonстрировано, что региональные изменения дисперсии реполяризации, которые достаточно четко отображаются на эпикардальной поверхности сердца, большей частью не находят отражения как в результатах поверхностной 12-электродной ЭКГ, так и 64-электродного электрокардиографического картирования. Такое ограничение чувствительности потенциальных измерений на поверхности тела обусловлено пространственной конфигурацией кардиологических электрических источников и отображением результатов их регистрации в скалярном виде. Важно, что магнитокардиография фиксирует первичные изменения магнитного поля в сердце человека, что является признаком зарождения болезни: ишемии, аритмии, сердечной недостаточности. Традиционной же электрокардиограммой можно определить только факт уже развитой болезни [2, 12, 14]. Это подтверждает выдвинутую в начале статьи идею, что болезнь или здоровье — это отражение суммарного энергетического состояния атомов тканей. К сожалению, магнитокардиографы ввиду значительной стоимости оборудования имеются только в единичных больших клинических центрах, и это принципиально ограничивает использование метода. Так, магнитокардиограф работает в Государственном учреждении «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины». Пока еще магнитокардиография не доступна как рутинное обследование на первом-третьем уровне оказания медицинской помощи в Украине.

Касательно исследования магнитного поля головного мозга пока отмечается аналогичная ситуация. Оно мало доступно для рутинной медицинской практики ввиду высокой стоимости оборудования. Однако успехи физико-математических наук в области атомарной магнитометрии вывели магнитоэнцефалографию в лидеры современных технологий нейроимиджинга, поз-

волив регистрировать сверхслабые магнитные поля головного мозга от единиц фемтотесла до единиц пикотесла. Метод обладает уникальными характеристиками, позволяющими с высокой точностью локализовать источники активности нейронных популяций коры головного мозга человека в пространстве и времени, исследовать базовые сенсорные и моторные функции мозга, динамику когнитивных процессов памяти, внимания, эмоций, мозговых механизмов языка и речи. Ведущими компаниями продолжается работа по оптимизации оборудования с целью сделать его дешевле, компактнее и мобильнее, достичь еще более высокой точности картирования [13, 16].

В отличие от магнитографии произвести кирлианографию технически изначально более просто. Принцип метода базируется на фотографировании живого объекта после воздействия на него высокочастотным полем. Использование газоразрядной визуализации (кирлиан-диагностики) магнитного поля на современном этапе в клинике внутренних болезней может внести существенный вклад в представление патогенеза многих заболеваний. XXI век характеризуется не только пандемией НИЗ, но и полиморбидностью пациентов. Это значительно изменяет и усложняет клинко-диагностический поиск и назначение персонифицированного адекватного лечения. С помощью газоразрядной визуализации за несколько минут по характеру и типу свечения в определенных сегментах может быть произведен быстрый объективный скрининг общего состояния человека и дана оценка его валеологического статуса. Подобная быстрая верификация симптоматики у пациента с помощью газоразрядной визуализации его магнитного поля может, на наш взгляд, представлять собой бесспорное преимущество для ранней диагностики пациентов в условиях работы семейного врача в амбулатории на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи. На сегодняшний день возросший уровень фундаментальных знаний в области физики благоприятствует пересмотру существующих стереотипов трактовки относительно энергоинформационной медицины и клинических возможностей ее методик. Уникальность данного метода заключается и в том, что чувствительность кирлиановского фотографирования позволяет регистрировать и производить объективную оценку изменений магнитного поля человека в ходе даже смены его эмоционального статуса (гнев, депрессия, радость и т.д.). Это может открывать перспективу дальнейшего научного изучения психической и психосоматической составляющих патогенеза заболеваний. К сожалению, кирлианография пока в клинической медицине не получила ши-

рокого внедрения. После изобретения метода супругами Кирлиан в 30-е годы в СССР в Украине были продолжены работы в УкрНИИ технологий машиностроения при решении задач космических полетов города Днепропетровска. Романый С.Ф. разработал и сертифицировал прибор для газоразрядной визуализации магнитного поля человека, прошедший клинические испытания на кафедрах Днепропетровской государственной медицинской академии в СССР. Медиками днепропетровской школы был сделан значительный вклад по созданию базы фундаментальных знаний в этом направлении. За основу были взяты принципы диагностики по терминальным точкам по доктору П. Манделу (P. Mandel), разработаны методические рекомендации, утвержденные Минздравом Украины, по применению кирлианографии в разных областях медицины. Пионерами украинской школы кирлиан-диагностики являются Г.В. Дзяк, Л.В. Новицкая-Усенко, С.А. Мунтян, О.П. Минцер, Л.И. Найден, Л.А. Песоцкая, Г.И. Гулевская, Д.К. Рукавишникова. В Украине также разработана усовершенствованная модель современного прибора-регистратора эффекта Кирлиан — «РЭК-1». Сконструирована она инженером Надху О.С. Ввиду экономической ситуации работа по внедрению технологии остается незавершенной. И, несмотря на всю перспективность, высокую информативность метода, отсутствие финансирования данной разработки и неурегулированная юридическая сторона вопроса регистрации прибора препятствуют пока широкому использованию газоразрядной визуализации в практической медицине [9, 10].

Третий метод исследования — электропунктурная диагностика. На сегодняшний день это достаточно изученная, научно-практически обоснованная, адаптированная к идеологии современной медицины и наиболее доступная методика для широкого использования в практическом здравоохранении. Сущность ее диагностических подходов предполагает, что любые нарушения в организме создают свой специфический паттерн показателей электропроводности и/или других биофизических характеристик в репрезентативных точках на коже, что позволяет, измерив и оценив значения этих показателей, судить о функциональном состоянии пациента [3, 5, 6]. Значение этого метода для развития биоэнергетической и фундаментальной медицины поистине уникально. Именно электропунктура впервые дала возможность топически «визуализировать» энергетическую систему на коже человека, трансформировав акупунктуру из пусть даже успешного, но не признанного эмпирического направления в научное. Электропунктура дала возможность научно подтвердить истин-

ность многих канонов знаний древней восточной медицинской системы, положив начало их осознанной интеграции в медицину запада. Она лишена недостатков двух предыдущих методов: оборудование компактное, мобильное, имеет относительно доступную стоимость, сертифицировано и разрешено к продаже в Украине и за рубежом как приборы медицинского назначения. Гипотетически им может быть оснащен любой семейный врач или медицинский кабинет, что также создает предпосылку к массовому его использованию. Относительной преградой к его широкому повсеместному применению пока являются исключительно недостаточная информированность врачей терапевтического профиля о сущности и клинических возможностях методики, а также неполная интегрированность новых фундаментальных знаний в академическую медицину. Начиная со старта в западной медицине 100 лет назад и до сегодняшнего времени, научное развитие метода электропунктуры происходило в основном в сегментах рефлексотерапии и традиционной (народной) медицины. Развитию электропунктуры в Украине, как и в других странах постсоветского пространства, способствовала поставленная в решении Государственной комиссии Совета Министров СССР № 211 от 06.06.1989 года задача создания и внедрения приборов экспресс-диагностики состояния организма человека для совершенствования методов и достоверности оценки состояния пациента, оснащения медицинских учреждений простыми и эффективными средствами диагностики. Благодаря энтузиазму и настойчивости ряда ученых постсоветского пространства, прежде всего Ю.В. Готовскому, на сегодняшний день эту задачу можно считать выполненной. Сейчас ряд методов не только имеет утвержденную на государственных уровнях методическую базу, официальную регистрацию и разрешение к использованию, но благодаря компьютеризации и программному обеспечению приборов может быть применен в исследованиях доказательной медицины. Компьютерные технологии сделали возможными автоматическую регистрацию показателей измерений, быструю статистическую обработку полученных данных, повысили информативность и наглядность электропунктурной диагностики, сделав ее результаты пригодными к статистической обработке, а само обследование удобным для практического применения в здравоохранении. Наиболее известными аппаратными методами являются технические способы аурикулярной диагностики, электропунктурной диагностики по методам Р. Фолля (R. Voll), Х. Шиммеля (H. Schimmel) — электропунктурный вегетативный резонансный тест, И. Накатани (Y. Nakatani), К. Акабана

(K. Akabane). В последнее десятилетие наметилась тенденция к расширению применения этих приборов среди стоматологов, травматологов, в сфере восстановительной медицины. Большие успехи достигнуты в применении аппаратных методов рефлексотерапии при невропатиях, полиневропатиях, дорсопатиях, постинсультных расстройствах, значительный объем охватывает применение рефлексотерапии в лечении функциональных расстройств нервной системы [15, 17-20]. Использование электропунктурной диагностики прицельно в решении проблемы НИЗ может иметь как значительную научную ценность, так и принципиально оптимизировать алгоритмы ведения пациентов с данными нозологиями. Следует отметить, что данный метод в отличие от двух предыдущих характеризуется наличием не только диагностических, но и лечебных возможностей. Речь идет о так называемой биорезонансной терапии [4]. Это увеличивает его потенциальную практическую ценность для врачей-интернистов.

