

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

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

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 8, № 2 (30), 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 11.06.2019 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 12 від 27.05.2019 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-Винітко Й. (Польща)
Чекман І.С.	

**Журнал індексується
в наукометричних базах**

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL



БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК

<i>Андрух В.С., Андрух В.Н., Слободян М.В.</i> Сучасні аспекти безперервного професійного розвитку лікарів у сфері охорони здоров'я України	5
---	---

РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д.</i> Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій	9
---	---

КАРДІОЛОГІЯ

<i>Заремба Є.Х., Кобецька Л.М., Рак Н.О., Чикеречко М.А., Чех С.Р.</i> Синдром Марфана як прояв дисплазії сполучної тканини, поєднаний з артеріальною гіпертензією (клінічний випадок)	28
<i>Деева Е.В., Биляс А.П., Очеретяный Г.А.</i> Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы	33
<i>Стрільчук Л.М., Шумлянський І.В., Ільницька Л.А.</i> Місце магнітно-резонансної томографії серед методів діагностики кардіоваскулярних захворювань (огляд літератури).....	38

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

<i>Журавльова Л.В., Власенко А.В.</i> Досвід застосування препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоєвої кислоти та тіотриазоліну у хворих на цукровий діабет типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, нормальною вагою тіла та ожирінням	44
--	----

РАДІОЛОГІЯ

<i>Богомаз В.М., Карвась Н.В.</i> Клінічні переваги застосування високопольної магнітно-резонансної томографії з напругою поля 3 Т.....	50
---	----

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

<i>Образцов В.П.</i> Про фізичне дослідження кишківника.....	54
--	----

ЕКОЛОГІЯ

<i>Камилова Н.М., Гашимова У.Ф., Султанова И.А., Садыхов Н.М., Алиев Ч.С., Курбанова Н.Г.</i> Показатели содержания макро- и микроэлементов крови в комплексной оценке состояния здоровья.....	61
--	----

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

<i>Дземан М.І.</i> На 90-річчя народин галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького. Частина 2: Становлення особистої творчої лабораторії вченого-клініциста в благодатному етно-історичному візерунку Прикарпаття (роки дитинства та юності)	66
---	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	81
----------------------------	----

TABLE OF CONTENTS

CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

- Androukh V.S., Androukh V.N., Slobodian M.V.* Modern aspects of continuing professional development of Ukrainian doctors in the field of health care 5

RHEUMATOLOGY

- Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D.* Gout: an old friend in the framework of current recommendations 9

CARDIOLOGY

- Zaremba Y.K., Kobetska L.M., Rak N.O., Chykerechko M.A., Chekh S.R.* Marfan syndrome as a manifestation of connective tissue dysplasia combined with arterial hypertension (clinical case) 28
- Deeva E.V., Bilyas A.P., Ocheretyanuy G.A.*
Chronic kidney disease and the cardiovascular system state 33
- Strilchuk L.M., Shumlyansky I.V., Ilnytska L.A.* Place of magnetic resonance imaging among the methods of cardiovascular diseases diagnostics 38

ENDOCRINOLOGY

- Zhuravlyova L.V., Vlasenko A.V.* Experience in the use of drugs ursodeoxycholic, alpha lipoic acid and thiotriazoline in patients with diabetes mellitus type 2 in combination with non-alcoholic fatty liver disease, normal body weight and obesity 44

RADIOLOGY

- Bogomaz V.M., Karvas N.V.* Clinical advantages of high-field 3 tesla magnetic resonance tomography... 50

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

- Obraztsov V.P.* Physical research of gastrointestinal tract 54

ECOLOGY

- Kamilova N.M., Hashimova U.F., Sultanova I.A., Sadyihov N.M., Aliev Ch.S., Kurbanova N.G.*
Indicators of micro- and macroelements blood contents in a complex health status evaluation 61

HISTORY OF MEDICINE

- Dzeman M.I.* In honor of the 90th anniversary of birth of Galician professor and intern Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi. Part 2: Establishment of private and creative laboratory of clinician-scientist in an abundant ethnical and historical pattern of Prykarpattia (childhood and adolescence) 66

MEDICAL EVENTS 81

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

*МП «Ефект», м. Долина,
Івано-Франківська область*

СУЧАСНІ АСПЕКТИ БЕЗПЕРЕРВНОГО ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Резюме

У статті наведено основні напрямки й перспективи розвитку системи безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я в аспекті Положення, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 302. Це Положення визначає основні організаційні засади безперервного процесу навчання та вдосконалення професійних компетентностей фахівців після здобуття ними вищої освіти у сфері охорони здоров'я та післядипломної освіти, що дозволить підтримувати й поліпшувати стандарти їхньої професійної діяльності відповідно до потреб системи охорони здоров'я. Процес навчання триватиме впродовж усього періоду професійної діяльності. Нова система безперервного професійного розвитку також має забезпечити належний контроль якості атестації фахівців галузі «Охорона здоров'я» та поліпшити якість медичної допомоги громадянам держави.

Ключові слова

Сучасні аспекти, безперервний професійний розвиток українських лікарів.

На високу якість надання медичної допомоги населенню впливає багато факторів, серед яких реалізація можливості післядипломної медичної освіти є чи не найпріоритетнішою. В умовах всезростаючих інформаційних потоків, швидкого оновлення медичних знань та впровадження в медичну практику високотехнологічних засобів діагностики і терапії лікар постійно опиняється в ситуації, коли він сам гостро відчуває потребу в постійному підвищенні свого професійного розвитку. До навчання також спонукає зростання рівня знань пацієнтів та суспільства в цілому з питань медицини, реформування системи охорони здоров'я та зміна політичного середовища [1, 2]. Зазначимо, що в найбільш розвинутих країнах Європейського союзу та США питанням професійної післядипломної освіти лікарів приділяється серйозна увага. Можна стверджувати, що високий рівень надання медичної допомоги в цих країнах є результатом безперервного професійного розвитку (БПР), який триває усе життя. БПР — це знання та вміння, які загально визнані та прийняті медичною професією в рамках базових засад.

За визначенням Європейського союзу медичних фахівців, безперервний професійний розвиток — це процес, завдяки якому працівники

охорони здоров'я постійно оновлюють знання та удосконалюють свою практичну діяльність, щоб якнайкраще відповідати потребам пацієнтів при наданні медичних послуг та власному професійному розвитку. БПР означає також постійне вдосконалення професійних компетенцій, що передбачає здатність успішно діяти на основі практичного досвіду, умінь та знань при вирішенні професійних завдань. У багатьох країнах БПР медичних працівників є важливою умовою сертифікації та ресертифікації медичної практики, яка визначає не тільки рівень компетенцій, необхідний для здійснення практики високоякісної медицини, але й мультидисциплінарний контекст при наданні медичної допомоги пацієнтам. Належна практика БПР наголошує, що безперервне навчання є моральним обов'язком медичного працівника, який, за етичним кодексом, відповідає за свою освіту протягом усього свого життя [2]. Система БПР поширена у всьому світі, але існують різні підходи та особливості її організації в різних країнах. Українська держава, починаючи з 2005 року, почала планомірно впроваджувати засади післядипломної медичної освіти. Це вимагало створення відповідної нормативно-правової бази та використання такого багатоцільового освітнього механізму, як Європейська кредитно-трансфер-

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

на система (European Credit Transfer System). Запровадження набору кредитів з усіх видів професійної діяльності лікаря — з метою допуску до іспитів для присвоєння певної лікарської категорії — стало одним з етапів стандартизованої системи оцінювання рівня професійної компетенції фахівця [1, 5]. Для цього МОЗ України як головна акредитаційна установа держави вжила низку системних заходів. Зокрема, створено систему додипломної та післядипломної медичної освіти відповідно до вимог Всесвітньої федерації медичної освіти та основних положень Болонського процесу. Після всебічного обговорення актуального питання щодо впровадження системи набору балів лікарями з усіх видів медичної діяльності в закладах післядипломної освіти, навчальних та науково-дослідних установах, громадських організаціях (професійні асоціації та спілки, наукові товариства тощо) та лікарських колективах МОЗ України видало наказ № 484 від 07.07.2009 «Про затвердження змін до «Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах». Відповідно до нього розроблено та направлено для організації виконання й використання в практичній **роботі Критерії відповідності шкали значень певній лікарській (провізорській) категорії**. Також розроблено **Шкалу значень різних видів діяльності лікарів (провізорів) у період між передатестаційними циклами та підтверджуючі документи**.

Система БПР в Україні в подальшому вдосконалювалася і викладена у «**Положенні про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я**», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 302. Це Положення визначає основні організаційні засади безперервного процесу навчання та вдосконалення професійних компетентностей фахівців після здобуття ними вищої освіти у сфері охорони здоров'я та післядипломної освіти. У ньому наголошується, що безперервний процес навчання лікарів дозволить підтримувати та поліпшувати стандарти їх професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я та триватиме впродовж усього періоду професійної діяльності. Нова система БПР має забезпечити належний контроль якості атестації фахівців галузі «Охорона здоров'я» та поліпшити якість медичної допомоги українцям [4, 5]. У **Положенні** вжито терміни в таких значеннях:

- безперервний професійний розвиток фахівців у сфері охорони здоров'я — це безперервний процес навчання та вдосконалення професійних компетентностей фахівців після здобуття ними вищої освіти у сфері охорони здоров'я та післядипломної освіти в інтернатурі, що дає змогу фахівцю підтримувати або поліпшувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я, який

триває протягом усього періоду професійної діяльності. Він включає участь у процесі формальної, неформальної та інформальної освіти у сфері охорони здоров'я;

- неформальна освіта у сфері охорони здоров'я (далі — неформальна освіта) — діяльність із підвищення власних знань та вмінь, яка проводиться за освітніми програмами та не передбачає присудження визнаних державою освітніх кваліфікацій за рівнями освіти, але може завершуватися присвоєнням професійних та/або присудженням часткових освітніх кваліфікацій;
- інформальна освіта (самоосвіта) у сфері охорони здоров'я (далі — інформальна освіта) — самоорганізоване здобуття фахівцями у сфері охорони здоров'я професійних компетентностей під час повсякденної діяльності, пов'язаної з професійною, громадською або іншою діяльністю. Інформальна освіта є обов'язковою складовою БПР і полягає в постійному підвищенні професійної компетентності та безперервному вдосконаленні професійних знань та вмінь. До її основних форм належать: участь у фахових нарадах, семінарах, науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах, виставках, симуляційних тренінгах, майстер-класах, курсах з оволодіння практичними навичками, стажування в клініках інших країн, дистанційне навчання, зокрема електронне — через фахові інтернет-ресурси. Організаторами заходів інформальної освіти, за які нараховуються бали безперервного професійного розвитку, можуть бути: МОЗ України; Національна академія медичних наук; МОЗ АР Крим; структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій; заклади вищої освіти та заклади післядипломної освіти; професійні асоціації та спілки; громадські організації, міжнародні організації, їх представництва в Україні; міжнародні професійні асоціації; українські установи та організації, акредитовані міжнародними асоціаціями в галузі безперервної медичної освіти, тощо. Вимоги до таких заходів та критерії для віднесення їх до заходів інформальної освіти затверджуються МОЗ України;
- особисте освітнє портфоліо — сукупність задокументованих відомостей щодо персональних досягнень, проходження періодів підвищення кваліфікації, неформальної та інформальної освіти фахівців у сфері охорони здоров'я в процесі БПР;
- бал безперервного професійного розвитку — одиниця вимірювання навчального навантаження здобувача освіти. За проходження БПР нараховуються бали безперервного професійного розвитку, які підлягають обліку, що ведеться працівником (шляхом створення та ведення особистого освітнього портфоліо) та

роботодавцем. Бали БПР, які здобувач освіти отримав протягом безперервного професійного розвитку, підлягають щорічній перевірці органом, при якому утворено відповідну атестаційну комісію, на відповідність порядку та критеріям нарахування балів БПР, які встановлюються МОЗ України. Кількість балів за різні форми інформальної освіти в процесі БПР визначається і затверджується цією інституцією та використовується здобувачами освіти для формування індивідуальної освітньої траєкторії (див. Критерії нарахування балів БПР) [3].

Для лікарів, строк чергової атестації яких настає у 2019 р. та які навчалися на передатестаційному циклі у 2018 або 2019 рр., нараховується 50 балів безперервного професійного розвитку.

Лікарям, строк чергової атестації яких настає:

- у 2019 р. для атестації необхідно подати щонайменше 50 балів безперервного професійного розвитку, отриманих у 2018 або 2019 рр.;
- у 2020 р. для атестації необхідно подати щонайменше 50 балів безперервного професійного розвитку, отриманих у 2019 або 2020 рр.;

Додаток 5
до Порядку проведення атестації лікарів
(пункт 1 розділу V)

Критерії нарахування балів безперервного професійного розвитку

№ з/п	Вид діяльності	Кількість балів		Підтвердний документ
		в Україні	в інших країнах*	
1. Формальна освіта				
1.1	Присвоєння кваліфікації «лікар-спеціаліст» відповідної лікарської спеціальності. Нарахування балів у рік присвоєння кваліфікації	50	100	Сертифікат/диплом
1.2	Здобуття освітньо-наукового та наукового рівнів вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я (доктор філософії, доктор наук)». Нарахування балів у рік захисту дисертації	50	100	Диплом
2. Неформальна освіта				
2.1	Підвищення кваліфікації на циклах тематичного удосконалення в закладах (на факультетах) післядипломної освіти, у тому числі за змішаною (денною та дистанційною) формою освіти, тривалістю: 1 тиждень 2 і більше тижнів. Підвищення кваліфікації на курсах стажування в закладах (на факультетах) післядипломної освіти	25 50 50		Посвідчення/свідоцтво
2.2	Навчання або медичне стажування в закладі вищої освіти/закладі охорони здоров'я за межами закладу, де працює фахівець З кількості балів, отриманих за заходи в Україні, враховується не більше 25 за рік**	3 за день	5 за день	Відрядження та копія наказу про зарахування на стажування в Україні. Сертифікат/ диплом для іншої країни з програмою стажування
Інформальна освіта				
3.1	Науково-практична конференція, конгрес, симпозіум: участь в одноденному заході; участь у заході тривалістю 2 дні та більше; стендова доповідь; усна доповідь. Одна й та сама доповідь повторно не враховується. Рекламні доповіді не враховуються	5* 10* 20 30	10 20 50 70	Сертифікат або диплом про участь у конференції. Доповідь підтверджується програмою події та/або публікацією в матеріалах заходу
3.2	Професійний розвиток за дистанційною формою навчання з використанням електронних навчальних ресурсів. Кількість балів, що враховуються до обов'язкового щорічного мінімуму, не має перевищувати 15 балів для україномовних та 20 балів для англomовних заходів**	1 бал за 2 години; англomовні курси відповідно до кількості балів у сертифікаті		Сертифікат
3.3	Навчання на симуляційних тренінгах або тренінгах з оволодіння практичними навичками, у тому числі під час науково-практичних конференцій, симпозіумів, з'їздів, конгресів: одноденний захід; захід тривалістю 2 дні та більше	15* 25*	20 30	Сертифікат/диплом
3.4	Тематичне навчання (фахові школи, семінари, майстер-класи тощо): одноденний захід; захід тривалістю 2 дні та більше	10* 20*	15 25	Сертифікат/диплом
3.5	Публікація статті або огляду в журналі з імпакт-фактором	20	30 в іноземних виданнях англійською мовою	Бібліографічна довідка

* Кількість балів за заходи, які відбуваються в країнах із високим рівнем доходу (за рейтингом Світового Банку) або акредитовані за кордоном чи в Україні ЕАССМЕ/ACCME/RCPC чи сертифіковані ERC/ILCOR/АНА під час підрахунку загальної кількості балів, множиться на 2.

** Максимальна кількість балів не обмежена, але до щорічного обов'язкового мінімуму балів безперервного професійного розвитку враховується не більше ніж зазначена в таблиці кількість балів. Пропонується встановити, що облік балів за проходження БПР буде здійснюватися з 2019 року та буде обов'язковим із 1 січня 2020 року. Щорічна перевірка особистого освітнього портфоліо з балами БПР розпочнеться з 2021 року.

- у 2021 р. для атестації необхідно подати щонайменше 50 балів безперервного професійного розвитку, отриманих у 2020 р.;
- у 2022 р. для атестації необхідно подати щонайменше 100 балів безперервного професійного розвитку, отриманих у 2020 та 2021 рр.;
- у 2023 р. для атестації необхідно подати щонайменше 150 балів безперервного професійного розвитку, отриманих у 2020, 2021 та 2022 рр.

Інші терміни вживаються в цьому Положенні в значенні, наведеному в Законах України «Про освіту», «Про вищу освіту», «Про професійний розвиток працівників», Основах законодавства України про охорону здоров'я. Атестація фахівців у сфері охорони здоров'я здійснюється в порядку, затвердженому МОЗ України, з метою оцінки їх професійного рівня та складності виконуваних робіт, відповідності кваліфікаційним вимогам і посадовим обов'язкам кожні п'ять років. Результати проходження БПР обов'язково враховуються під час атестації для присвоєння або підтвердження кваліфікаційної категорії або кваліфікації працівника чи продовження дії ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики. МОЗ України визначено, що навчання на циклах спеціалізації, тематичного удосконалення, курсах інформації та стажування здійснюється на базі закладів вищої освіти, закладів післядипломної освіти, науководослідних установ, закладів охорони здоров'я.

Лікарська резидентура, відповідно до частини 7 статті 18 Закону України «Про освіту», проводиться в університетах, академіях, інститутах, наукових установах, закладах охорони здоров'я, визначених МОЗ як бази лікарської резидентури. МОЗ України також затверджує Положення про навчання в інтернатурі, лікарській резидентурі, на циклах спеціалізації, тематичного удосконалення, курсах інформації та стажування, перелік спеціальностей інтернатури, лікарської резидентури та циклів спеціалізації. Положення визначає, що фінансування підвищення кваліфікації фахівців у сфері охорони здоров'я здійснюється за рахунок бюджетних коштів, коштів фізичних і/або юридичних осіб та

інших не заборонених законодавством джерел фінансування. Оплата послуг за участь у заходах інформальної освіти та оплата користування електронними та інтернет-ресурсами в процесі інформальної освіти здійснюється фахівцями у сфері охорони здоров'я за рахунок коштів фізичних та юридичних осіб, а за рішенням роботодавця — за рахунок його коштів, а також з інших джерел, не заборонених законодавством.

Удосконалення БПР за світовими стандартами, що є одним із чинників євроінтеграції української медичної освіти у світовий медичний простір, буде залежати від вивчення та використання досвіду країн зі стабільною високоефективною безперервною системою професійної підготовки та освіти медичних працівників з урахуванням національних особливостей [3]. Однак в останньому є найбільше проблем, пов'язаних із вкрай недостатнім фінансуванням освітніх інновацій у медицині та застарілою матеріально-технічною базою більшості навчальних, науково-дослідних, медичних закладів. Та що там казати, основна дійова особа — матеріально ущемлений український лікар — фінансово неспроможний передплатити основні науково-практичні видання за спеціальністю чи відвідати профільний з'їзд, конгрес, конференцію за межами свого міста, країни. Брак комп'ютерних навичок та мовний бар'єр також не дозволяють лікарю середнього віку активно користуватися інтернетом, де є можливість знайомитися зі світовими досягненнями медицини. Однак впровадження в державі найбільш ефективної моделі БПР сприятиме приєднанню України до міжнародного співтовариства безперервної медичної освіти, а лікарю дозволить не тільки не втрачати необхідний рівень компетентності, а також, у перспективі, формувати креативну та ерудовану особистість, спеціаліста, здатного приймати аргументовані рішення для діагностики, лікування, а також профілактики захворювань, використовуючи систему сучасних стандартів і протоколів лікування пацієнтів. Тільки такий фахівець задовольнятиме медичні потреби українського суспільства, роботодавців та й власні намагання та амбіції.

Список використаної літератури

1. Андрух В.С., Слободян М.В. Засади післядипломної медичної освіти лікарів в аспекті Болонського процесу // *Практикуючий лікар*. — 2013. — № 1. — С. 89-93.
2. Марушко Р.В., Марушко К.Р. Анализ международного опыта аккредитации непрерывного профессионального развития медицинских работников // *Современная педиатрия*. — 2018. — № 1 (89). — С. 20-28.
3. Наказ МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».
4. Постанова Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 302 «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я».
5. Устінов О.В. Безперервне навчання медиків: опубліковано постанову Уряду // Видавництво «Моріон» <https://www.umj.com.ua/article/124434/bezperervne-navchannya-medikiv-opublikovanopostanovu-uryadu>
6. Хвусюк О.М., Марченко В.Т., Жеребкін В.В. Система управління якістю медичної освіти за міжнародними стандартами на післядипломному етапі // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. — 2009. — № 1. — С. 5-6.

Надійшло до редакції 24.04.2019 р.

І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²¹Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами,
м. Київ²ДЗ «Дніпропетровська державна
медична академія МОЗ України»,
м. Дніпро

ПОДАГРА: СТАРА ЗНАЙОМА В РАМКАХ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Резюме

У статті розглянуто особливості клінічної картини подагри, її діагностики та лікування. Подагра — це системне захворювання, що є результатом відкладення кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканинах унаслідок порушення метаболізму сечової кислоти (СК). Це найбільш зрозумілий і добре описаний тип артриту. Нове розуміння патофізіології гіперурикемії та подагричного артриту уможливило розробку інноваційних діагностичних і терапевтичних стратегій. Роль генетичної схильності стає все більш очевидною. Клінічна картина подагри поділяється на безсимптомну гіперурикемію, гострий подагричний артрит, міжпадний період і хронічну тофусну подагру. Діагностика ґрунтується на лабораторних та радіологічних ознаках. Золотим стандартом діагностики є ідентифікація КМУН у синовіальній рідині за допомогою поляризованої світлової мікроскопії. Методи візуалізації включають звичайну рентгенографію, ультрасонографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію і позитронну емісійну томографію. Лікування подагри охоплює менеджмент загострень, хронічної подагри і профілактику подагричних атак, а також лікування супутніх захворювань. Нові препарати у фармакологічному озброєнні доводять свою ефективність у клінічних випробуваннях і доповнюють попередні методи лікування. Іншими важливими моментами в менеджменті пацієнта з подагрою є навчання пацієнтів, зміна дієти, модифікація способу життя, а також припинення приймання гіперурикемічних препаратів.

Ключові слова

Подагра, гіперурикемія, патогенез, подагричний артрит, сечова кислота, діагностика, лікування, уратзнижувальна терапія, фебуксостат.

Сучасні знання додають значного прогресу в менеджменті пацієнтів із подагрою. Завдяки досягненням у молекулярній біології, творенню нових діагностичних методик та фармакотерапії ми отримали глибше розуміння хвороби і, відтак, удосконалили діагностику та лікування.

Подагра — системне захворювання, яке є результатом відкладення кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканинах у пацієнтів із гіперурикемією з наступним розвитком запалення в місці депозитів кристалів. Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові вище за певний поріг є беззаперечною умовою для утворення депозицій кристалів. Незважаючи на те, що гіперурикемія є основним патогенетичним дефектом подагри, у багатьох людей із гіперурикемією не розвиваються напади подагричного артриту або навіть не утворюються депозити КМУН. Насправді тільки у 20-25% людей із гіперурикемією вище ніж 540 мкмоль/л (9 мг/дл) розвивається подагра. Відповідно, вважається, що інші фактори, такі як генетична схильність, впливають на виникнення захворювання [1].

© І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

Рання клінічна презентація подагри — це гостре запалення суглоба(-ів), яке швидко зменшується на тлі приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або колхіцину. Подагра здебільшого діагностується шляхом ідентифікації патогномонічних КМУН при аспірації суглобової рідини або в тканинах тофусів. КМУН можуть бути депоновані у всіх тканинах, але переважно це відбувається навколо суглобів, що сприяє утворенню тофусів — патогномонічного симптому хронічної подагри. Камені в нирках та тофуси — це пізні прояви хвороби. Зниження рівня СК нижче за поріг їх осадження шляхом модифікації харчування і використання препаратів для зниження рівня СК є головними засадами в лікуванні подагри. Це приводить до розчинення кристалів СК, перешкоджає процесу їх депонування та подальшим запальним атакам [2].

Епідеміологія. Загальна поширеність подагри становить 1-4% від загального населення [1], підвищуючись до 10% у чоловіків і 6% у жінок, які старші за 80 років. Щорічна частота подагри становить 2,68 на 1000 осіб [3]. Подагра трапляється в чоловіків у 2-6 разів частіше, ніж у жінок. У всьому світі захворюваність на подагру посту-

пово збільшується через погані дієтичні звички, такі як вживання фаст-фудів, газованих напоїв, продуктів, що містять фруктозу, відсутність регулярного і достатнього фізичного навантаження, підвищена частота ожиріння і метаболічного синдрому [3].

Патогенез гіперурикемії. СК являє собою слабку кислоту з рН 5,8; урати, у свою чергу, це іонізована форма СК. Відкладення кристалів у тканинах починає відбуватися, коли рівень СК у сироватці підвищується вище за межовий рівень — 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [1]. Деякі фактори можуть впливати на розчинність СК у суглобах, до них належать рН синовіальної рідини, концентрація води, електролітів та інших синовіальних компонентів, таких як протеоглікани і колаген. Рівень СК визначається рівновагою між її ендогенною продукцією за рахунок клітинного обороту або вживанням пуринів та виділенням нирками і гастроінтестинальним трактом. Установлено, що збільшення продукції СК зумовлює лише 10% випадків подагри, а решта 90% викликано зниженою нирковою екскрецією [4].

Фактори, що впливають на рівні СК, включають насамперед вік та стать. У дітей рівень СК низький, а після досягнення пубертатного періоду концентрація починає зростати. У чоловіків рівні вищі, ніж у жінок, проте рівні СК у жінок у постменопаузі зростають до рівнів чоловіків того ж самого віку. Це пояснює, чому подагра, як правило, трапляється серед чоловіків середнього і старшого віку, а також жінок у постменопаузі. Рідко це може статися в дітей і молодих людей із деякими рідкісними вродженими аномаліями пуринового обміну. Ці ферментативні дефекти

призводять до збільшення рівня СК із послідовною продукцією кристалів у нирках і суглобах (рис. 1) [5].

Збільшення продукції сечової кислоти. Генетичні порушення. Дефіцит ферментів, що беруть участь у метаболізмі пуринів, призводить до збільшення продукції СК. Їх дефіцит спостерігається при вроджених генетично зумовлених аномаліях. Наприклад, синдром Леш-Ніхана — це вроджене порушення метаболізму пуринів унаслідок дефіциту ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази (ГГФТ), що бере участь у метаболізмі СК. Це генетичний Х-пов'язаний рецесивний розлад із різним ступенем тяжкості за типом мутації. Клінічна картина цього захворювання включає неврологічні відхилення, такі як дистонія, хорея, когнітивна дисфункція, компульсивний розлад поведінки, суглобовий синдром (подагричний артрит) і сечокам'яна хвороба. За відсутності лікування відбувається раннє утворення тонусів, руйнування суглобів з інвалідизацією та розвиток ниркової недостатності [6].

Іншою ферментативною аномалією, що викликає подагру в молодих людей, є підвищена активність фосфорибозил-пірофосфат-синтетази (ФРПФС). Це також Х-пов'язаний домінуючий успадкований розлад. Синдром має дві клінічні форми: важку ранню форму в дітей і легку пізню в дорослих. Клінічна картина включає неврологічні відхилення: сенсоневральна втрата слуху, гіпотонія та атаксія у важкій формі. Підвищений рівень СК проявляється сечокам'яною хворобою та артритом. Однак ці ферментативні порушення становлять менше ніж 10% випадків підвищеної

Підвищений синтез (10%)

Харчування

- М'ясо (яловичина, свинина, ягнятина, диких тварин)
- Морепродукти (креветки, мідії, кальмари, тунець)
- Пиво, міцні алкогольні напої

↑ Ендогенний синтез пуринів

- Злоякісні новоутвори
- Синдром лізису пухлини
- Псоріаз

Генетичні порушення

- Дефіцит ГГФТ
- Дефіцит ФРПФС

↑ Розпад пуринів

- Хвороби накопичення глікогену

Фактори ризику

- Чоловіча стать
- Вік
- Ожиріння



Кристали сечової кислоти

Зниження екскреції (90%)

↓ Виділення із сечею

- Діуретики
- Ниркова недостатність

↓ Реабсорбція сечі

- Алкоголь
- Генетичні дефекти



Рис. 1. Патогенез гіперурикемії

Примітки. ФРПФС — фосфорибозил-пірофосфат-синтетаза, ГГФТ — гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза, ГІТ — гастроінтестинальний тракт.

продукції уратів, утім їх також необхідно враховувати в разі виникнення подагричного артриту та сечокам'яної хвороби в молодих людей (до 30 років) без ожиріння [7].

Ендогенна гіперпродукція уратів. Підвищена ендогенна продукція СК відбувається при прискореній регенерації і метаболізмі клітин, наприклад при злоякісних новоутвореннях, гематологічних захворюваннях. Крім того, збільшення концентрації пуринів може бути результатом хіміотерапії та пошкодження тканин. Підвищена маса тіла та ожиріння призводять до посиленої продукції СК, що зумовлює ризик гіперурикемії. Виявлено, що лептин знижує рівень уратів у сироватці крові, отже, втрата ваги і фізична активність вельми корисні для зниження рівнів СК та ризику розвитку подагри [8].

Дієта. Споживання харчових продуктів тваринного походження і морепродуктів, багатих на пурини, особливо тих, що піддалися технологічній обробці, є ключовим елементом збільшення кількості попередників СК. Багатими на вміст пуринів є квасоля, сочевиця, гриби, горох, бобові та молочні продукти, однак вони не несуть жодного ризику щодо гіперурикемії та подагри, отже, можуть бути присутніми в дієті пацієнтів із подагрою. Крім того, продукти, багаті на вітамін С, молочні продукти з низьким вмістом жиру, певні рослинні масла (оливкова, соняшникова та соєва) були пов'язані зі зниженим ризиком розвитку гіперурикемії та подагри [9]. Встановлено, що вітамін С підвищує ниркову активність екскреції СК, тому її можна використовувати як харчову добавку при лікуванні подагри [9].

Алкоголь є найвідомішим фактором ризику подагри. Дослідження довели, що ризик виникнення подагри пов'язаний зі споживаною кількістю алкоголю. Крім того, ризик подагри та гіперурикемії залежить від типу різних алкогольних напоїв [10]. Так, найвищий ризик розвитку гіперурикемії і подагри встановлено для пива та міцних алкогольних напоїв, найнижчий — для сухих вин [10]. Власне, вживання сухих білих і червоних вин дозволено в дієті пацієнтів із подагрою.

Знижена екскреція сечової кислоти. Дві третини екскреції уратів відбувається в нирках, а решта виводиться через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Зниження секреторної функції транспортера ABCG2 призводить до зниження екскреції СК через ШКТ із підвищенням сироваткового рівня СК і посиленням ниркової екскреції [11].

Ниркова екскреція СК відбувається в 4 фази. Перша фаза — проходження СК через капсулу Боумена (клубочкова фільтрація); друга — подальша реабсорбція в проксимальних каналцях

майже всіх уратів; третя фаза включає секрецію частини реабсорбованої СК у проксимальних каналцях; четверта — екскреція майже 10% відфільтрованих через капсулу Боумена уратів, решта абсорбується в організмі (рис. 2) [12].

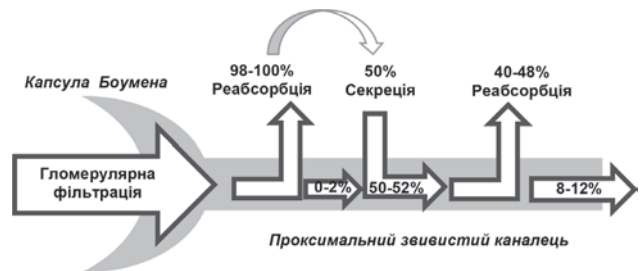


Рис. 2. Механізми ниркової екскреції сечової кислоти

Знижена ниркова екскреція уратів асоціюється з аутосомно-домінантними порушеннями. Уромодулін — це ген, який експресується в товстому висхідному сегменті петлі Генле і відповідає за регулювання водопроникності. Мутації гена уромодуліну зумовлюють зниження фракційної екскреції СК, що, у свою чергу, збільшує концентрацію СК у крові [13].

Кристали СК є погано розчинними субстанціями, тому для перетину ними клітинних мембран потрібні специфічні мембранні транспортери: URAT (переважно URAT1) і органічні аніонні транспортери (OAT1 і OAT3) [4]. URAT1 транспортує СК у реабсорбовану рідину через проксимальні трубочки за допомогою активного транспортного процесу [14]. Урикозуричні препарати, такі як пробенецид, бензбромарон і сульфінпіразон, знижують активність URAT1, а отже, і реабсорбцію СК у проксимальних каналцях. З іншого боку, такі препарати, як піразинамід, нікотинат і лактат, збільшують реабсорбцію уратів, діючи на URAT1, переміщуючи СК із просвіту в тубулярні клітини, збільшуючи гломерулярну фільтрацію та каналцеву реабсорбцію СК, що запобігає її втраті в сечі та збільшує рівень СК у сироватці крові [14]. Речовини, що впливають на активність URAT1, можуть потенціювати або пригнічувати його активність відповідно до їх дози. Наприклад, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти мають антиурикозуричний ефект, тоді як високі дози — урикозуричний. Висока доза ацетилсаліцилової кислоти пригнічує URAT1, отже, посилює урикозуричний ефект. Цей процес називається цис-інгібуванням URAT1 [15]. Саме тому низькі дози ацетилсаліцилової кислоти можуть зумовлювати гіперурикемію і провокувати гострі напади подагри.

Гени, відповідальні за регулювання екскреції сечової кислоти. Ген SLC22A12 кодує транспортер URAT1, присутній на апікальній мембрані ниркових каналців [14]. SLC2A9 є ще одним геном, який бере участь у регуляції виведення СК,

він кодує транспортний білок у мембрані ниркових каналців [16]. Поліморфізм обох генів призводить до зниження екскреції СК і, відтак, до гіперурикемії. ABCG2 є генним транспортером для СК у проксимальних каналцях нирки, а також у ШКТ [4]. Гени SLC17A1, SLC17A3 також є важливими детермінантами сироваткової концентрації СК, що діють як мембранні транспортери в кишечнику. Інші гени, що визначають рівень СК, включають SLC22A11, регуляторний білок глюкокінази (GCKR), Carmil (LRRC16A) і близький домен PDZ, що містить 1 (PDZK1) ген [16]. Зменшення/збільшення експресії цих генів суттєвим чином моделює концентрацію СК у сироватці крові, ризик розвитку подагри та ступеня й швидкості ураження органів-мішеней — суглобів і нирок.

Патогенез гострого подагричного артриту. Депозиція кристалів СК у порожнині суглоба є основною причиною подагри. Ці кристали ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, що призводить до вивільнення лізосомальних ферментів і продукції запальних цитокінів і хемокінів. Крім того, кристали СК змінюють стабільність мембрани фагоцитарних клітин шляхом прямого утворення поперечних зв'язків із ліпідами мембран та глікопротеїнами. Це передбачає активацію G білків, фосфоліпаз A₂, C і D, тирозинкінази та інших кіназ, таких як митоген-активовані кінази (ERK1/ERK2, p38) і c-Jun N-кінцева кіназа [17]. Ця взаємодія призводить до збільшення інтерлейкіну (ІЛ)-8 у фагоцитах, зумовлюючи активацію нейтрофілів [17].

Патогенез подагричного артриту охоплює початкову активацію моноцитів і тучних клітин із наступним залученням нейтрофілів. До першого нападу подагри і в міжнападному періоді макрофаги поглинають кристали СК. Добре диференційовані макрофаги мають здатність утримувати ці кристали, не викликаючи запальної реакції. Водночас менш диференційовані моноцити продукують значні кількості фактора некрозу пухлин α (ФНП α), ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-8 поряд з ендотеліальною активацією після фагоцитозу уратних кристалів [18]. Слід зазначити, що тучні клітини є ключовими гравцями в індукції атаки подагричного артриту за рахунок продукції гістаміну та ІЛ-1. Це призводить до підвищення проникності судин і вазодилатації [18].

Хемотаксичні фактори, що продукуються моноцитами і лаброцитами, викликають місцеву вазодилатацію і стимулюють нейтрофільний хемотаксис [19]. Крім того, активація ендотеліальних клітин додатково посилює запальну реакцію і локальну міграцію нейтрофілів. Вважається, що дія колхіцину щодо зупинення гострого нападу відбувається шляхом зміни афінності селективних на ендотеліальних клітинах і нейтрофілах до медіаторів запалення, а також блокування нейтро-

фільної стимуляції, індукованої ендотеліальними клітинами [20]. У синовіальній оболонці наявна значна кількість хемотаксичних факторів, таких як лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів і переважно ІЛ-8, відповідальних за активацію 90% нейтрофілів і запалення. Відповідно, націлювання на ІЛ-8 може бути перспективним терапевтичним напрямком для припинення гострого нападу подагри [21].

Гострий напад подагри зазвичай самостійно регресує протягом декількох годин/днів від його початку. Це відбувається шляхом видалення і фагоцитозу кристалів СК макрофагами, супресією клітинної і хемокінової активації. Крім того, макрофаги очищають клітинні апоптотичні залишки, зупиняючи запальний каскад. Додатково макрофаги секретують трансформуючий фактор росту β (ТФР β), елімінують ІЛ-1, який відіграє одну з ключових ролей у запальному процесі [22]. Інші механізми, що беруть участь у припиненні гострого нападу, включають протеоліз прозапальних цитокінів, зменшення експресії рецепторів ФНП α та ІЛ на поверхні лейкоцитів. Вазодилатація і підвищена проникність судин також важливі для забезпечення екстравазації макрофагів у синовіальну рідину для очищення запальної зони (рис. 3) [22].

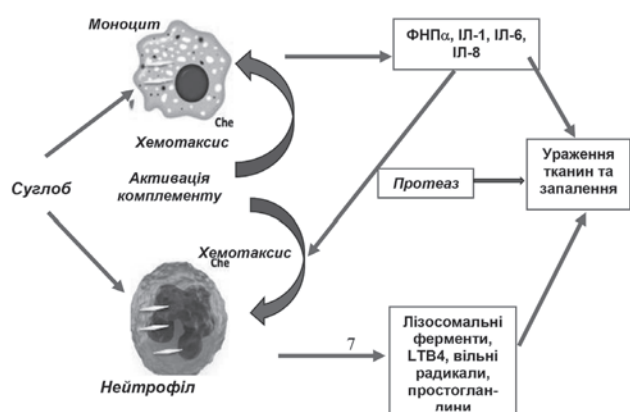


Рис. 3. Патогенез гострого подагричного запалення

Патогенез хронічної подагри. Хронічний перебіг є особливістю подагри і наслідком персистуючого запалення, яке слідує за рецидивними нападами гострого подагричного артриту. Хронічний подагричний артрит проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів. Наявність КМУН у синовіальній оболонці стимулює хондроцити до продукції запальних цитокінів, оксиду азоту та матриксних металопротеаз, що зумовлює пошкодження суглобового хряща [23, 24]. На рівні кістки ІЛ-1 β та активація рецептора ядерного фактора κ B (RANK) і RANK-ліганду (RANK-RANKL) є ключовими механізмами активації остеокластогенезу й утворення ерозій кісток [24].

Подагричні ерозії характеризуються наявністю навислих (ніби підритих) країв і звуженням суглобових щілин. Остеокласти вивільнюють численні прозапальні цитокіни, що також призводить до ерозій і руйнування кісток. У міжнападному періоді спостерігається стійке низькоінтенсивне запалення в тканинах суглобів. Ті ж самі цитокіни, що відповідають за гострі спалахи, можуть бути виявлені в менших концентраціях у період між атаками [25]. Швидкість переходу інтермітуючої фази подагри в хронічну може бути знижена при тривалому застосуванні низьких доз протизапальних засобів, таких як колхіцин, і зниженні рівня СК до цільових рівнів (<6 мг/дл) [24, 25].

Нормальна екскреція сечової кислоти становить 7-10%, її зменшення призводить до підвищення рівня уратів у сироватки [26].

Цікаво, що сироваткові рівні СК зменшуються під час гострого нападу подагри, що відображає процес депонування кристалів у тканинах суглобів. Таким чином, визначення концентрації СК у сироватці крові під час гострого нападу подагри може надати «хибно низькі» показники, відтак, відтермінувати встановлення діагнозу подагри. Крім того, провокування гострого подагричного нападу є звичайним явищем після початку терапії алопуринолом або фебуксостатом без профілактичного застосування НПЗП або колхіцину, що пояснюється перерозподілом концентрацій СК. Також стани, які зумовлюють підвищену екскрецію СК, наприклад, під час операції, можуть викликати гостру подагричну атаку. Відповідно, передбачається, що раптове зниження СК також зумовлює гострий подагричний артрит [27].

Хоча гіперурикемія є основною причиною подагри, сама СК є відомим антиоксидантом, що має захисну роль у судинному ендотелії. На сьогодні залишаються остаточно нез'ясованими питання: чи є присутність СК корисною чи ні, яка концентрація СК важливіша — внутрішньоклітинна або позаклітинна, і наскільки низька концентрація СК є небезпечною для когнітивної функції [28].

Вплив системних захворювань на сечову кислоту. Водночас подагра є захворюванням із високим індексом коморбідності, вона пов'язана з низкою супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, ниркову недостатність, цукровий діабет, ожиріння і гіперліпідемію. Наявність цих супутніх захворювань і препаратів, що використовуються в лікуванні цих недуг, може натомість сприяти розвитку подагри.

Подагра, як видається, частіше вражає суглоби з остеоартритом (ОА). Це спостереження показує, що пошкодження хряща в результаті ОА викликає утворення кристалів СК. Накопичення кристалів СК у суглобі є наслідком зниження васкуляризації та сприйнятливості синовіальної

мембрани до проходження кристалів [29]. Артеріальна гіпертензія також відома як фактор ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Підвищення системного артеріального тиску призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації, зумовлюючи зниження клубочкового кровотоку і виведення СК [30]. Гіперурикемія, у свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску, крім того, СК є справжнім фактором ризику для розвитку гіпертонічної хвороби [31]. Цукровий діабет (ЦД) і інсулінорезистентність також є фактором ризику для гіперурикемії і подагри [32]. Порушення окисного фосфорилування підвищує рівень аденозину, збільшує продукцію СК і знижує її ниркову екскрецію. Гіперурикемія асоціюється з метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією та входить у розширений перелік симптомів, що формують цей синдром [33].

Діагностика. *Клінічний діагноз.* Асимптомна гіперурикемія. Перша клінічна стадія подагри — стадія безсимптомної гіперурикемії. У цій стадії в пацієнтів відсутні клінічні симптоми або ознаки хвороби і зазвичай випадково при лабораторному обстеженні виявляється підвищений сироватковий рівень СК (вище ніж 420 мкмоль/л).

Гострий подагричний напад. Гострий подагричний напад зазвичай є моноартикулярним, сягаючи максимуму протягом декількох годин, із характерними ознаками запалення: почервоніння шкіри над запаленим суглобом із типовим «червоно-синюшним» забарвленням, локальне підвищення температури, виразна болючість, набряк і втрата функції [23]. У великих суглобах, таких як колінні і гомілковоступневі, шкірні ознаки трапляються рідше, але набряк і біль можуть бути більш інтенсивними. Подагра має схильність до ураження суглобів нижніх кінцівок, таких як І плеснефаланговий суглоб, який є улюбленою і найпоширенішою локалізацією для гострого нападу [23]. Інші суглобами, що також уражаються з високою частотою: тарзальні, метатарзальні, гомілковоступневі, колінні, зап'ясткові, п'ястково-фалангові, а також міжфалангові суглоби кистей. Зрідка можуть бути залучені крупні суглоби — кульшовий та плечовий, а також міжхребцеві суглоби. Типовим також є ураження зв'язкового апарату склепіння ступні, бурсит ліктьового суглоба та ахілотендиніт [34]. Поліартикулярне ураження (залучення понад 3 суглобів) під час гострого нападу завжди свідчить про важкий напад, інтенсивне запалення, найчастіше трапляється при тривалому анамнезі подагри або в жінок у постменопаузі [34].

Міжнападний період. Після купірування гострого нападу в пацієнтів настає фаза ремісії — «світлий проміжок». Цей період характеризується відсутністю симптомів, але може бути раптово пе-

перваний новими нападами, якщо не було проведено належного лікування гіперурикемії. З часом за умов утримання гіперурикемії напади стають частішими, тривалішими, більш важкими і менш чутливими до дії протизапальних препаратів. За відсутності корекції гіперурикемії повторний напад розвивається впродовж року в 62% пацієнтів, 2 років — у 78% [34]. Кожна наступна кристалічна атака перебігає важче, міжнападний період коротшає, залучаються нові суглобові групи, захворювання набуває інтермітуючого поліартрикулярного мігруючого характеру [23].

Хронічна тофусна подагра. Багаторічний перебіг гіперурикемії може призвести до утворення депозитів уратів без симптомів, а іноді і пов'язаних із субклінічним запаленням; далі інтермітуючі епізоди гострого запалення, викликані відкладанням кристалів моноурату натрію в порожнині суглоба; з часом відстані між цими атаками (спалахами запалення) зменшуються, артрит набуває хронічного перебігу, а запалення — персистуючого характеру; наступний етап — структурне пошкодження суглобів унаслідок хронічного запального процесу і руйнування суглобових структур тофусами (депозитами моноурату натрію).

Тофуси утворюються при «природному» перебігу подагри, і за відсутності адекватної уратзнижувальної терапії в середньому через 7-10 років від дебюту захворювання частота їх виявлення сягає 34% і наростає паралельно тривалості хвороби, хоча зрідка вони можуть бути першим клінічним проявом подагри, передуючи типовим нападам артриту. Відкладення моноурату натрію в тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур. Відкладення кристалів моноурату натрію найчастіше спостерігаються в тканинах суглоба, навколосуглобових сумках, зв'язках, проте в літературі описані казуїстичні випадки відкладення уратних депозитів у стінці шлунка, тканинах нирки, міокарді і клапанах серця, а також у хребті, призводячи до повної деструкції хребців і розвитку життєзагрозової неврологічної симптоматики [35]. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається з кристалів моноурату натрію, білків і мукополісахаридів; відкладення оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом і фібробластами. При обробці формаліном кристали моноурату натрію можуть розчинятися, що може бути причиною відсутності в препараті кристалів при проведенні поляризаційної мікроскопії.

Рання поява тофусів спостерігається при деяких формах ювенільної подагри, у тих, хто приймає діуретики, жінок похилого віку, при мієлопроліферативних захворюваннях, при деяких захворюваннях нирок [29].

Уратні депозити зумовлюють постійне низькорівневе запалення в тканинах, підвищення запальних маркерів у синовіальній рідині, тканинах суглоба і в крові, призводячи в кінцевому підсумку до ерозивно-деструктивного ураження суглобів і формування коморбідності. Недостатній контроль рівня сечової кислоти в сироватці крові призводить до залучення в запальний процес усе нових і нових суглобів, що, як правило, поєднується з формуванням внутрішньошкірних і внутрішньокісткових тофусів, які можуть розкриватися, формуючи характерні шкірні дефекти, що важко загоюються. Крім фізичного та естетичного занепокоєння, тофуси можуть викликати функціональну недостатність, знижуючи якість життя хворих, їх працездатність, нерідко інвалідизуючи пацієнтів.

Лабораторна діагностика. Діагностика подагри на підставі наявності тільки гіперурикемії є поширеною помилкою серед лікарів різних спеціальностей. Гіперурикемія зазвичай перебігає безсимптомно і не потребує встановлення діагнозу подагри. Серед пацієнтів із рівнем СК 420-479 мкмоль/л (7-7,9 мг/дл) тільки в 0,09% щороку розвивається подагра, із рівнем СК 480-539 мкмоль/л (8-8,9 мг/дл) — у 0,4%, а при гіперурикемії вище ніж 540 мкмоль/л (9 мг/дл) — тільки в 0,5% [36]. Хоча гіперурикемія є характерною рисою подагри, слід зазначити, що під час подагричних атак СК може знижуватися до нормального рівня, отже, хвороба може бути діагностована навіть при нормальному сироватковому рівні СК за умов типового нападу і візуалізації кристалів сечової кислоти в пунктаті із запаленого суглоба [37].

«Золотим» стандартом діагностики подагри є ідентифікація КМУН в аспіраті синовіальної рідини з використанням мікроскопії поляризованого світла і диференціації від інших кристалів, таких як кристали пірофосфату кальцію (КПФК). КМУН виявляються в синовіальній рідині на всіх стадіях захворювання: під час нападів, у міжнападний період або при хронічній тофусній подагрі [38]. Зразки слід перевірити якомога швидше, краще протягом 6 год. При світловій мікроскопії кристали СК мають голкоподібну форму з різними розмірами. Їх можна легко відрізнити від кристалів КПФК (псевдоподагра), які зазвичай мають ромбоподібну форму.

Необхідно пам'ятати, що при типових проявах подагри — інтермітуюче запалення І плеснефалангового суглоба і гіперурикемія — клінічний діагноз вимагає достатньої обережності, він не є певним без підтвердження наявності кристалів моноурату натрію. Тільки демонстрація КМУН у синовіальній рідині, або у вмісті тофусу, або в будь-якому іншому біологічному матеріалі дозволяє встановити певний діагноз подагри.

Подальший аналіз синовіальної рідини повинен включати підрахунок кількості лейкоцитів, біохімічний аналіз, бактеріальний посів із визначенням чутливості до антибіотиків. При гострому нападі подагри кількість лейкоцитів у синовіальній рідині може перевищувати 50 000 клітин/мл, біохімічний аналіз виявляє нормальний рівень глюкози всупереч септичному артриті, в якому бактерії споживають глюкозу, що призводить до її низьких рівнів [39]. За певних обставин при атиповому перебігу подагри, наприклад при множинному ураженні суглобів або атиповій локалізації, виявлення кристалів СК є обов'язковим підходом для диференціації подагри від інших захворювань. Крім того, згідно з рекомендаціями EULAR, аналіз синовіальної рідини є обов'язковим і рекомендується для виключення інших причини, головним чином септичного артриту [37].

Аналіз ступеня екскреції сечової кислоти є корисним для оцінки етіології гіперурикемії в пацієнтів із подагрою. СК понад 800 мг/24 год свідчить, що поряд зі збільшенням продукції екскреція СК не порушена. Такі пацієнти потребують лікарського засобу, який запобігає виробленню СК, наприклад інгібітора ксантиноксидази, а не урикозуричного агента, крім того, таким пацієнтам необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок і їх ультрасонографічне дослідження [38] через високий ризик каменеутворення [39].

Рентгенологічна діагностика. Значення візуалізації при подагричному артриті не можна переоцінити, це надзвичайно важливий метод дослідження для діагностики та клінічного спостереження, причому нині його потенціал зростає.

Рентгенографія. Рентгенографія (РГ) суглобів — це метод дослідження, який найбільш широко використовується в клінічній практиці, проте на ранніх стадіях подагри його діагностичне значення мінімальне, патогномонічні рентгенографічні зміни зазвичай з'являються за 10 років після першої подагричної атаки [41]. На ранніх стадіях подагри рентгенографічна картина суглобів, як правило, без змін; можна виявити асиметричні набряки м'яких тканин поблизу уражених суглобів, але характерні ураження, такі як ерозії і тофуси, зазвичай не візуалізуються [41]. При хронічній тофусній подагрі головними рентгенологічними ознаками є:

- 1) тофуси, артикулярні або періартикулярні щільні вузлики;
- 2) відкладення КМУН у хрящовій тканині;
- 3) звуження суглобових щілин [41];
- 4) ерозії кісток із навислими краями; оскільки вони є результатом росту тофусів у кістковій тканині, тому зазвичай спостерігаються поблизу тофусів [42];

- 5) періартикулярна остеопенія, як правило, відсутня; відзначається проліферація кісткової тканини у вигляді нерівномірних спікул [43];
- 6) кальцифіковані КМУН можуть пенетрувати кістку у важких випадках, їх не слід плутати з кістковими інфарктами або енхондромами. Рентгенографія має низьку чутливість (31%), проте її специфічність є високою (93%).

Досить добре відомий рентгенологічний феномен, типовий для пізньої подагри, — симптом «пробійника». Уперше цей феномен описаний у 1896 р. Huber як дефект субхондральної кістки діаметром 5 мм і більше, який розташовується в медіальній частині основи діафіза або в голівці фаланги, частіше I плеснефалангового суглоба. Обговорюючи симптом «пробійника», необхідно відзначити низку моментів, що визначають значущість його виявлення. По-перше, патоморфологічним субстратом цього рентгенологічного феномену є внутрішньокістковий тофус (враження про кістозний утвір створюється через те, що КМУН не затримують рентгенівських променів). Виявляючи «пробійник», ми відразу визначаємо стадію хвороби як хронічну тофусну. Загальноприйнято вважати тофуси будь-якої локалізації прямим показанням для початку протиподагричної терапії. Ґрунтуючись на власному досвіді та даних літератури, можна зробити висновок, що симптом «пробійника» у хворих на первинну подагру є пізньою ознакою, що асоціюється з тривалим перебігом хвороби і хронічним артритом.

Ультразвукове дослідження (УЗД). Останнім часом прогрес у технології ультразвукового дослідження (УЗД) заохочує його використання ревматологами для діагностики багатьох захворювань з ураженням суглобів, у тому числі й подагри [44]. Основними показаннями до застосування УЗД при кристал-індукованому артриті є: виявлення випоту та синовіту суглобів, диференціація активного та неактивного синовітів, вивчення стану хряща, опис контурів кісток, а саме визначення наявності ерозій і остеопітів, оцінка стану сухожилків, оцінка кристалічного осаду, виконання процедур, керованих УЗД (діагностичні та/або терапевтичні), моніторинг еволюції захворювання, а також допомога в диференціальній діагностиці з іншими артритом (рис. 4).

Подагрі властиві специфічні й неспецифічні УЗД-особливості. До неспецифічних симптомів можна віднести:

- 1) синовіальна рідина: зміна синовіальної рідини від абсолютно неехогенної до сукупності агрегатів змінної ехогенності, агрегати мікрокристалів моноурату натрію можуть бути виявлені як гіперехогенні плями або ехопозитивні точкові фокуси. Вони, як правило, знаходяться

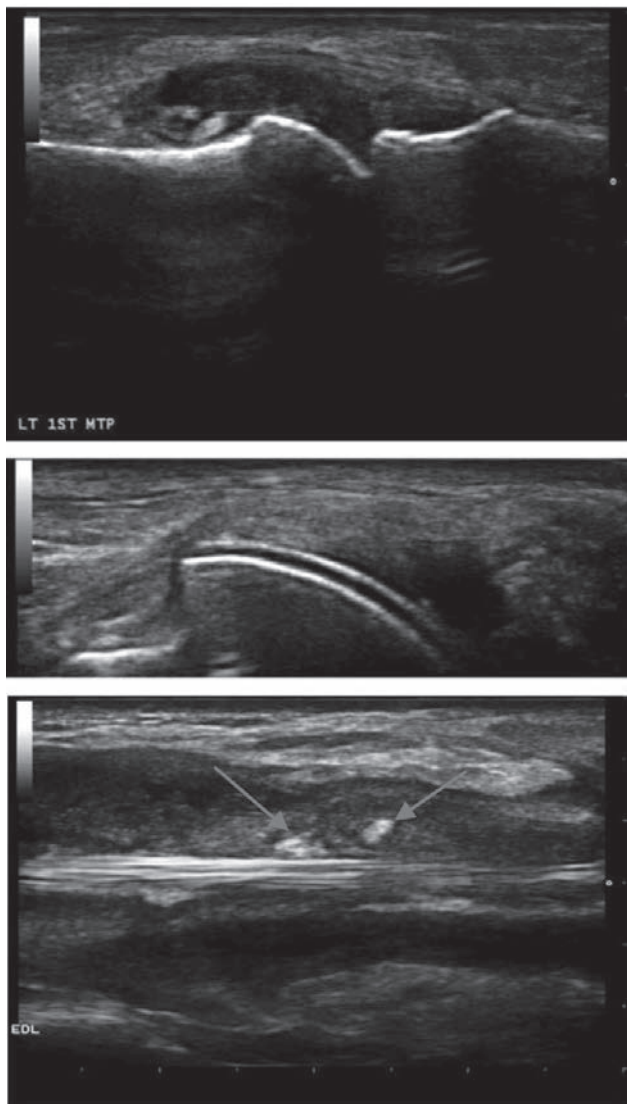


Рис. 4. Приклади сонографічних знахідок при подагрі: 1) внутрішньосуглобовий тофус I плеснефалангового суглоба; 2) подвійний контур; 3) потовщена капсула, синовіальний випіт, синовіальна гіпертрофія та агрегати кристалів (стрілки) у ділянці довгого розгинача I пальця (власні спостереження)

в підвищеному стані в суглобовому просторі, іноді даючи появу «снігової бурі» при пальпації суглоба під час дослідження [45];

2) синовіальна проліферація і гіперваскуляризація: доплерівський режим може диференціювати наявність чи відсутність активного запалення синовіальної тканини шляхом оцінки її васкуляризації. Це є вкрай важливим не тільки для діагностики, а й для моніторингу запалення та відповіді на терапію [44];

3) ерозії кісток: визначаються при подагрі як інтра- та/або екстраартикулярна перерваність поверхні кістки у двох перпендикулярних площинах [46]. Частіше виявляються в пацієнтів із частими нападами подагри або в тих, хто має значну тривалість захворювання та тофуси [46]. УЗД має втричі більшу чутливість, ніж рентге-

нографічне дослідження, у виявленні ерозій <2 мм [44];

4) симптом «подвійного контуру», або «уратна глазур», або «уратне обмерзання» (urate icing) над суглобовим хрящем є вельми специфічним симптомом для подагри. Поява «подвійного контуру» пов'язана зі здатністю КМУН депонуватися на поверхні хряща, що при УЗД виявляється як додаткова гіперехогенна світла лінія, яка йде паралельно лінії переходу субхондральної кістки в хрящ і відзначається незалежно від кута падіння ультразвукового променя (недарма дослідники назвали її глазур'ю або з обмерзанням) [46]. «Подвійний контур» можна виявити як при гострому запаленні, так і в пацієнтів зі стійкою безсимптомною гіперурикемією (доманіфестна стадія подагри) [44]. Повідомлялося також про хибнопозитивні результати — псевдопозитивний симптом «подвійного контуру», який може виникати на поверхні хряща, однак повинен зникати після зміни кута прикладання датчика [47]. Цікаво, що симптом «подвійного контуру» може зникнути при досягненні стійко низьких рівнів СК (нижче ніж 360 мкмоль/л або 6 мг/дл) протягом щонайменше 7 місяців [48];

5) депозити КМУН можна виявити у вигляді тофусів чи агрегатів. Тофус — це обмежена, неоднорідна, гіперехогенна та/або гіпоехогенна агрегація, яка генерує акустичну тінь і може бути оточена анехогенним обідком. Агрегати являють собою гетерогенні гіперехогенні вогнища, які зберігають свій високий ступінь відбивної здатності навіть при меншому коефіцієнті підсилення або зміні кута інсонації. Тофуси також можуть бути виявлені на УЗД як «мокрый згусток цукру» («wet sugar clumps») овальної або ж неправильної форми [48]. Внутрішньосуглобові та внутрішньосумкові тофуси визначаються як гетерогенні гіперехогенні (відносно субдермального жиру) агрегати з погано визначеними краями з або без ділянок акустичного затінення в синовіальних кишнях або суглобових сумках відповідно [50]. Доплер УЗД також може розрізняти активні/гарячі тофуси і неактивні/холодні залежно від доплерівського сигналу [44].

Комп'ютерна томографія. Комп'ютерна томографія (КТ) характеризується відмінною роздільною здатністю і високою контрастністю, отже, є однією з найкращих методик для оцінки та характеристики кристалічних артропатій [41]. КТ має малу інформативність при гострому нападі подагри, оскільки не дозволяє візуалізувати запалення, синовіт, тендиніт та остеїт; утім значення КТ важко переоцінити в діагностиці хронічної подагри. Цей метод здатний краще виявляти ерозії, ніж магнітно-резонансна томографія (МРТ) або РГ [51]. Ерозії описують

як чітко визначені, літичні ураження кісток зі склеротичними навислими краями — симптом «пробійника» [52]. Специфічність КТ для оцінки тофусів перевищує специфічність УЗД або

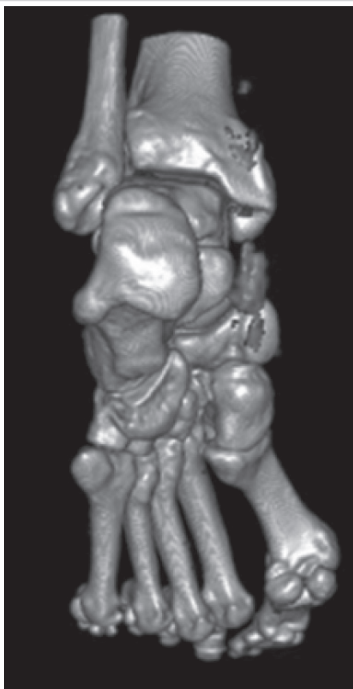
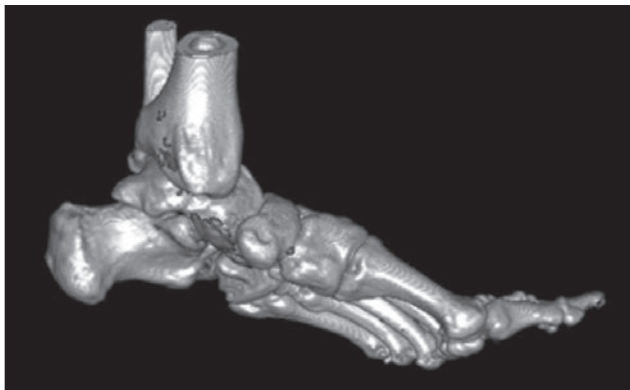


Рис. 5. ДЕКТ хворого з подагричним артритом, що демонструє два види депозитів КМУН (червоним кольором) у задньому великогомілкового сухожиллі (запозичено нами з [56])

МРТ [52], оскільки КТ здатна більш точно диференціювати тофусні маси, а середній показник за шкалою ослаблення рентгенівського випромінювання (шкала Хаунсфілда) для депозитів КМУН досить стабільний і істотно відрізняється від такого для депозитів кристалів кальцію, причому незалежно від кальцифікації тофусу. Тофуси в м'яких тканинах, внутрішньосуглобові, а також внутрішньокісткові з'являються у вигляді м'якотканинних мас з ослабленням сигналу, що полегшує їх розрізнення з іншими ураженнями м'яких тканин [52]. КТ може допомогти контролювати хворобу та відповідь на терапію, але має недолік у вигляді радіаційного опромінення.

Двохенергетична комп'ютерна томографія (ДЕКТ). Як і КТ, двухенергетична комп'ютерна томографія (ДЕКТ) може виявляти пошкодження, але не диференціює запалення. ДЕКТ перевершує всі інші доступні методи візуалізації у своїй здатності ідентифікувати уратні депозити [53] (рис. 5). Висока роздільна здатність ДЕКТ робить цей швидкий, неінвазивний метод дослідження першорядним у візуалізації КМУН, змін м'яких тканин і ранніх ерозій. Це, зокрема, істотно допомагає в диференціальному діагнозі з пігментованим вілонодулярним синовітом, псоріатичним і септичним артритом, ревматоїдним артритом, кристал-індукованими артритами, що можуть мати однакові клінічні ознаки з подагрою [54]. ДЕКТ має високу точність у виявленні кристалів КМУН у суглобах, сухожиллях, зв'язках і м'яких тканинах і може бути використана для виявлення субклінічної подагри з високою специфічністю [52]. Однак ДЕКТ не візуалізує відкладення кристалів на поверхні хряща — особливість, яку на УЗД можна виявити як синдром «подвійного контуру» [55]. Але незначна щільність тофусів унаслідок менших концентрацій кристалів, невеликі їх розміри (менше ніж 2 мм) зумовлюють хибнонегативні результати при ДЕКТ [55]. Крім того, описують багато

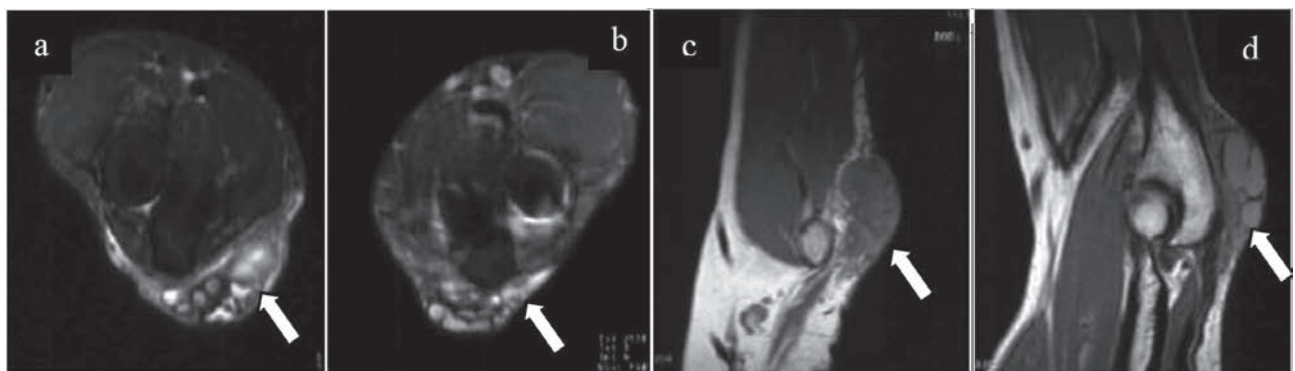


Рис. 6. МРТ лівого ліктьового суглоба. a, b — режим STIR, поперечні зрізи; c, d — режим SET1, сагітальні зрізи. У ділянці ліктьового відростка візуалізується м'якотканний утвір — тофус (показаний білими стрілками) із чіткими межами і септальними перегородками без ознак набряку перифокальних м'яких тканин. Кістково-суглобова система без змін (власне спостереження)

хибнопозитивних результатів наявності тофусів навколо нігтьового ложа, у шкірі, у ділянках металевих артефактів і у важких стадіях остеоартриту на ДЕКТ [56]. ДЕКТ не є широко доступною, що обмежує її застосування для клінічних і дослідницьких цілей, витрати на дослідження вищі, ніж КТ, а також цей метод пов'язаний із радіаційним опроміненням.