Все вышеописанные три метода исследования электромагнитной составляющей человеческого тела являются принципиально разными, самостоятельными научными направлениями. Результаты, полученные в ходе их применения, могут дополнять друг друга. В целом исследование биоэлектрической и биоманитной составляющих человеческого тела — чрезвычайно наукоемкий раздел, который находится на стыке многих научных направлений. Его дальнейшее развитие напрямую зависит, с одной стороны, от современных достижений в области физики, техники и информационных технологий, с другой — от человеческого фактора: от готовности медицинских умов принять и обработать накопленные новые знания, выработать идеи их грамотного, доступного и адекватного использования в медицине, обучить необходимое количество медицинских кадров.

Как утверждает философия: мир — это объективно существующая реальность, не зависящая от познающего его разума. Физические и биологические законы природы существуют и работают вне зависимости от человеческого знания и понимания их. Электричество и магнетизм существовали и до официального открытия их наукой. Аналогично человек имеет такое строение тела как имеет. Справедливости ради надо сказать, что многие великие наши коллеги-ученые прошлого подозревали энергетическую природу организма человека. Так, В.М. Бехтерев писал, что «индивид есть результат воздействия внешних энергий, он сам есть скопление энергий, главным аккумулятором которых являются клеточные элементы» [1]. Технический уровень науки того времени не давал возможности на том

историческом этапе рассматривать этот факт как аксиому. Сегодня электромагнитнохимическая сущность строения человеческого тела является уже доказанным научным фактом. Перед нами, учеными-медиками современности, теперь стоит задача ресинтеза имеющегося научного пласта наработанных знаний с последующей их интеграцией в фундаментальную и практическую

медицину. Выражаем мнение, что это один из основных путей современного и реального научного поиска, который может привести человечество к решению проблемы НИЗ. В заключение применительно к проблеме хотелось бы вспомнить слова Виктора Гюго: «Есть нечто более сильное, чем все войска на свете: это идея, время которой пришло».

Список использованной литературы

1. Бехтерев В.М. Коллективная рефлексология: монография / В.М. Бехтерев. — М.: Наука, 1993. — С. 480.
2. Бородай А.А. Магнитокардиография: непонимание и разочарование от дефицита знаний / А.А. Бородай, Т.В. Сосницкая // Укр. кардиол. журн. — 2008. — № 7. — Режим доступа: <http://medic.ua/bolezn/magnitokardiografiya-neponimanie-i-r/>
3. Возможности компьютеризированной электропунктурной диагностики по методу Р. Фолля в терапии методами рефлексотерапии и гомеопатии: метод. реком. № 98/232. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт традиционных методов лечения / О.Г. Яновский, К.М. Карлыев, Н.А. Королева, Т.В. Кузнецова, Ю.В. Готовский. — М., 1999. — 32 с.
4. Готовский М.Ю. Биорезонансная терапия: монография / М.Ю. Готовский, Ю.Ф. Перов, Л.В. Чернецова. — М.: ИМЕДИС, 2003. — 206 с.
5. Готовский М.Ю. Опыт эффективного применения современных аппаратных методов диагностики и лечения заболеваний, основанных на холистической модели здоровья / М.Ю. Готовский, Е.Е. Мейзеров // Комплементарная медицина: состояние и перспективы правового регулирования. — М.: Издание Государственной Думы, 2015. — С. 54-61.
6. Готовский Ю.В., Самохин А.В. Практическая электропунктура по методу Р. Фолля: учеб. пособ. / Ю.В. Готовский, А.В. Самохин. — М.: ИМЕДИС, 2017. — 620 с.
7. Застосування експрес-методу кірліан-графічної оцінки функціонального стану організму людини для встановлення судинних порушень в області голови та адаптації організму до них: метод. реком. МОЗ України від 8.11.04 р. № 275 / Є.Л. Мачерет, О.П. Мінцер, Г.М. Чуприна, Л.А. Пісоцька та ін. — К., 2004. — 10 с.
8. Застосування методу кірліан-графічної оцінки функціонального стану організму людини в гастроентерологічній практиці: метод. реком. МОЗ України / П.Ф. Кришень, Л.А. Пісоцька, Л.Н. Найдьон, Н.П. Дементій, О.М. Демчик. — К., 2004. — 11 с.
9. Песоцкая Л.А. Кирлианография в медицине / Л.А. Песоцкая. — Днепропетровск, 2008. — 107 с. — Режим доступа: <http://www.kirlian.dp.ua/index.php/effekt-kirlian>
10. Пісоцька Л.А. Кірліан-діагностика в терапевтичній практиці: інформаційний лист / Л.А. Пісоцька. — Дніпропетровськ, 2003. — 2 с.
11. Пісоцька Л.А., Гриценко О.М. Спосіб експрес-оцінки адаптаційних резервів організму людини / Деклараційний Патент України на корисну модель № 6602 А61В5/05. — Бюл. № 5. — 2005.
12. Полякова И.П. Магнитокардиография: историческая справка, современное состояние и перспективы клинического применения // Креативная кардиология. — 2011. — № 2. — С. 103-133.
13. Потяженко М.М. Энергетическая система человека: что известно официальной науке / М.М. Потяженко, А.В. Невоит // Український медичний часопис. — 2018. — Т. II, № 4. — Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/article/132362/energeticheskaya-sistema-cheloveka-cto-izvestno-ofitsialnoj-meditsine>
14. Сосницкий В.Н. Магнитокардиография: новый взгляд на старые идеи / В.Н. Сосницкий, Л.А. Стаднюк, Т.В. Сосницкая // Серце і судини. — 2004. — № 4. — С. 73-78.
15. Фадеев А.А. Актуальные вопросы применения электропунктурной диагностики по Р. Фоллю в отечественном здравоохранении: матер. XX межд. конф. «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии» / А.А. Фадеев, Е.Е. Мейзеров. — М.: ИМЕДИС, 2014. — Ч. 1. — С. 112-117.
16. Шестакова А.Н. Магнитоэнцефалография — новейший метод функционального картирования мозга человека / А.Н. Шестакова, А.В. Буторина, А.Е. Осадчий, Ю.Ю. Штыров // Экспериментальная психология. — 2012. — № 2 (5). — С. 119-134.
17. Электропунктурная диагностика по методу И. Накатани: метод. реком. № 2002/34. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Науч.-практ. центр традиционной медицины и гомеопатии / Н.А. Гаврилова, С.В. Коновалов, К.А. Резаев, А.П. Гаврилов, А.А. Фадеев, М.Н. Дубова, Е.Е. Мейзеров. — М., 2002 — 32 с.
18. Электропунктурный вегетативный резонансный тест: метод. реком. № 99/96. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Науч.-практ. центр традиционной медицины и гомеопатии / А.М. Василенко, Ю.В. Готовский, Е.Е. Мейзеров, И.Л. Блинков, Н.А. Королева, В.С. Каторгин. — М., 2000. — 25 с.
19. Boytsov I.V. Interrelations between Electrodermal Activity and Internal Diseases / I.V. Boytsov, T.E. Belousova // Human Physiology. — 2015. — Vol. 41, № 6. — P. 659-666.
20. Boytsov I.V. Punctural diagnostics: modern look at the method / I.V. Boytsov // The New Armenian Medical Journal. — 2013. — Vol. 7, № 2. — P. 47-59.
21. WHO: Noncommunicable diseases: key facts. — 2018. [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Надійшла до редакції 04.02.2019 р.

NON-COMMUNICABLE DISEASES: SEARCH FOR ALTERNATIVE SOLUTIONS TO PROBLEMS WITH BIOPHYSICAL POSITIONS M.M. Potiazhenko, G.V. Nevoit

Abstract

The authors raise the issue of unsolved problems of chronic non-communicable diseases. The authors propose to look at them in a fundamentally different way. They propose to revise the nature of the disease from modern biophysical positions. The article provides an analysis of the methods of study of the electrical and magnetic components of the human body that can be applied at the present stage. A general assessment of these research methods is also given in the article.

Keywords: human energy system, magnetocardiography, magnetoencephalography, kirlianography, method of electropuncture diagnostics, non-communicable diseases.

М.І. Дзедман

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

НА 90-РІЧЧЯ НАРОДИН ГАЛИЦЬКОГО ПРОФЕСОРА- ІНТЕРНІСТА МИРОСЛАВА МИКОЛАЙОВИЧА БЕРЕЖНИЦЬКОГО.

Частина 1: ПОГЛЯД НА ГЕНЕЗУ ПРИКАРПАТСЬКОЇ ШКОЛИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме

У публікації подано дані про науково-педагогічну, лікувальну та організаційну діяльність відомого галицького професора-інтерніста, одного із засновників Прикарпатської школи внутрішньої медицини Мирослава Миколайовича Бережницького. В її першій частині акцентовано увагу на генезі Прикарпатської школи внутрішньої медицини.

Ключові слова

Професор-інтерніст Мирослав Миколайович Бережницький, Прикарпатська школа внутрішньої медицини, Івано-Франківський державний медичний університет, Київська школа внутрішньої медицини, Мойсей Лазарович Авіосор.

У межиріччі Надвірнянської та Солотвинської Бистриць величаво розкинулось затишне прикарпатське місто, назване на честь Івана Яковича Франка. Карбуючи у вічності його історію, невпинно росте та безперервно розширюється й Івано-Франківський міський цвинтар. Це особливо помітно, коли маєш змогу тільки зрідка навідуватись у рідне місто з казки свого дитинства та юності. Відвідування некрополя, у могилах якого зупинився відлік звитяги близьких тобі людей, є завжди складним емоційно, і тільки щира молитва на їх могилах трохи пригуплює біль непоправимих втрат.