Магнітно-резонансна томографія. У разі подагри МРТ може бути надінформативною при встановленні диференціального діагнозу. При МРТ добре візуалізується запалення, зміни синовіальної оболонки, наявність випоту, ерозії та набряк кісткового мозку (рис. 6). Описано застосування МРТ при диференціальній діагностиці тофусу і новоутворення, інфекційних процесів, тунельних синдромів [57]. Крім того, МРТ може бути хорошим засобом контролю при проведенні уратзнижувальної терапії завдяки можливості оцінювати розміри і кількість тофусів у динаміці. Зображення тофусів при МРТ варіабельне: сигнал від них може бути гомо- або гетерогенним, а інтенсивність — як низькою, так і високою, що залежить від ступеня гідратації і кальцифікації тофусу. У T1-режимі тофуси характеризуються, як правило, гетерогенною низькою інтенсивністю сигналу. У T2-режимі сигнал низької інтенсивності відзначається в разі присутності великої кількості кальцію, фібрину і кристалів, а гіперінтенсивний сигнал, навпаки, властивий для гідратованих тофусів [58].

МРТ є надзвичайно корисним методом для оцінки наявності подагри в незвичних місцях: ураження хребта [59], сакроіліальних зчленувань [60], синдром карпального каналу [61], параспінальний абсцес [62] або внутрішньочеревні депозити КМУН [63]. Діагноз подагри в цих клінічних випадках був встановлений за допомогою МРТ.

Позитронно-емісійна томографія. Повідомлення про випадки діагностування подагри за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ/КТ) ґрунтуються на поглинанні суглобової та періартикулярної тканин ФДГ (^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкози). Є дані про поглинання ФДГ м'якими тканинами, що допомагає ідентифікувати тофуси. Це може бути корисним, коли подагра локалізується в незвичайних місцях при встановленні складного диференціального діагнозу [64].

Основні досягнення у візуалізації подагри відбувалися протягом останнього десятиріччя. Незважаючи на це, нині невідомо, які ще додаткові методи візуалізації можуть надати валідні й дійсні результати для діагностики подагри. Гіпотезується необхідність подальшого розвитку УЗД і ДЕКТ для вдосконалення поточної генерації глобальних результатів, пов'язаних із подагрою.

Лікування

Подагра представляється й описується як достатньо зрозуміле і добре контрольоване ревматичне захворювання. Зниження рівня урикемії дозволяє розчиняти/редукувати депозити патогенних кристалів і зменшувати прояви хвороби. На сьогодні для уникнення помилкових терапевтичних стратегій створено низку рекомендацій [65-67]. Найчастіше невдачі лікування зумовлені низькою прихильністю пацієнтів до терапії [68], що підкреслює необхідність навчання пацієнта і лікаря.

Існують дослідження, які доводять, що нормалізація маси тіла (за допомогою дієти або хірургічним шляхом) ефективна для зниження рівня СК. Крім того, регулярна фізична активність може зменшити рівень смертності, пов'язаний із гіперурикемією. Доведено зв'язок між надлишковим споживанням м'яса та алкоголю і збільшенням ризику виникнення подагричної атаки, а також між споживанням молочних продуктів і зниженням рівня уратів (особливо кисломолочної продукції, низькокалорійних йогуртів) [69]. Слід зазначити, що внесок дієти і модифікації способу життя в зниження рівня СК є не дуже високим, їх слід розглядати здебільшого як заходи профілактики супутніх подагрі кардіоваскулярних ускладнень. Із 2016 року представлені оновлені рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR) щодо лікування подагри [67]. Відповідно до цих рекомендацій є два основних напрямки в лікуванні пацієнта з подагрою — купірування гострої подагричної атаки і корекція гіперурикемії.

Менеджмент загострень подагри. Препарати для усунення подагричної атаки включають колхіцин, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК), які можна приймати спільно у важких випадках і є найдієвішими при ранньому використанні (найдоцільніше в перші 24 год від початку нападу) — див. рис. 7. Це привело до того, що EULAR рекомендує навчити пацієнтів засадам надання собі першої медичної допомоги самостійно [67].

Колхіцин. При прийманні протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (1,0 мг, потім 0,5 мг на годину пізніше та надалі по 0,5 мг тричі на день до зняття нападу) колхіцину виявилось настільки ж ефективним, як традиційні більш високі дози [70]. У клінічній практиці цей препарат виявляється набагато менш ефективним, якщо пацієнт починає його приймання пізніше ніж через 12-24 год після початку гострого подагричного артрити. EULAR та Американський коледж ревматології (ACR) обмежили застосування колхіцину пацієнтам, у яких вже пройшло 12 і 24 год після початку нападу. Практикуючим лікарям слід мати на увазі, що колхіцин має вузьке вік-

но терапевтичної токсичності і може бути дуже токсичним при неправильному використанні. Гастроінтестинальна непереносимість (діарея, нудота або блювота) трапляються доволі часто. Подальша токсичність включає нейтропенію і мультиорганну недостатність, які можуть мати фатальні наслідки. Нещодавно максимальна добова доза була зменшена до 2 мг (у розділених дозах). Ниркова недостатність знижує екскрецію колхіцину. Дози повинні бути обмежені — 0,5-0,6 мг/добу в пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (ШКФ від 30 до 60 мл/хв) і до 0,5-0,6 мг кожні 2 або 3 дні в осіб зі ШКФ від 15 до 30 мл/хв [71]. Колхіцин протипоказаний у пацієнтів із V стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) (ШКФ <15 мл/хв або діаліз). Дози також повинні бути знижені у хворих із печінковою недостатністю, оскільки препарат переважно виводиться через печінково-біліарну систему. Інгібітори цитохрому P450 3A4 або глікопротеїну Р підвищують концентрацію в плазмі і токсичність колхіцину. Дози колхіцину слід зменшувати до 0,3 мг кожні 3 дні в разі призначення циклоспорину, кетоконазолу, кларитроміцину, ретронавіру і 1,2 мг кожні 3 дні при використанні дилтіазему або верапамілу [72].

Токсичний вплив на м'язи, включаючи рабдоміоліз, трапляється при одночасному застосуванні колхіцину та статинів, особливо в пацієнтів із нирковою недостатністю [73].

Колхіцин відноситься до «найстаріших» ліків, що використовуються в лікуванні подагри. Здійснюваний колхіцином протизапальний ефект зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів і пригніченням їх міграції, підпорядкованої хемотаксису. Однак, незважаючи на видимість повної розшифровки протизапального механізму дії колхіцину, з'являється велика кількість доказів мультифасеточного характеру його ефектів [76]. Колхіцин порушує розподіл молекул адгезії на поверхні нейтрофілів і ендотеліальних клітин, значно пригнічуючи взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, втручаючись у процес трансміграції. До того ж біологічна дія колхіцину є дозозалежною. У мікромолярних концентраціях він пригнічує інфламасом-залежну активацію каспаз-1/NALP3, вивільнення інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) і експресію L-селектину на нейтрофілах. У наномолярних концентраціях колхіцин блокує вивільнення хемотаксичних факторів нейтрофільними лізосомами, адгезію нейтрофілів до ендотелію шляхом зменшення молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, пригнічує виділення супероксидних аніонів нейтрофілами. У високій концентрації колхіцин впливає на експресію генів HUVES (клітини ендотелію), які відіграють велику роль у запаленні і міграції нейтрофілів.

Нестероїдні протизапальні препарати. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), насамперед ЦОГ-2 селективні, використовуються в максимальній дозволений дозі разом з інгібіторами протонної помпи. Їх ефективність дуже велика, незважаючи на відсутність плацебо-контрольованих досліджень. Раннє призначення дозволяє зменшити дози та тривалість використання НПЗП.

Глюкокортикоїди. Оральний преднізолон у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів продемонстрував значну ефективність у знятті гострого нападу подагри [74]. Він рекомендований ACR і EULAR як потенційна терапія першої лінії при лікуванні подагричних нападів [66, 67]. В останніх рекомендаціях ACR рекомендується більш висока доза ГК: 0,5 мг/кг маси тіла впродовж 5-7 днів до зменшення проявів артриту з наступним поступовим зниженням дози до повної відміни. Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів виявляються дуже ефективними і рекомендовані як ACR, так і EULAR в управлінні моно- або поліартикулярними подагричними спалахами, незважаючи на відсутність рандомізованих клінічних випробувань. Однак ГК можуть погіршити перебіг супутніх гіпертензії і діабету [75, 76] і зазвичай використовуються в пацієнтів із протипоказаннями або непереносимістю колхіцину (тобто хворим на ХХН).

Блокатори ІЛ-1. Головним індуктором розвитку гострого запалення у хворих на подагру є стимуляція кристалами сечової кислоти синтезу ІЛ-1 β , що опосередковується через систему Toll-подібних рецепторів, розташованих на поверхні моноцитів і моноклеарних клітин синовіальної оболонки, шляхом активації цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну), що, у свою чергу, активує каспазу-1, під дією якої й утворюється активна форма ІЛ-1 β [76]. Крім того, саме гіперпродукція ІЛ-1 β у хворих на подагру може бути причиною розвитку в місцях відкладення КМУН хронічного запалення і деструктивних процесів. Застосування інгібіторів ІЛ-1 β при гострому нападі подагри є більш ефективним, ніж використання НПЗП і колхіцину, особливо в разі непереносимості останніх чи наявності високого ризику ускладнень.

Серед блокаторів ІЛ-1 для лікування гострого подагричного артриту представлені анакінра (антагоніст рецепторів ІЛ-1, що інгібує активність як ІЛ-1 α , так і ІЛ-1 β), канакінумаб (анти-ІЛ-1 β моноклональне антитіло), кінерет (анти-ІЛ-1 α), ринолацепт (анти-ІЛ-1 Trap).

Канакінумаб є високоспецифічним до ІЛ-1 β , блокує рецептори до ІЛ-1, застосовується в тому разі, якщо НПЗП або колхіцин протипоказані, а також при толерантності до них. Застосування канакінумабу може мати пріоритетне значен-

ня для хворих на подагру в разі наявності в них ниркової недостатності, враховуючи, що корекції дози препарату в пацієнтів із порушеннями функції нирок не вимагається. Також перспективним видається використання канакінумабу у хворих на подагру з ризиком розвитку кардіоваскулярних катастроф, що є основною причиною смерті цих хворих. Результати досліджень свідчать, що анакінра є ефективною при знятті гострих нападів подагри, тоді як ринолацепт приводив до зменшення вираженості болю та запалення у хворих на хронічну подагру. Канакінумаб виявився ефективним як при гострому, так і хронічному подагричному артриті, знижуючи ризик рецидиву в міжнападний період [77]. Канакінумаб застосовують у дозі >50 мг/добу протягом 16 тижнів для запобігання атакам подагричного артриту [67].

Лікування хронічної подагри і профілактика спалахів. На відміну від лікування гострої подагри, препарати для якої використовуються періодично, запобігання рецидиву подагри потребує довготривалого й скрупульозного застосування уратзнижувальної терапії [76]. Уратзнижувальна терапія (УЗТ) повинна розглядатися й обговорюватися з кожним пацієнтом із встановленим діагнозом подагри після перших проявів захворювання. УЗТ показана всім пацієнтам із рецидивними нападами артриту (два і більше нападів на рік), тофусами, уратною артропатією та/або каменями в нирках та коморбідними захворюваннями. Починати УЗТ слід відразу після встановлення діагнозу, особливо в пацієнтів молодого віку (молодших за 40 років), при дуже високому сироватковому рівні СК (>8,0 мг/дл або 480 мкмоль/л) і/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність) [65-67]. Пацієнти з подагрою повинні отримати повну інформацію і бути повністю залученими в процес прийняття рішень, що стосуються проведення УЗТ.

Мішені терапії. Для розчинення/редукції КМУН рівень СК слід знизити до значень, які нижче її рівня сатурації. Як ACR, так і EULAR вказують на цільові показники СК: нижче ніж 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всіх пацієнтів, що страждають на подагру, і нижче ніж 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у хворих на важку подагру (поліартикулярне ураження та наявність тофусів), щоб забезпечити більш швидке розчинення кристалів. Рівень СК у крові необхідно регулярно перевіряти [65-67]. Цей підхід нещодавно був оскаржений ACR, який рекомендував лікувати подагру для контролю симптомів, а не до цільового рівня урикемії [78]. Проте численні клінічні та патофізіологічні дані свідчать про те, що зниження рівня урикемії нижче від рівня

насичення є найкращим і найнадійнішим способом боротьби із симптомами подагри в довгостроковій перспективі, а призначення УЗТ без перевірки чи зниження урикемії є частою причиною неефективності лікування подагри.

Освіта пацієнтів. Як уже наголошувалося вище, навчання пацієнтів є запорукою успіху управління подагрою, про що свідчить низка досліджень [79]. Лікар повинен надавати інформацію про патофізіологію хвороби, її зв'язок з урикемією, її виліковний характер, урикемічні цілі, яких необхідно досягти, довічний характер УЗТ, раннє й швидке лікування раптових спалахів, механізми УЗТ-індукованих спалахів і способи їх запобігання. Навчання пацієнтів потребує часу і часто має повторюватися, але це обов'язковий інструмент для досягнення успіху в довгостроковому менеджменті подагри.

Модифікація дієти та способу життя. Згідно з епідеміологічними дослідженнями щодо впливу способу життя на ризик розвитку подагри, EULAR та ACR рекомендують втрату ваги в пацієнтів з ожирінням; уникання вживання пива (у тому числі безалкогольного), спирту і газованих солодких напоїв; обмеження споживання м'яса та морепродуктів; підвищене вживання знежирених молочних продуктів разом із посиленою фізичною активністю [65-67]. Проте дуже обмежена кількість доказів підтверджують ефективність цих змін. Малі та короткострокові контрольовані дослідження показали, що молочні продукти зменшують гіперурикемію, а втрата ваги, пов'язана з помірним обмеженням калорій/вуглеводів, а також збільшенням пропорційного споживання білка та ненасичених жирів, справила позитивний вплив на рівень уратів і ліпопротеїдів [80, 81].

Проте модифікація дієти виявляється менш ефективною, ніж УЗТ, для боротьби з гіперурикемією. Водночас поєднання обох аспектів є вельми успішним у лікуванні хронічної подагри. Крім того, зміна способу життя, вправи і найважливіше — втрата ваги є важливими моментами для контролю метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань, асоційованих із подагрою [82]. Показано, що модифікація дієти, спрямована на корекцію гіпертензії або метаболічного синдрому, знижує рівень СК у крові [83]. Цільовий рівень СК є ключовим компонентом лікування подагри, який при правильному виконанні в довгостроковій перспективі сприяє зникненню ознак захворювання [84].

Припинення приймання гіперурикемічних препаратів. Слід намагатися відмінити ліки, що збільшують урикемію. Це в основному відбувається з антигіпертензивними препаратами. Тіазидні та петлеві діуретики збільшують урикемію в середньому на 0,65 і 0,96 мг/дл відпо-

відно при лікуванні понад 3 місяці середньотерапевтичними дозами [85]. Бета-блокатори та інгібітори АПФ також асоціюються з підвищеним ризиком виникнення подагри і збільшенням урикемії [84]. Блокатори кальцієвих каналів і лозартан, навпаки, знижують рівень СК; спіронолактон, який призначають при серцевій недостатності, не впливає на її рівень [86].

Уратзнижувальна терапія (УЗТ). *Загальні принципи уратзнижувальної терапії — див. рис. 8.* Ініціація УЗТ пов'язана з підвищеним ризиком загострення подагри через мобілізацію кристалів, коли вони починають розчинятися, депозити стають більш крихкими, і кристали можуть дифундувати в суглобовий простір і викликати запалення. Це необхідно пояснити пацієнту. Ризик загострень повинен бути знижений шляхом прогресуючого титрування УЗТ і призначення низьких доз (0,5-1 мг/добу) колхіцину або НПЗП як профілактику УЗТ-індукованих спалахів подагри в пацієнтів без протипоказань до цих препаратів [85]. Профілактику зазвичай призначають протягом перших шести місяців призначення УЗТ. Вона може бути пролонгована при тофусній подагрі, при якій повне розчинення кристалічних відкладень займає більше часу. Цікаво, що довготривале приймання низьких доз колхіцину має кардіопротективний ефект [76, 87], що є додатковою перевагою для пацієнтів із подагрою, які, як відомо, мають підвищений серцево-судинний ризик [86].

Рівень урикемії протягом життя повинен зберігатися нижче ніж 360 мкмоль/л (6 мг/дл), щоб уникнути рецидиву депозиції кристалів і загострень. Рівень СК слід перевіряти кожні 6 місяців у довгостроковій перспективі, щоб заохочувати прихильність пацієнтів до УЗТ та уникати збільшення урикемії вище від цільових рівнів унаслідок приймання нових ліків, дієтичних порушень або збільшення маси тіла. Недотримання довгострокової УЗТ є основною причиною невдач у курації пацієнтів із подагрою. Подагра характеризується найгіршою прихильністю до лікування серед хронічних неінфекційних захворювань [88]. Імовірно, це пов'язано з відсутністю пояснень для пацієнтів із боку лікарів про запобігання спалахам, викликаних УЗТ, сприйняттям пацієнтами подагри як гострого захворювання, яке потребує лікування тільки загострень. Тому освіта пацієнтів є ключовим фактором для підвищення успішності менеджменту подагри.

Алопуринол

Алопуринол є оральним інгібітором ксантиноксидази, який уперше був використаний у клінічній практиці в 60-х роках минулого століття. Алопуринол є пурином, який швидко перетворюється на свій активний метаболіт оксипуринол ферментом ксантиноксидазою. Крім інгібу-

вання ксантиноксидази, оксипуринол пригнічує синтез пуринів через механізм, зумовлений ефектами ферментів гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази і фосфорибозил-пірофосфат-синтетази, і не спостерігається, коли концентрація цих ферментів недостатня [89]. Екскреція оксипуринолу відбувається, головним чином, через нирки і зменшується при нирковій недостатності та збільшується при сечовипусканні. Поліморфізм ABCG2 гена впливає на зниження транспорту алопуринолу, у результаті чого досягається менше зниження рівня СК у ході лікування [90]. Оскільки оксипуринол має тривалий період напіввиведення, алопуринол може призначатися один раз на день. Ефективність зниження концентрації уратів залежить від дози алопуринолу, його призначають у пацієнтів із нормальною нирковою функцією як перша лінія терапії, починаючи з низьких доз (100 мг/добу) і збільшуючи, у разі потреби, на 100 мг кожні 2-4 тижні до досягнення цільового сироваткового рівня СК. Якщо на початку свого застосування алопуринол при добовій дозі 300 мг у більше ніж 90-95% хворих на подагру сприяв досягненню цільового рівня СК, сьогодні лише меншість пацієнтів, які отримували 300 мг/добу алопуринолу, досягають таргетної урикемії (<6 мг/дл) [91]. Це можна пояснити збільшенням наявності у хворих ожиріння і більш високим початковим рівнем СК у сироватці крові. Максимальна затверджена добова доза алопуринолу становить 800 або 900 мг/добу в пацієнтів із нормальною функцією нирок [92]. Алопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази не повинні призначатися разом з азатіоприном і 6-меркаптопурином, оскільки ксантиноксидаза бере участь у метаболізмі цих препаратів.

Алопуринол зазвичай добре переноситься. Дискомфорт у животі, нудота і діарея, гепатотоксичність або негативний вплив на кістковий мозок, гострий інтерстиціальний нефрит є дуже рідкісними ранніми побічними ефектами, які можуть бути частиною синдрому гіперчутливості до алопуринолу; гінекомастія і периферична нейропатія спостерігалися дуже рідко під час тривалого лікування алопуринолом [89]. Пацієнтам слід повідомити про побічні ефекти з боку шкіри, які можуть розвиватися протягом 2 або 3 перших місяців лікування. У такому разі пацієнти повинні негайно припинити приймання алопуринолу. Це можуть бути доброякісні макулопапулярні висипання і небезпечні для життя важкі шкірні реакції, які можуть мати форму гострої генералізованої екзантеми [93], токсичного епідермолізу/синдрому Стівенса — Джонсона. Фактори ризику шкірної токсичності включають початковий період використання алопуринолу (<3 місяців), жіночу стать, анам-

нез шкірної реакції на алопуринол, носійство HLA/B-5801, високу початкову дозу і ниркову недостатність [94]. Відсутність титрування алопуринолу також асоціюється з важкою шкірною реакцією.

Обговорюється вплив функції нирок на дозу алопуринолу. ACR не слідє традиційним рекомендаціям щодо зниження максимальної дози алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну, а рекомендує збільшувати дозу алопуринолу до досягнення мети, без обмеження у хворих на ХХН [65, 66]. Причиною цього є те, що коригування алопуринолу за кліренсом креатиніну рідко дозволяє здійснювати належний контроль урикемії у хворих із нирковою недостатністю [95]. EULAR рекомендує обмежувати дозу алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну та використовувати альтернативні препарати, якщо не вдається досягти цільових рівнів урикемії на монотерапії алопуринолом.

Фебуксостат — оральна форма УЗТ, непуринний інгібітор ксантиноксидази, приймається один раз на день, доступний у вигляді таблеток 80 і 120 мг. Дози 120 мг/добу — максимальна доза, схвалена в США та Європі відповідно, фебуксостат 80 мг є більш потужним агентом УЗТ, аніж алопуринол 300 мг/добу [96, 97]. Через свій змішаний нирковий і печінковий метаболізм препарат можна призначати без зниження дози в пацієнтів із помірною нирковою і печінковою недостатністю. Недавні дослідження показали, що ефективність та безпека препарату зберігаються в пацієнтів, кліренс креатиніну в яких нижче ніж 30 мл/хв [98]. Побічні ефекти фебуксостату включають рідкісні і ранні реакції гіперчутливості печінки або нирок, а також доброякісні висипання на шкірі, про які повідомлялося в 5% пацієнтів під час третьої фази випробувань. Дуже рідко повідомляється про серйозні шкірні реакції [99].

Фебуксостат, як і алопуринол, інгібує фермент ксантиноксидазу шляхом приєднання до молібден-птеринового центру, єдиного у всіх пуринів. Однак є ціла низка відмінностей цієї взаємодії. Так, алопуринол зв'язується тільки з редукованою формою ензиму, фебуксостат формує комплекс з обома формами ксантиноксидази — редукованою та оксидованою. Переваги фебуксостату є унікальними у світлі того, що дві різні форми ферменту можуть обмінюватися іонами молібдену («пінг-понг»-механізм) і, перетворюючись з однієї форми на іншу, «тікати» від дії алопуринолу. Фебуксостат практично повністю заповнює вузькі канали, що ведуть до молібденового центру, стійко пригнічуючи активність ферменту. Алопуринол є інгібітором механізму дії ензиму, тимчасово усуваючи його активність. Фебуксостат інгібує ксантиноксидазу шляхом

утворення високоафінних міцних зв'язків з обома формами ензиму, алопуринол демонструє більш слабкий зв'язок лише з однією формою ферменту. Фермент, інгібований алопуринолом, реактивується швидко ($T_{1/2}=300$ хв при 25 °C) під дією спонтанної реоксидації молібденового центру. Фебуксостат, навпаки, пригнічує ензим тривало через утворення вкрай стабільних зв'язків. Фебуксостат практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму, на відміну від алопуринолу, що дозволяє називати його селективним інгібітором ксантиноксидази [76].

Отже, ACR розглядає фебуксостат як першу лінію УЗТ [65, 66], тоді як EULAR рекомендує цей препарат у пацієнтів із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу. Титрування дози рекомендується для зменшення запальних спалахів, індукованих УЗТ, навіть якщо немає доказів того, що це покращує толерантність до фебуксостату [67].

Урикозуретики. Урикозуретики знижують рівень СК у крові за рахунок збільшення екскреції СК із сечею. Під час приймання цих препаратів підвищується ризик розвитку уратних каменів. Коли урикемія знижується, урикозурія також знижується, і ризик каменеутворення зменшується. Урикозуретики не слід призначати як монотерапію пацієнтам з анамнезом сечокам'яної хвороби, приймання необхідно супроводжувати великою кількістю води; рН сечі необхідно тримати вище ніж 6,0 для зниження концентрації СК у сечі та для профілактики літіазу [100].

За винятком лезинураду, урикозуретики можна застосовувати самостійно; але зараз вони найчастіше використовуються в комбінації з інгібіторами ксантиноксидази, коли за допомогою урикозодепресантів не вдається досягти цільових показників урикемії. Пробенецид був першим і дуже популярним препаратом УЗТ. У міру доступності алопуринолу, пробенецид відійшов у тінь, його приймання потребує розділення доз, вимагає високого споживання рідини і контролю рН сечі. Сьогодні пробенецид залишається однією з терапевтичних можливостей у пацієнтів із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу та фебуксостату [101]. Початкова доза препарату становить 250 мг двічі на добу з щотижневим підвищенням дози до 1 г двічі на день. Більш високі дози мають токсичний вплив на центральну нервову систему.

Сульфінпіразон є менш поширеним урикозуретиком, його зазвичай призначають двічі на день у загальній добовій дозі 200-400 мг. Побічні ефекти включають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, шкірні висипання, порушення агрегації тромбоцитів і рідко — токсичний вплив на кістковий мозок. Бензброма-

рон є потужним урикозуричним препаратом, який застосовується один раз на добу в дозі 100-200 мг/добу [85]. Після повідомлень про значну гепатотоксичність препарат заборонений в Європі, але до цих пір використовується в Азії.

Лезинурад — це новий селективний інгібітор URAT1, який нещодавно був схвалений у дозі 200 мг/добу в США та Європі як додаткова терапія до інгібіторів ксантиноксидази [102, 103]. Цей препарат має подвійний механізм дії — урикозуричний і урикодепресивний. Препарат блокує URAT1 — транспортер органічних аніонів, тим самим сприяючи виведенню СК з організму. Під час його приймання спостерігається тимчасове підвищення креатиніну в сироватці крові, вимагаючи моніторингу функції нирок.

Фенофібрат, аторвастатин і лозартан є неліцензованими урикозуриками, які можуть бути використані для лікування коморбідних станів подагри або в поєднанні з інгібіторами ксантиноксидази [104].

Уратоксидази. Расбуриказа — рекомбінантна уратоксидаза, фермент, що перетворює СК на нетоксичний алантоїн. Расбуриказа схвалена для запобігання та лікування синдрому лізису

пухлини в пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу лейкозів і лімфом. Про її неліцензійне застосування повідомлялося при тофусній подагрі [105].

Пеглотиказа — пегільована уриказа, яка каталізує окислення СК на алантоїн, схвалена в США та Європі для лікування важкої тофусної подагри, рефрактерної до оральної УЗТ. Пацієнтам із кристал-верификованою важкою, виснажливою, хронічною тофусною подагрою і низькою якістю життя, у яких цільові сироваткові рівні СК не можуть бути досягнуті при застосуванні будь-яких інших лікарських препаратів у максимальній дозі (включаючи комбінації), рекомендована до застосування пеглотиказа. Препарат уводять внутрішньовенними інфузіями по 8 мг кожні 2 тижні [105]. Водночас препарат має несприятливий профіль безпеки: приблизно в половині пацієнтів розвиваються антитіла, що призводить до втрати відповіді до лікування і підвищеного ризику серйозних інфузійних реакцій, що потребує особливих умов використання — у стаціонарі з досвідченим персоналом. Рекомендується вимірювати урикемію протягом 24 годин, що передують

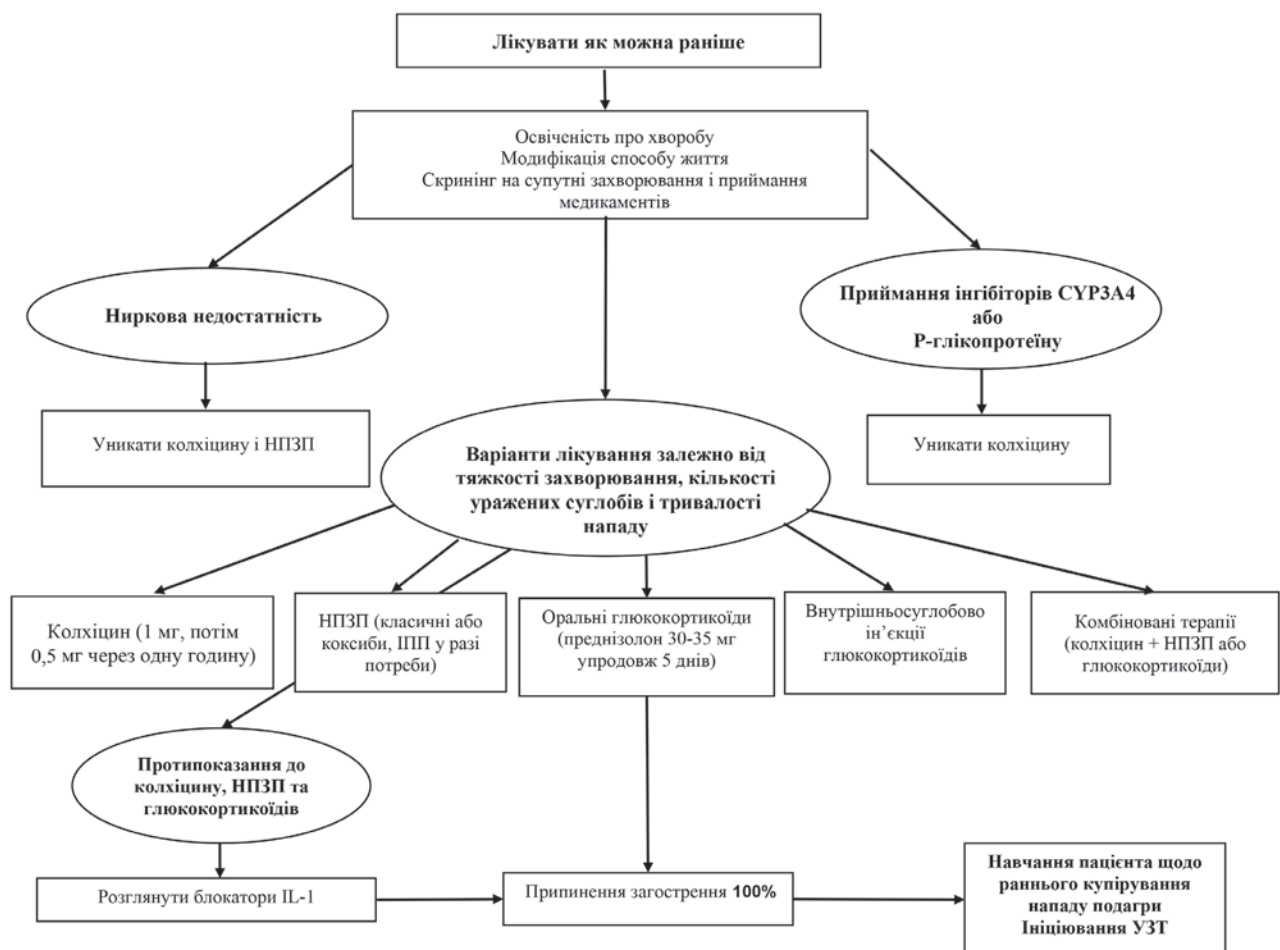


Рис. 7. Рекомендація EULAR щодо лікування загострень подагричного артриту в пацієнтів із подагрою (адаптовано з [67])

Примітка. ІПП — інгібітори протонної помпи, НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати, УЗТ — уратзнижувальна терапія.