І тоді подумки дякуєш своїм батькам за те, що вони у своїй глибокій любові, навіть в епоху войовничого атеїзму, зуміли передати тобі причетність до нашої християнської традиції.

Майже навпроти центрального входу до Івано-Франківського міського кладовища, у 27-му



Івано-Франківськ із висоти пташиного лету <https://www.facebook.com/IFrankivsk/photos/a.1010376609032951/1140119399392004/?type=1&theater>

секторі, скромна могила відомого галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького. Поруч могила його дорогої дружини Ірини Михайлівни, з якою він розділив 40-річний шлях подружнього життя. 2 червня 2019 року професору М.М. Бережницькому мало б виповнитись 90-років. Та в розквіті твор-

© М.І. Дзедман



Чарівний краєвид вечірнього Франківська
<https://www.facebook.com/IFrankivsk/photos/a.1010396139030998/2486588651411732/?type=3&theater>



<http://www.firtka.if.ua/blog/view/60-milioniv-statutnii-kapital-frankivskogo-kp-miska-ritualna-sluzhba-zbilshili-vdvichi>

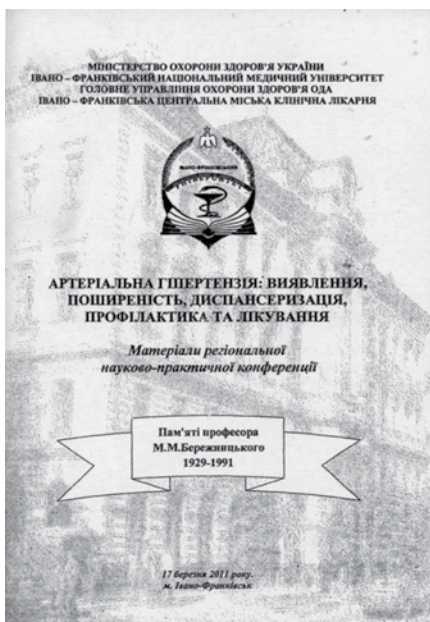
чого злету, 23 листопада 1991 року, Мирослав Миколайович відійшов у вічність. І сьогодні відлунюють у пам'яті слова розпуки прощальної промови, проголошені на його могилі багаторічною завідуючою базового терапевтичного відділення кафедри внутрішньої медицини, яку очолював Мирослав Миколайович, заслуженого лікаря України Ярослави Іванівни Юрак: «Галицька медична спільнота зазнала важкої та непоправної втрати... Професор Бережницький М.М. був для нас взірцем і надійним старшим товаришем. Неймовірно боляче, що 1 грудня прикарпатська медична спільнота буде виконувати свій громадянський обов'язок на референдумі за нашу незалежність без свого визнаного очільника...» Сніги в січні 2019 року на Прикарпатті були великі. А бажання розтопити холоднечу такої передчасної розлуки та вкритої сніговою віхолою печалі за своїм Учителем є непоборним та жагучим... Гаслом у цьому хай буде біблійна істина:



Не є учень понад учителя...
 Досить для учня, коли стане
 як його вчитель...

Від Матея 10:24,25

На благодатному небосхилі Прикарпатської школи внутрішньої медицини зоряна постать професора Мирослава Миколайовича Бережницького яскраво спалахнула в середині другої половини ХХ сторіччя. Його вагомий науковий спадок є актуальним у сучасності, очолювані та засновані ним лікувальні, освітні, громадсько-самоврядні фахові структури є затребувані в сьогодення та засвідчують свою результативність. Відтак намагання медичної спільноти Прикарпаття та керівництва Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) увіковічнити ім'я професора М.М. Бережницького є дуже слушними та важливими. Зворушливо, що у фундаментальному посібнику з внутрішньої медицини, що виданий у 2003 році вченими-інтерністами Івано-Франківського національного медичного університету [1], є посвята й Мирославу Миколайовичу Бережницькому та визнання його важливого внеску в становлення Прикарпатської школи внутрішньої медицини. Визначною подією, що отримала неабиякий суспільний резонанс, стала присвячена



пам'яті Вчителя регіональна науково-практична конференція: «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» [2], що була проведена 17 березня 2011 року в Івано-Франківську. У 2015 році в Івано-Франківському національному медичному університеті іменем професора М.М. Бережницького названо засновану ним у 1984 році кафедру внутрішньої медицини. Тож тепер розкидані по світах учні Мирослава Миколайовича та підготовлені в його клінічній школі лікарі відчують свою причетність до неї не тільки у світлих спогадах про Вчителя, а й є об'єднаними названим на його честь структурним підрозділом *alma mater*, за що сердечно вдячні керівництву університету.

Мирослав Миколайович є уродженцем благодатного Прикарпатського краю та одним із перших вихованців Станіславського (із 1963 року Івано-Франківського) державного медичного ін-

ституту (сьогодні Івано-Франківського національного медичного університету). Він звиятно пройшов у стінах своєї *alma mater* шлях від студента до блискучого інтерніста та визначного вченого. Його життєвий шлях є невіддільним від долі вузу та Прикарпатського краю. Саме в унікальному (закладеному за надскладних історичних передумов, а відтак й такому не простому) середовищі Прикарпатського краю була сформована особиста творча лабораторія дослідника-клініциста професора М.М. Бережницького. Аналіз «Особової справи» М.М. Бережницького [3] однозначно засвідчує, що класичний клінічний вишкіл він пройшов безпосередньо на кафедрі факультетської терапії Станіславського державного медичного інституту та як науковець-дослідник сформувався під впливом її завідувача, вихованця Київської школи внутрішньої медицини професора Мойсея Лазаровича Авіосора. Саме з кафедри факультетської терапії Станіславського державного медичного інституту (сьогодні Івано-Франківського національного медичного університету) він звиятно пройшов у стінах своєї *alma mater* шлях від студента до блискучого інтерніста та визначного вченого.

тетьської терапії, здебільшого періоду її очільництва професором М.Л. Авіосором, пов'язані роки його самовідданого вишколу інтерніста та плідного наукового пошуку:

- 1957-1959 роки – підготовка в клінічній ординатурі на кафедрі факультетської терапії;
- у 1960-1966 роках завідування терапевтичним відділенням, що було клінічною базою кафедри факультетської терапії;
- 1964 рік — успішний захист кандидатської дисертації;
- 1966-1973 роки — обрання, педагогічна та науково-дослідна діяльність на посаді асистента кафедри факультетської терапії;
- 1971 рік — успішний захист докторської дисертації.

ВЫПИСКА
из протоколов № 8 заседания Ученого Совета Станиславского
Медикоинститута от 8/1-1967 г.

СЛУШАЛИ: заключение председателя конкурсной комиссии
проф. АЛЕКСИМОВА А. В. о рекомендации в клиническую
ординатуру врача БЕРЖИНСКОГО Мирослава
Николаевича.

ПОСТАВЛЯЮТ: Рекомендовать врачу БЕРЖИНСКОГО Я. М. в 2-х го-
дичную клиническую ординатуру на кафедру терапии
Станиславского медикоинститута.

Председатель
Ученого Совета СГМИ / Канд. мед. наук БАБЕНКО Г. А.

/ Канд. мед. наук. К. И. Т. С. М. /

Секретарь учебной части.

АТТЕСТАЦИОН

Кандидат / клинический ординатор Второго года
обучения Санислав. мед. ин-та при кафедре факультет. терапии
Тов. Бержинский Мирослав Николаевич

Основная и диссертационная работа / где и когда / Станиславский
медикоинститут 1953 год

Специальность терапия

Научный руководитель проф. Авиосор, Моисей Лазаревич

**1. НАПРАВЛЕНИЕ АСПИРАНТА ИНДИВИДУАЛЬ-
НОГО ПЛАНА.**

Наименование предмета	Срок сдачи по плану	Фактический срок сдачи	Оценка
сдал все разделы тезисов по плану			Отлично
обладает методом электрокардиографии			Отлично

II. ПОДГОТОВКА РАБОТЫ АСПИРАНТА

а/ посещение лекций научного руководителя и др. преподавателей
В течение срока ординатуры посетил все лекции

б/ семинарные занятия со студентами проводил регулярно
Занимался с студентами по предмету Заб. Кафедры

в/ прочтение аспирантом лекций или чтение курсов

г/ другие формы педагогической практики

III. РАБОТА НАД ДИССЕРТАЦИЕЙ.

Тема диссертации

Срок сдачи диссертации по плану

Каким разделам диссертации разработаны

За период пребывания в клинической ординатуре 1957-59 год
Защитил диссертацию в Киевском университете Маркизма - Асимизма

Научная работа

Статья „О состоянии заболеваний“ - напечатана в журнале „Здоровье
Демо“ № 4 за 1959 год

Статья „Смуглый палец при бронхитальной ациде“ - напечатана в журнале
„Здоровье Демо“ № 7 за 1958 год

Организационная работа в работе у работников - послана в печать в журнале
„Здоровье Демо“

Статья „Влияние жидкого экстракта барбариса на серию-серийную систему“ - напечатана на кафедре факультетской терапии и послана в журнал „Здоровье Демо“

Смуглый палец при бронхитальной ациде - напечатана в журнале „Здоровье Демо“

Научная работа в работе у работников - послана в печать в журнале „Здоровье Демо“

Статья „О состоянии заболеваний“ - напечатана в журнале „Здоровье Демо“

Организационная работа в работе у работников - послана в печать в журнале „Здоровье Демо“

17. ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Клинический ординатор Бержинский Я. М. проявил себя эрудированным, активным научным работником, умело сочетавшим практическую и научно-исследовательскую работу. Проявил себя в работе в журнале „Здоровье Демо“ в работе в журнале „Здоровье Демо“

ЗАКЛЮЧЕНИЕ КАФЕДРЫ.

Рекомендуется оставаться ассистентом при одной из кафедр терапии при одной из медицинских вузов республики

Научный руководитель Профессор М. Авиосор

ЗАКЛЮЧЕНИЕ УЧЕНОГО СОВЕТА.

Директор Станиславского медикоинститута / Доц. БАБЕНКО Г. А. /

Ученый Секретарь

Протокол №

Дата

Зважаючи на важливість факту безпосередньої спадкоємності Прикарпатської школи внутрішньої медицини традиціям найяскравішого українського наукового клінічного осередку, що є загальновідомим як Київська школа внутрішньої медицини, зупинимось на цьому більш детально. Це необхідно, оскільки обставини реалізації цього чину в даному випадку мають свої характерні особливості, що суттєво відмінні від таких, скажімо, щодо Буковинської школи внутрішньої медицини. Щодо останньої, то її спадкоємність конкретно визначено передислокацією в жовтні 1944 року Другого Київського державного медичного інституту (2-й КДМІ) у Чернівці. Ця передислокація здійснювалась терміново, і в Чернівцях столичний вуз ще півтора місяця продовжував працювати як 2-й Київський державний медичний інститут. Тільки наприкінці листопада 1944 року 2-му КДМІ було надано назву — Чернівецький державний медичний інститут і для засвідчення офіційних документів про діяльність вручено нову печатку. На Прикарпатті чин спадкоємності було реалізовано суто на рівні людського чинника. Усі перші очільники кафедр внутрішньої медицини в щойно (6 жовтня 1945 року) заснованому Станіславському державному медичному інституті [4-6] — професори Андрій Дмитрович Аденський-Пінчук [7], Мойсей Лазарович Авіосор [8] та Борін Яків Вольфович [9] — вихованці Київської школи внутрішньої медицини. За цього зазначимо, Андрій Дмитрович працював у Станіславі недовго і вже в 1949 році перевівся до Білоруського ін-

ституту удосконалення лікарів, де й обійняв посаду заступника директора та очолив кафедру терапії [7].

АДЕНСЬКИЙ Андрій

Дмитрович (справж. — Пінчук; 01(13).12.1897, м-ко Лоев Мінс. губ., нині смт Гомел. обл., Білорусь — 14.08.1979, Мінськ) — лікар-терапевт. Д-р мед. н. (1943), проф. (1945). Засл. діяч н. Білорус. РСР (1967). Учасник I та II світ. воєн. Держ. нагороди СРСР. Закін. мед. ф-т Київ. ун-ту (1927), залишений



при терапевт. клініці ординатором, а згодом зарахований аспірантом ВУАН при клініці акад. М. Стражеска. 1932-1936 рр. працював асист. Київ. мед. ін-ту і клін. відділу Ін-ту експерим. біології і патології, від 1936 р. — н. с. відділу функц. діагностики Укр. ін-ту клін. медицини і доц., зав. каф. терапії (1937-1941) Київ. стоматол. ін-ту; гол. терапевтом 1-ї ударної армії (1942-1944); зав. каф. заг. терапії Станіслав. мед. ін-ту (1945-1949); від 1949 р. — зав. каф. терапії і за сумісн. — заст. дир. Білорус. ін-ту вдосконалення лікарів. Згодом — нач. Лікув.-сан. упр. МОЗ Білорусії. Дослідж. у галузі ревматології, гастроентерології, кардіології, алергології. Автор розділу «Хвороби органів дихання» у підруч. «Внутрішні хвороби» (за заг. ред. В. Василенка), який витримав 6 видань рос. та укр. мовами. Сконструював прилад для вимірювання венозного тиску, дав класифікацію венозним гіпертоніям та гіпотоніям. [Із «Енциклопедії сучасної України» http://esu.com.ua/search_articles.php?id=42656]

АВІОСОР Мойсей

Лазарович (28.05.1897, м. Ромни Полтав. губ., нині Сум. обл. — 10.11.1969, Івано-Франківськ) — лікар-терапевт. Д-р мед. н. (1945), проф. (1948). Учасник II світ. війни. Держ. нагороди СРСР. Закін. Київ. мед. ін-т (1922). Працював лікарем у лікув. закладах Києва та обл. (1922-1933); асист. (1933-1940), доц. (1941-1945) Київ. мед. ін-ту; доц. Львів. мед. ін-ту (1945-1946); зав. каф. факультет. терапії Станіслав. (згодом Івано-Фр.) мед. ін-ту (1946-1966). Учень акад. М. Стражеска. Наук. робота в галузі вивчення клініч. симптоматики та лікування виразкової



хвороби, ендокардиту, недостатності кровообігу.

Пр.: Зміни в складі цереброспінальної рідини у різних стадіях порушення кровообігу // Недостатність кровообігу. К., 1938; К этиологии подострого септического эндокардита и о подостром септическом воспалении эндотелия сосудов // ВД. 1951. № 1; К клинике сифилиса желудка // КМ. 1961. Т. 39, № 11 (співавт.) [Із «Енциклопедії сучасної України» http://esu.com.ua/search_articles.php?id=42366]

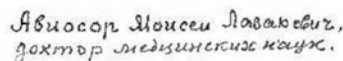
БОРІН Яків Вольфович

(1899, Київ — 1986, там само) — лікар-терапевт. Д-р мед. н. (1952), проф. (1954). Учасник II світ. війни. Бойові та держ. нагороди. Закін. Київ. мед. ін-т (1926), де працював ординатором (1926-1930), асист., доц. (1933-1941); зав. терапевт. відділ. Уман. окруж. лікарні (1930-1932); у 1941-1946 рр. — армій. терапевт; зав. каф. шпитал. терапії Івано-Фр. мед. ін-ту (нині академія, 1946-1969). Дослідж. у галузі терапії та діагностики захворювання шлунка та підшлунк. залози. Вивчав діагностичне застосування електрогастрографії.



Пр.: Про зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози в умовах обхідного кровообігу // ФЖ. 1964. № 5; Некоторые вопросы клиники и лечения миеломной болезни // Тр. конф. по проблеме переливания крови. Ив. — Ф., 1965; Электрогастрография та электродуоденография. К., 1967; Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Терапевт. архив. 1968. Т. 40, № 7 (співавт.); Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на секреторно-эвакуаторную функцию желудка у больных язвенной болезнью // Гастроэнтерология. 1971. Вып. 3 (співавт.); Академик В.Ю. Чаговец — основоположник отечественной электрогастрографии: К 100-летию со дня рожд. // ВД. 1973. № 12 (співавт.). [Із «Енциклопедії сучасної України» http://esu.com.ua/search_articles.php?id=37221]

В «Автобіографії» та «Особовому листку по обліку кадрів» (від 04.12.1952) [10] професор М.Л. Авіосор виклав свій життєвий шлях та хід становлення як фахового інтерніста досить детально. Закінчивши в 1916 році із золотою медаллю Конотопську гімназію, Мойсей Авіосор у цьому ж році вступив на престижний медичний факультет Київського Університету св. Володимира. Та, на жаль, жовтневий переворот та громадянська війна в Російській імперії пе-



Автобиография.

17.05.1946 г. отбывающим Красной Армией
2.12.1946 г. с разрыванием ~~и~~ каталонника ТМСУ.
недо Министра Здравоохранения СССР тов. в
б. в. займ атомиком доцентом кафедрой фран-
ской терапии Лёвовакого иринского инст-
ститута сь забудующим терапевтическим ин-
д. пского Стружником Военного института За-
кафедрой французистетского терапии Лёвовакого и
сного институту астабоний форианов по сена
701. Фактически дне с 23 сентября 1946 г.

сперством здравоохранения УССР
Станислав Заведующий кафедрой ^{иной (французской)} физиологии
института. С 4^{го} сентября 1947 года был оян^а
переведен ^в ^и по сей день состо^{ит}
яющим кафедрой физиологии и терапии.
С 1935, по 1940: работ^{ал} по специальности в ста
научным сотрудником Украинского Инстит^{ута}
физиологии и патологии.
С 1951 года по сей день состо^{ит} научателем Ветерина^{рного}
Университета, Харьковской, Ленин

Ученый степень кандидата медицинских наук в 1936, Ученый степень доктора медицинских наук, присвоена ВАН, ош 5.И.1946г. За Ученом званием и. утв.берзидни ВАН, ош 10. Январи

Известно 10 научных работ. Из них напечатано 1
остальные в рукописях. Все соавторство двух чл

которых учебник по внутренним делам д-ра
мерских школ много и переиздавался много
раз и на русском и украинском языках.