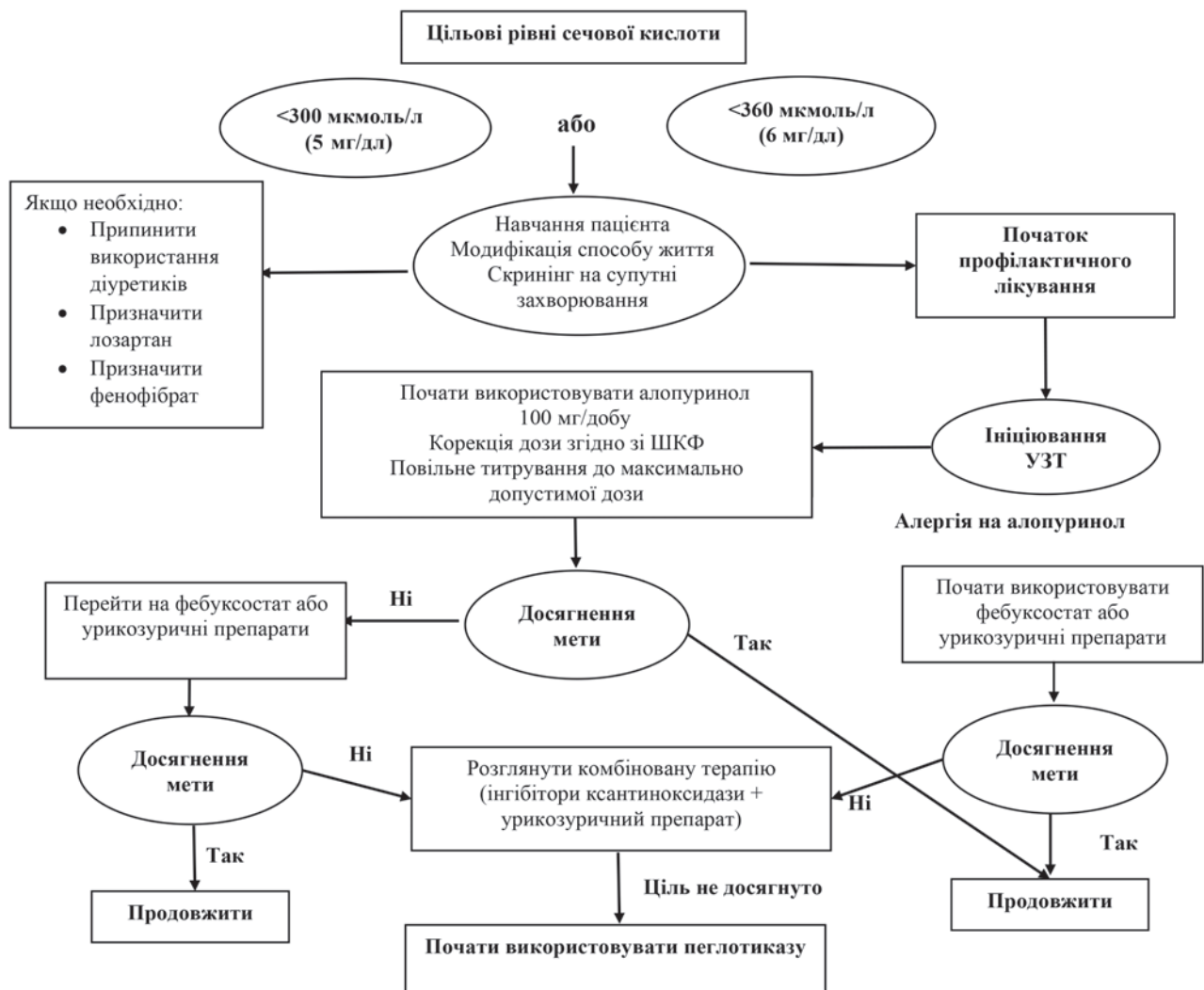


Рис. 8. Рекомендація EULAR щодо лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою (адаптовано нами за [67])

Примітки. УЗТ — уратзнижувальна терапія, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

кожній запланованій реінфузії, і припинити приймання препарату, якщо урикемія не зменшилася; препарат не слід комбінувати з іншими препаратами цієї групи [106]. Призначення пеглотикази дозволяє досягти цільового рівня СК у 42% пацієнтів, але широке його застосування обмежене через часті алергічні реакції і високу вартість [107].

Висновки та подальші перспективи. Зрозуміти патогенез подагри, а отже, і керувати нею стало викликом майстерності лікарів за всю історію медицини. Успіхи в цій галузі, які набули форми постійного прогресу, нещодавно стали свідками гігантського прориву. Ми глибше розуміємо патогенез захворювання, можемо покладатися на більш складні діагностичні заходи і, найголовніше, маємо у своєму розпорядженні більш широкий спектр терапевтичних стратегій для вирішення цієї проблеми.

Подагра вважалася залятим ворогом довголіття. Цей похмурий світогляд ілюструється лор-

дом Байроном (1788-1824) у роздумах про старість: «Вони люб'язно залишають нас, хоч і не зовсім самих; але в добрій компанії — подагра або камінь». Але зараз ми маємо право на більш оптимістичний погляд, яким ми зобов'язані сучасній науці.

Програма подальшої діяльності, імовірно, вирішить такі питання:

1. Інтенсивні дослідження в геноміці та протеоміці будуть сприяти нашому розумінню схильності до захворювань та побічних ефектів від лікарських засобів. Вони також будуть сприяти потенційним терапевтичним проривам.
2. Дослідження можливої ролі мікробіому в патогенезі подагри паралельно його метаболічним аналогам.
3. Спроби стандартизувати міжнародні медичні підходи щодо подагри.
4. Зробити акцент на освіті пацієнта його лікарем.

Список використаної літератури

1. Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout // *Lancet*. — 2016. — Vol. 388, № 10055. — P. 2039-2052.
2. Singh J.A. Challenges faced by patients in gout treatment: a qualitative study // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 172-174.
3. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 11, № 11. — P. 649-662.
4. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // *Annu Rev. Physiol.* — 2015. — Vol. 77. — P. 323-345.
5. Kamei K., Konta T., Hirayama A., et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population // *Nephrol. Dialysis, Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*. — 2014. — Vol. 29, № 12. — P. 2286-2292.
6. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome // *Orphanet. J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 48.
7. Reginato A.M., Olsen B.R. Genetics and experimental models of crystal-induced arthritis. Lessons learned from mice and men: is it crystal clear? // *Curr. Opin Rheumatol.* — 2007. — Vol. 19, № 2. — P. 134-145.
8. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F., et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans // *Jpn. Heart J.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 527-536.
9. Towiwat P., Li Z.G. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 18, № 5. — P. 495-501.
10. Kanbara A., Seyama I. Effect of urine pH on uric acid excretion by manipulating food materials // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. — 2011. — Vol. 30, № 12. — P. 1066-1071.
11. Ichida K., Matsuo H., Takada T., et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia // *Nature Commun.* — 2012. — Vol. 3. — P. 764.
12. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 19, № 6. — P. 358-371.
13. Han J., Liu Y., Rao F., et al. Common genetic variants of the human uromodulin gene regulate transcription and predict plasma uric acid levels // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83, № 4. — P. 733-740.
14. Cho S.K., Kim S., Chung J.Y., Jee S.H. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1 // *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 5, № 11. — P. e009360.
15. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1 // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 34995.
16. Phipps-Green A.J., Merriman M.E., Topless R., et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: analysis of association with gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 1. — P. 124-130.
17. Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheumat. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 19-29.
18. Busso N., Ea H.K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) // *Reumatism*. — 2012. — Vol. 63, № 4. — P. 230-237.
19. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Подагра — мультиморбидная патология // *Український ревматологічний журнал*. — 2015. — Т. 1, № 59. — С. 72-83.
20. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout // *Clin. Ther.* — 2014. — Vol. 36, № 10. — P. 1465-1479.
21. Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheumat. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 19-29.
22. Steiger S., Harper J.L. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2014. — Vol. 16, № 1. — P. 392.
23. Grassi W., De Angelis R. Clinical features of gout // *Reumatism*. — 2012. — Vol. 63, № 4. — P. 238-245.
24. Gonzalez E.B. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 31, № 1. — P. 13-21.
25. Schlesinger N., Thiele R.G. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 11. — P. 1907-1912.
26. Kosmadakis G., Viskaduraki M., Michail S. The validity of fractional excretion of uric acid in the diagnosis of acute kidney injury due to decreased kidney perfusion // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1186-1187.
27. Burns C.M., Wortmann R.L. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know // *Therap. Adv. Chronic Dis.* — 2012. — Vol. 3, № 6. — P. 271-86.
28. Kanbay M., Huddad B., Azak A., et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*. — 2011. — Vol. 6, № 8. — P. 1887-1894.
29. Yokose C., Chen M., Berhanu A., et al. Gout and osteoarthritis: associations, pathophysiology, and therapeutic implications // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2016. — Vol. 18, № 10. — P. 65.
30. Kosmadakis G., Viskaduraki M., Michail S., et al. The validity of fractional excretion of uric acid in the diagnosis of acute kidney injury due to decreased kidney perfusion // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1186-1187.
31. Головач І.Ю. Гіперурикемія, подагра і артеріальна гіпертензія: просте співпадіння чи закономірне поєднання? // *Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Кардіохірургія. Ревматологія»*. — 2014. — № 4 (35). — P. 59-61.
32. Євудіна Є.Д., Ханюков О.О., Калашникова О.С. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з гіперурикемією: основи патогенезу, клінічне значення, діагностика, підходи до лікування // *Артеріальна гіпертензія*. — 2018. — Vol. 3, № 59. — <http://www.mif-ua.com/archive/article/46279>
33. Katsiki N., Papanas N., Fonseca V.A., et al. Uric acid and diabetes: Is there a link? // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19, № 27. — P. 4930-4937.
34. Perez-Ruiz F., Castillo E., Chinchilla S.P., et al. Clinical manifestations and diagnosis of gout // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40, № 2. — P. 193-206.
35. Chhana A., Dalbeth N. The gouty tophus: a review // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 3. — P. 9.
36. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ, et al. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2002 — Vol. 69, № 8. — P. 594.
37. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. Gout Classification Criteria // *Ann. American. College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatology*. — 2015. — Vol. 67, № 10. — P. 2557-2568.
38. Underwood M. Diagnosis and management of gout // *BMJ (Clin. Res. Ed)*. — 2006. — Vol. 332, № 7553. — P. 1315-1319.
39. Strasinger S.K., Di Lorenzo M.S. Urinalysis & body fluids // F.A. Davis Company. — 2008. — P. 345.
40. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 37-42.
41. Omoumi P., Zufferey P., Malghem J., et al. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2016. — Vol. 42, № 4. — P. 621-644.
42. Gentili A. Advanced imaging of gout // *Semin. Musculoskelet. Radiol.* — 2003. — Vol. 7, № 3. — P. 165-174.
43. Durcan L., Grainger R., Keen H.I., et al. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 45, № 5. — P. 570-579.
44. Nestorova R., Fodor D. Crystal-induced arthritis. In: El. Miedany Y., editor. *Musculoskeletal ultrasonography in rheumatic diseases* // Cham: Springer International Publishing. — 2015. — P. 137-167.

45. Filippucci E., Di Geso L., Grassi W., et al. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis // *Rheumatol. (Oxford, England)*. — 2012. — Vol. 51, № 7. — P. 18-21.
46. Gutierrez M., Smith W., Thiele R., et al. Defining elementary ultrasound lesions in gout. Preliminary results of Delphi consensus and web-exercise reliability // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 2. — P. 302.
47. Filippucci E., Riveros M.G., Georgescu D., et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2009. — Vol. 17, № 2. — P. 178-181.
48. Thiele R.G., Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved // *Rheumatol. Int.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 495-503.
49. Thiele R.G., Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound // *Rheumatol. (Oxford, England)*. — 2007. — Vol. 46, № 7. — P. 1116-21.
50. Naredo E., Usón J., Jimenez-Palop M., et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 8. — P. 1522-1528.
51. Dalbeth N., Clark B., Gregory K., et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 8. — P. 1290-1295.
52. McQueen F.M., Doyle A., Dalbeth N., et al. Imaging in gout—what can we learn from MRI, CT, DECT and US? // *Arthritis Res. Therapy*. — 2011. — Vol. 13, № 6. — P. 246.
53. Durcan L., Grainger R., Keen H.I., et al. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 45, № 5. — P. 570-579.
54. Nicolaou S. Invited commentary // *Radio Graph*. — 2011. — Vol. 31, № 5. — P. 1376-7.
55. Huppertz A., Hermann K.G., Diekhoff T., et al. Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout // *Rheumatol. Int.* — 2014. — Vol. 34, № 6. — P. 763-771.
56. Melzer R., Pauli C., Treumann T., et al. Gout tophus detection—a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 43, № 5. — P. 662-665.
57. Nunes E.A., Rossetti Jr A.G., Ribeiro D.S., et al. Gout initially mimicking rheumatoid arthritis and later cervical spine involvement // *Case Rep. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 357826.
58. Hsu C.Y., Shih T.T., Huang K.M., et al. Tophaceous gout of the spine: MR imaging features // *Clin. Radiol.* — 2002. — Vol. 57, № 10. — P. 919-25.
59. Toprover M., Krasnokutsky S., Pillinger M.H., et al. Gout in the spine: imaging, diagnosis, and outcomes // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 12. — P. 70.
60. Zhao Z., Wang Y., Jin J., et al. An analysis of abnormal magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in patients misdiagnosed as spondyloarthritis // *Zhonghua nei ke za zhi*. — 2014. — Vol. 53, № 9. — P. 724-729.
61. Chen C.K., Chung C.B., Yeh L., et al. Carpal tunnel syndrome caused by tophaceous gout: CT and MR imaging features in 20 patients // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 175, № 3. — P. 655-659.
62. Udayakumar D., Kteleh T., Alfata S., et al. Spinal gout mimicking paraspinal abscess: A case report // *J. Radiol. Case Rep.* — 2010. — Vol. 4, № 6. — P. 15-20.
63. Chen C.H., Chen C.K., Yeh L.R., et al. Intra-abdominal gout mimicking pelvic abscess // *Skeletal. Radiol.* — 2005. — Vol. 34, № 4. — P. 229-33.
64. Chowalloor P.V., Siew T.K., Keen H.I., et al. Imaging in gout: A review of the recent developments // *Therap. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2014. — Vol. 6, № 4. — P. 131-143.
65. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1431-1446.
66. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1447-1461.
67. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29-42.
68. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., et al. Medication adherence in gout: a systematic review // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2014. — Vol. 66, № 10. — P. 1551-1559.
69. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. 38123.
70. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K., et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62, № 4. — P. 1060-1068.
71. Richette P., Bardin T. Colchicine for the treatment of gout // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2010. — Vol. 11. — P. 2933-2938.
72. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Digiacinto J.L., et al. Novel evidence based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 8. — P. 2226-2237.
73. Boonmuang P., Nathisuwan S., Chaiyakunapruk N., et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database // *Drug Saf.* — 2013. — Vol. 36, № 9. — P. 779-787.
74. Janssens H.J., Janssens M., van de Lisdonk E.H., et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9627. — P. 1854-1860.
75. Richette P., Bardin T. Should prednisolone be first-line therapy for acute gout? // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372, № 9646. — P. 1301.
76. Головач І.Ю. Сучасна терапія подагри крізь призму ефективності і безпечності // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2015. — Т. 2, № 18. — P. 37-43.
77. Ottaviani S., Molto A., Ea H.K., et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 123.
78. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* — 2017. — Vol. 166, № 1. — P. 58-68.
79. Rees F., Jenkins W., Doherty M., et al. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 6. — P. 826-830.
80. Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D., et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 9. — P. 1677-1682.
81. Dessen P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E., et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59, № 7. — P. 539-543.
82. Beyl Jr R.N., Hughes L., Morgan S., et al. Update on importance of diet in gout // *Am. J. Med.* — 2016. — Vol. 129, № 11. — P. 1153-1158.
83. Kontogianni M.D., Chrysoschoou C., Panagiotakos D.B., et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41, № 6. — P. 442-9.
84. Kiltz U., Smolen J., Bardin T., et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 4. — P. 632-638.
85. Latourte A., Bardin T., Richette P., et al. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53, № 11. — P. 1920-1926.
86. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M., et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10, № 11. — P. 654-661.

87. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 4. — P. 404-10.
88. Reach G. Treatment adherence in patients with gout // *Joint. Bone Spine.* — 2011. — Vol. 78, № 5. — P. 456-459.
89. Wright D.F., Duffull S.B., Merriman T.R., et al. Predicting allopurinol response in patients with gout // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 81, № 2. — P. 277-289.
90. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми // *Український ревматологічний журнал.* — 2016. — Т. 3, № 65. — P. 30-37.
91. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 45, № 2. — P. 174-183.
92. Reinders M.K., van Roon E.N., Jansen T.L., et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 1. — P. 51-56.
93. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J.N., et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern // *J. Cutan. Pathol.* — 2001. — Vol. 28, № 3. — P. 113-9.
94. Kim S.C., Newcomb C., Margolis D., et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a populationbased cohort study // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2013. — Vol. 65, № 4. — P. 578-584.
95. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, № 8. — P. 1646-1650.
96. Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 23. — P. 2450-2461.
97. Schumacher Jr H.R., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59, № 11. — P. 1540-1548.
98. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers // *Joint Bone Spine.* — 2017. — Vol. 84, № 5. — P. 595-98.
99. Chou H.Y., Chen C.B., Cheng C.Y., et al. Febuxostat associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2015. — Vol. 40, № 6. — P. 689-692.
100. Сняченко О.В., Федоров Д.М., Ермолаева М.В., Пилипенко В.В. Метаболические факторы, определяющие эффективность гипоурикемического лечения подагрического артрита // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2018. — Vol. 8, № 3. — P. 124-128.
101. Pui K., Gow P.J., Dalbeth N., et al. Efficacy and tolerability of probenecid as uratelowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population // *J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 40, № 6. — P. 872-876.
102. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebocontrolled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR2 study) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 5. — P. 811-820.
103. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study) // *Arthritis Rheumatol.* — 2017. — Vol. 69, № 1. — P. 203-212.
104. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V., et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34, № 10. — P. 2093-2098.
105. Sundy J.S., Baraf H.S., Yood R.A., et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306, № 7. — P. 711-720.
106. Sundy J.S., Becker M.A., Baraf H.S. et al. Reduction of plasma urate levels follow-up, treatment with multiple doses of pegloticase in patients with treatment failure gout: results of a phase II randomized study // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58. — P. 2882-2891.
107. Lipsky P.E., Calabrese L.H., Kavanaugh A., et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout // *Arthritis Res. Ther.* — 2014. — Vol. 16. — P. 60.

Надійшла до редакції 15.01.2019 р.

GOUT: AN OLD FRIEND IN THE FRAMEWORK OF CURRENT RECOMMENDATIONS

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

Gout is a systemic disease that results from the deposition of monosodium urate crystals (MSU) in tissues as a result of uric acid metabolic disorders. It is the most well understood and described type of arthritis. New insights into the pathophysiology of hyperuricemia and gouty arthritis provide new opportunities in the development of diagnostic and therapeutic strategies. The role of genetic predisposition is becoming more evident. The clinical picture of gout is divided into asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, intercritical period, and chronic tophaceous gout. Diagnosis is based on laboratory and radiological features. The gold standard of diagnosis is identification of characteristic MSU crystals in the synovial fluid using polarized light microscopy. Imaging modalities include conventional radiography, ultrasonography, computerized tomography, magnetic resonance imaging, nuclear scintigraphy, and positron emission tomography. Management of gout includes management of flares, chronic gout and prevention of flares, as well as management of comorbidities. Newer drugs in the pharmacological armamentarium are proving successful and supplement older ones. Other important points in its management include patient education, diet and life style changes, as well as cessation of hyperuricemic drugs.

Keywords: gout, hyperuricemia, pathogenesis, gouty arthritis, uric acid, diagnosis, treatment, urate-lowering therapy, febuxostat.

Є.Х. Заремба¹, Л.М. Кобецька²,
Н.О. Рак¹, М.А. Чикеречко²,
С.Р. Чех²

¹ Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

² Комунальне некомерційне
підприємство «Клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги»,
м. Львів

СИНДРОМ МАРФАНА ЯК ПРОЯВ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ПОЄДНАНИЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (клінічний випадок)

Резюме

У статті описано клінічний перебіг синдрому Марфана, поєднаний з артеріальною гіпертензією, сучасні методи діагностики та лікування. Спектр порушень системи сполучної тканини при СМ уражає багато органів і систем, призводить до ранньої інвалідизації та смерті. Важливим є раннє виявлення аномалії з визначенням ризику можливих ускладнень, що дозволяє розробити план лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання її прогресуванню, профілактику ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів. Пацієнтам із СМ необхідні регулярне спостереження кваліфікованих фахівців, динаміка лабораторно-інструментальних показників, постійне приймання медикаментів.

Ключові слова

Синдром Марфана, артеріальна гіпертензія, клінічний перебіг.

Хвора Ю., 1988 р. н., надійшла до 1-го терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» м. Львова 21.02.2017 р. зі скаргами на коливання артеріального тиску, біль у ділянці серця колючого характеру в спокої, при незначному фізичному та психоемоційному навантаженні, який минає самостійно, відчуття прискореного серцебиття, задишку при незначному фізичному навантаженні, біль голови, запаморочення, мушки перед очима, шум у голові, вухах, нудоту, затерпання кінцівок, відчуття нестачі повітря, біль у горлі, різку загальну слабкість, зниження працездатності.

З анамнезу захворювання відомо, що хвора має аутосомно-домінантне захворювання — синдром Марфана. Підвищення артеріального тиску (АТ) почала відмічати близько 2 років до 160/100 мм рт. ст. Діагностовано синдром Марфана. ЕхоКГ (17.10.2012): помірний пролапс обох стулок мітрального клапана з недостатністю середнього ступеня. Лівий шлуночок не розширений, стінки не потовщені. Загальна скоротлива здатність лівого шлуночка збережена. Діастолічна функція лівого шлуночка нормальна. Ліве пе-

редсердя нормальних розмірів. Аортальна недостатність легкого ступеня внаслідок розширення синусів Вальсальви. Порівняно з попередньою ЕхоКГ (22.03.2007) зменшився ступінь недостатності мітрального клапана.

Протягом останнього місяця загальний стан поступово погіршувався, почали наростати вищеописані скарги, після чого звернулася в комунальне некомерційне підприємство «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» м. Львова, приймальне відділення, та скерована для подальшої діагностики та лікування в 1-е терапевтичне відділення.

Росла та розвивалася в задовільних соціально-побутових умовах. Спадковий анамнез обтяжений (у матері та брата — синдром Марфана). Алергологічний та професійний анамнези не обтяжені. Перенесені захворювання: часті простудні хвороби, хронічний тонзиліт, варикозна хвороба вен обох нижніх кінцівок. Вірусний гепатит, венеричні захворювання, алкоголь, куріння, туберкульоз заперечує.

Стан хворої середньої важкості. Свідомість ясна. Положення активне. Будова тіла правильна, конституція астенична, видовжені верхні кінцівки та пальці рук, ніг (рис. 1). Шкірні покриви гіпе-

© Є.Х. Заремба, Л.М. Кобецька, Н.О. Рак, М.А. Чикеречко, С.Р. Чех

ремовані, у ділянці грудей, живота та стегон наявні шкірні стрії, видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, вологі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Кістково-суглобова система — гіпермобільність суглобів, арахнодактилія, грудна клітка килеподібної форми, відмічається поздовжня плоскостопість (рис. 1, 2). Набряки на нижніх кінцівках відсутні, варикозне розширення вен обох нижніх кінцівок (рис. 3). Температура тіла — 36,6 °С.

Дихання носом вільне, грудна клітка килеподібної форми. Обидві половини грудної клітки симетричні, рівномірно беруть участь в акті дихання. При пальпації грудна клітка неболюча. Голосове тремтіння проводиться з обох боків. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук, аускультативно дихання з жорстким відтінком у 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 см ліворуч від середньоключичної лінії, площею 1 см.

Межі відносної серцевої тупості: справа — 1 см від правого краю груднини, зліва — на 1,5 см досередини від лівої середньоключичної лінії, верхня — нижній край III ребра. Аускультативно: тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою, ритмічні, акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень — 115 уд/хв, пульс задовільного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 190/110 мм рт. ст.

Язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Слизова рота блідо-рожева. Зів гіперемований, мигдалики збільшені, з гнійним вмістом. Живіт не збільшений у розмірах, доступний поверхневий та глибокий пальпації, неболючий. При аускультативній вислуховуються перистальтичні шуми. Печінка +1 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Стілець без патології.

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



Рис. 1. Грудна клітка килеподібної форми, видовжені верхні кінцівки та пальці рук, ніг



Рис. 2. Поздовжня плоскостопість, макродактилія II пальця стопи



Рис. 3. Варикозне розширення вен обох нижніх кінцівок

Лабораторні методи обстеження

Загальний аналіз крові (22.02.2017). Гемоглобін — 151 г/л.

Загальний аналіз сечі (22.02.2017). Оксалати в значній кількості.

Гострофазові показники (24.02.2017). Антистрептолізин-О — 418,9 МО/мл, серомукоїди — 5,3 ум. од.

Бактеріологічне дослідження мазка із зіву (03.03.2017). *Str. β-haemolyticus* 10³, антибіотикограма чутлива до ампіциліну, амоксициліну, нестійка до цефотаксиму, цефтріаксону, до всіх наступних нечутлива.

Додаткові методи обстеження та консультації спеціалістів:

1. Консультація офтальмолога (23.02.2017).

Очі спокійні. Оптичні середовища прозорі. Очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві, контури чіткі, виражений ангіоспазм сітківки.

2. Консультація акад. АНБОУ, проф. Заремби Є.Х. (03.03.2017).

У хворої: гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик високий (3). Гіпертензивне серце з дилатацією лівого передсердя та гіпертрофією стінок лівого шлуночка. Неускладнений гіпертензивний криз (від 21.02.2017). Надшлуночкова тахікардія (від 21.02.2017). СН I, ФК II із задовільною скоротливістю міокарда лівого шлуночка (ФВ — 60%).

Синдром Марфана з ураженням серця (кардит, коронарит, недостатність мітрального клапана (МК +1), пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок, розширення аорти), нирок (нефропатія), кісткової системи (деформація грудної клітки: килеподібна форма, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів, плоскостопість).

Хронічний декомпенсований тонзиліт.

3. Консультація доц. Садового І.Є. (01.03.2017).

У хворої: гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик 2 (помірний). Стан після гіпертонічного кризу (від 21.02.2017). Синдром Марфана (пролапс мітрального клапана, міксоматоз, розширення аорти).

4. ЕКГ (21.02.2017).

Ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця відхилена вліво, вольтаж достатній, ЧСС — 115 уд/хв, високі зубці Т у V₃ — V₄ — V₅, незначне перевантаження лівих відділів серця, порушення процесів реполяризації по всіх стінках.

5. ЕхоКГ (22.02.2017).

Висновок: Дилатація лівого передсердя. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка незначна. Аорта розширена — 4,3 (N3,6 см). Пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок. Недостатність мітрального клапана (МК +1). Скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна (ФВ — 60%).

6. УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози (22.02.2017).

Висновок: Гепатоз. Генітальний ендометріоз? Хронічний двобічний піелонефрит у стадії ремісії. Сечокислий діатез.

Щитоподібна залоза невеликих розмірів, без патологічних ознак, у межах вікової норми.

7. Рентгенологічне дослідження обох кистей (01.03.2017) — рис. 4.

Діагноз: Синдром Марфана.



Рис. 4. Виражена арахнодактилія

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія, 3-й ступінь, ризик високий (3). Гіпертензивне серце з дилатацією лівого передсердя та гіпертрофією стінок лівого шлуночка. Неускладнений гіпертензивний криз (від 21.02.2017). Надшлуночкова тахікардія (від 21.02.2017). СН I, ФК II із задовільною скоротливістю міокарда лівого шлуночка (ФВ — 60%).

Синдром Марфана з ураженням серця (кардит, коронарит, недостатність мітрального клапана (МК +1), пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок, розширення аорти), нирок (нефропатія), кісткової системи (деформація грудної клітки: килеподібна форма, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів, плоскостопість).

Проведене лікування. Режим I — II — III, раціон № 2, sol. glucosae 5% — 200,0 + sol. insulini 4 од. + sol. panangini 10,0 + riboxini 10,0 в/в крап. 1 р/д, tab. diacordini 80 mg 1 таб. 2 р/д, corvitini 0,5 + sol. NaCl 0,9% — 50,0 в/в крап. 2 р/д, tab. ascorytini 1 таб. 3 р/д, sol. ac. ascorbinici 4,0 в/м 1 р/д, sol. vitamini B₆ 5% — 1,0 в/м 1 р/д, sol. vitamini B₁₂ 200 γ — 1,0 в/м 1 р/д через день, tab. cvertini 1 таб. 3 р/д, ampicillini 1,0 + sol. novocaini 0,5% — 5,0 в/м 4 р/д.

На тлі проведеного лікування загальний стан хворої з позитивною динамікою у зв'язку з нормалізацією артеріального тиску на тлі гіпотензивної терапії, колючі болі в ділянці серця в стані спокою не турбують, відчуття прискореного серцебиття не відмічає, задишка, біль голови, запаморочення відсутні.

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-домінантне мультисистемне спадкове порушення сполучної тканини з високою варіабельністю клі-

нічних проявів [1]. Класичними для СМ вважають поєднання характерних змін опорно-рухового апарату (доліхостеномелія, арахнодактилія), очей (підвивих кришталика) та серцево-судинної системи (пролапс мітрального клапана, розширення кореня й розшарування стінки аорти, артеріальна гіпертензія) [2].

СМ трапляється в представників усіх рас і різних етнічних груп, як у чоловіків, так і жінок. Частота в популяції дорівнює від 1:10 000 до 1:15 000, мінімальна поширеність становить 1:9800 [3].

Причиною розвитку СМ стають мутації (в основному міссенс) у гені, що кодує мікрофібрилярний білок фібрилін-1 (FBN1), локалізованому в хромосомі 15q21 [4]. Суть мутації — заміна в білку фібриліну проліну на аргінін. У результаті відбувається підвищення синтезу колагену типу 3 та зменшення вмісту колагену типу 1 (у нормі співвідношення становить 6:4, а при СМ — 3:7) [5]. Атипові форми СМ можуть бути викликані мутаціями в інших генах, наприклад у гені білка, який трансформує фактор росту β (602 091, 14q24, ген LTBP3, R) [6].

При СМ найбільші зміни характерні для ураження еластичних волокон середнього шару стінки аорти у вигляді їх дезорганізації, стоншення, фрагментації та в подальшому медіанекрозу. Зміни в судинній системі є фактором розвитку аневризми, розшарування та розриву аорти. У розвитку аневризми важливе значення має порушення стінки еластичних волокон середнього шару аорти. У результаті змін тонус судинної стінки втрачається, вона розтягується, що супроводжується збільшенням діаметра судини та утворенням аневризми. Провідним фактором ризику розшарування аорти є атеросклероз та артеріальна гіпертензія, що є одним із малих критеріїв діагностики СМ [7].

Для встановлення діагнозу СМ за Ghent nosology (табл. 1) у разі відсутності сімейного анамнезу — по одному великому критерію у двох системах і ураження третьої системи. Якщо виявлена мутація *FBN1*, то клінічно достатньо одного великого критерію в одній системі та ураження другої. Для осіб, які перебувають у родинних зв'язках із пацієнтом, в якого діагностовано СМ, достатнім є наявність великого критерію в сімейному анамнезі, а також одного великого критерію в одній системі та ураження іншої. Ураження твердої мозкової оболонки спинного мозку та генетичні прояви є додатковими діагностичними критеріями [8].

Для вирішення деяких із цих питань у 2010 р. Міжнародна група експертів із діагностики та лікування СМ (B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman, B.L. Callewaert, J. De Backer, R.B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D.M. Milewicz, R.E. Pyeritz, P.D. Sponseller, P. Wordsworth, A.M. De Raere) була скликана в Брюсселі (Бельгія) за сприяння Національної фундації СМ (США) для перегляду діагностичних критеріїв Ghent nosology СМ

Таблиця 1
Діагностичні критерії синдрому Марфана
(Ghent nosology, 1996)

Великі	Малі
Патологія опорно-рухової системи	
Килеподібна деформація грудної клітки Лійкоподібна деформація грудної клітки, яка потребує хірургічного лікування Відношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05 Позитивні тести зап'ястя і великого пальця Скеліоз >20° або спондилолістез Зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут <170°) Медіальне зміщення внутрішніх щиколоток за рахунок поздовжньої плоскостопості Протрузія вертлюжних впадин	Лійкоподібна деформація грудної клітки Гіпермобільність суглобів Високе аркоподібне піднебіння зі скученістю зубів Особливості лицьового черепа (доліхоцефалія, гіпоплазія виличної кістки, енофтальм, ретрогнатія, косо опущені складки повік)
Зміни скелета відповідають великому критерію, якщо виявляють не менше ніж 4 з вищенаведених 8 великих ознак. Опорно-руховий апарат уражений, якщо виявляють не менше ніж 2 великих (усі 8 великих ознак) або 1 великий і 2 малі критерії.	
Патологія органа зору	
Ектопія кришталика	Плоска рогівка (за даними кератометрії) Збільшення довжини очного яблука (міопія) Гіпоплазія райдужної оболонки або гіпоплазія цилиарного м'яза (утруднення міозу)
Орган зору уражений за наявності 1 великого або 2 малих критеріїв	
Патологія серцево-судинної системи	
Ектазія висхідного відділу аорти на рівні синусів Вальсальви (± недостатність аортального клапана) Розшарування висхідного відділу аорти	Пролапс мітрального клапана (± мітральна регургітація) Ектазія легеневої артерії в осіб віком <40 років Кальцифікація мітрального кільця в осіб віком <40 років Ектазія або розшарування низхідної грудної або черевної аорти в осіб віком <50 років Артеріальна гіпертензія
Серцево-судинна система уражена за наявності 1 великого або 1 малого критерію	
Патологія дихальної системи	
	Спонтанний пневмоторакс Апікальні булі
Дихальна система уражена за наявності 1 малого критерію	
Патологія шкіри та м'яких тканин	
	Атрофічні стрії, не пов'язані з корекцією маси тіла, вагітністю, стресом Рецидивна чи оперована грижа
Шкіра (м'які тканини) уражена за наявності 1 малого критерію	
Патологія твердої мозкової оболонки	
Попереково-крижова ектазія твердої мозкової оболонки (за даними комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ))	
Сімейність/спадковість	
Батьки, діти або сибси (брати, сестри), у яких є вищезазначені критерії Незалежна мутація <i>FBN1</i> , визначена як причина СМ Наявність гаплотипу, подібного до мутації <i>FBN1</i> , який успадковується нащадками й однозначно асоційований із діагнозом СМ у сім'ях	
Сімейність/спадковість наявні, якщо є 1 малий критерій	

(табл. 2). Група розглянула питання доступності, важливості й вартості діагностичних тестів для окремих проявів СМ: ектазії твердої мозкової оболонки спинного мозку, необхідності кращого розуміння діагностичних критеріїв сімейної ектопії кришталика, MASS-синдрому, пролапсу мітрального клапана. Група експертів мала на меті визначити ознаки, які дадуть можливість зменшити гіпердіагностику СМ та встановлювати альтернативні діагнози, доповнити діагностичні критерії для різних груп пацієнтів, включаючи дітей із СМ, для яких ще не розроблено діагностичних критеріїв [8].

Таблиця 2

Переглянуті діагностичні критерії синдрому Марфана та подібних станів (revised Ghent nosology, 2010)

За відсутності родинної історії
1. Ектазія аорти (діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (Z-score ≥ 2) або розшарування аорти) + ектопія кришталика.
2. Ектазія аорти + мутація FBN1.
3. Ектазія аорти + системна оцінка (≥ 7 балів)*.
4. Ектопія кришталика + мутація FBN1 в осіб з анеризмою аорти.
За наявності родинної історії
5. Ектопія кришталика + родинна історія СМ (одному з членів родини (батьки, діти або сибси) встановлено діагноз СМ за 1-4 вищезазначеними критеріями).
6. Системна оцінка (≥ 7 балів) + родинна історія СМ*.
7. Ектазія аорти (Z-score ≥ 2 у осіб віком >20 років і ≥ 3 у осіб віком <20 років) + родинна історія СМ*.

* Необхідно виключити ознаки (пункти 3, 6, 7), які вказують на синдром Шпрінтцена — Голдберга (Shprintzen — Goldberg syndrome — SGS), синдром Луеца — Даєца (Loeys — Dietz syndrome — LDS) або IV тип синдрому Елерса — Данло (Ehlers — Danlos syndrome vascular type — vEDS), і провести відповідне альтернативне генетичне тестування (TGFBRI/2, сироватковий колаген, COL3A1 та інші обґрунтовані генетичні тестування за наявності показань).

Спектр порушень системи сполучної тканини при СМ уражає багато органів і систем, призводить до ранньої інвалідизації та смерті. Важливим є раннє виявлення аномалії з визначенням ризику можливих ускладнень, що дозволяє розробити план лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання її прогресуванню, профілактику ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів. Пацієнтам із СМ необхідні регу-

лярне спостереження кваліфікованих фахівців, динаміка лабораторно-інструментальних показників, постійне приймання медикаментів. Метою лікування має бути суворий контроль артеріального тиску (систолический тиск до 120 мм рт. ст., для пацієнтів із розшаруванням аорти — 110 мм рт. ст.). Найчастіше застосовують блокатори бета-адренорецепторів, які сповільнюють розвиток або прогресування розшарування аорти, блокатори рецепторів ангіотензину II є потенційно корисними, оскільки вони приводять до TGF-beta-антагонізму, метаболічна терапія застосовується для підтримання ураженого міокарда та судин. Сучасні клінічні випробування демонструють високу ефективність лозартану для профілактики розвитку анеризми аорти в пацієнтів із СМ (Baumgartner H. et al., 2010; Danyi P., Jovin I.S., 2010). Серед хірургічного лікування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СМ: протезування висхідної аорти та аортального клапана з використанням кондуйту, що містить клапан (операція Bentall de Bono), окреме протезування аортального клапана та висхідної аорти в разі, якщо синуси Вальсальви не змінені, але спостерігаються виражені деструктивні зміни в стулках аортального клапана, виконання клапан-зберігаючих операцій у разі інтактності аортального клапана чи помірно виражених морфологічних змін у ньому (Кравченко І.М. та співавт., 2007; David T.E., 2010). Рекомендується уникати підвищення рівня фізичної активності, занять контактними видами спорту та підводним плаванням через ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, пневмотораксу й можливої дислокації кришталиків. Молодим пацієнтам із сімейним анамнезом СМ, у яких відсутні переконливі клінічні ознаки, а також молодим пацієнтам із марфаноподібними ознаками, але без сімейного анамнезу, потрібне постійне спостереження до 18 років клінічним генетиком, кардіологом, офтальмологом і лікарем променевої діагностики. Без лікування середня тривалість життя становить (32 ± 16) років, при повноцінному лікуванні — 60 років і більше (C. Dieckmann, Y. Von Kodolitsch, M. Rybczynski, G. Adam, 2003).

Список використаної літератури

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. / Н.П. Бочков. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.
2. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // *European Journal of Human Genetics*. — 2007. — Vol. 15 (7). — P. 724-733.
3. Дисплазии соединительной ткани в кардиологии: доказанное и неизвестное / Н.Я. Доценко, Л.В. Герасименко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, В.О. Дедова // *Здравоохранение Чувашии*. — 2011. — № 3. — С. 77-81.
4. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., Maslen C.L., Sakai L.Y., Corson G.M., Puffenberger E.G., Hamosh A. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature*. — 1991. — № 352. — P. 337-339.
5. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
6. Земцовский Э.В. Соединительные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. — СПб: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. — 115 с.
7. Пилипчук Н.В. Разрыв аневризмы аорты при синдроме Марфана / Н.В. Пилипчук, Л.А. Давыдова // *Весенние анатомические чтения: сборник статей науч. — практ. конф., посвященной памяти доцента Д.Д. Смирнова, 2 июня 2017 г., [г. Гродно]*. — М-во здравоохранения Респ. Беларусь. — УО «Гродн. гос. мед. ун-т». — Гродно: ГрГМУ, 2017. — С. 146-149.
8. Жураев Р.К. Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв / Р.К. Жураєв // *Український медичний часопис*. — 2012. — № 1 (87). — С. 98-102.

Надійшла до редакції 24.04.2019 р.

Е.В. Деева, А.П. Биляс,
Г.А. Очеретяный

Житомирская областная
клиническая больница
им. А.Ф. Гербачевского

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Резюме

В статье проанализировано взаимовлияние хронической болезни почек (ХБП) и состояние сердечно-сосудистой системы. ХБП можно рассматривать в качестве самостоятельного фактора риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого заболевания, способствуя развитию инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Критической точкой является величина СКФ, соответствующая примерно 45 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова

Хроническая болезнь почек, нейрогуморальный дисбаланс, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, анемия.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Анализ причин смертности пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 4,0 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность. Хорошо известно также, что сердечно-сосудистая смертность больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 10-20 раз выше, чем в соответствующих возрастных категориях людей, и составляет в среднем не менее 41,0% всех причин смерти пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Сейчас стало очевидным, что даже легкая дисфункция почек у больных с ранними стадиями ХБП способна увеличивать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, заметно ухудшая качество и прогноз жизни таких пациентов.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, во многом остаются неясными, несмотря на разработку некоторых аспектов этой проблемы, особенно у больных с конечной стадией заболевания. Выяснение этих механизмов имеет существенное значение для разработки новых

подходов к современной нефрологии, важной задачей которой остается улучшение прогноза, повышение качества жизни и снижение смертности нефрологических больных от сердечно-сосудистых осложнений.

ХБП и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В развитии сердечно-сосудистых заболеваний играют роль факторы риска к основным заболеваниям (артериальная гипертензия, ИБС). Одним из его главных механизмов является нейрогуморальный дисбаланс, который проявляется в избыточной активности симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек.

Исследование амбулаторных больных с ХБП, разделенных по величине исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на группы, соответствующие основным стадиям заболевания, показало, что количество больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, начиная с СКФ ниже 60 мл/мин, быстро нарастает, достигая максимума у пациентов с IV-V стадиями ХБП. Особенно это касается артериальной гипертензии, частота выявления которой увеличивается до 50% в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, несмотря на их относительно молодой возраст.

© Е.В. Деева, А.П. Биляс, Г.А. Очеретяный

Частота выявления заболеваний ССС нарастает по мере усугубления нарушения функции почек, увеличиваясь соответственно в III и IV стадиях ХБП. В среднем в этой группе пациентов снижение СКФ на каждые 10 мл/мин сопровождалось повышением риска развития инфаркта миокарда на 30%.

Наличие ХБП оказывает неблагоприятное влияние и у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно у больных с длительным анамнезом артериальной гипертензии, имевших один или несколько факторов риска развития ИБС. Для сравнения больные были разделены на группы с исходными уровнями СКФ: более 90 мл/мин, 60-89 мл/мин и менее 60 мл/мин, включавшей лиц с III-IV стадиями ХБП. Спустя 3 года наблюдения установлено, что у пациентов с умеренной и значительной степенью снижения СКФ чаще развивается ИБС (15,0%), чем терминальная почечная недостаточность (6,0%), а риск развития коронарного атеросклероза на 32% выше, чем у больных с начальной стадией заболевания почек. Показано также, что прогрессирование ХБП у лиц с клинически тяжелой ИБС способствует ухудшению профиля сердечно-сосудистых рисков: увеличению количества неблагоприятных факторов, более быстрому развитию ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. У таких больных значительно чаще встречается артериальная гипертензия, частота выявления которой в конечной стадии заболевания достигает 97% случаев. Снижение величины СКФ в этой группе пациентов на каждые 10 мл/мин, начиная с III стадии ХБП, вызывает достоверный прирост общей смертности в среднем на 10%. Подобная закономерность сохраняется и у больных с тяжелыми ишемическими заболеваниями периферических сосудов конечностей, имеющих одновременно ХПН разной степени тяжести. Спустя 1 год смертность у таких лиц с СКФ более 60 мл/мин достигает 17%, среди пациентов, имеющих СКФ 30-59 мл/мин, этот показатель составляет уже 27%, а у гемодиализных больных с СКФ менее 30 мл/мин он возрастает до 44%. Риск смерти у пациентов с III и IV стадиями ХБП превышает аналогичный показатель для больных с СКФ более 60 мл/мин.

Таким образом, имеются достаточные основания рассматривать ХБП как самостоятельный фактор риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого заболевания, способствуя развитию инфаркта миокарда, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается очень рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Критической точкой является величина СКФ, соответ-

ствующая примерно 45 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Патологические процессы, участвующие в повреждении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП. Дисфункция почек у больных с ХБП ведет к прогрессированию в сердечно-сосудистой системе двух разных, но взаимосвязанных патологических процессов — атеросклеротическому и артериосклеротическому изменению артериальных сосудов. Первый из них вызывает нарастающее нарушение проводящей функции сосудов с развитием ишемического повреждения сердца, почек и других органов, а второй первично нарушает функцию аорты, других крупных артерий, способствуя перегрузке левого желудочка, его дисфункции и развитию сердечной недостаточности.

Атеросклероз сосудов — одна из главных причин повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ХБП. Основными патогенетическими звеньями этого патологического процесса являются дисфункция эндотелия, связанная с подавлением продукции, вялотекущее воспаление, нарушение метаболизма липопротеидов и кальцификация интимы, которая встречается в 80-90% случаев атероматозного процесса. Важную роль в атеросклеротическом повреждении сосудов играют оксидативный стресс, который участвует практически во всех стадиях атеросклеротического процесса, иммунные реакции и внутрисосудистый тромбоз как непосредственная причина ишемического повреждения сердца и других органов. Клинико-инструментальные признаки атеросклероза нарастают по мере прогрессирования ХБП, проявляясь атеросклерозом центральных и периферических сосудистых областей. Значительная часть таких пациентов имеет кальцификацию сердечных сосудов разной степени тяжести, которая рассматривается сейчас как неблагоприятный фактор риска инфаркта миокарда, кардиосклероза и других коронарных осложнений. Переход к диализной терапии сопровождается дальнейшим ускорением процессов атерогенеза. Частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за два года диализной терапии возрастает при этом у больных в среднем с 32 до 87%.

Артериосклероз — склеротическое повреждение сосудов, которое развивается в конечной стадии ХБП и особенно выражено у диализных больных. Для этого процесса характерна диффузная дилатация и гипертрофия аорты, других крупных проводящих артерий эластического типа с одновременным увеличением их жест-

кости и нарушением способности повышения систолического АД при каждой желудочковой систоле. Увеличение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки являются следствием повышения содержания во внеклеточном матриксе коллагена и избыточной кальцификации меди, которая рассматривается сейчас как проявление общего процесса генерализованной дистрофической кальцификации «мягких» тканей у больных с V стадией ХБП. Прогрессирующее нарушение функции аорты и других крупных сосудов вызывает нарастающее увеличение систолического и пульсового АД с одновременным снижением диастолического АД. Эти неблагоприятные гемодинамические сдвиги не только способствуют гипертрофии и декомпенсации левого желудочка сердца, но и нарушают коронарный кровоток во время диастолы, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получающих диализную терапию.

Уремические токсины и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП. В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП заметную роль могут играть также некоторые уремические токсины. К ним, прежде всего, относятся асимметричный диметиларгинин (АДМА) и гомоцистеин, обладающие высокой атерогенной активностью.

Асимметричный диметиларгинин. Водорастворимый АДМА, эндогенный ингибитор NO-синтазы, образуется в клетках различных тканей под влиянием специфических метилтрансфераз из белков, содержащих аминокислоту аргинин. Впоследствии это потенциально опасное соединение метаболизируется в биологически неактивные диметиламин и цитруллин с участием двух изоферментов диметиламиногидролазы, активность которой подавляется по мере нарастания оксидативного стресса при ХПН, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваниях.

Почки играют особую роль в клиренсе циркулирующего АДМА. Они участвуют в реабсорбции и сохранении в организме аргинина и обеспечивают элиминацию из общей циркуляции значительной части АДМА за счет выделения его с мочой и интенсивного метаболизма почечной диметиламиногидролазой. В связи с этим АДМА способен накапливаться в крови больных с ХБП в количествах, которые могут значительно превышать аналогичные показатели у пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, ХСН или сахарным диабетом, не имеющих нарушения функции почек. Концентрация этого вещества в плазме крови субъектов с умеренной ХПН в среднем в 2,6 раза, а у тяжелых и диализных больных — в 3,2 раза выше, чем у относительно здоровых лиц с нормальной функцией почек.

Избыточное накопление в крови АДМА сопровождается эндотелиальной дисфункцией, увеличением резистентности тканей к инсулину и ускорением атеросклеротического повреждения сосудов. Уровень АДМА в крови пациентов с легкой и умеренной ХПН коррелирует с такими маркерами атеросклероза, как толщина интимы-меди каротидных артерий и содержание в сыворотке крови сосудистых молекул адгезии. У больных, находящихся на гемодиализе, обнаружена связь циркулирующего АДМА с концентрической гипертрофией и дисфункцией левого желудочка сердца и концентрацией в крови С-реактивного белка, отражающего интенсивность воспалительных процессов в организме.

Гомоцистеин. Небелковая аминокислота гомоцистеин (ГЦ), обладающая токсичными свойствами, является побочным продуктом трансметилирования серосодержащей аминокислоты метионина. В метаболических превращениях этого соединения с образованием цистеина и глутатиона участвуют витамины группы В (В₁₂, фолиевая кислота, В₆), дефицит которых вызывает повышение его содержания в крови. Предполагается, что образующийся в организме ГЦ первоначально превращается в промежуточный метаболит, который затем опосредует его токсические эффекты, проявляющиеся в стимуляции аутоиммунных реакций, повреждении клеток и ускорении процессов атеросклероза. ХПН, помимо генетических факторов и дефицита витаминов группы В, является одной из самых частых причин гипергомоцистеинемии, которая рассматривается сейчас как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главной причиной избыточного накопления ГЦ в крови при ХБП является нарастающее снижение почечного клиренса, который играет ведущую роль в его элиминации из организма. Патогенетический механизм, обеспечивающий этот процесс, недостаточно ясен, так как большая часть ГЦ в плазме крови находится в связанном с белками состоянии и практически не фильтруется в клубочках. Предполагается, что гипергомоцистеинемия, возникающая при ХБП, является следствием нарушения в почках процессов катаболизма метионина и самого ГЦ, которые особенно выражены при уремии. Содержание ГЦ в крови больных по мере прогрессирования ХБП постепенно нарастает, увеличиваясь по сравнению с нормальными показателями в 2-4 раза у лиц с IV-V стадиями заболевания и больных, получающих диализную терапию. Одновременно растет и частота выявления гипергомоцистеинемии, составляющая у пациентов на додиализном этапе 90,0%, а у диализных больных — 94,0%.

Критические значения гипергомоцистеинемии, способные повышать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, достигаются, по-видимому, не ранее V стадии ХБП. Результаты многофакторного анализа подтвердили связь уровня гипергомоцистеинемии в этой группе пациентов со степенью снижения клубочковой фильтрации и выраженностью протеинурии, но не выявили к концу наблюдения какой-либо зависимости показателей общей и сердечно-сосудистой смертности от изменения содержания ГЦ в крови. В то же время многочисленные данные говорят о наличии тесной корреляции между концентрацией в крови ГЦ и риском смерти от различных сердечно-сосудистых причин у додиализных больных с конечной стадией ХБП и пациентов, получающих гемодиализную терапию.

Анемия как фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП. Эпидемиологические исследования в больших группах больных с ХБП разной степени тяжести показывают, что анемический синдром начинает развиваться в III стадии заболевания. Среди пациентов, имеющих СКФ на уровне 60 мл/мин, больные с анемией составляют всего около 1%, при СКФ в 30 мл/мин этот показатель возрастает до 9%, а при СКФ, равной 15 мл/мин, анемия выявляется уже у 33% мужчин и 67% женщин, имеющих ХБП. У пациентов с III-IV стадиями ХБП лица с анемией составляют 47%, а среди додиализных больных с конечной стадией заболевания их количество превышает 65%.

Анемия сама по себе не является специфическим фактором развития ХСН, но может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердца, способствуя дилатации левого желудочка, его гипертрофии и последующей дисфункции. В одной из работ специально оценивалось влияние анемии и ее сочетания с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на сердечно-сосудистые исходы у больных с III стадией ХБП. Сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от сердечно-сосудистых причин, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,5 раза. Более неблагоприятным для прогноза оказалось наличие у пациентов ГЛЖ и, особенно, ее сочетания с анемией, ускоряющей процессы повреждения миокарда. В этих условиях у больных с одной ГЛЖ сердечно-сосудистая смертность увеличилась в 1,6 раза, в то время как у лиц с ГЛЖ и анемией величина этого показателя возросла к этому времени более чем в 4,5 раза.

Анемия также может способствовать увеличению риска смерти у больных с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных сосудов сердца. Несмотря на проводимую лекарствен-

ную терапию, пациенты погибали от инфаркта миокарда и сердечных аритмий. Анализ этих результатов показал, что у больных ИБС без анемии при уровне СКФ 30-59 мл/мин риск общей и сердечно-сосудистой смертности возрастает по сравнению с лицами, имеющими СКФ >90 мл/мин, в 1,7 раза, а при сочетании ИБС с анемией увеличивается почти в 3,5 раза.

Неблагоприятные последствия анемии, которая встречается у большинства уремических больных, связаны преимущественно с ухудшением сократительной способности миокарда левого желудочка и ускорением развития сердечной и почечной недостаточности. В результате у пациентов, получающих диализную терапию, отмечается тесная связь между уровнем общей смертности, включающей в основном смертность от сердечно-сосудистых и почечных причин, и степенью снижения содержания гемоглобина в эритроцитах крови. Клиническая эффективность лечения таких больных препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина относительно невелика и в значительной мере зависит от тяжести их исходного состояния и степени коррекции анемии.

Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек. Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний сыграла решающую роль в создании новых лекарственных технологий для их лечения. В результате были созданы и внедрены в клиническую практику ингибиторы ангиотензин 1-превращающего фермента (АПФ), антагонисты АТ-рецепторов и другие нейрогуморальные модуляторы, лечебный эффект которых обусловлен их способностью восстанавливать баланс нейрогуморальных систем в организме и препятствовать повреждению сердца, сосудов и почек. Сейчас основными кардиопротективными средствами являются ингибиторы РААС, включая антагонисты АТ-рецепторов, блокаторы адренорецепторов, подавляющие активность САС, и статины, обладающие выраженным гиполипидемическим действием.

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-рецепторов широко применяются для нефропротективной терапии ХБП различного происхождения. В последнее время появились работы, в которых целенаправленно оцениваются кардиопротективные возможности этих препаратов у больных с ХБП разной степени тяжести. В исследовании REACE, продолжавшемся около 5 лет, проведено сравнение исходов лечения больных трандалаприлом в дозе 4 мг/сут со стабильной стенокардией, имеющих СКФ на уровне 30-59 мл/мин, и аналогичных больных

с сохраненной функцией почек. Результаты этой работы не только подтвердили тесную связь между умеренной дисфункцией почек и повышенной смертностью больных ИБС, но и показали, что лечение ингибитором АПФ избирательно улучшает прогноз жизни в группе пациентов с ХБП и коронарной болезнью сердца, снижая у них общую смертность.

Первоначальная оценка кардиопротективных свойств β -адреноблокаторов при ХБП подтверждает возможность их влияния на сердечно-сосудистую смертность больных, получающих диализную терапию. Эти данные подтверждаются результатами изучения кардиопротективной активности.

Статины, обладающие выраженными гиполлипидемическими свойствами, являются эффективными средствами профилактики ИБС и лечения различных видов гиперхолестеринемии. Препараты этого ряда оказывают также умеренное антипротеинурическое действие и замедляют скорость снижения СКФ у больных ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но относительно малоэффективны как нефропротективные средства у пациентов с сахар-

ным диабетом, гипертонической нефропатией и гломерулонефритом. Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП и относительную безопасность применения статинов, эти лекарственные средства рекомендуются для терапии дислипидемии у больных с III, IV и V стадиями ХБП. Эти препараты снижают риск коронарных и цереброваскулярных осложнений на ранних стадиях ХБП, но не выявили уменьшения сердечно-сосудистой смертности, частоты инфарктов миокарда и инсультов у диализных больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Выводы

Данные исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-рецепторов, обладающие выраженными нефропротективными свойствами, препятствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений в некоторых группах больных с ХБП. Аналогичным действием обладают β -адреноблокаторы у лиц с левожелудочковой сердечной недостаточностью, находящихся на длительной диализной терапии.

Список использованной литературы

1. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32 (5). — P. 853-906.
2. O'Riordan E., Foley R.N. Effects of anemia on cardiovascular status // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15 (Suppl. 3). — P. 19-22.
3. Goodman W.G., London G., Amann K. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43 (3). — P. 372-379.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351 (13). — P. 1296-1305.
5. Клиническая нефрология / Под ред. Е.М. Тареевой. — М.: Медицина, 1983.
6. Лікування хворих на ХХН V ГД ст. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, та уніфіковані клінічні протоколи. — К.: Поліграф плюс, 2016. — 228 с.
7. Bruggs J.J., Knetch A.M., Mattase-Raso F.U. et al. Renal function and risk of myocardial infarction in elderly population. The Rotterdam study // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165 (22). — P. 2659-2665.
8. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144 (3). — P. 172-180.
9. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік. Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», гол. ред. М.О. Колесник. — К., 2016. — 200 с.
10. Смирнов А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // *Нефрология.* — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 7-13.

Надійшла до редакції 15.01.2019 р.

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM STATE

E.V. Deeva, A.P. Bilyas, G.A. Ocheretyanuy

Abstract

This article focuses on the CKD that can be considered as an independent risk factor that accelerates the cardiovascular disease processes, contributing to the development of myocardial infarction, chronic heart failure and other cardiovascular complications. The process of the cardiovascular system damage in patients with CKD begins very early, long before they reach the end stage of the disease. The critical point is the size of the GFR, corresponding to approximately 45 ml/min, below which begins an increasing increase in cardiovascular morbidity and mortality, reaching a maximum in patients with terminal renal insufficiency.

Keywords: chronic kidney disease, neurohumoral disbalance, asymmetrical dimethylarginine, homocysteine, anemia.

*Л.М. Стрільчук, І.В. Шумлянський,
Л.А. Ільницька*

*Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького*

МІСЦЕ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ СЕРЕД МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)

Резюме

У статті на базі літературних джерел визначається місце та роль у кардіологічних дослідженнях нових променевих візуалізаційних методів, зокрема магнітно-резонансної томографії (МРТ). МРТ серця (МРТС) є золотим стандартом оцінки об'ємів порожнин серця та його систолічної функції. Основні техніки МРТ включають пізне підсилення гадолінієм, T1-, T2- та T2*-картування. Метою даного огляду літератури став аналіз сучасних даних із питання застосування МРТ у діагностиці ССЗ. Нами було проведено пошук у базі даних Pubmed із подальшим аналізом виявлених літературних джерел. За умов гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП) МРТС дозволяє проводити диференційну діагностику з іншими фенотипово подібними станами. МРТС властиві висока чутливість і специфічність у діагностиці ГКМП та визначенні потовщення стінок у тих ділянках, де можливості інших технік обмежені. За допомогою МРТС можна встановити домінуючий морфологічний фенотип ГКМП; розрізнити симетричну та асиметричну морфології; виявити дивертикули, аневризми та інші дефекти стінок; чітко відрізнити істинну міжвентрикулярну перетинку від прилеглих структур. Дані МРТС є важливими для стратифікації ризику при ГКМП. За допомогою МРТС можливо виявити фокальний фіброз міокарда в професійних спортсменів. МРТС застосовується для діагностики хвороб серця у вагітних, визначення ступеня аортальної недостатності, диференціальної діагностики злоякісних та доброякісних пухлин серця, виявлення ризику раптової смерті в школярів, визначення резерву коронарного кровотоку, селекції хворих із хронічними хворобами нирок для подальшого обстеження та проведення медичних втручань, виявлення аритмогенних субстратів. Перешкодами до широкого клінічного впровадження МРТС є відсутність стандартизованого протоколу обстеження, інтерпретації та обробки зображень, значна вартість обстеження, нестача обладнання та високоспеціалізованих фахівців.

Ключові слова

Магнітно-резонансна томографія серця, серцево-судинні захворювання, гіпертрофічна кардіоміопатія.

Актуальність кардіоваскулярних патологічних станів не викликає жодних сумнівів. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) спричиняють близько 18 млн смертей на рік [34]. Із середини 70-х років світова медична спільнота спостерігає зниження частоти ССЗ у деяких країнах високого рівня достатку, що можна пояснити зниженням впливу факторів ризику та покращенням лікувально-діагностичних стратегій [35]. На противагу цьому, частота ССЗ у країнах низького та середнього рівня продовжує зростати [19, 50]. Згідно зі статистичними даними, на ці країни припадає 80% світового тягаря ССЗ [34]. Підґрунтям оптимального лікування будь-якого ССЗ є точна діагностика з виявленням усіх патологічних змін у серці та судинному руслі. У наш час кардіологія послуговується

не лише давно відомими діагностичними методами на кшталт електро- чи ехокардіографії (ЕКГ, ЕхоКГ), а й більш новими променевими візуалізаційними методами дослідження, зокрема магнітно-резонансною томографією (МРТ).

МРТ серця (МРТС) є золотим стандартом оцінки об'ємів порожнин серця та його систолічної функції [51]. МРТС дозволяє виявити постінфарктні рубці в міокарді, оцінити його загальну скоротливість, визначити характеристики атеросклеротичних бляшок у вінцевих артеріях, візуалізувати архітектуру міокардіальних волокон, з'ясувати метаболічну активність серцевого м'яза. Отримані при МРТС дані вагомо впливають на вибір терапевтичної тактики [22]. Основні техніки МРТ включають пізне підсилення гадолінієм (ППГ), T1-, T2- й T2*-картування [18, 47].

© Л.М. Стрільчук, І.В. Шумлянський, Л.А. Ільницька

Мета огляду літератури — аналіз сучасних даних із питання застосування МРТ у діагностиці низки патологічних станів кардіоваскулярної системи. Нами було проведено пошук у базі даних Pubmed за ключовими словами «cardiac magnetic resonance imaging», «cardiac magnetic resonance», «cardiovascular magnetic resonance imaging» із подальшим аналізом виявлених літературних джерел. У зв'язку з великою кількістю опублікованих матеріалів із даного питання до даного огляду включено окремі тематичні наукові статті, обрані за принципом релевантності та новизни.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП). МРТ є важливою діагностичною технікою в обстеженні пацієнтів із підозрюваною чи діагностованою ГКМП. Цей візуалізаційний метод дозволяє проводити диференційну діагностику ГКМП з іншими фенотипово подібними станами, що супроводжуються перебудовою лівого шлуночка (ЛШ), у т.ч. фізіологічними змінами в спортсменів, гіпертензивною кардіоміопатією, дисфункцією аортального клапана та хворобами накопичення [6].

ГКМП характеризується збільшенням максимальної товщини стінки ЛШ у діастолу понад верхню межу норми в щонайменше одному сегменті після виключення інших станів, що також супроводжуються гіпертрофією. МРТ є властиві висока чутливість та специфічність у діагностиці ГКМП та визначенні потовщення стінок у тих ділянках, де можливості інших технік обмежені [26, 39, 49].

За допомогою МРТ можна встановити домінуючий морфологічний фенотип ГКМП, визначити максимальну товщину стінки ЛШ; розрізнити симетричну та асиметричну морфологію; виявити дивертикули, аневризми та інші дефекти стінок; оцінити стан папілярних м'язів та хорд; чітко відрізнити істинну міжшлуночкову перетинку від прилеглих структур. Що стосується функції серця, МРТ дає можливість визначити об'ємні параметри та стан роботи обох шлуночків; оцінити глобальне та сегментарне систолічне потовщення стінки ЛШ; встановити наявність обструкції вихідного тракту ЛШ та її причину; охарактеризувати стан клапанів та перфузію. Дані МРТ є важливими для стратифікації ризику при ГКМП. Основними критеріями останньої виступають максимальна товщина стінки ЛШ, наявність обструкції вихідного тракту ЛШ, наявність фокального чи дифузного фіброзу, маса міокарда ЛШ [6].

Технічними перевагами МРТ над ЕхоКГ у пацієнтів із ГКМП є більш точне визначення межі ендокарда, об'ємів та функціонального стану шлуночків серця, можливість отримання чітких позрізових знімків, охоплення обох шлуночків, краще визначення фокальних уражень, візуалізація та чисельна оцінка рівня фіброзу. У випадку недіагностичних ЕхоКГ-зображень МРТ має значні переваги, оскільки дозволяє отримати деталь-

не зображення стінки ЛШ, даючи можливість для подальшого розрахунку її товщини [54]. Згідно з даними порівняльного дослідження, у вимірах товщини стінки ЛШ за ЕхоКГ та МРТС може спостерігатися значна відмінність (медіана 3-5 мм, максимум до 17 мм) [5]. МРТС дозволяє виявити ділянки гіпертрофії в тих ділянках серця, які неможливо або складно обстежити за допомогою трансторакальної ЕхоКГ, передусім у міжшлуночкової перетинці, медіальній частині передньобочкової стінки, верхівці [41, 42]. Крім того, трансторакальна ЕхоКГ може переоцінювати істинну товщину стінки ЛШ у деяких пацієнтів у зв'язку з неспроможністю цього методу обстеження точно диференціювати парасептальні структури на відміну від МРТС [6].

МРТС є особливо цінною в носіїв мутацій, які спричиняють ГКМП, оскільки здатна ідентифікувати гіпертрофічні ділянки навіть у пацієнтів із нормальною трансторакальною ЕхоКГ. Це зумовлює надзвичайну важливість проведення МРТС у молодих осіб із підозрою на ГКМП, із відповідним сімейним анамнезом, змінами ЕКГ, недіагностичними результатами трансторакальної ЕхоКГ чи іншими факторами ризику ГКМП [6].

Показаннями до МРТС у пацієнтів із ГКМП є недіагностична ЕхоКГ, незадовільні ехокардіографічні вікна; потреба в оцінці анатомічної структури серця, обчисленні параметрів функції ЛШ та визначенні рівня фіброзу; підготовка до проведення хірургічної міоектомії; багаторівнева обструкція ЛШ; аномалії вихідного тракту правого шлуночка; підозра на залучення до патологічного процесу верхівки серця (гіпертрофія, аневризма); потреба в стратифікації ризику аритмій; виявлення рубців та визначення регресії маси міокарда ЛШ після алкогольної абляції міжшлуночкової перетинки або міоектомії; диференційна діагностика (із серцем спортсмена, інфільтративною чи гіпертензивною кардіоміопатією, хворобою Фабрі, амілоїдозом). Для останньої може застосовуватися нативне T1-сканування [12, 16, 27].

Показано, що наявність великих рубців та фіброзу міокарда, виявлених за допомогою МРТ із ППГ, асоціюється з розвитком шлуночкових тахікардій та аритмій [20, 52]. Описано також застосування МРТ для діагностики ГКМП у педіатричній популяції [27].