В союзе СССР состоял с 1923 года безпартийным. Ни
каких партий не состоял; к суду и следствию не
привлекался. Административными взысканиями:

Ниевского Горьковского Совета Депутатов Трудящихся
в течение многих лет избирался в члены и в президиум

В 1919г служил в сводно-эвакуационном госпитале
Красной Армии. В 1920г работал в госпитале

тифозных больных. В 1939 году участвовал в
эпидемии западных областей Украины, в кач

— МЛР 87 Стрел. вои визини. Спервого
личественнои воини махориниц в рядах действующей
Советской Армии. Вначале был начальником тра-
пического отделения в 39 1946, потом старшим
инструктором-терапевтом в 165 Кабинетского
приватизированного фронтового, но окончил воини с
начальником начальником терапевтического отде-
ления в Спиритизированной Общественной, Военно-Медицинской
в 1945 году, назначен в Военно-Медицинскую на-
чальником отделения с медицинскими и уходом. Внасто-
ящее время на боевом участке на госпитале, руководит с уходом
по 43 по III отделение Военной больницы №100 РСФСР 1943: 30.

пути в Советской Армии награжден орденом Отечественной войны I степени и орденом «За военные заслуги» и «За победу над Германией» и предком ордена Звезды».

[illegible]

лабораториях вендиспансера. По окончании
тестирования ввечи с переводом в ЛФВЗ забавно на
операций в клинике ахметовской терапии ме-
дицинского института по 1949г. С 1949г. составил
лечеб. приказом Минздравом итропа и ме-
д. со мном. ает. ЛФВЗ

Александр Моисеевич 1926 г.р., родившийся в семье. Среднюю школу окончил в Бийске, где была эвакуирована. Окончил политехнический институт в 1949 г. по специальности инженер-механик. Работал на заводе "Рентак" в Кисево.

и Ависар Анказ Евреи. Место рождения не известно. Записан в архивах своей виллы. Занимался торговлей того периодами служил. Число дом. почитаний не совпало с его братом по наследству от его отца. В Октябре 1901 года в семье все братья служили то же время. Сестры при этом профессия, то же время.

Последние годы жизни прожил в Ростове будучи на труде. Работал продавцом киоске Новотерраини инвалида. Умер в 64-х лет на станции (пункте мед помощи) К. Э. из Ростова-на-Дону в 1941, или считая 73 или с окт. При жизни не судился. Репрессиям и банкам не подвергался.

Мать Ависор Хася Абибави. Место рождения до эвакуации занималась шитьем, после ашииной хозяйством. Во время войны после смерти отца на ст. Куменеве эвакуировалась в Свердловск, где проживала у своей дочери Зины Лазаровны, эвакуированной из Москвы. После войны переехала в Ленинград к старшему сыну Абибгору Масаа Лазаровичу. Жила там в Ленин. аде в 1947 году.

Брат Ависор Масаа Лазарович родился в гор. Невинномысской области. Юрист по образованию юристконсульт Министрства Массовых Истории СССР, последние годы юристконсульт Министрства Обороны в Ленинграде. Во время войны находился в эвакуации в Сибирь (тогда, занимал какую-то ответственную должность - то ли не знаю). Умер в июле 1952 года. Его единственный сын Ависор Эков Масаа - гвардии старший лейтенант убит в боях под (граница Норвегии) в декабре 1944г.

Сестра Ависор (по мужу Яковлев) Лия Лазаровна рождения не знаю, родилась в гор. Ромашкинской области. Образование незаконченное высшее. Служила в Московском банке. Муж ее плен КБС, на фронте был капитаном. Адрес: Москва Ком. институтская ул. №24 кв. 53.

Сестра Ависор (по мужу Брегман) Тея Лазаровна рождения не знаю, родилась в гор. Ромашкинской области. Образование законченное. Батает министром на каком-то заводе в Москве (была там плен КБС). Муж ее Брегман М. инженер связи (инженер) плен КБС. Адрес: Москва Карет. Беринг 17 кв. 12.

Женщина по имени Карменская Лиза Яковлевна (или примерно в 60-ти лет) была замужем за не знаю. Жила в Ленинграде. Домашний истребитель. Муж умер, будучи в эвакуации в Алтайский край. Находилась на излечении дочери, которая стала матерью в каком-то учреждении в Ленинграде. Муж ее солдат с такой же фамилией в боях под Сталинградом. Адрес: Ленинград ул. Карет. Беринг 17 кв. 12.

Женщина Лазарович Лия Яковлевна. Возраст неизвестно 62 лет. Место рождения не знаю. Вероятно, домашний. Работала на заводе в Ленинграде. Муж ее плен КБС. Адрес: Ленинград ул. Карет. Беринг 17 кв. 12.

Август 1952г.

перивають його навчання. У 1919-1920 роках він працює у зведеному евакуаційному госпіталі Червоної Армії. Переживши буремні роки громадянської війни, Мойсей Лазарович у 1922 році успішно закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту і протягом 1922-1927 років мав ретельний клінічний вишкіл у 14-й міській клінічній лікарні імені Жовтневої Революції (Олександрівська клінічна лікарня) м. Києва на базі клінік кафедри госпітальної терапії. Цю кафедру тоді почергово очолювали професори Виноградов Василь

Васильович та Свенсон Микола Олександрович. Упродовж 1927-1930 рр. М.Л. Ависор працює терапевтом у районній лікарні с. Будаївка Київської області. У 1930 році терапевт М.Л. Ависор повертається до Києва та обіймає посаду старшого ординатора терапевтичного відділення в 14-й міській клінічній лікарні імені Жовтневої Революції. На той час цей лікувальний заклад вже став клінічною базою об'єднаної кафедри факультетської терапії, яку очолював академік М.Д. Стражеско. Із 1 січня 1933 року Мойсей Лазарович розпочинає викладацьку діяльність на посаді асистента кафедри факультетської терапії Київського медичного інституту. Також він у 1939-1940 роках за сумісництвом працює науковим співробітником в Українському інституті клінічної медицини. Та восени 1939 року його було мобілізовано і призначено на посаду начальника терапевтичного відділення евакогоспіталю 87-ї стрілкової дивізії окупаційного контингенту військ на західно-українських теренах. У вересні 1940 року М.Л. Ависор вже обійняв посаду доцента кафедри внутрішньої медицини в Київському медичному інституті. 22 червня 1941 року М.Л. Ависор знову мобілізований і всю війну перебував у медичних підрозділах діючих військ Радянської Армії. Після війни він працює завідувачем терапевтичного відділенням Львівського військового окружного шпиталю і з 09.09.1945 року за сумісництвом обіймає посаду доцента кафедри факультетської терапії у Львівському медичному інституті. Як він сам зазначає у своїй «Автобіографії», формально він буде її обіймати аж до вересня 1947 року, хоча Мойсей Лазарович «фактично вже із вересня 1946 року був МОЗ України відраджений у Станіслав для завідування кафедрою факультетської терапії медичного інституту. 4 вересня 1947 року був остаточно переведений у Станіслав...»

Про сутність клінічних засад внутрішньої медицини, що були привнесені в діяльність щойно заснованих кафедр терапії внутрішньої медицини Станіславського державного медичного інституту вихованцями Київської школи внутрішньої медицини професорами Андрієм Дмитровичем Аденським-Пінчуком, Мойсеєм Лазаровичем Ависором та Яковом Вольфовичем Боріним, логічно судити з огляду на плеяду очільників кафедри внутрішньої медицини Київського медичного інституту, на клінічних базах якої вони пройшли практичний та науковий вишкіл інтерніста.

Спадкоємний перелік завідувачів кафедри приватної патології і терапії (із 1849 року — приватної патології і терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою) медичного факультету Університету св. Володимира. Сьогодні кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця [подано за [11], розд. «Распределение профессоров и преподава-

телей по предметамъ ихъ преподаванія въ университетъ св. Володимира», X; та [12, с. 140]:

Проф. Цицурін Федір Степанович* (1844-1846)

Проф. Алфер'єв Сергей Петрович (1846-1857)

Проф. Мерінг Федір Федорович (1857-1865)

Проф. Мацон Юлій-Фердинанд Іванович* (1865-1866)

Проф. Покровський Василь Тимофійович (1866-1877)

Проф. Трітшель Карл Генріхович (1878-1903)

Проф. Вагнер Конрад Едуардович (1904-1914)

Проф. Яновський Феофіл Гаврилович (1914-1919)

Проф. Виноградов Василь Васильович (1919-1927)

Проф. Свенсон Микола Олександрович (1921-1927)

Акад. АН УРСР Стражеско Микола Дмитрович (1927-1937**)

Проф. Удінцев Федір Аристархович (1937-1951)

* *Тимчасове завідування кафедрою та вчитка лекційного курсу.*

** *Із 1930 по 1937 рік госпітальна й факультетська клініки були об'єднані в єдину кафедру, якою керував М.Д. Стражеско.*