Однією з причин зниження толерантності до фізичного навантаження та серцевої недостатності за умов ГКМП є механічна обструкція вихідного тракту ЛШ через систолічний рух уперед передньої стулки мітрального клапана. Визначення наявності та ступеня цієї обструкції впливає на вибір лікування, оскільки в разі відсутності відповіді на фармакотерапію призначаються інвазивні заходи (міектомія, алкогольна септальна абляція). МРТС дозволяє визначити місце обструкції,

її рівень та причини (аномальне вставлення переднього сосочкового м'яза чи подовжені листки мітрального клапана) [38].

Серце спортсмена. Фізичні тренування асоціюються з адаптивними змінами серця, у т.ч. збільшенням ширини шлуночків та потовщенням стінки ЛШ [43]. S.E. Petersen та співавт. (2005) стверджують, що ці зміни слід ретельно диференціювати від патологічних форм гіпертрофії серця за допомогою МРТС [40]. Однак деякі науковці повідомляють, що високоінтенсивні фізичні навантаження на витривалість асоціюються з минулим погіршенням систолічної функції, аритміями, розвитком фіброзу міокарда [4, 8, 10, 21].

За допомогою МРТС можливо виявити фокальний фіброз міокарда в професійних спортсменів [7, 31]. У дослідженні S. Puigadas та співавт. (2018) взяли участь 34 професійних бігуни-марафонці стажем >10 років, яким було проведено МРТС, а також 12 осіб контрольної групи, відповідні за віком та площею поверхні тіла. Автори виявили в спортсменів збільшення об'ємів обох шлуночків порівняно з групою контролю, однак, незважаючи на значно потовщену стінку міокарда, зростання індексованої маси міокарда ЛШ зафіксовано не було. Фізіологічність процесу спортивного ремоделювання було підтверджено відсутністю збільшення інтерстиційних просторів за рахунок фіброзу міокарда, хоча в 9% обстежених виявляли фокальний фіброз [43].

Недостатність аортального клапана (НАК). Точне чисельне визначення тяжкості НАК за допомогою ЕхоКГ часто є складним, а подекуди — неможливим, що зумовлює доцільність застосування із цією метою МРТС. A.A. Kammerlander та співавт. (2018) проаналізували дані 232 пацієнтів з аортальною регургітацією (АР), що підлягали проведенню МРТС упродовж 4 тиж. після ЕхоКГ [15]. Під час МРТС вимірювався об'єм крові, що підлягав регургітації, його фракція на рівні синотубулярного з'єднання, а також виявлявся голодіастолічний ретроградний потік (ГРП) у низхідній аорті. Значна АР визначалась як наявність ГРП при проведенні МРТС. У значної кількості пацієнтів ступінь тяжкості, визначений за МРТС, відрізнявся від раніше встановленого за ЕхоКГ ступеня. Так, у 6,8% учасників із помірною АР на ЕхоКГ під час проведення МРТС визначався ГРП, і навпаки, у 34,1% осіб із встановленою при ЕхоКГ тяжкою АР МРТС не виявила ГРП, що дозволило віднести цих хворих до групи незначної АР. Серед 40 пацієнтів із невизначеним (від помірно тяжкого до тяжкого) ступенем АР за ЕхоКГ у 45,0% при проведенні МРТС визначався ГРП. Таким чином, за наявності регургітації на аортальному клапані МРТС дозволяє отримати важливу діагностичну та прогностичну інформацію [15].

МРТС у вагітних жінок. ССЗ є важливою причиною захворюваності та смертності серед вагітних жінок, однак у багатьох медичних закладах цій категорії пацієнтів відмовляють у проведенні МРТС. Аналіз A.S. Herrey та співавт. (2018), що включав дані 38 вагітних жінок, яким у 4 великих медичних центрах була проведена діагностична МРТС, виявив, що найчастішими показаннями до МРТС виступали судинні хвороби чи вроджені вади ССЗ (48%), а також кардіоміопатії та міокардити (43%) [11]. У 19% випадків застосовувалося контрастування. Важливо, що результати, отримані при МРТС, стали підґрунтям для змін лікування в 35% усіх пацієток і 50% учасниць, що отримували контраст [11]. Таким чином, МРТС є цінним методом, що впливає на вибір лікування. За наявності показань слід пропонувати вагітним проведення МРТС, у т.ч. введення контрасту відповідно до поточних рекомендацій.

Інше. Пухлини серця здатні імітувати асиметричну ГКМП. Хоча інтенсивність сигналу пухлинної тканини та нормального міокарда може бути однаковою при кінематографічному зображенні, T1- чи T2-зважені зображення та ППГ дозволяють відрізнити ці стани та окреслити межі патологічного ураження. Проспективне когортне дослідження M. Kassi (2018) включало 130 пацієнтів, що підлягали МРТС із приводу підозри на новоутворення серця [17]. Після виключення тромбозів та пухлин невизначеного генезу було оцінено морфологічно 66 пухлин. Частоти феномену першого проходження (100% проти 33%, $p < 0,001$) та ППГ (100% проти 59,2%, $p < 0,001$) були достовірно вищими при злоякісних пухлинах. Автори вказують, що МРТС є корисним неінвазивним методом для диференціальної діагностики злоякісних та доброякісних пухлин серця [17].

Протягом останньої декади застосування МРТС перед імплантацією кардіовертерів-дефібриляторів значно зросло. Згідно з дослідженням A. Lilli та співавт. (2018), у 25% таких пацієнтів при МРТС були отримані неочікувані результати, що призвело до негайних змін терапевтичної стратегії в 13% випадків [23]. Найчастішими несподіваними знахідками виявилися патерн фіброзу, відмінний від змін, характерних для попереднього діагнозу; наявність тромбу; анатомічні відхилення від норми. На думку авторів, унікальна інформація стосовно характеристик тканин серця, отримувана в ході МРТС, є надзвичайно цінною для визначення оптимальної лікарської тактики [23].

Завдяки великій кількості методик та вищій просторовій роздільній здатності МРТС є важливим неінвазивним діагностичним інструментом оцінки стану серця при системних васкулітах. Магнітно-резонансна ангіографія та виявлення фіброзу і набряку дозволяє визначити такі ранні зміни кардіоваскулярної системи, як гостре та/або хронічне

запалення, порушення макро- та мікроциркуляції у вінцевих судинах, васкуліт дрібних судин [28].

У дослідженні L.Q. Lin та співавт. (2018) за участю 338 пацієнтів, що підлягали трансплантації серця без проведення МРТС, етіологію кардіоміопатії було помилково визначено в 7% [24]. Найчастішими недіагностованими станами були різні підвиди ішемічної кардіоміопатії. У пацієнтів із діагнозом неішемічної кардіоміопатії проведення МРТС знижувало імовірність діагностичної помилки на 86% порівняно з тими, кому МРТС проведена не була [24]. Наявність ішемічного патерну ППГ, що характеризується залученням субендокардіальних ділянок та розташуванням у ділянці перфузії епікардіальної вінцевої артерії, є чіткою ознакою ішемічної кардіоміопатії за МРТС [3, 25]. Подальше вивчення особливостей ППГ дозволяє точно встановити етіологію патологічного процесу [3], а відсутність ППГ зводить до пошуку до неішемічних кардіоміопатій (ідіопатичної дилатаційної, сімейної, стресової, перипартальної, токсичної). Такі техніки, як Т1-картування, також здатні допомогти у визначенні причин неішемічного ураження серця, зокрема амілоїдозу та хвороби Фабрі.

У дослідженні A. Voskoboinik та співавт. (2018) було показано, що помірне вживання алкоголю (7-28 стандартних одиниць алкоголю впродовж >12 міс.) асоціювалося з меншою вираженістю шлуночкового фіброзу на тлі однакових параметрів ЛШ за Т1-картуванням порівняно з особами, що не вживали алкоголь [53]. На думку авторів, виявлений феномен може частково пояснювати асоціацію між «соціальним» вживанням алкоголю та зменшенням частоти раптової смерті та серцевої недостатності [53].

Вдосконалення лікування злоякісних пухлин привело до покращення виживаності онкологічних пацієнтів. Однак у цього контингенту спостерігається зростання кількості серцево-судинних подій, передусім, у зв'язку з прийомом кардіотоксичних хіміотерапевтичних препаратів. Раннє розпізнання ССЗ на субклінічних стадіях за допомогою МРТС дозволяє розпочати застосування запобіжних заходів, протидіючи прогресуванню патофізіологічних змін [36].

ППГ дозволяє виявити навіть маленькі ділянки некрозу міокарда, наприклад мікроінфаркти, спричинені медичними втручаннями [46, 48]. K. Rahimi та співавт. (2009) повідомили, що поява нових вогнищ ППГ після перкутанного коронарного втручання асоціювалася із зростанням смертності, кількості нефатальних інфарктів міокарда та стійких шлуночкових аритмій [44]. У таких хворих часом визначається також зростання тропонінів та МВ-фракції креатинфосфокінази. Поєднання маркерів некрозу міокарда з ППГ-МРТ дозволяє збільшити чутливість і специфічність виявлення мікроінфарктів, у т.ч. ятрогенних [9].

Окрім описаних аспектів застосування, МРТС дозволяє виявляти ризик пов'язаної зі спортом раптової смерті в школярів [2], визначати резерв коронарного кровотоку [14], здійснювати селекцію хворих із хронічними хворобами нирок для подальшого обстеження та проведення медичних втручань [45], виявляти аритмогенні субстрати за умов шлуночкової тахікардії та фібриляції [29].

Обмеження та перспективи застосування МРТС. Окрім уже згадуваних значних тривалості та вартості дослідження, перешкодою до широкого клінічного впровадження МРТС є відсутність стандартизованого протоколу обстеження, інтерпретації та обробки зображень [18, 47]. Необхідним також є встановлення референсних показників для кожного підвиду МРТС з урахуванням відмінностей між приладами різних виробників, сили застосовуваного магнітного поля тощо. Існує потреба в проведенні багатоцентрових клінічних досліджень із метою точного встановлення діагностичної цінності МРТС при різноманітних хворобах серця [22]. Серед більшості клініцистів МРТС вважається повільним, складним та дорогавартісним методом дослідження, тому кількість скерувань на це обстеження вкрай мала. Також слід зазначити, що функціональна МРТ супроводжується певним дискомфортом у зв'язку з клаустрофобією [33].

МРТС включає низку різних технік, що дають можливість визначити функціонування міокарда, наявність рубців, стан перфузії та судин тощо [13, 32, 47]. Однак ці методики роблять проведення МРТС тривалим (>45 хв), дорогавартісним та складним, що значно обмежує застосування методу. K. Menacho та співавт. (2018) впровадили ультрашвидкий (8 хв) протокол МРТС без контрасту для виявлення таласемії, який дозволяє знизити вартість обстеження в 4 рази [1]. Дослідження INCA Peru (n=100) оцінювало застосування створеного цими ж авторами швидкого (18±7 хв) та дешевого протоколу МРТ із контрастним підсиленням. Хороша якість зображення була отримана в 91% випадків, помірна — у 7%. У решті 2% ППГ було надзвичайно нетиповим і тому класифіковано як погана якість зображення, однак при повторному обстеженні було встановлено, що ці випадки дійсно являли собою амілоїдоз серця. МРТ безпосередньо вплинула на лікарську тактику впродовж найближчого року в 56% випадків, причому в 19% пацієнтів було встановлено новий, відмінний від попереднього, діагноз. Ще в 5% хворих, окрім вже згаданих 56%, МРТС надала показання для проведення недоступних для даних хворих втручань (кардіохірургія, встановлення кардіостимулюючих пристроїв), тобто загалом пришвидшений протокол МРТС міг привести до змін лікування в 61% випадків. Швидка МРТС задовільнила усі вимоги до візуалізаційного дослідження у 89% пацієнтів

і виявилася в 3-5 разів дешевшою, ніж стандартна процедура [30].

Висновки

Таким чином, візуалізація різних ділянок кардіо-васкулярної системи за допомогою МРТС дозволяє отримувати детальні зображення, що удосконалюють діагностику низки ССЗ. Візуалізація за допомогою МРТС надає цінну інформацію стосовно анатомічно-функціональних параметрів серця, перфузії, наявності та типу фіброзу, стану судин. МРТС дає можливість визначати патофізіологічне підґрунтя хвороби, виявляти зміни серця та судин на субклінічних стадіях, оцінювати прогноз та впливає на прийняття клінічних рішень стосовно оптимальної тактики лікування. Незважаючи на деякі обмеження (висока вартість, значна тривалість), удо-

сконалення томографів та програмного обладнання розширюють можливості застосування МРТС у майбутньому. На сьогодні МРТС досить широко застосовується і перебуває в сталому динамічному розвитку. З'являються новітні техніки одержання й обробки зображень, однак деякі з них ще перебувають на стадії становлення і не повністю опановані, у т. ч. функціональний трекінг.

Застосування МРТС в Україні стримує нестача апаратури та програмного забезпечення належного рівня, а також дефіцит спеціалістів-радіологів, що можуть виконувати ці дослідження на належному рівні. Суттєва діагностична цінність МРТС зумовлює необхідність в ознайомленні лікарів-клініцистів (лікарів загальної практики — сімейної медицини, терапевтів, кардіологів) з основами даного діагностичного методу та інтерпретацією його результатів.

Список використаної літератури

1. Abdel Gadir A., Vorasettakarnkij Y., Ngamkasem H. et al. Ultrafast magnetic resonance imaging for iron quantification in thalassemia participants in the developing world: the TIC-TOC Study (Thailand and UK International Collaboration in Thalassemia Optimising Ultrafast CMR) // *Circulation*. — 2016. — Vol. 134. — P. 432-434.
2. Angelini P., Cheong B.Y., Lenge De Rosen V.V. et al. High-Risk Cardiovascular Conditions in Sports-Related Sudden Death: Prevalence in 5.169 Schoolchildren Screened via Cardiac Magnetic Resonance // *Tex. Heart Inst. J.* — 2018, Aug. — Vol. 45 (4). — P. 205-213.
3. Annamalai S., Maulik M., Chetan S. et al. Identifying the Etiology: A Systematic Approach Using Delayed-Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance // *Heart Failure Clinics*. — 2009. — Vol. 5 (3). — P. 349-367. Doi: 10.1016/j.hfc.2009.02.009.
4. Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A. et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 13-22. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282.
5. Bois J.P., Geske J.B., Foley T.A. et al. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography // *Am. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 119. — P. 643-650.
6. Brenes J.C., Doltra A., Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* — 2018, Aug. — Vol. 12. — P. 22.
7. Breuckmann F., Möhlenkamp S., Nassenstein K. et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners // *Radiology*. — 2009. — Vol. 251. — P. 50-7. Doi: 10.1148/radiol.2511081118.
8. Carrió I., Serra-Grima R., Berná L. et al. Transient alterations in cardiac performance after a six-hour race // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 65. — P. 1471-4. Doi: 10.1016/0002-9149(90)91357-C.
9. Chibana H., Ikeno F. Usability of cardiac magnetic resonance imaging for procedural myocardial infarction undergoing rotational atherectomy // *J. Thorac. Dis.* — 2018, Sep. — Vol. 10 (Suppl. 26). — P. S3237-S3240.
10. Claessen G., Claus P., Delcroix M. et al. Interaction between respiration and right versus left ventricular volumes at rest and during exercise: a real-time cardiac magnetic resonance study // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2014. — Vol. 306. — P. H816-24. Doi: 10.1152/ajpheart.00752.2013.
11. Herrey A.S., Francis J.M., Hughes M. et al. Cardiovascular magnetic resonance can be undertaken in pregnancy and guide clinical decision-making in this patient population // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. — 2018, Nov. 20. Doi: 10.1093/ehjci/jej162.
12. Hinojar R., Varma N., Child N. et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: Findings from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 8. — P. e003285.
13. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2614-2662.
14. Indorkar R., Kwong R.Y., Romano S. et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2018, Oct 22. pii: S1936-878X(18)30745-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018. [Epub. ahead of print]
15. Kammerlander A.A., Wiesinger M., Duca F. et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Regurgitation // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2018, Nov. — Vol. 8. pii: S1936-878X(18)30907-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.036. [Epub. ahead of print]
16. Karur G.R., Robison S., Iwanochko R.M. et al. Use of myocardial T1 mapping at 3.0 T to differentiate anderson-fabry disease from hypertrophic cardiomyopathy // *Radiology*. — 2018. — P. 172-613.
17. Kassi M., Polanski V., Schutt R.C. et al. Differentiating benign from malignant cardiac tumors with cardiac magnetic resonance imaging // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2018. pii: S0022-5223(18)32561-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.057. [Epub. ahead of print]
18. Kramer C.M., Barkhausen J., Flamm S.D. et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2013. — Vol. 15. — P. 91.
19. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study // *Lancet Glob. Health*. — 2013. — Vol. 1 (5). — P. e259-e281.
20. Kwon D.H., Setser R.M., Popović Z.B. et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. — 2008. — Vol. 24. — P. 617-25.

21. La Gerche A., Claessen G., Dymarkowski S. et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 36. — P. 1998-2010. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv202.
22. Lee S.E., Nguyen C., Xie Y. et al. Recent Advances in Cardiac Magnetic Resonance Imaging // *Korean Circ. J.* — 2019. — Vol. 49. — P. e13.
23. Lilli A., Tessa C., Del Meglio J. et al. Diagnostic and Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance Before Implantable Cardioverter Defibrillator // *Am. J. Cardiol.* — 2018. pii: S0002-9149(18)32141-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.036. [Epub. ahead of print]
24. Lin L.Q., Kazmirczak F., Chen K.H.A. et al. Impact of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging on Identifying the Etiology of Cardiomyopathy in Patients Undergoing Cardiac Transplantation // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 16212.
25. Mahrholdt H. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1250-1258. Doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
26. Maron M.S., Maron B.J. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132. — P. 292-298.
27. Martinez-Naharro A., Treibel T.A., Abdel-Gadir A. et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2017. — Vol. 70. — P. 466-477.
28. Mavrogeni S.I., Dimitroulas T., Kitas G.D. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis and management of cardiac and vascular involvement in the systemic vasculitides // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2019, Jan. — Vol. 31 (1). — P. 16-24. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000560.
29. Mavrogeni S.I., Sfikakis P.P., Markousis-Mavrogenis G. et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging pattern in patients with autoimmune rheumatic diseases and ventricular tachycardia with preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* — 2018. pii: S0167-5273(18)34895-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.067. [Epub. ahead of print]
30. Menacho K., Ramirez S., Segura P. et al. INCA (Peru) Study: Impact of Non-Invasive Cardiac Magnetic Resonance Assessment in the Developing World // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018, Sep. 4. — Vol. 7 (17). — P. e008981.
31. Möhlenkamp S., Lehmann N., Breuckmann F. et al. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 1903-10. Doi: 10.1093/eurheartj/ehn163.
32. Moon J., Messroghli D., Kellman P. et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2013. — Vol. 15. — P. 15-92.
33. Munn Z., Moola S., Lisy K. et al. Claustrophobia in magnetic resonance imaging: a systematic review // *Radiography.* — 2015. — Vol. 21. — P. e59-e63. Doi:10.1016/j.radi.2014.12.004.
34. Murray C.J.L., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380. — P. 2197-2223.
35. O'Flaherty M., Buchan I., Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? // *Heart.* — 2013. — Vol. 99. — P. 159-162.
36. Parashar A., Hundley W.G. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance for Surveillance of Cardiac Performance upon Receipt of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapeutics // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2018. — Vol. 20 (12). — P. 142. Doi: 10.1007/s11886-018-1075-7.
37. Parekh K., Markl M., Deng J. et al. T1 mapping in children and young adults with hypertrophic cardiomyopathy // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* — 2017. — Vol. 33. — P. 109-117.
38. Patel P., Dhillon A., Popovic Z.B. et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2015. — Vol. 8. — P. e003132.
39. Patel A.R., Kramer C.M. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc. Imaging.* — 2017. — Vol. 10. — P. 1180-1193.
40. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Francis J.M. et al. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2005. — Vol. 7. — P. 551-8.
41. Pons-Lladó G., Carreras F., Borrás X. et al. Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 1651-6.
42. Pasma J.L., Blanksma P.K., van der Wall E.E. et al. Assessment of quantitative hypertrophy scores in hypertrophic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging versus echocardiography // *Am. Heart J.* — 1996. — Vol. 132. — P. 1020-7.
43. Pujadas S., Doñate M., Li C.H. et al. Myocardial remodelling and tissue characterisation by cardiovascular magnetic resonance (CMR) in endurance athletes // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* — 2018. — Vol. 4 (1). — P. e000422.
44. Rahimi K., Banning A.P., Cheng A.S. et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study // *Heart.* — 2009. — Vol. 95. — P. 1937-43. Doi: 10.1136/hrt.2009.173302.
45. Ramesh Prasad G.V., Yan A.T., Nash M.M. et al. Determinants of Left Ventricular Characteristics Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Cardiovascular Biomarkers Related to Kidney Transplantation // *Can. J. Kidney Health Dis.* — 2018. — Vol. 5. Doi: 2054358118809974.
46. Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J. et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2780-3. Doi: 10.1161/hc2301.092121.
47. Schulz-Menger J., Bluemke D.A., Bremerich J. et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2013. — Vol. 1. — P. 15-35.
48. Selvanayagam J.B., Porto I., Channon K. et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1027-32. Doi: 10.1161/01.CIR.0000156328.28485.AD.
49. Sen-Chowdhry S., Jacoby D., Moon J.C. et al. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2016. — Vol. 13. — P. 651-675.
50. Stringhini S., Viswanathan B., Gédéon J. et al. The social transition of risk factors for cardiovascular disease in the African region: evidence from three cross-sectional surveys in the Seychelles // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 1201-1206.
51. Stuber M., Botnar R.M., Fischer S.E. et al. Preliminary report on in vivo coronary MRA at 3 Tesla in humans // *Magn. Reson. Med.* — 2002. — Vol. 48. — P. 425-429.
52. Suk T., Edwards C., Hart H. et al. Myocardial scar detected by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy patients // *Hear. Lung Circ.* — 2008. — Vol. 17. — P. 370-374.
53. Voskoboinik A., Costello B.T., La Gerche A. et al. Relation of Alcohol Consumption to Left Ventricular Fibrosis Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging // *Am. J. Cardiol.* — 2018, Nov 6. pii: S0002-9149(18)32041-1. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.026. [Epub. ahead of print]
54. Webb J., Villa A., Bekri I. et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging to measure left ventricular wall thickness for determining risk scores for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 119. — P. 1450-1455.

Надійшла до редакції 09.04.2019 р.

Л.В. Журавльова, А.В. Власенко

*Харківський національний
медичний університет*

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ, АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, НОРМАЛЬНОЮ ВАГОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Резюме

У статті наведено результати дослідження впливу комбінованої терапії з використанням препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоєвої кислоти та тіотриазоліну на показники вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, стан системи антиоксидантного захисту і перекисного окислення ліпідів, рівень гомоцистеїну в сироватці крові 53 хворих на цукровий діабет типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, нормальною вагою тіла та ожирінням. Під впливом проведеного лікування встановлено достовірне зменшення синдромів білково-енергетичної недостатності функції печінки, цитолізу, холестази, ендотеліальної дисфункції, зменшення вторинної інсулінорезистентності, що покращувало перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет типу 2, сприяло задовільній компенсації цукрового діабету, знижувало відсоток його пізніх ускладнень.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, холесекреторна функція печінки, дисліпідемія, цукровий діабет типу 2, ожиріння, пункційна біопсія печінки.

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш поширених захворювань людини. Він посідає одне з провідних місць серед хвороб, що призводять до ранньої втрати працездатності та смерті людей [1, 2]. Одним із найтяжчих пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), поширеність якого невпинно збільшується та перевищує 300 млн осіб в основному за рахунок ЦД типу 2, ще на доклінічних стадіях є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [3, 6, 11]. НАЖХП є найчастішою хронічною патологією печінки у світі та сягає в різних популяціях близько 33% [5, 10]. У розвитку неалкогольного стеатогепатиту виділяють декілька етапів, які включають жиро-

© Л.В. Журавльова, А.В. Власенко

ву інфільтрацію печінки, окислювальний стрес, ендотоксिनопосередковане ураження [9, 12]. Інфільтрація печінки жирними кислотами сприяє утворенню фіброзної тканини [7, 13].

Стеатогепатоз (діабетичний гепатит) може виявлятися в усіх вікових групах, але частота його зростає з віком (після 45 років). Факторами ризику, які сприяють прогресуванню жирової дистрофії печінки, є похилий вік, надлишкова маса тіла, цукровий діабет, співвідношення АСТ/АЛТ >1. До ендогенних етіологічних факторів НАЖХП належать метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет типу 2, гіперліпідемія. До екзогенних етіологічних факторів відносять тривале парентеральне харчування, незбалансоване за вмістом

вуглеводів і жирів, недостатність білка в раціоні з надлишком вуглеводів, швидке схуднення [4, 7, 8, 14]. «Адаптована клінічна настанова: НАЖХП» не дає нам чіткої відповіді щодо оптимальної медикаментозної терапії.

На даному етапі потребує уточнення вибір схем коригуючої терапії НАЖХП при ЦД.

Мета роботи — визначити ефективність використання комплексу препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоевої кислоти та тіотриазоліну у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною вагою тіла й ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих середнього та похилого віку. До першої групи увійшли 26 хворих, які страждали на ЦД типу 2 з нормальною вагою тіла в поєднанні з НАЖХП, другу групу становили 27 хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова.

Основні діагностичні критерії:

- гепатомегалія — у 16 хворих 1-ї групи та 22 хворих 2-ї групи;
- болі в правому підребер'ї — у 12 хворих 1-ї групи та 15 хворих 2-ї групи;
- тяжкість у правому підребер'ї — у 8 хворих 1-ї групи та 13 хворих 2-ї групи.

Поверхня печінки була гладкою, край печінки — заокруглений або гострий, консистенція — однорідною, еластичною.

Астенічний синдром спостерігався майже в усіх групах обстежених хворих, але здебільшого у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням.

Метеоризм мав місце в 6 хворих 1-ї групи, 15 хворих 2-ї групи.

Гіркота в роті визначалась у 5 хворих 1-ї групи та 12 хворих 2-ї групи.

У хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням спостерігалися вищі показники систолічного ($170 \pm 0,03$ мм рт. ст.) та діастолічного ($90 \pm 0,02$ мм рт. ст.) артеріального тиску порівняно з хворими на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла ($160 \pm 0,05$ мм рт. ст. та $85 \pm 0,03$ мм рт. ст. відповідно).

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2 (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118), діагностика ЦД типу 2 проводилася за вивченням стану вуглеводного обміну — дослідження середньодобового вмісту глюкози сироватки крові натщесерце (ГКН), глюкози сироватки крові після навантаження (ГКП), амплітуди добових коливань глюкози сироватки

крові (ГКА), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Для верифікації діагнозу НАЖХП проводилося визначення функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. З метою визначення стану холесекреторної функції печінки проводилося дослідження вільних та кон'югованих жовчних кислот у сироватці крові. Проводилося визначення стану білкового (загальний білок і білкові фракції сироватки крові), пігментного (загальний білірубін і його фракції), ферментного (аспарагінова амінотрансфераза (АСТ), аланінова амінотрансфераза (АЛТ), гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)) обмінів та вмісту гомоцистеїну в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу, а також ліпідного обміну за результатами дослідження загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). Усім хворим проводилося ультразвукове дослідження печінки. Проведено пункційну біопсію печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату печінки в 15 хворих із визначенням індексу гістологічної активності за R.G. Knodell et al. (1981) і ступеня фіброзу за V.J. Desmet, J. Sciot (1994). Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Для напівкількісної морфометрії виконували забарвлення зрізів гематоксилін-еозином. Морфометричні дослідження виконували за В.А. Сипливим (2000). Стадію фіброзу визначали за Е. Brunt (2000). Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стюдента) методів варіаційної статистики та за допомогою програми Microsoft Excel із використанням багатовимірних кореляційного аналізу.

Використані такі терапевтичні схеми. З метою запобігання ризику розвитку при ЦД типу 2 пізніх ускладнень, мікро- та макросудинних ускладнень хворі на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП і нормальною вагою тіла отримували комплексне лікування, що включало: збалансоване харчування, препарати сульфанілсечовини III генерації з додатковою інсулінотерапією в окремих випадках, інгібітори АПФ (лізиноприл), дезагреганти, ангіопротектори та додатково препарати урсодезоксихолевої кислоти перорально щоденно по 10 мг/кг/добу на ніч та препарати альфа-ліпоевої кислоти по 600 мг на добу внутрішньовенно крапельно

протягом 10 днів із подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 600 мг на добу впродовж 20 діб.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу, групі хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням для покращення функціонального стану печінки, усунення розладів холеретичної функції печінки, поліпшення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, концентраційної здатності жовчного міхура та прискорення всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою жовчного міхура, зниження абдомінального ожиріння було запропоновано збалансоване харчування, препарати метформіну з додатковою інсулінотерапією в окремих випадках, інгібітори АПФ (лізиноприл 10 мг/добу), дезагреганти, антикоагулянти в поєднанні з використанням 2,5% тіотриазоліну по 2,0 мл внутрішньом'язово протягом 10 діб із подальшим переходом на пероральне використання препарату по 1 таблетці три рази на день протягом 20 діб та препарати альфа-ліпоєвої кислоти — по 600 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 10 діб із подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 600 мг на добу впродовж 20 діб.

Результати та їх обговорення

Після проведеного комплексу лікувальних заходів у 21 (100%) пацієнта 1-ї клінічної групи по завершенні лікування відмічалася зменшення болювого (20-95,2% хворих), диспепсичного (18-85,7% хворих), астено-невротичного (19-90,5% хворих) синдромів та майже повне їх усунення у 22 (100%) хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП та ожирінням, в усіх обстежених хворих наприкінці лікування зникали дискомфорт у правому підбер'ї і гіркота в роті.

По завершенні лікування у хворих обох груп відбулося покращення загального стану та зміни деяких біохімічних показників (табл. 1). Так, аналізуючи зміни показників вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП, у динаміці лікування відмічалася достовірне зниження показників ГКН, ГKP, ГКА, НbA1c. При цьому показники ГКН, ГKP, ГКА, НbA1c у хворих 1-ї групи були достовірно нижчі за аналогічні показники в пацієнтів 2-ї групи, що є підтвердженням кращої компенсації вуглеводного обміну.

Під впливом проведеної терапії покращувалися показники білкового балансу: хворі обох груп мали достовірне підвищення концентрації загального білка та альбумінів крові, пацієнти 2-ї групи мали достовірно вищий рівень загального білка, ніж хворі 1-ї групи. α_1 -глобуліни були достовірно знижені в усіх хворих, але максимально — у пацієнтів 2-ї групи. Рівень γ -глобулінів у сироватці крові був достовірно знижений у обох групах, але максимальні значення сягнули у хворих 2-ї групи. Коефіцієнт А/Г мав тенденцію до підвищення в 1-й групі та достовірно збільшення в 2-й групі як порівняно з контрольними значеннями, так і з показниками 1-ї групи. Тимолова проба була достовірно знижена у хворих 1-ї і 2-ї груп, але показники 2-ї групи були достовірно вищими, ніж у хворих 1-ї групи.

Отже, при лікуванні хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП за допомогою запропонованих терапевтичних схем можна зробити висновок про покращення вуглеводного та білкового обмінів, зменшення білково-енергетичної недостатності печінки, покращення структурно-функціонального стану гепатоцитів.

По завершенні лікування спостерігалися суттєві зміни ферментного, пігментного обмінів, балансу гомоцистеїну і холеретичної функції печінки (табл. 2). У хворих 1-ї та 2-ї груп спостерігалася достовірне зниження активності індикаторних ферментів — АСТ, АЛТ, достовірне зниження рівня екскреторних ферментів — гаммаглутаміл-транспептидази, лужної фосфатази в сироватці крові та нормалізація показників пігментного обміну — достовірно знижувався рівень загаль-

Таблиця 1. Показники вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
ГКН, ммоль/л	3,85±8,18	9,45±0,23*	7,5±0,23	<0,05	11,5±0,23*	9,5±0,23*	<0,05
ГKP, ммоль/л	4,79±0,24	11,4±0,21*	9,4±0,20	<0,05	13,4±0,26*	11,4±0,26*	<0,05
ГКА, ммоль/л	1,46±0,18	2,42±0,08*	1,87±0,07	<0,05	2,8±0,08*	2,2±0,08*	<0,05
НbA1c, %	4,72±0,04	9,32±0,21*	7,3±0,21	<0,05	9,8±0,21*	7,8±0,20*	<0,05
Заг. білок, г/л	68,0±0,73	63,3±0,13*	66,5±0,14	<0,05	62,0±0,21*	65,9±0,20*	<0,05
Альбуміни, %	56,1±0,38	50,3±0,25*	54,0±0,23	<0,05	50,5±0,15*	55,7±0,19*	<0,05
α_1 -глобуліни, %	7,58±0,18	8,72±0,27*	7,8±0,14	<0,05	9,05±0,11*	7,6±0,10	<0,05
α_2 -глобуліни, %	9,44±0,28	9,38±0,16	9,4±0,15	>0,05	9,15±0,12	9,3±0,11	>0,05
β -глобуліни, %	11,2±0,28	12,1±0,29*	12,7±0,27	>0,05	11,2±0,22	11,6±0,23*	>0,05
γ -глобуліни, %	15,6±0,27	18,9±0,19*	16,1±0,17	<0,05	20,1±0,15*	17,3±0,14*	<0,05
Коеф. А/Г	1,27±0,02	1,04±0,01*	1,17±0,01	<0,05	1,01±0,01*	1,18±0,09	<0,05
Тимолова проба, од.	2,08±0,08	7,8±0,16*	2,5±0,14	<0,05	9,5±0,33*	2,8±0,11*	<0,05

Примітка: $p < 0,05$ при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — $p < 0,05$ при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; * — $p < 0,05$ при порівнянні ідентичних показників до лікування в групах із контролем.