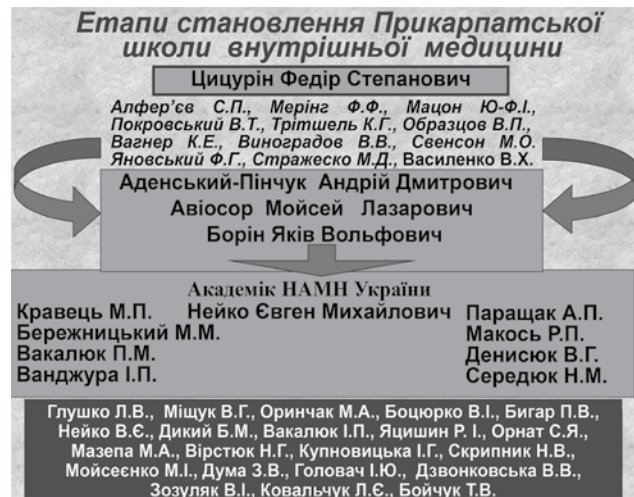
За цього потрібно зазначити, що загалом у Київській науковій медичній школі в ситуаційно сприятливий історичний момент другої половини XIX сторіччя вихованцями знаних європейських університетів було напрочуд успішно здійснено інтеграцію тогочасних наукових досягнень. Це було особливо значущим у становленні Київської школи внутрішньої медицини. За тих обставин родоначальнику Київської школи внутрішньої медицини вихованцю медичного факультету Харківського університету та Професорського інституту Дерптського університету професору Цицуріну Федору Степановичу [13] не тільки вдалось запровадити в навчальний процес новоствореного медичного факультету належне викладання клінічної медицини, а й зробити його визначальним у здобутті медичної освіти. Для Київської школи внутрішньої медицини започаткована Федором Степановичем прогресивна традиція викладання медицини на основі інтеграції здобутків медичної науки в Європі та кращих її надбань у Російській імперії [14-16] стала надійним фундаментом для її розквіту наприкінці XIX — початку XX сторіччя. І, як бачимо з поданого переліку завідувачів кафедри, свої вагомні внески в її становлення зробили випускник Московської медико-хірургічної академії 1838 року, професор Сергій Петрович Алфер'єв та знаменитий вихованець медичного факультету Лейпцизького університету Георг-Фрідріх (Федір Федорович) Мерінг, талановитий випускник Дерптського університету, професор-анатом і блискучий інтерніст, ініціатор та керівник будівництва, а відтак і багаторічний директор Олександрівської лікарні Мацон Юлій-Фердинанд Іванович та відомий послідовник знаменитого російського терапевта Сергія Петровича Боткіна професор Василь Тимофійович Покровський та інші. На таких наріжних засадах Київської школи внутрішньої медицини було виховано поко-

ління зоряних випускників медичного факультету Університету св. Володимира, блискучих інтерністів, професорів та академіків — Карл Генріхович Трітшель, Феофіл Гаврилович Яновський, Василь Васильович Виноградов, Микола Дмитрович Стражеско, Володимир Харитович Василенко та багато інших.

Доречно також сказати і про тогочасну творчу атмосферу в лікувальному закладі, де майбутні професори А.Д. Аденський-Пінчук, М.Л. Авіосор та Я.В. Борін пройшли клінічний вишкіл. У 1922 році Олександрівську клінічну лікарню було перейменовано. За диктату політично детермінованої кон'юнктури вона отримала дивну (та, зрештою, й єдину у всьому колишньому Радянському Союзі) назву — Лікарня імені Жовтневої революції. Проте колектив лікарні з таким звучним революційним йменням добре пам'ятав і пишався своєю історією та визначними вихованцями. У середині першої половини XX сторіччя творча атмосфера цього знаного лікувального закладу була сповнена бувальщинами про легендарних київських терапевтів Василя Парменовича Образцова та Феофіла Гавриловича Яновського [17]. Василь Парменович завідував одним із терапевтичних відділень Олександрівської лікарні з 1887 по 1904 рік. Терапевтичне відділення стало для геніального київського інтерніста «творчою лабораторією»: у ньому він продовжив свої оригінальні клінічні дослідження, креативно генерував свої наукові досягнення та одночасно здійснював викладання внутрішньої медицини [18]. Тож, коли доктору медицини, професору В.П. Образцову все ж дозволили очолити в 1893 році кафедру приватної патології і терапії Університету св. Володимира, він, не вагаючись, залишив за собою право на подальше завідування терапевтичним відділенням. Це був дуже зручний формат для успішного продовження харизматичним Василем Парменовичем його унікальних наукових клінічних досліджень. Зазначимо, що саме професор В.П. Образцов, незмінно очолюючи терапевтичне відділення, надав йому статусу університетської клініки. А київський «святий лікар» Ф.Г. Яновський в Олександрівській лікарні в 1894 році почав завідувати її прозекторською службою. У 1898 році Феофіл Гаврилович очолив терапевтичне та інфекційне відділення лікарні і заснував першу в Києві бактеріологічну лабораторію. Майбутні професори А.Д. Аденський-Пінчук, М.Л. Авіосор та Я.В. Борін, проходячи клінічний вишкіл, мали змогу не тільки почути розповіді про легенди київської терапії, а й отримали можливість безпосередньо спілкуватися з очевидцями клінічної звияги Василя Парменовича Образцова та Феофіла Гавриловича Яновського. Належну підготовку інтерніста та клінічного дослідника вони про-

йшли в академічній терапевтичній школі Миколи Дмитровича Стражеска. Усе вищевикладене дає нам можливість запропонувати такий алгоритм спадкоємності Прикарпатської школи традиціям Київської школи внутрішньої медицини.

На Івано-Франківщині з пошаною бережуть пам'ять про трьох перших завідуючих кафедр терапії медичного вишу, професорів М.Л. Авіосора, А.Д. Аденського-Пінчука та Я.В. Боріна. Саме вони своїм хистом, наснагою та самовідданою працею розпочали благодійний процес привнесення на ниву прикарпатської охорони здоров'я та наукової медицини досягнень та досвіду Київської школи внутрішньої медицини. Геополітично затиснута між Заходом і Сходом Галичина давно вже втопилася від ролі ресурсної бази імперських амбіцій чужинців, її нива охорони здоров'я та наукової медицини готова була щедро плодоносити. З рештою, іще до середини XX сторіччя цей боголюбивий край дав медицині багато сподвижників. На жаль, звитяга більшості видатних синів і дочок Галичини є невідомою загалу і ще чекає своїх дослідників, які повернуть їх добрі імена вдячним нащадкам. А серед вже відомих хоча б Юрій Михайлович Котермак, Теодор Тарасевич, Йосиф Дітль, Ярослав та Софія Окуневські, І.Я. Горбачевський. Усі вони вимушено навчалися та проводили науко-



ву діяльність у світах. Показовим в цьому відношенні є хоча б доля Зігмунда Фрейда — батько цього видатного науковця походить з містечка Тисмениця (що за 12 кілометрів від Івано-Франківська), а мати — з Бродів Львівської області. Закладене за надскладних історичних передумов унікальне середовище Прикарпатського краю звичайно мало важливий вплив на формування творчої лабораторії дослідника-клініциста Мирослава Миколайовича Бережницького. Це стане предметом аналізу в наступних частинах при викладенні його життєвого шляху.

Список використаної літератури

1. Середюк Н.М. Госпітальна терапія [Текст] / Н.М. Середюк, Є.М. Нейко, І.П. Вакалюк та ін.; За ред. академіка АМН України Є.М. Нейка. — К.: Здоров'я, 2003. — 1176 с.
2. Матеріали регіональної науково-практичної конференції присвячена пам'яті професора М.М. Бережницького «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» [Текст]: Тез. доп. — Івано-Франківськ, 2017. — 177 с.
3. Особова справа Бережницького Мирослава Миколайовича.
4. Біографічний словник професорів та завідувачів кафедр Івано-Франківської державної медичної академії (1945-1995) [Текст] / За ред. Є.М. Нейка. — Івано-Франківськ, 1995. — 199 с.
5. МКЛ № 1 Історія лікарні [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://mkl1.if.ua/?page_id=612
6. Івано-Франківський Національний Медичний Університет. Кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.ifnmu.edu.ua/uk/?option=com_content&view=article&id=267:2011-11-30-10-53-08&catid=41:2011-04-05-09-35-10&Itemid=258&lang=uk
7. АДЕНСЬКИЙ Андрій Дмитрович. Енциклопедія сучасної України. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://esu.com.ua/search_articles.php?id=42656
8. АВІОСОР Мойсей Лазарович. Енциклопедія сучасної України. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://esu.com.ua/search_articles.php?id=42366
9. БОРІН Яків Вольфович. Енциклопедія сучасної України. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://esu.com.ua/search_articles.php?id=37221
10. Особова справа Авіосора Мойсея Лазаровича.
11. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Университета св. Владимира (1834-1884) [Текст] / Сост. под ред. В.С. Иконников. — К.: Тип. Ун-та св. Владимира, 1884. — 860 с.
12. Макаренко И.М. Биографический словарь заведующих кафедрами и профессоров Киевского медицинского института (1841-1991) [Текст] / И.М. Макаренко, И.М. Полякова. — К.: Здоров'я, 1991. — 160 с.
13. Дзєман М.І. Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначальника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дзєман // Класики медицини. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
14. Бородулін В.И. Факультетская терапевтическая клиника университета Св. Владимира: формирование Киевского научного центра отечественной терапии. Сообщение 1. Основание клиники. Ее первый профессор — Ф.С. Цицурин (1844-1857 гг.) [Текст] / В.И. Бородулін // Пробл. соц. гигиены и история медицины. — 1997. — № 2. — С. 50-53.
15. Цицуринъ Ф. Вступленіє въ курсъ частной терапіи, семіотики и клиники внутреннихъ болѣзней [Текст] / Ф. Цицуринъ // Журналъ Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1845, ч. XLV, отдѣленіе II. — С. 130-168.
16. Цицурін Ф.С. Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань (гармонізований варіант, адаптовано М. Дзєманом та А. Гладуном) [Текст] / Ф.С. Цицурін // Практикуючий лікар. — 2014. — № 2. — С. 13-25.
17. Аронов Г.Ю., Пелешук А.П. Легенди і бувальщина київської медицини (люди, факти, події, документи) [Текст] / Г.Ю. Аронов, А.П. Пелешук. — К.: Століття, 2001. — 304 с.
18. Дзєман М.І. Київська бувальщина одного епохального медичного відкриття [Текст] // М.І. Дзєман. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2018. — 100 с.