ного та кон'югованого білірубину в сироватці крові, набувши максимального зниження у хворих 2-ї групи, нормобілірубінемія, яка свідчила на користь регресування процесів клітинно-печінкової недостатності та синдрому цитолізу в обстежених хворих, що було вірогідним свідченням зменшення клітинно-печінкової недостатності та регресії синдрому цитолізу. Концентрація гомоцистеїну невпинно достовірно знижувалася.

Зниження рівня екскреторних ферментів — лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази та всіх жовчних кислот свідчило про усунення синдрому холестази та відновлення жовчовивідної функції клітин печінки, що, імовірно, пов'язано з терапевтичними ефектами урсодезоксихолевої кислоти, яка конкурує з токсичними жовчними кислотами в процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоциту. При пероральному прийомі в загальному пулі жовчних кислот частка УДХК збільшується до 60%. Це призводить до зменшення всмоктування токсич-

них жовчних кислот та надходження їх у печінку. Урсодезоксихолева кислота здатна вбудовуватися в клітинну мембрану, яка стає більш стійкою до пошкоджуючої дії токсичних жовчних кислот. Збільшення секреції та стимулюючий вплив на транспорт жовчних кислот і органічних аніонів у гепатоцитах при використанні УДХК здійснюється завдяки позитивному впливу на холестази.

На тлі проведеної терапії в пацієнтів 1-ї групи (табл. 3) зафіксовано достовірне зниження в сироватці крові рівня загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, КА, достовірне підвищення ХС ЛПВЩ. Рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ був достовірно нижчий порівняно з показниками до лікування, а коефіцієнт атерогенності, ХС ЛПВЩ, навпаки, достовірно зростали.

Аналізуючи частоту виявлення типів гіперліпідемій у хворих 1-ї та 2-ї клінічних груп, слід відзначити, що в 1-й і 2-й групах пацієнтів із нормоліпідемією до лікування було лише по одному (0,73%). Після проведеного лікування ця кіль-

Таблиця 2. Показники ферментного, пігментного обмінів, гомоцистеїну і холеретичної функції печінки у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
АСТ, ммоль/л	0,43±0,05	0,66±0,09*	0,52±0,09	<0,05	0,74±0,01*	0,54±0,02	<0,05
АЛТ, ммоль/л	0,48±0,05	0,82±0,01*	0,57±0,02	<0,05	0,83±0,02*	0,58±0,02	<0,05
ГГТП, мккат/л	3,6±0,13	8,8±0,11*	4,2±0,12	<0,05	9,0±0,13*	4,5±0,13	<0,05
ЛФ, ВЕ	1,81±0,11	4,5±0,15*	2,6±0,10	<0,05	6,2±0,12*	2,7±0,10	<0,05
Заг. білірубін, мкмоль/л	10,6±0,35	12,7±0,38*	9,6±0,29	<0,05	14,8±0,35*	10,4±0,33*	<0,05
Кон. білірубін, мкмоль/л	3,5±0,17	6,98±0,17*	4,14±0,14	<0,05	8,2±0,15*	5,2±0,15*	<0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,08±0,9	25,5±0,2*	12,3±0,22	<0,05	27,4±0,21*	12,8±0,17*	<0,05
ТХ, мкмоль/л	4,8±0,39	8,0±0,13*	6,0±0,12	<0,05	8,1±0,13*	6,1±0,16	<0,05
ГХ, мкмоль/л	5,7±0,35	9,0±0,13*	6,7±0,13	<0,05	9,3±0,13*	6,8±0,11	<0,05
ГХДХ + ГДХ, мкмоль/л	3,45±0,19	7,0±0,13*	4,4±0,09	<0,05	7,6±0,13*	4,6±0,09	<0,05
Х, мкмоль/л	3,0±0,27	6,3±0,14*	4,0±0,14	<0,05	7,0±0,13*	4,3±0,12	<0,05
ДХ, мкмоль/л	11,2±0,29	17,6±0,23*	11,9±0,22*	<0,05	19,1±0,21*	12,5±0,19*	<0,05
Сума ЖК, мкмоль/л	27,8±0,72	48,4±0,75*	33,0±0,53*	<0,05	51,1±0,7*	34,3±0,44*	<0,05

Примітка: p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; ** — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у групах із контролем.

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП із нормальною вагою тіла та ожирінням у динаміці лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі					
		1-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП і нормальною масою тіла) (n=26)			2-а група (ЦД типу 2 з НАЖХП та ожирінням) (n=27)		
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	5,19±0,34	6,9±0,14*	6,0±0,09	<0,05	7,05±0,13*	5,9±0,08	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,22±0,15	3,0±0,07*	2,6±0,06	<0,05	3,3±0,1*	2,7±0,07	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,08	1,07±0,09*	1,22±0,02	<0,05	1,03±0,02*	1,19±0,01	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3±0,22	4,42±0,12*	3,75±0,08	<0,05	4,51±0,11*	3,88±0,09	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,01	1,39±0,03*	1,2±0,03	<0,05	1,5±0,04*	1,23±0,03	<0,05
КА, од.	3,84±0,17	6,47±0,19*	4,96±0,15	<0,05	6,97±0,25*	5,0±0,12	<0,05

Примітка: p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування; * — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників між групами після лікування; ** — p<0,05 при порівнянні ідентичних показників у групах із контролем.

кість у 1-й групі збільшилася до 3 (2,2%) хворих, а в 3-й групі — до 2 (1,46%). У результаті запропонованої терапії відбулося збільшення кількості хворих із I типом гіперліпідемії (у 1-й групі з 5 (3,65%) до 8 (5,84%), а в 2-й групі з 3 (2,19%) до 7 (5,1%)). У 1-й групі кількість хворих із IIa типом гіперліпідемії в процесі лікування дещо зменшилася (з 8 (5,84%) до 7 (5,1%)), тоді як у 2-й групі, навпаки, кількість цих пацієнтів збільшилася із 7 (5,1%) до 9 (6,57%). Також спостерігалось зменшення кількості хворих із IIb типом гіперліпідемії як у 1-й (до лікування — 5 (3,65%), після лікування — 3 (2,19%)), так і в 2-й групах (до лікування — 6 (4,38%), після лікування — 4 (2,92%)). Хворих із IV типом гіперліпідемії до лікування в 1-й групі було 2 (1,46%), а в 2-й групі — 4 (2,92%).

Під час аналізу структури фібротичних змін були встановлені ознаки дрібно- та великокраплинного стеатозу, змішаний фіброз моно- і мультилобулярного поширення з помірно вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакцій (рис. 4), при цьому вираженість стеатогепатиту була прямо пропорційна ступеню ожиріння, проявам больового, диспепсичного, астено-невротичного синдромів. Загальний інфільтрат був представлений здебільшого нейтрофілами, лімфоцитами, мононуклеарними клітинами, подекуди невеликою кількістю дрібних тілець Меллорі (рис. 2, 3), склерозом перипортальних трактів із розширенням синусоїдів та апоптозом гепатоцитів (рис. 1). Поряд із цим висновки про наявність стеатозу печінки при УЗД базувалися на деякому збільшенні розмірів печінки, здебільшого її лівої частки, помірному підвищенні її ехогенності, але збереженій однорідності структури, збідненні кров'яного русла на периферії печінки та зниженні звукопровідності печінкової тканини.

Проведені лікувальні заходи в обстежених хворих суттєво знижували гіперглікемію та дисліпідемію. Схуднення та збільшення чутливості клітин до інсуліну супроводжувалися покращенням біохімічних і гістологічних показників. Паралельно із цим відбувалося покращення архітекτονіки та ехоструктури печінки, зменшення її розмірів при ультразвуковому дослідженні.

Після проведеного лікування в обстежених хворих відмічалось усунення диспепсичного, астено-невротичного та больового синдромів. Завдяки здатності урсодезоксихолевої кислоти покращувати взаємодію інсуліну та його тканинних рецепторів, збільшувати захоплення та утилізацію глюкози м'язовими тканинами, гальмувати процеси глюконеогенезу та кетогенезу відбувалося суттєве покращення вуглеводного обміну: зменшувався рівень глюкози сироватки крові натщесерце, середньої постпрандіальної глікемії, амплітуди добових коливань рівня глі-

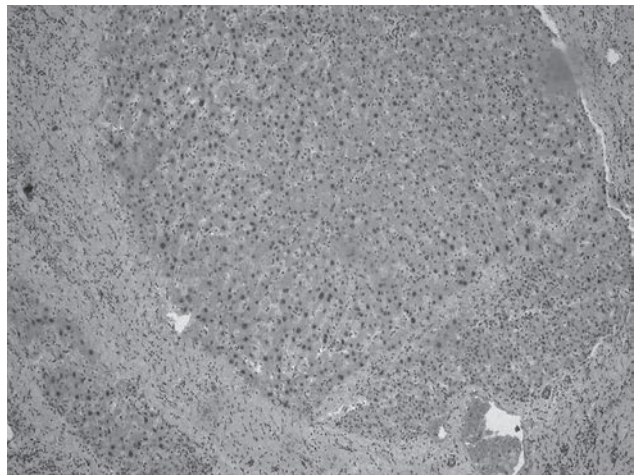


Рис. 1. Хвора К-а, історія хвороби № 14239. Склероз перипортальних трактів із наявністю розширених, переповнених кров'ю перипортальних вен. У маргінальних відділах часток велика кількість двоядерних гепатоцитів

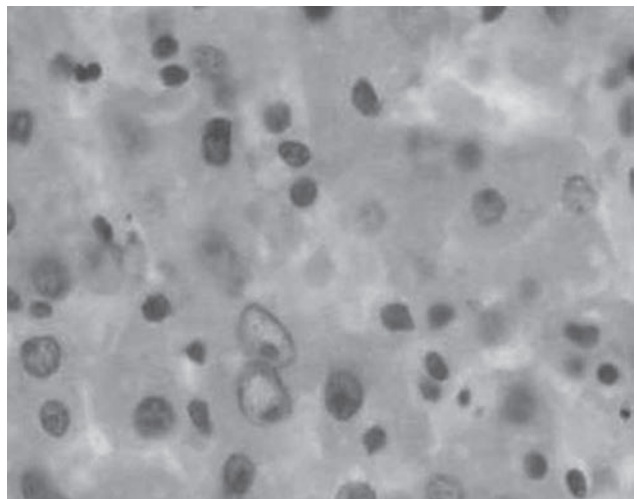


Рис. 2. Хворий О-й, історія хвороби № 14600. Апоптоз гепатоцитів, різко просвітлена цитоплазма гепатоцитів із наявністю згущень у субмембранній зоні

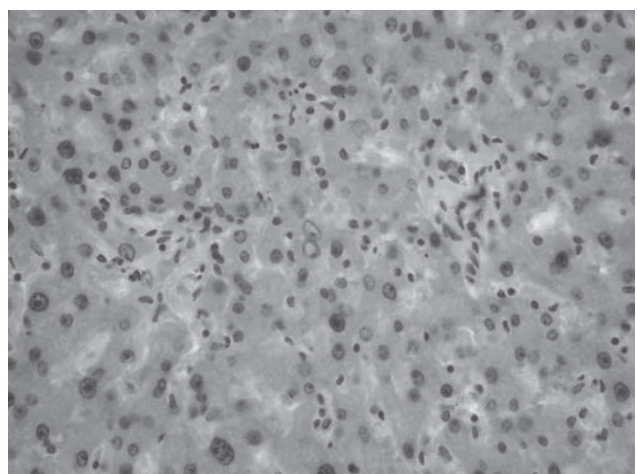


Рис. 3. Хворий М-о, історія хвороби № 16734. Апоптоз гепатоцитів, різко просвітлена цитоплазма гепатоцитів із наявністю згущень у субмембранній зоні

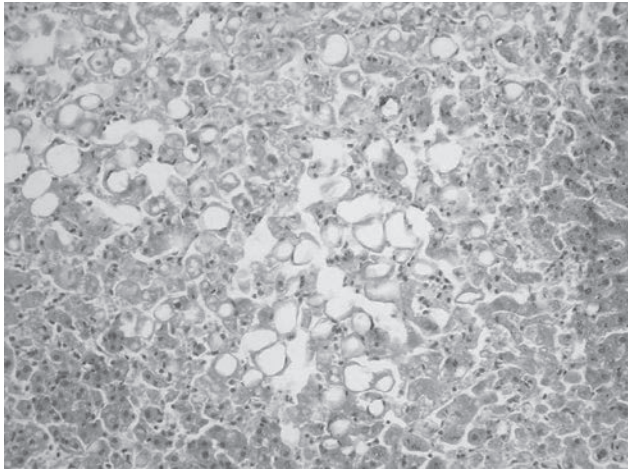


Рис. 4. Хворий В-а, історія хвороби № 11356. У 3-й зоні ацинусу — жирові кісти із загибеллю гепатоцитів. У прилеглих відділах — виражена білкова дистрофія гепатоцитів із наявністю вираженої еозинofilії цитоплазми

кемії, знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну. Альфа-ліпоева кислота мала виражену ліпотропну дію: достовірно знижувався рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Запропонований варіант лікування забезпечував зменшення проявів гіпергомоцистемії. Покращувалася білково-синтетична функція печінки — достовірно збільшувався вміст альбумінів сироватки крові. Застосування альфа-ліпоевої кислоти позитивно впливало на

холесекреторну функцію печінки: знижувався вміст вільних, кон'югованих та суми жовчних кислот як показник відновлення холеретичної функції печінки.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Наявність НАЖХП у хворих на ЦД типу 2 з нормальною вагою тіла та ожирінням викликає незадовільну компенсацію вуглеводного обміну та погіршує усі види обмінів, що викликає тяжкі ускладнення цукрового діабету.
2. Наявність супутнього ожиріння у хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП негативно впливає на перебіг захворювання, сприяє зниженню ефективності лікування, призводить до ранньої інвалідизації та смертності.
3. Проведені лікувальні заходи були патогенетично обґрунтованими та сприяли нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного балансу в більшості хворих, зменшенню гіпоксії та ішемії печінкової тканини.
4. Диференційоване лікування хворих на ЦД типу 2 в поєднанні з НАЖХП, ожирінням та нормальною вагою тіла з використанням комплексу препаратів урсодезоксихолевої, альфа-ліпоевої кислоти та тіотриазоліну мало більш виражений терапевтичний ефект, що покращувало компенсацію цукрового діабету.

Список використаної літератури

1. Бирюкова Е.В., Родионова С.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени — болезни современности // Медицинский альманах. — 2017. — № 6 (51). — С. 130-135.
2. Боднар П.М. Патогенетичне обґрунтування діагностичних і лікувальних заходів у хворих на цукровий діабет 2 типу / П.М. Боднар, О.М. Приступок, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко, Н.М. Кобиляк, Л.О. Приступок // Медична наука України. — 2015. — Т. 11, № 3-4. — С. 37-44.
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 57-61.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. — 2012. — № 2. — С. 3-12.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа / А.А. Шиповская, Н.А. Ларина, И.В. Курбатова, О.П. Дуданова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2016. — № 3-4. — С. 23-24.
6. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 59-65.
7. Філіпова О.Ю. Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння та патології біліарного тракту // Запорозький медичний журнал. — 2017. — Т. 19, № 2 (101). — С. 168-171.
8. Blum A., Socea D., Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus // QJM. — 2016. — Vol. 109 (12). — P. 791-796.
9. Hepatic steatosis estimated microscopically versus digital image analysis / A.R. Hall, A.P. Dhillon, A.C. Green et al. // Liver Int. — 2013. — Vol. 33 (6). — P. 926-935.
10. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2017. — Vol. 1391 (1). — P. 20-34.
11. Karter A.J., Warton E.M., Lipska K.J. et al. Development and Validation of a Tool to Identify Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Hypoglycemia-Related Emergency Department or Hospital Use // JAMA Intern. Med. — 2017. — Vol. 177 (10). — P. 1461-1470.
12. Libo Y., Xiaohong L., Feng Y. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies // Endocrine Research. — 2016. — Vol. 41 (2). — P. 158-165.
13. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clinics in Dermatology. — 2018. — Vol. 36 (1). — P. 14-20.
14. Porcellati F., Lin J., Lucidi P. et al. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96 (5). — P. 6022.

Надійшла до редакції 25.04.2019 р.

В.М. Богомаз, Н.В. Карвась

*Національний медичний
університет імені
О.О. Богомольця, м. Київ*

КЛІНІЧНІ ПЕРЕВАГИ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОПОЛЬНОЇ МАГНІТНО- РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ З НАПРУГОЮ ПОЛЯ 3 Т

Резюме

У роботі проаналізовано міжнародний досвід використання високопольної магнітно-резонансної томографії та визначено діагностичні переваги її використання, зокрема, в клінічній онкології, нейрохірургії, кардіології, пренатальній діагностиці.

Ключові слова

Магнітно-резонансна томографія, 3,0 Т, клінічне застосування МРТ.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — один із найпопулярніших неінвазивних методів обстеження в медичній діагностиці на початку XXI століття. У країнах Організації економічного співробітництва і розвитку (OECD) у 2017 році середня кількість МРТ-досліджень на 1000 мешканців перебувала в межах від 20,1 до 136,2 досліджень на рік [1]. Такі значні відмінності між країнами, імовірно, відображають як рівень доступності цього виду медичної діагностики, так і відмінності в національних системах охорони здоров'я. Останнім десятиріччям метод МРТ динамічно розвивається в Україні зусиллями як державного, так і приватного медичного сектора. Незважаючи на високу вартість обладнання і високу собівартість досліджень, безпека використання та діагностичні можливості методики сприяли її широкому впровадженню для дослідження пацієнтів різного профілю. Авторами не знайдено актуальних достовірних джерел про кількість працюючих томографів та виконаних досліджень у нашій країні.

Метод МРТ заснований на визначенні відповіді ядер атомів водню під впливом електромагнітних хвиль у сталому магнітному полі високої напруги. За напругою магнітного поля томографа, яка вимірюється в Теслах (Т), усі томографи умовно поділяють на 3 групи — низькопольні (до 0,5 Т), середньопольні (0,5-1,0 Т) та високопольні (до 3,0 Т). Тривають клініко-екс-

периментальні роботи з дослідження можливостей і обмежень томографів із напругою поля 7 Т. Вища напруга магнітного поля передбачає можливість отримання зображень досліджуваних зон вищої якості. Наразі «золотим стандартом» у клінічній радіологічній діагностиці є використання приладів МРТ 1,5-3,0 Т. Деякі програми досліджень можливі лише з використанням тритеслових томографів. Кількість працюючих томографів із полем 3 Т у нашій країні наразі обмежена через високу вартість обладнання та неповне розуміння можливих переваг такого устаткування.

Мета роботи — визначення можливих фізичних та діагностичних переваг використання МРТ із напругою поля 3 Т у різних клінічних галузях.

Матеріали та методи

У роботі були використані метод порівняльного аналізу, контент-аналіз, бібліосемантичний метод вивчення публікацій актуальних наукових досліджень високопольної МРТ за останні два-надцять років. Було опрацьовано дані наукової літератури в таких базах даних: Web of Science, Scopus, MEDLINE, Medscape, PubMed, irbis-nbuv, GoogleScholar, BASE, із використанням таких ключових слів, як «магнітно-резонансна томографія», «МРТ 3 Т», «клінічне застосування МРТ» (англ. MRI, 3 T, clinical applications of MRI). Усього відібрано та проаналізовано 28 джерел англійською мовою.

Результати та їх обговорення

Згідно з даними літературних джерел, завдяки більшій напруженості магнітного поля МРТ 3,0 Т має низку фізичних переваг. Зокрема, підвищується співвідношення сигнал/шум (Signal to noise ratio). Теоретично це означає, що співвідношення сигнал/шум у системі 3,0 Т буде у два рази вище, ніж при використанні поля з напругою 1,5 Т. Насправді, через збільшений ефект сприйняття більшості тканин фактичне покращення співвідношення відбувається лише в діапазоні 30-60%. Завдяки цьому можна покращити просторову роздільну здатність і/або час захоплення [2]. Зі збільшенням напруги поля підвищується коефіцієнт поглинання (Specific absorption rate), який визначається як кількість радіочастотної енергії (Дж), що депонована в тканинах (кг). Технологія МРТ 3,0 Т депоує в чотири рази більше енергії в тканинах, ніж МРТ із полем 1,5 Т [3].

Найбільше діагностичних переваг у використанні МРТ із полем 3 Т нами знайдено при її використанні в нейрохірургії та неврології. Зокрема, за оцінкою Roy B., Woo M.A. та співавт., МРТ 3,0 Т дозволяла точніше дослідити церебральний кровоплин. Авторами зазначалось, що високі потреби точності виникають у пацієнтів із серцевою недостатністю, коли церебральний кровоплин менший і переважно латералізований у вегетативних і когнітивних регуляторних ділянках головного мозку [4].

Згідно з дослідженнями з використанням поля 3 Т було продемонстровано, що в пацієнтів із вестибулярною мігренню зменшувався об'єм сірої речовини мозочка та збільшувався об'єм сірої речовини лівої скроневої, лобної та потиличної частки [5].

Використання 3,0 Т МР-спектроскопії надає інформацію про радіологічні біомаркери пухлин спинного мозку з диференціацією злоякісного та доброякісного процесів і, таким чином, допомагає попередити недоцільне проведення біопсій і хірургічних втручань [6].

У роботі Wang Z., van Veluw S.J. та співавт. МРТ 3,0 Т використовували для пошуку кортикальних церебральних мікроінфарктів у пацієнтів з ішемічним інсультом та транзиторними ішемічними атаками. Методика сприяла виявленню гетерогенних причин таких уражень, зокрема мікроемболів та церебральних захворювань дрібних судин [7].

Використання функціонального МРТ із полем 3 Т, пов'язаного з оксигенацією крові (BOLD-fMRI), у роботі Qiao P.G., Han C. та співавт. визна-

но корисним для оцінки церебральних гемодинамічних порушень і оцінки ефективності ревазкуляризації при хірургічному лікуванні хвороби Мойя-Мойя [8].

Завдяки МРТ 3,0 Т продемонстровано можливість диференціації персистивного ідіопатичного лицевого болю від невралгії трійчастого нерва за результатами нейровізуалізації [9]. У поєднанні з кількісним виявленням T_2 часу релаксації тритеслова МРТ забезпечує більш чутливий і надійний підхід для виявлення ранньої стадії дегенерації міжхребцевих дисків та їх вікових змін [10]. У дослідженні Mahmoudi M., Young K. та співавт. МРТ 3,0 Т визначено найкращим біомаркером активності запальних змін мозку при розсіяному склерозі [11].

Деякі джерела вказують на додаткові можливості МРТ 3 Т у кардіології та серцево-судинній хірургії. При діагностиці вроджених вад серця доцільне проведення контрастно-Т-посиленої МР-ангіографії (CEMRA). Зокрема, у новонароджених висока просторова роздільна здатність CEMRA є надійною у визначенні серцевої та судинної анатомії [12].

У роботі Cao Y., Sun Y. та співавт. вивчались можливості МРТ 3,0 Т для ідентифікації структури атеросклеротичних бляшок (товщини, площі, інтенсивності сигналу), зокрема, у середній мозковій артерії в пацієнтів з ішемічним інсультом [12]. Знайдено можливості для візуалізації бляшок на сонних артеріях із високою роздільною здатністю і високою чутливістю для ідентифікації внутрішньобляшкових крововиливів, виразкування, неоваскуляризації бляшки, товщини волокнистої капсули, наявності некротичного ядра, багатого ліпідами (lipid-rich necrotic core) [13].

Низку робіт присвячено вивченню можливостей МРТ 3 Т для досліджень патології малого таза, насамперед передміхурової залози. У роботі Gottlieb J., Princenthal R., Cohen M.I. продемонстровано можливість діагностики гранульоматозного простатиту після внутрішньоміхурової терапії раку сечового міхура вакциною БЦЖ без проведення біопсії передміхурової залози [15]. МРТ 3,0 Т із модальністю дифузозважених зображень та розрахунком вимірюваного коефіцієнта дифузії успішно застосовувалась для онкологічної діагностики пацієнтів із високим ризиком розвитку раку передміхурової залози [16, 17]. Завдяки використанню МР-спектроскопії були розроблені статистично обґрунтовані правила радіологічної ідентифікації раку передміхурової залози [18].

Високопольне МРТ 3 Т може покращити якість діагностики в колопроктології. Зокрема, МР-зображення дають змогу отримати детальну інформацію про морфометричні зміни м'язів анального сфінктера в пацієнтів із хронічною анальною тріщиною [19].

Низку робіт присвячено застосуванню МРТ 3 Т для вивчення жіночого здоров'я. Kataoka M., Kido A. та співавт. вказують на можливість отримання якісних зображень шийки матки з використанням T_2 -зважених режимів із високою роздільною здатністю [20]. Існує можливість проведення МРТ 3 Т у жінок із мідьвмісними внутрішньоматковими засобами контрацепції без втрати якості зображень, зумовлених артефактами [21].

Проведення МРТ 3,0 Т із використанням параметрів зображення дифузійного тензора (DTI) дає можливість диференціювати злоякісні ураження молочної залози. Крім того, використання режиму DTI покращує специфічність МРТ-діагностики і показує високу кореляцію з біомаркерами раку молочної залози [22]. Також ця технологія може застосовуватись у передопераційному дослідженні при лімфоваскулярній інвазії протокового інвазивного раку молочної залози для оцінки фокального набряку (перитуморального, пригрудного, підшкірного), сусідніх судинних русел, судинної системи всієї грудної клітки [23].

Використання томографів 3 Т в офтальмології, за даними Pore J.M., Verkharla P.K. та співавт., допомагало точно визначити зміни розмірів ока, зміни форми сітківки залежно від ступеня міопії. Для цього застосовувалось МРТ 3,0 Т із поверхневою котушкою, розташованою над оком [24]. Також технологія дає можливість вивчення мікроструктурних змін вздовж зорових шляхів у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою [25].

Використання поля 3 Т надавало можливість дослідження структурних та функціональних змін головного мозку в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою за допомогою воксельної морфометрії, що виявило значне збільшення об'єму середнього мозку, стовбура головного мозку, лобної звивини, черв'яка мозочка, хвостатого ядра, таламуса. При цьому в режимі BOLD-fMRI зміни сигналу були відмічені в лобній, надкрайовій, верхній фронтальній звивинах [26].

Широкого використання МРТ 3,0 Т набуло в пренатальній діагностиці. Наразі є можливість забезпечити поліпшену візуалізацію більшості анатомічних структур плода. При проведенні ембріональної візуалізації в системі 3,0 Т були отримані більш високі показники при оцінці різних анатомічних структур плода. Це пов'язано з використанням послідовності стаціонарної вільної прецесії (Steady-State Free Precession). Результати цього дослідження можуть забезпечити оптимальну візуалізацію аномалій розвитку плода та ідентифікувати його медичні потреби в пренатальному періоді [27]. Використання іншої послідовності — EPI (echo-planar imaging) — дає можливість детально вивчити щелепно-лицеву анатомію і виявити аномалії розвитку, такі як хейлосхізис та розщеплення піднебіння [28].

Висновки

1. Актуальні наукові публікації свідчать про високу діагностичну цінність МРТ 3 Т у нейрохірургії, неврології, онкології, серцево-судинній хірургії.
2. МРТ із полем 3 Т демонструють значні переваги при виконанні вузькоспеціалізованих досліджень і, враховуючи вартість устаткування, можуть ефективно використовуватись у закладах охорони здоров'я, що надають висококваліфіковану медичну допомогу.

Розвиток сучасної радіологічної діагностики йде шляхом зменшення експлуатаційних витрат обладнання для зменшення собівартості досліджень, використання систем автоматичного розпізнавання патології та штучного інтелекту, різних варіантів постпроцесингу отриманих нативних даних. Існує практика комерційного використання МРТ 3,0 Т для генерації зображень із силою поля 1,5 Т, проте за значно менший час. У результаті цього виникає можливість збільшення пропускної здатності радіологічного відділення без втрати прийнятної інформативності досліджень.

Впровадження перших томографів із напругою поля 3 Т є питанням недалекої перспективи у великих містах України. Необхідно враховувати, що більша чутливість діагностичного обладнання вимагатиме відповідного рівня підготовки персоналу, залученого до отримання й аналізу медичних зображень.

Список використаної літератури

1. OECD. Magnetic resonance imaging (MRI) exams [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://data.oecd.org/healthcare/magnetic-resonance-imaging-mri-exams.htm>
2. High Field Brain MRI / Ed.: T. Scarabino, S. Pollice, T. Popolizio. — Springer International Publishing Switzerland, 2017. — 391 p.
3. Chavhan G.B. MRI Made Easy (for Beginners) / G.B. Chavhan. — Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., 2013. — 230 p.
4. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure / B. Roy, M.A. Woo, D.J.J. Wang [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19. — P. 1294-1302.
5. Structural brain abnormalities in patients with vestibular migraine / R. Messina, M.A. Rocca, B. Colombo [et al.] // *J. Neurol.* — 2017. — Vol. 264. — P. 295-303.
6. 3T proton MR Spectroscopy evaluation of spinal cord lesions / B.P. Sathyanathan, B.P. Raju, K. Natarajan, R. Ranganathan // *Indian J. Radiol. Imaging.* — 2018. — Vol. 28. — P. 285-295.
7. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / Z. Wang, S.J. van Veluw, A. Wong [et al.] // *Stroke.* — 2016. — Vol. 47. — P. 2450-2455.
8. BOLD-fMRI with median nerve electrical stimulation predict hemodynamic improvement after revascularization in patients with moyamoya disease / P.G. Qiao, C. Han, T. Qian [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2017. — Vol. 46. — P. 1159-1166.
9. Persistent idiopathic facial pain — a prospective systematic study of clinical characteristics and neuroanatomical findings at 3.0 Tesla MRI / S. Maarbjer, F. Wolfram, T.B. Heinskou [et al.] // *Cephalalgia.* — 2017. — Vol. 37. — P. 1231-1240.
10. T2 relaxation time for intervertebral disc degeneration in patients with upper back pain: initial results on the clinical use of 3.0 Tesla MRI / R. Xie, L. Ruan, L. Chen [et al.] // *BMC Med. Imaging.* — 2017. — Vol. 17. — ID9.
11. Short-term MRI measurements as predictors of EDSS progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: grey matter atrophy but not lesions are predictive in a real-life setting / M. Mahmoudi, K. Young, S. Schippling [et al.] // *Peer J.* — 2016. — Vol. 4. — ID e2442.
12. High-field MR imaging in pediatric congenital heart disease: initial results / K.L. Nguyen, S.N. Khan, J.M. Moriarty [et al.] // *Pediatr. Radiol.* — 2015. — Vol. 45. — P. 42-54.
13. Atherosclerotic plaque burden of middle cerebral artery and extracranial carotid artery characterized by MRI in patients with acute ischemic stroke in China: association and clinical relevance / Y. Cao, Y. Sun, B. Zhou [et al.] // *Neurol. Res.* — 2017. — Vol. 39. — P. 344-350.
14. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability / W. Brinjikji, J. Huston 3rd, A.A. Rabinstein [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2016. — Vol. 124. — P. 27-42.
15. Gottlieb J. Multi-parametric MRI findings of granulomatous prostatitis developing after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy / J. Gottlieb, R. Princenthal, M.I. Cohen // *Abdom. Radiol. (NY).* — 2017. — Vol. 42. — P.1963-1967.
16. Predicting biochemical recurrence in patients with high-risk prostate cancer using the apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging / M.Y. Yoon, J. Park, J.Y. Cho [et al.] // *Investig. Clin. Urol.* — 2017. — Vol. 58. — P. 12-19.
17. Detection rate for significant cancer at confirmatory biopsy in men enrolled in Active Surveillance protocol: 20 cores vs 30 cores vs MRI/TRUS fusion prostate biopsy / P. Pepe, S. Cimino, A. Garufi [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* — 2016. — Vol. 88. — P. 300-303.
18. Characterization of prostate cancer with MR spectroscopic imaging and diffusion-weighted imaging at 3 Tesla / Y. Mazaheri, A. Shukla-Dave, D.A. Goldman [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2018. — Vol. 55. — P. 93-102.
19. Erden A. Chronic anal fissure: morphometric analysis of the anal canal at 3.0 Tesla MR imaging / A. Erden, E. Peker, Z.B. Gençtürk // *Abdom. Radiol. (NY).* — 2017. — Vol. 42. — P. 423-434.
20. MRI of the female pelvis at 3T compared to 1.5T: evaluation on high-resolution T2-weighted and HASTE images / M. Kataoka, A. Kido, T. Koyama [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2007. — Vol. 25. — P. 527-534.
21. Magnetic field interactions of copper-containing intrauterine devices in 3.0 Tesla magnetic resonance imaging: in vivo study / V. Berger-Kulemann, H. Einspieler, N. Hachemian [et al.] // *Korean J. Radiol.* — 2013. — Vol. 14. — P. 416-422.
22. Diagnostic performance of diffusion tensor imaging parameters in breast cancer and correlation with the prognostic factors / C. Onaygil, H. Kaya, M.U. Ugurlu, E. Aribal // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2017. — Vol. 45. — P. 660-672.
23. Preoperative MRI features associated with lymphovascular invasion in node-negative invasive breast cancer: A propensity-matched analysis / H. Cheon, H.J. Kim, S. Lee [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2017. — Vol. 46. — P.1037-1044.
24. Three-dimensional MRI study of the relationship between eye dimensions, retinal shape and myopia / J.M. Pope, P.K. Verkicharla, F. Sepehrband [et al.] // *Biomed. Opt. Express.* — 2017. — Vol. 8. — P. 2386-2395.
25. Optic radiations microstructural changes in glaucoma and association with severity: a study using 3 tesla-magnetic resonance diffusion tensor imaging / L. Tellouck, M. Durieux, P. Coupé [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2016. — Vol. 57. — P. 6539-6547.
26. Structural and functional brain changes in early- and mid-stage primary open-angle glaucoma using voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging / M.M. Jiang, Q. Zhou, X.Y. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2017. — Vol. 96. — ID e6139.
27. Fetal magnetic resonance imaging: jumping from 1.5 to 3 tesla (preliminary experience) / T. Victoria, D. Jaramilla, T.P. Roberts et al. // *Pediatr. Radiol.* — 2014. — Vol. 44. — P. 376-386.
28. Fetal MRI at 3T — ready for routine use? / C. Weisstanner, G.M. Gruber, P.C. Brugger [et al.] // *Br. J. Radiol.* — 2017. — Vol. 90. — ID20160362.