A.E. Makarevich

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

**ВИПРАВЛЕННЯ ДО СТАТТІ
«LIPID AND CARBOHYDRATE
METABOLITES CHANGES IN EXHALED
BREATH CONDENSATE AND BLOOD
IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC
BRONCHITIS AND CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE»
(Практикуючий лікар. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 30-36)**

На сторінці 32 абзац 4 необхідно читати в такій редакції:

«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 $\sim 4^{\circ}\text{C}$. 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 -20°C until assay. Measurements were usually performed within 10 days of collection».

Щиро перепрошуємо авторів та читачів за непорозуміння.

Київ,
15-16 листопада 2018 року

РЕЗОЛЮЦІЯ І МІЖНАРОДНОГО КОНГРЕСУ «РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ. ANTIBIOTIC RESISTANCE STOP!»

Впровадження антибіотиків стало революцією в боротьбі з інфекційними хворобами. Антибіотики також використовуються для лікування й профілактики інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях і маніпуляціях (у хіміотерапії, інтервенційній кардіології, трансплантації органів, акушерстві, неонатології, педіатрії).

Але в наш час будь-хто, будь-якого віку, у будь-якій країні може захворіти на антибіотикорезистентну інфекцію (ВООЗ). Поширення резистентності до антибактеріальних лікарських засобів стало глобальною загрозою людству, воно призводить до зменшення ефективності лікування інфекцій, небезпечних для життя; збільшення частоти та тривалості госпіталізацій. витрат на охорону здоров'я, рівня смертності пацієнтів.

За останні роки не впроваджений жоден антибактеріальний препарат нового класу для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними збудниками, зокрема тому, що розробка нових антибіотиків залишається мало привабливою для інвестицій унаслідок складності наукових досліджень, скорочення термінів застосування нового засобу через швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до нього.

Отже, поширення антибіотикорезистентності (АБР) і відсутність нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів визначають загальнодержавне значення цієї проблеми, що потребує вжиття невідкладних заходів.

15-16 листопада 2018 року в м. Києві під егідою Міністерства охорони здоров'я України, Британського товариства антимікробної хіміотерапії, громадської організації «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків» відбувся перший в Україні Міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP!». Понад 700 учасників Конгресу заслухали 60 доповідей, взяли участь у роботі 6 майстер-класів, на яких розглядалися проблемні питання управління АБР у медицині та ветеринарії, промисловості тощо.

У виступах зазначено недосконалість системи інфекційного контролю в Україні; недоступність сучасних лабораторних методів діагностики АБР, медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro*; невідповідність між знаннями про біологічні механізми дії антибіотиків та клінічною практикою; практично відсутність освітніх

програм із проблем АБР та кваліфікованого персоналу з мікробіологічної діагностики; недостатність та нераціональне використання фінансових ресурсів. Велика увага була приділена перспективам наукових досліджень, підготовки наукових та науково-педагогічних кадрів.

Учасниками Конгресу визнана потреба в масштабних та постійних діях з управління АБР та визначено основні стратегічні цілі:

- досягти розуміння в суспільстві проблем АБР; раціонально застосовувати існуючі протимікробні препарати та медичні вироби для діагностики *in vitro* в охороні здоров'я людини та тварин; створити умови для стимулювання розробки нових методів терапії та лабораторної діагностики АБР.

Шляхом широкого обговорення сформульовано основні принципи управління АБР:

- «Єдине здоров'я»: виявлення АБР в Україні та внесення даних до ResistanceMap. Здійснення контролю за використанням антибіотиків в охороні здоров'я, як стимуляторів росту та ветеринарній медицині й аграрному секторі відповідно до міжнародних стандартів.
- Співпраця: міждисциплінарна (між різними фахівцями в галузі медицини); міжвідомча (клінічна і ветеринарна медицина тощо); міжсекторальна (політичні партії, місцева влада, промисловість, фінансові органи, заклади вищої освіти, наукові установи, громадські організації, професійні асоціації, страхові компанії тощо повинні спільно працювати з метою посилення контролю над АБР); міжнародна (спільні епідеміологічні та інші наукові дослідження, клінічні випробування тощо).
- Визнання мікробіологічної діагностики та тестування чутливості виділених збудників до антимікробних препаратів невід'ємною частиною антимікробної терапії.

Важливими напрямками належної практики визнано:

- 1) запобігання виникненню інфекцій (для зменшення потреби в антибіотиках):
 - організація ефективних програм та заходів інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я відповідно до міжнародних стандартів;
 - подальше впровадження програм вакцинації для профілактики бактеріальних інфекцій;
 - вакцинація від вірусних інфекцій тощо;

- 2) впровадження нових методів діагностики в практику охорони здоров'я через включення їх у стандарти та ринкові стимули їх застосування;
 - 3) подальший розвиток фармаконагляду, зокрема оптимізація процесу реєстрації випадків інфекцій, спричинених АБР, у тому числі пов'язаних із наданням медичної допомоги, які мають клінічне та епідеміологічне значення;
 - 4) удосконалення локальних протоколів із призначення антибіотиків для забезпечення:
 - виключення призначення антибіотиків за відсутності показань;
 - правил відбору зразків біологічного матеріалу від пацієнтів для мікробіологічного дослідження (мікроскопія, культуральне дослідження), визначення чутливості виділеного збудника до антибактеріальних лікарських засобів із дотриманням вимог правил забору та транспортування біоматеріалу;
 - впровадження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я регламентів EUCAST щодо визначення чутливості до антибіотиків та інтерпретації результатів із метою застосування препаратів вузького спектра дії;
 - дозорного нагляду за АБР із використанням електронної бази даних (WHONET);
 - адекватного часу початку, тривалості антимікробної терапії;
 - раннього доступу до нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів для пацієнтів з інфекційними захворюваннями у випадку полірезистентності;
 - використання фармакокінетично/фармакодинамічної моделі антибіотикотерапії, у тому числі при проведенні одноразової хірургічної профілактики та превентивної антибіотикотерапії;
 - 5) суворий контроль за відпуском антибіотиків в аптеках за рецептом;
 - 6) терапевтичний моніторинг ефективності антибактеріальних лікарських засобів;
 - 7) застосування генеричних препаратів лише за результатами їх біоеквівалентності.
- Учасники Конгресу прийняли рішення звернутись:
- 1) **до Кабінету Міністрів України з проханням:**
 - підтримати підготовлений Міністерством охорони здоров'я України проект розпорядження «Про затвердження Національного плану дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів» та терміново його впровадити;
 - створити державний фонд фінансування на конкурсній основі інноваційних розробок, у тому числі молодих учених, для підтримки наукових та освітніх, у тому числі спільних, міжвідомчих проектів з управління АБР;
 - стимулювати інвестування в розробку та дослідження медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro* та в розробку пілотних моделей виведення на ринок нових антибіотиків, які не передбачають взаємозв'язку між отриманням прибутку та обсягами продажу;
 - 2) **до Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства аграрної політики та продовольства України, Міністерства інформаційної політики України, Національної академії медичних наук України, Національної академії аграрних наук України з проханням:**
 - посилити інформаційно-просвітницьку кампанію з метою поглиблення розуміння в суспільстві ролі антибіотиків, їх цінності для охорони здоров'я, критичної необхідності їх належного використання;
 - забезпечити створення посібників у різних форматах для певних груп (студенти закладів вищої медичної, фармацевтичної та ветеринарної освіти, медичні працівники, пацієнти тощо) із проблем управління АБР;
 - активізувати підготовку фахівців охорони здоров'я та партнерів у галузі боротьби з АБР із використанням сучасних освітніх, у тому числі онлайн-ресурсів (лекцій, семінарів, майстер-класів, тренінгових лабораторних центрів тощо);
 - 3) **до Міністерства охорони здоров'я України:**
 - розробити національні настанови з управління АБР, національну програму та алгоритми моніторингу поширення штамів, резистентних до дії антибактеріальних препаратів;
 - створити національну референс-лабораторію з дослідження чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та забезпечити її сучасним обладнанням і витратними матеріалами;
 - забезпечити оснащення лабораторних підрозділів закладів охорони здоров'я сучасним лабораторним обладнанням, яке дозволяє в найкоротші терміни визначити збудника і його чутливість до антибактеріальних засобів, та безперебійне постачання їх витратними матеріалами гарантованої якості;
 - створити репозитарій даних мікробіологічних досліджень із різних географічних регіонів України, закладів охорони здоров'я тощо;
 - забезпечити регулярний моніторинг належної практики фахівців охорони здоров'я (лікарів, епідеміологів, мікробіологів, провізорів, фармацевтів) із раціонального використання антибіотиків;
 - посилити наукові дослідження: фундаментальні для визначення механізмів формування АБР; прикладні з виявлення нових маркерів АБР, оцінки ефективності та безпечності антибактеріальної, у тому числі комбінованої терапії, тощо;
 - 4) **до Української асоціації за доцільне використання антибіотиків, Національної лікарської ради України:**
 - продовжити діяльність з об'єднання зусиль науковців і фахівців різних галузей медицини, ветеринарії тощо, забезпечивши широкий обмін новою інформацією з питань АБР, отриманою на засадах доказової медицини, із використанням міжнародних підходів до визначення та інтерпретації результатів чутливості.

Київ,
20-21 лютого 2019 року

КОНФЕРЕНЦІЯ З ПИТАНЬ ПРЕ- ТА ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ PRO/PRE BIOTIC 2019

20-21 лютого 2019 року в Києві відбувся справді унікальний у медичній сфері захід — конференція з питань пре- та пробіотичної терапії PRO/PRE BIOTIC 2019.

Конференція про корисні мікроорганізми PRO/PRE BIOTIC 2019 стала першою в Україні конференцією, що зібрала в одному залі іноземних спеціалістів, лікарів-практиків та експертів МОЗ України для висвітлення останніх наукових результатів про- та пробіотичної терапії для зміцнення здоров'я, зростання й розвитку людей.

Основна відмінність конференції полягала в тому, що вона була присвячена актуальним науковим і практичним аспектам сучасної медицини. Захід став корисним для максимально широкого кола спеціалістів, особливо для лікарів-практиків, аудиторія яких нараховувала більше ніж 300 спеціалістів із різних куточків України. До участі долучилися лікарі таких спеціалізацій: сімейні лікарі/терапевти, імунологи, гастроентерологи, алергологи, дієтологи, акушери-гінекологи, педіатри, пульмонологи тощо.

У рамках конференції з доповідями та майстер-класами виступили передові вітчизняні та світові фахівці, які працюють у таких галузях: гінекологія, алергологія, гастроентерологія, імунологія, нутриціологія та ін. Вони представили широкому загалу власний та світовий досвід у відповідних сферах, нові діагнос-

тичні підходи й стратегії лікування, які базуються на осмисленні ролі альтернативних підходів, а саме: застосуванні біопрепаратів у гінекологічній практиці, практиці серцево-судинних захворювань, психосоматичних порушень, кишкових та імунних патологій тощо.

Основними акцентами конференції стали наступні питання:

- особливості ефективності про- та пребіотиків у практиці лікаря;
- перешкоди у використанні біопрепаратів (адже часто невикористання біопрепаратів пов'язано з недостатнім розумінням ролі порушень мікробіому в етіології);
- недоцільність призначення про- та пребіотиків, так само як і антибіотиків — невідповідно до нозології;
- поняття «кишкового мозку» людини;
- зв'язок мікробіому з мозком людини та багато інших питань.

Презентовані під час конференції доповіді базувалися на наукових дослідженнях спікерів та містили в собі практичні рекомендації для слухачів.

PRO/PRE BIOTIC став платформою для обговорення нових ініціатив та практик із застосування корисних бактерій у харчових продуктах та медицині. Запрошуємо всіх зацікавлених взяти участь у конференції PRO/PRE BIOTIC у 2020 році.



<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 в ревматологічній практиці. Проведено клінічну оцінку лабораторних методів дослідження з точки зору їх діагностичного та прогностичного значення.

Доцільність використання нових лабораторних показників аргументується результатами багатоцентричних рандомізованих клінічних досліджень. Детально аргументується клінічне значення сучасних імунологічних методів у ревматології.



Швед М.І., Левицька Л.В.

Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом

У монографії узагальнено дані літератури та результати власних клінічних спостережень щодо загальних принципів та методів реабілітації хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, неускладнений або ускладнений інфарктом міокарда.

Особлива увага приділяється методикам індивідуальної кардіореабілітації залежно від функціонального класу, супутньої патології та власного фізичного ресурсу пацієнта. Важливою практично-орієнтованою складовою книги є додатки, в яких подається основний реабілітаційний ресурс.



Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудиус П.Г.	NEW
Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки. Журавльова Л.В., Огнева О.В., Журавльова А.К.	NEW
Хронічна постінфарктна аневризма серця. Солейко О.В., Солейко Л.П.	NEW
Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета та його ускладнень. Тронько Н.Д., Пушкарєв В.М., Соколова Л.К., Пушкарєв В.В., Ковзун Є.И.	NEW
Гострі та невідкладні стани в неврології: навчальний посібник. Погорелов О.В.	
Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С.	
Гіперчутливість до лікарських препаратів. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Інфаркт міокарда — не вирок! Катеренчук І.П.	
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.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Акушерство
Гінекологія
Генетика

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27–28 м.Київ
березня «Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua





IX НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ АСОЦІАЦІЇ АРИТМОЛОГІВ УКРАЇНИ



16-17 травня 2019 р.

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

Готель «Русь»

Конференц-зали «Е, А, В, С, Д»

м. Київ, вул. Госпітальна, 4

Запрошуємо Вас до участі у IX Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України 16–17 травня 2019 р.

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

- фундаментальна аритмологія
- методи функціональної діагностики в аритмології
- інвазивні та неінвазивні електрофізіологічні методи діагностики та лікування порушень ритму та провідності серця
- тромбоемболічні ускладнення та їх попередження
- невідкладна допомога при аритміях
- катетерна радіочастотна абляція
- раптова серцева смерть
- фармакологічні засоби в лікуванні аритмії
- конкурс молодих вчених та секція стендових доповідей

Форма участі усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези.

Для включення в програму конференції доповідей: усної, стендової та на конкурс молодих вчених тези подавати **ОБОВ'ЯЗКОВО** до 12 березня 2019 р.

Заявки для участі в конференції приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com

(з поміткою «на Аритмологічну конференцію»)

Правила оформлення тез розміщено на сайті в розділі «Конференція з аритмології»

РЕЄСТРАЦІЯ 16–17 травня – з 8.00 до 15.00

(Після завершення конференції всі зареєстровані учасники отримують сертифікати)

ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ

Попередня онлайн реєстрація (сертифікат, матеріали та запрошення на обід) здійснюється на сайті www.strazhesko.org.ua до 10 травня 2019 року включно. Після 10 травня реєстрація буде доступна тільки на місці проведення науково-практичної конференції.

Умови реєстрації на сайті www.strazhesko.org.ua

Як попередньо зареєструватися?

Зайти на сайт www.strazhesko.org.ua

В розділі IX науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України онлайн «реєстрація».

Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua

Media.med

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія **“МЕДІАМЕД”** - організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться на весні 2019 року!

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2019 році МОЗ і НАМН України»

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКУ»**

28 березня м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»**

19 квітня м. Київ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини

**Науково-практична конференція
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ»**

16-17 травня м. Київ

Національна академія медичних наук України

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Асоціація педіатрів України

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**

З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби Кіровоградської області

16-17 травня м. Кропивницький

КНП «Обласний клінічний онкологічний центр

Кіровоградської обласної ради»

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

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 044 374 50 65

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua



@mediamedconferences

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:

Асоціація ендокринологів України
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
 ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
 Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
 клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
 неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:

21 - 22.02.2019	м.Київ
18 - 19.04.2019	м.Ужгород
13 - 14.06.2019	м.Чернівці
12 - 13.09.2019	м.Львів
31.10 - 1.11.2019	м.Одеса

EndoSchool



Галицькі Експозиції®

2019

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

09-11 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

25

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

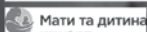
ЗА ПАТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українське лікарське товариство у Львові
- Українська асоціація медичного туризму
- 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
- Львівський осередок Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики
- Осередок рентгенологів Львівщини
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Львівський державний університет фізичної культури
- ГО «Платформа здоров'я»

ПАРТНЕР ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971369, 2970628

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне та діагностичне обладнання
- Реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Фармацевтичні препарати
- Офтальмологічні послуги та обладнання
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції
- Лікувальна косметика

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 09 квітня Науково-практична конференція «Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування»
- 09 квітня Тренінг «Школа Лікаря Первинки: Сучасні секрети успішної практики»
- 10 квітня Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини»
- 10 квітня Науково-практична конференція «Лабораторна медицина в світі реформування системи охорони здоров'я»
- 10 квітня Семінар «Переваги ультразвукової діагностики при застосуванні універсальної системи експертного класу»
- 10 квітня Семінар «Дискусійні питання дитячої пульмонології та алергології. Аналіз клінічних випадків»
- 10 квітня Семінар «Нові технології в рентгенодіагностиці»
- 11 квітня Науково-практична конференція «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї»
- 11 квітня Практичний майстер-клас по новітнім технологіям в галузі реабілітації

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/