Надійшла до редакції 24.05.2019 р.

CLINICAL ADVANTAGES OF HIGH-FIELD 3 TESLA MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY

V.M. Bogomaz, N.V. Karvas

Abstract

In this article the international experience of using a high field MRI was analyzed. It was shown the diagnostic advantages of its use in the fields of clinical oncology, neurosurgery, cardiology, prenatal screening.

Keywords: MRI, 3.0 T, clinical applications of MRI.

В.П. Образцов

ПРО ФІЗИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КИШКІВНИКА*

Ми розглянемо різні відділи кишківника не в порядку їх анатомічної послідовності, а за їх ступенем легкості й доступності для точного клінічного дослідження. Тому товсті кишки, які є найбільш доступними для належного дослідження, ми розглянемо раніше від тонких.

А. Товстий кишківник

Основним способом фізичного дослідження товстих кишківників я вважаю *пальпацію*, що дає найбільш детальні дані щодо їхнього стану, тобто про їхнє положення, розміри, рухливість, чутливість, товщину стінок, про кількість та властивості їхнього вмісту тощо. Способом, який є допоміжним для перевірки даних пальпації, слугує перкусія. При вивченні s.-romani розширює можливості також процедура надування його повітрям через задній прохід за допомогою подвійного балона із пружною трубкою, що надівається на клістирний наконечник.

а) Сліпа кишка (+ нижня частина висхідної товстої).

Техніка дослідження. Пальпацію сліпої кишки, як і інших органів живота, потрібно виконувати при найбільшому розслабленні черевного преса, тобто в цілком горизонтальному положенні хворого, коли його голова розміщена на невеликому підвищенні і випрямлена (а не зігнута) нижніми кінцівками¹. Дослідник стає або сідає біля ліжка із правого боку хворого, обличчям до його живота і чотирма зігнутими останніми пальцями правої руки надавлює на черевну стінку в ділянці клубової впадини зверху донизу та зсередини назовні, прямовисно до очікуваної осі сліпої кишки, тобто по правій пупково-остовій лінії або паралельно до неї, то вище або нижче від неї, намагаючись дотягтися пальцями клубової ямки, до якої і придавлюється сліпа кишка у випадку її виявлення. Для послаблення протидії з боку черевного преса в місці дослідження сліпої кишки я зазвичай користуюся таким прийомом: тенаром і зовнішньою поверхнею великого пальця лівої руки я спричиняю спочатку тиск на середню лінію живота на рівні, що відповідає приблизно положенню правої руки, а вже потім, не припиняючи натискання лівою рукою, пра-

вою шукаю сліпу кишку. Протидія надавлюванню лівою рукою, що позначається у вигляді м'язового скорочення в ділянці середньої лінії живота, до певної міри перешкоджає розвитку такої ж протидії в місці дослідження сліпої кишки. Окрім того, при дослідженні останньої я змушую хворого робити глибокі вдихи, які послаблюють напруження всього черевного преса. При глибокому диханні, крім послаблення брюшного преса, нерідко, особливо за високого стояння сліпої кишки, можна викликати й інше явище, а саме рух останньої вниз, деколи на 2 і навіть 5 см. Трапляється, що сліпа кишка лежить вище від клубового гребеня. Тоді я знаходжу її в правому боці таким чином, що ліву руку, долонею догори, підкладаю під праву поперекову ділянку хворого, яку, наскільки це можливо, піднімаю і, таким чином, наближаю до передньої стінки живота, на яку, у свою чергу, натискаю правою рукою.

Крім пальпації, при дослідженні сліпої кишки я постійно застосовую і перкусію. У більшості випадків сліпа кишка, після шлунка, містить найбільшу кількість газів і зазвичай легко вирізняється за своїм ясним тоном від петель тонких кишківників, що лежать внизу від неї. Постукування зазвичай застосовується слабке і виконується знизу вгору.

Частота знаходження сліпої кишки. У серпні, вересні та жовтні 1890 року я намагався знайти сліпу кишку у всіх хворих, що поступали до терапевтичного відділення Олександрівської лікарні, яким я завідував. З 109 чоловіків сліпа кишка була мною знайдена в 56 (51,4%), а з 60 жінок — у 35 (58%).

Положення сліпої кишки. Визначаючи положення сліпої кишки, я зазначав, з одного боку, відстань її осі від верхньопередньої ості клубової кістки по остепупковій лінії, а з іншого — відстань нижньої межі сліпої кишки від рівня остей або міжкостевої лінії. Із 56 чоловіків сліпа кишка мала відхилення від клубової ості на 4 см у одного, на 5 см у тридцяти трьох, на 6 см у сімнадцяти і на 7 см у п'ятих чоловіків. Із 36 жінок сліпа кишка відстояла від ості на 3 см у трьох, на 4 см у десяти, на 5 см у сімнадцяти, на 6 см у трьох. Звідси видно, що найчастіше сліпа кишка, відхилена від ості на 5 см, на границі між середньою і зовнішньою третинами цієї лінії. У чоловіків сліпа кишка відхиляється від цього середнього положення частіше в середню третину, а в жінок, навпаки, у зовнішню (до ості).

Висота сліпої кишки або відстань її нижньої межі від рівня остей, яка вимірюється як прямовисна лінія, що опущена від середини нижнього краю кишки до горизонтальної міжкостевої лінії, була такою: із 56 чоловіків нижня границя сліпої кишки знаходилась вище рівня остей на 5 см у двох, на 4 см у трьох, на 3 см у шести, на 2 см у десяти, на 4 см у дев'ятнадцяти; на рівні остей у одинадця-

© В.П. Образцов

* У попередніх числах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018 рік та №1 за 2019) публікацією адаптованих українською мовою оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики». Сьогодні продовжуємо цю тему текстом статті «Про дослідження кишківників» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Київ, 1915 рік. [Адаптовано Михайлом Дзєманом (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 Сечовий міхур перед дослідженням обов'язково повинен бути спорожнений. На цю обставину потрібно зважати, особливо при дослідженні дітей, в яких переповнений сечовий міхур трапляється досить часто.

ти, нижче рівня остей на 1 см у трьох, на 2 см у одного і на 3 см у одного. Із 35 жінок сліпа кишка знайдена вище рівня остей на 5 см у однієї, на 4 см у однієї, на 3 см у трьох, на 2 см у п'яти, на 1 см у семи, на рівні остей у одинадцяти, нижче рівня остей на 1 см у трьох, на 2 см у трьох і на 4 см у однієї. Звідси видно, що в чоловіків сліпа кишка стоїть у більшості випадків вище рівня остей і найчастіше (у 34%) на 1 см вище цього рівня; у жінок же сліпа кишка стоїть, загалом, трохи нижче, ніж у чоловіків, найчастіше на рівні остей і нерідко (у 20%) нижче його.

Напрямок сліпої кишки. Лінія, що відповідає осі кишки, йде найчастіше знизу догори і зсередини назовні перетинаючи остепупкову лінію під кутом, близьким до прямого.

Властивості сліпої кишки. Найчастіше вона пальпується у вигляді помірно напруженого циліндра із заокругленим дном, що трохи розширюється донизу, при натисканні на який відбувається зазвичай бурчання. Із такими властивостями сліпа кишка нерідко промацується в здорових людей. У хворих на *хронічні закрепи* вона іноді пальпується у вигляді пружного, напруженого, грушоподібного, рухомого тіла, при більш-менш сильному натисканні на яке відбувається гучне бурчання, або ж у вигляді щільного, різної товщини, дещо чутливого циліндра, що містить мало газів і не дає при пальпації бурчання.

Після послаблюючих, *при проносах* різного походження й особливо *cholera nostras*, сліпа кишка промацується не зовсім ясно; стінки її, а також і нижнє закруглення визначаються при цьому не зовсім чітко, але при цьому по її довжині за пальпації виникає одноманітне гучне бурчання. Це бурчання не тільки чути, але й відчувається на дотик, і місце його призупинення я вважаю нижньою границею сліпої кишки. При *cholera nostras* за допомогою перкуторної пальпації можна викликати в сліпій кишці шум плескоту.

При *черевному тифі* сліпа кишка, незважаючи на звичне її розширення за цієї хвороби, не є легко доступною для пальпації, бо їй завадить значне напруження черевного преса в місці дослідження, особливо в другій половині перебігу хвороби.

При тифліті, тільки в жінок із дуже млявими черевними стінками, сліпа кишка промацується у вигляді щільного, товстого, дуже чутливого циліндра; зазвичай цей циліндр обмацується неясно, унаслідок скорочення черевного преса. При перкусії по ходу сліпої кишки, а також усієї висхідній товстої кишки аж до реберної дуги, ми отримуємо при тифліті тупо-барабанний або зовсім тупий тон². При утворенні щільного випоту біля сліпої кишки (*perityphlitis*) цей випіт найчастіше пальпується під нижньою границею сліпої кишки або біля її внутрішнього кута, хоча, звичайно, випіт може відкладатися і за задньою стінкою сліпої кишки і значно нижче від її нижньої границі, по ходу червоподібного відростка і т. д.

Вміст сліпої кишки. У більшості випадків при пальпації сліпої кишки можна виявити в ній бурчання, що вказує на присутність у ній разом із газами і рідини. Промацуван-

ня в сліпій кишці калових шматків вказує на різко змінені умови перистальтики і всмоктування в товстих кишках, про що докладніше я розповім трохи нижче.

Розміри сліпої кишки. Зазвичай її діаметр, що визначається тільки приблизно, буває дуже різним: від 2 до 3 см при деяких формах хронічного закрепу, до 7-8 см при *cholera nostras*; найчастіше ж — 5 см³.

Відмінне розпізнавання сліпої кишки. Сильно напружену сліпу кишку можна переплутати з опущеною ниркою. Головна відмінність — ясний перкуторний тон кишки і тупий нирки. Далі сліпу кишку можна переплутати з *поперечною кишкою* при опущенні останньої. Головна відмінна риса сліпої кишки — заокруглений нижній кінець, тоді як у поперечній можна простежити продовження циліндра за серединну лінію; крім того, назовні від поперечної кишки в таких випадках можна пропальпувати сліпу кишку. Можна переплутати сліпу кишку ще й із клубовою, і саме тією її частиною, яка виходить із малого таза і впадає в товсту кишку. За деяких захворювань, особливо власне при черевному тифі, цей відрізок клубової кишки виділяється настільки, що при пальпації, дійсно, схожий на сліпу кишку. Розпізнавання ґрунтується, головним чином, на пальпації заокругленого нижнього краю сліпої кишки, тоді як у клубовій таке заокруглення не обмацується: кишка просто губиться в межах малого таза.

б) Поперечна ободова кишка. Техніка дослідження, частота знаходження і відмінне розпізнавання поперечної кишки викладені в моїй роботі: «Zur physikalischen Untersuchung des Magen und Darmes»⁴.

Положення поперечної кишки. Поперечна кишка зазвичай лежить поряд під великою кривизною шлунка, від якої вісь її відстоїть на 2-3 см. А через те що положення нижньої границі шлунка неоднакове, то і положення поперечної кишки є різним, залежно від усіх тих умов, які впливають на положення нижньої границі шлунка і які з достатньою деталізацією розібрані в щойно вищезгаданій моїй роботі. Якщо зважати, що в чоловіка середньої статури і харчування нижня межа шлунка найчастіше лежить на 3 см вище від пупка, а в жінок на 1 см, то поперечну кишку в чоловіків ми знаходимо найчастіше на пупку, або на 1 см вище від нього, а в жінок на 1-2 см нижче від пупка. Таким чином, усі умови, що зумовлюють підняття нижньої границі шлунка, а саме: гарна статура і харчування, пухлини малого таза, переповнений сечовий міхур, здуття кишок від будь-яких причин тощо, а з іншого боку, й умови, що викликають пониження нижньої межі шлунку, а саме: паралітичні груди, погане харчування, низьке стояння діафрагми внаслідок плевриту, емфіземи і т. п., впливають у такому ж напрямку і на положення поперечної кишки.

Значне відхилення взаємовідношення товстого кишківника до шлунка трапляється в запавшому животі при звуженні входу в шлунок; за цього при втягнутому човноподібно животі на 8-10 см вище від пупка пальпується воротар, який лежить поперечно у вигляді жмута, що змінює свою щільність, ззаду якого знаходиться хребет

² Відсутність клінічної анатомії кишківника і, зокрема, вказівок на положення сліпої кишки призвело до того, що Windscheid (*Deutsches Archiv für klinische Medizin*, т. XLV, стор. 233) описав 3 випадки звичайного тифліту при високому стоянні сліпої кишки під назвою *периколіту*, тільки на тій підставі, що у всіх цих випадках «власне клубова ямка була вільною» (стор. 235).

³ В анатомічних атласах і підручниках сліпа кишка, так само як й інші відділи товстого кишківника, зображуються так, як за життя вони спостерігаються тільки при *cholera nostras*, після проносних і при черевному тифі.

⁴ *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, т. XLIII, 1888, стор. 430-434.

та аорта і який рухається при диханні, ховаючись вправо за ліву частку печінки; поперечна ж кишка промацується нерідко з розташованими в ній шматками калу, на 5-8 см нижче від пупка. Із 6 випадків такого відхилення поперечної кишки від шлунка у двох воно було підтверджено розтином і у двох — черевним розрізом⁵.

Напрямок поперечної кишки. Якщо позначити лінією усю доступну для пальпації частину поперечної кишки, то ця лінія буде або горизонтальною, що буває при високому її положенні, або частіше дугою, що звернена опуклістю вниз. За цього все ж таки рідко трапляється, щоб обидві частини дуги — вправо або вліво від середньої лінії — були цілком однаковими: зазвичай права йде більш горизонтально, а ліва від середньої лінії піднімається вгору досить круто. Трапляється, хоча і рідко, що при низькому стоянні діафрагми права частина поперечної кишки йде майже зовсім горизонтально, але я жодного разу не бачив, щоб вона, навіть і при сильному опущенні правої нирки, йшла з правої клубової ямки опосередковано, справа наліво і знизу вгору (*Glenard*). Іншими словами: права частина поперечної кишки або опускається, або, у крайньому випадку, йде горизонтально, але не піднімається навіть і за дуже сильного опущення правої нирки, печінки, шлунка та її самої; ліва частина, як уже було сказано, піднімається здебільшого, хоча в деяких випадках і вона йде горизонтально. Я бачив два таких випадки: один при саркомі, що виходила з надниркових залоз лівого боку, а інший — при великій лівій нирці, унаслідок ниркових каменів. В обох випадках ліва частина поперечної кишки була зміщена збільшеною ниркою або пухлиною не тільки вниз, але і вперед, унаслідок чого вона була доступна для пальпації на набагато більшій довжині, ніж звичайно.

Іноді поперечна кишка схожа на римську цифру V. В одному випадку, коли я визначив такий вигляд поперечної кишки, пояснивши це прирощенням її або чепця (сальника — *ред.*) до органів малого таза, при розтині черевної порожнини (д-р *Seget*) виявився загальний хронічний злипливий перитоніт, причому обидві частини поперечної кишки, і права, і ліва, були зрощені з передньою черевною стінкою і з тонкими кишками.

Вміст поперечної кишки. Пальпуючи поперечну кишку, ми викликаємо в ній іноді гучне бурчання, яке вказує на значний вміст у ній рідини і газів. Це спостерігається після проносних, при різних проносах і при черевному тифі. Іноді, навпаки, промацується досить щільний циліндр, в якому бурчання зовсім відсутнє. Це нерідко буває при хронічних закріпах. Найчастіше ж поперечна кишка промацується у вигляді м'якої кишки, що видає незначне бурчання, яке вказує на кашкоподібний вміст із домішкою газів.

Присутність у поперечній кишці калових грудок, що

⁵ За пальпації воратар, що лежить поперечно, має розглядатись серед органів, з якими можна переплутати поперечну кишку; і, якщо тільки я правильно розумію, опис положення поперечної кишки при *enteroptosis* у *stamm* Ewald'a (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1890, № 12, стор. 278), який приписується останнім *Glenard*'у, а саме, немов би поперечна кишка при *enteroptosis* лежить над пупком і промацується тільки на 2-3 см у той та інший боки від хребта, то це або нижня горизонтальна частина 12-палої кишки, або воратар, але ніяк не поперечна кишка, яка, якщо тільки вона пальпується, то промацується в обидва боки від хребта на 4 пальці, тобто на 7-8 см, а всього на 14-16 см.

окремо пальпуються, належить до рідкісних явищ і вказує, як і присутність їх у сліпій кишці, на глибокі зміни перистальтики і всмоктування в товстих кишках. Щодо рідкості такого явища говорить вже й те, що за весь час як я пальпував товсту кишку, тобто з кінця 1886 р., я намацував у ній грудки калу тільки 6 разів. Із цих шести випадків в одному, при сухотах, грудки калу промацувалися одночасно із затримкою сечі тільки при *crises gastriques* (розпізнавання в цьому випадку підтверджено розтином); за другого, при виразці шлунка, — під кінець життя (теж із розтином); у третьому — при згаданому вище хронічному перитоніті, — у поперечній кишці у вигляді римського V (розтин черевної порожнини); у четвертому — при тривалому хронічному закріпі у хворого, у якого я вперше намацав у 1886 р. поперечну кишку, а у 1889 р. грудки калу в ній; нарешті, в п'ятому і шостому — при звуженні входу в шлунок з опущенням поперечної кишки на 6-8 см нижче від пупка і з явищами крайнього виснаження [розтин]⁶. Крім рідкості промацування калових грудок у поперечній кишці, слід відзначити і ту обставину, що якщо грудки калу пальпуються в поперечній кишці, то зазвичай не як одиночні випадки, а як множинні, і що одночасно вони пальпуються і в сліпій кишці, не кажучи вже про нисхідну і s.-видну товсту кишку.

Рухливість поперечної кишки при диханні, як і рухливість нижньої границі шлунка при диханні, тим помітніше, чим вище лежить поперечна кишка. Її пасивна рухливість дуже значна: при пальпації, її легко можна підняти вгору і відтягнути вниз на 3-5 см.

Щільність поперечної кишки, незалежно від властивостей її вмісту і більш-менш постійних властивостей її стінок, нерідко змінюється під впливом скорочення її м'язового шару; тому часто під руками дослідника щільна на дотик товста кишка робиться м'якою і, нарешті, не пальпується зовсім. Такі скорочення зазвичай не супроводжуються ніякими відчуттями в животі і розглядаються як явища фізіологічні, на противагу скороченням, що супроводжуються судомними болями і бувають вище від місця звуження або непрохідності кишки, а також після проносних ліків тощо.

Поперечний розмір поперечної кишки становить від 6 до 8 см при *cholera nostras*, зменшується до 2 см при деяких формах хронічних закріпів. Найчастіше він дорівнює 3-4 см.

в) S-подібна кривизна (+ нижня частина нисхідної товстої кишки). Під цією назвою я буду мати на увазі ту частину товстих кишок, яка пальпується або по лівій остепупковій лінії, або лінії, що прямовисно перетинає ліву *Poupart*'ову зв'язку по її середині⁷.

Техніка дослідження взагалі збігається з технікою дослідження сліпої кишки, тільки простіша і потребує меншої витрати часу — головним чином унаслідок більшої щільності вмісту *s.-romani*.

Частота знаходження *s.-romani*. Із 109 чоловіків

⁶ Грудки калу, що відносно часто трапляються при розтинах по всьому шляху товстих кишок, слід віднести в більшості випадків до явищ агонії.

⁷ Питання про те, що слід розуміти під назвою s.-подібної кривизни із сугубо анатомічного боку, детально розібрано *Samson*'ом у його дисертації: «*Zur Kenntniss der Flexura sigmoidea Coli*». — *Дерпт*, 1890, стор. 11-18.

S.-romanum пропальповано в 44 (40,6%), із 60 жінок — у 28 (46,6%). Я повинен, однак, зауважити, що помітки про промацування s.-romanі є не в усіх історіях хвороби, так що наведені відсотки повинні бути дещо підвищені.

Положення s.-romanі. Тут я буду мати на увазі відстань s.-romanі до лівої верхньопередньої ості клубової кістки по лівій остепупковій лінії. Із 14 чоловіків із пропальпованою s.-romanum остання була відхилена від осі на 6 см у трьох чоловіків, на 5 см у тридцяти трьох (75%) чоловіків і на 4 см у восьми чоловіків. Із 28 жінок s.-romanum мало відхилення від осі на 6 см у двох, на 5 см у дванадцяти, на 4 см у тринадцяти і на 3 см у однієї. Звідси видно, що s.-romanum найчастіше лежить на межі середньої 1/3 назовні від лівої остепупкової лінії.

Властивості s.-romanі. S.-romanum пальпується частіше у вигляді циліндра помірної щільності, який або зовсім не дає бурчання, або тільки слабе. При різних проносах, наприклад після проносних ліків, найрізкіше при cholera nostras, s.-romanum стає роздутим і при пальпації дає гучне бурчання.

При кривавому проносі, навпаки, s.-romanum товсте, щільне, є болісним при натисканні і бурчання не дає.

Вміст s.-romanі зазвичай щільно-кашкоподібний, при проносах же рідкий; при хронічних закрепах нерідко промацуються грудки калу.

Діаметр s.-romanі становить від 6 до 7 см при проносах, зменшується до 2 см при деяких хронічних закрепах; найчастіше є 3 см.

Відмітне розпізнавання s.-romanі. S.-romanum можна переплутати з опущеною поперечною кишкою. Відмінність полягає в тім, що поперечну кишку можна простежити за середньою лінією на 4 пальці, тоді як s.-romanі опускається в малий таз; крім того, при опущеній поперечній кишці назовні від неї лежить s.-romanum з однаковими з нею властивостями.

Надлобковий простір. Під час розтинів ми нерідко бачимо, що s.-romanum лежить над лобком, безпосередньо торкаючись передньої черевної стінки, утворюючи петлю, яка своєю формою нагадує грецьку букву омегу⁸.

Клінічно таке положення s.-romanі, наскільки мені відомо, до цих пір не визначалося, хоча воно і не є якимось випадковим. Приводом до вивчення цього положення для мене послужили два випадки, що спостерігалися мною весною 1890 р.; в обох я пальпував над лонною дугою поперечний щільний циліндр, що переходив у s.-romanum, яке лежало в клубовій ямці, і далі у висхідну товсту кишку. У одного із цих хворих був налив у малому тазі, що відкрився в пряму кишку на рівні третього жому, а в іншого підгострий перитоніт після удару дишлом у ділянку правого mesogastrii. Ці два випадки переконали мене в можливості безпосередньо пальпувати ту частину s.-romanі, яка іноді лежить над лобком, торкаючись до передньої черевної стінки. Потім, вивчаючи перкуторний звук тонких кишок, я виявив, що в більшості випадків він по середній лінії є одноманітним, від рівня пупка або від смуги, що відповідає місцезнаходженню поперечної кишки до лобка; хоч у деяких випадках, не доходячи до лонного з'єднання на 3, а іноді на 2 пальця, він змінюється, зазвичай стаючи більш

ясним. За допомогою роздування товстих кишок через задній прохід я в цих випадках звично переконався, що смуга найбільшого просвітлення перкуторного звуку над лобком відповідала якраз петлі s.-romanі.

Цю смугу, що лежить над лобковим з'єднанням (із перкуторним звуком, що відрізняється від перкуторного звуку тонких кишок) і відповідає положенню s.-romanі, я і називаю надлобковим простором.

Таким чином, надлобковий простір визначається постукуванням, результати якого перевіряються роздуванням товстих кишок через задній прохід. Останнє виконується таким чином. Вставивши кластерний наконечник у задній прохід, дослідник сідає з правого боку хворого і кладе долоню своєї лівої руки над лобком, пальцями ж правої знаходить частину s.-romanі, що лежить у лівій клубовій ямці, і фіксує.

Змушуючи потім помічника накачувати повітря, дослідник у разі наявності надлобкового простору, тобто петлі s.-romanі над лобком, буде відчувати насамперед долоною своєї лівої руки періодичні підняття черевної стінки відповідно до простору ясного тону, синхронні з кожним стисненням балона помічника, і потім вже пальцями правої руки відчує ructus у частині s.-romanі, що лежить у клубовій ямці. При заходженні s.-romanі в ділянку правої fossae iliacaе при insufflatio буде відчуватися роздування спершу в правій клубовій ділянці, а потім вже в лівій⁹.

Надлобковий простір, який визначається, як правило, тільки після спорожнення сечового міхура і при невагітній матці, проявляється зазвичай там, де існують умови для розширення товстих кишок. Тому він часто буває при рясних проносах, наприклад при cholera nostras, після проносних ліків і при черевному тифі. У подібних випадках надлобковий простір дає більш ясний тон порівняно з тоном тонких кишок, а при cholera nostras у надлобковому просторі за допомогою перкуторної пальпації можна деколи викликати і шум плескоту. Висота надлобкового простору коливається від 2 до 8 см, частіше ж дорівнює 6 см.

В інших випадках надлобковий простір дає більш-менш тупий тон. Це буває при сигмоїдитах, що розвиваються при переході запалення очеревини з правої fossae iliaca в малий таз¹⁰.

⁹ Роздування для розпізнавання дає задовільні результати тільки при дослідженні s.-romanі; при дослідженні поперечної і сліпої кишок воно дуже рідко приводить до бажаної мети. Повітря, що нагнітається, досить швидко проникає в сліпу кишку, але звідси воно зазвичай, хоча і не завжди, негайно переходить у тонкі кишки, викликаючи загальне здуття кишечника, що супроводжується збільшенням напруження черевних стінок, а отже, і збільшенням перешкод для пальпації органів живота.

¹⁰ Причина походження цих нагноєнь і запалень у порожнині малого таза з переходом запалення на s.-romanum не завжди зрозуміла. Із 5 випадків подібних захворювань, що спостерігались мною в 1890 і 1891 рр., у двох із великою ймовірністю можна було припустити перехід процесу в малий таз із правої клубової западини (перитифліт); у третьому процес спустився також з порожнини живота після травми в праву ділянку mesogastrii; у двох інших причина залишилася цілком незвіданою. Із цих двох випадків в одному над лобком випиналася грушоподібна пухлина, вершина якої доходила до пупка; при постукуванні пухлина давала тупий тон і була прийнята спочатку за розтягнутий сечовий міхур. Катетеризація переконала в несправедливості припущення щодо пухлизи, а роздування показало, що пухлина складалася з петлі s.-romanі. Після виділення значної кількості гною разом із випорожненнями пухлина зменшилася на половину.

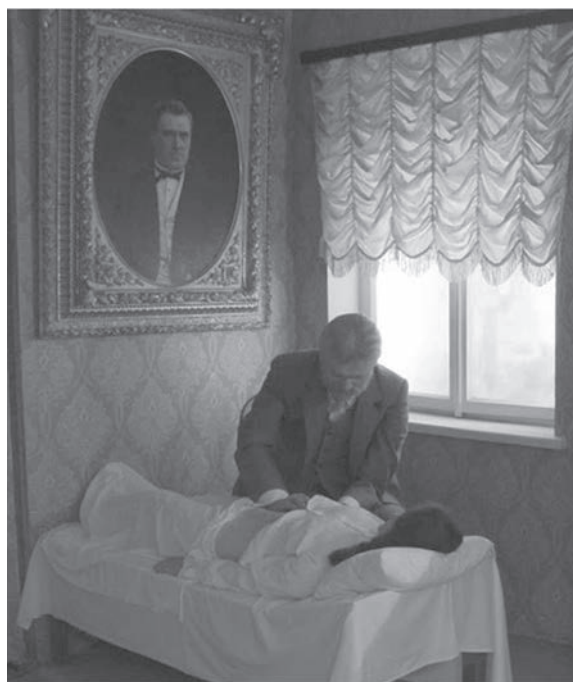
⁸ Treves, The Anatomy of the Intestinal Canal and Peritoneum in Map. London, 1885, стор. 61.

Редакційний коментар

Пальпація (від лат. *palpacio* — обмацування) як метод клінічного об'єктивного обстеження відомий із давніх часів. Про неї згадується ще у творах давньогрецьких лікарів Гіппократа (460-377 рр. до н.е.) та К. Галена (130-200 рр.), китайського лікаря Ван Шу Хе (210-285 рр.) і перського Авіценни (Ібн Сіні, 980-1037). Фізіологічною основою пальпації є тактильне відчуття. За допомогою дотику, натискання та пальпаторних рухів отримується інформація не тільки про характер поверхні, температуру, вологість, консистенцію об'єкту, але й формується його стереометричне (просторове) сприйняття (форму, локалізацію, величину і співвідношення). Крім того, за допомогою пальпації визначають чутливість і болючість різних ділянок тіла. Пальпацію широко використовують для вивчення фізичних властивостей органів із поверхневою локалізацією (шкіра, суглоби, пульс тощо). Відтак вона відіграє важливе значення в діагностиці уражень шкіри, кісткової і м'язової систем, грудної клітки, захворювань серцево-судинної системи, лімфатичних вузлів, щитоподібної залози та ін. Однак спроби розробити методику пальпації внутрішніх органів тривалий час були невдалими. Це завдання було надскладним, адже для використання пальпації в діагностиці стану внутрішніх органів є необхідними не тільки глибокі пізнання фундаментальних засад топографічної анатомії, а й наявність належної природної тактильної чутливості та добре засвоєні практичні навички.

Початок застосуванню пальпації для з'ясування стану органів черевної порожнини було покладено автором концепції вісцероптозу (ентероптозу, спланхноптозу) французьким лікарем Frantz Claude Marie Glénard (1848-1920). Він належно описав клінічну картину такого патологічного стану та запропонував не тільки інформативний, але й зручний спосіб його діагностики, який заснований на суттєвому зниженні зумовленого вісцероптозом болю в черевній порожнині при підтягуванні догори нижньої частини живота руками лікаря, що стоїть позаду хворого. Актуальність проблеми зумовила неабияку зацікавленість із боку чільних клініцистів XIX та XX століть до висунутої F.C.M. Glénard у 1883 році концепції щодо недостатності зв'язкового апарату органів черевної порожнини як основного етіологічного фактора вісцероптозу. У подальших дослідженнях вона знайшла своє повне підтвердження. Відтак цей патологічний стан отримав назву хвороби (симптомокомплексу) Гленара, а розроблений спосіб його діагностики — прийому Гленара. Також для з'ясування стану органів черевної порожнини за описаного ним вісцероптозу Гленар здійснював їх обмацування. Та як відомо, Гленар навіть не припускав можливості пальпаторного дослідження кишківника без наявності ентероптозу.

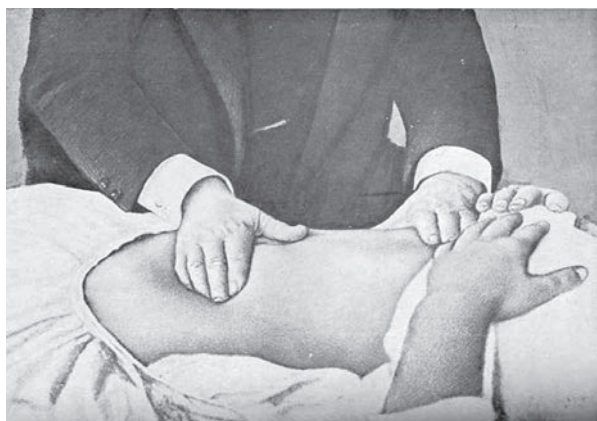
Подальший прогрес у розробці методики пальпаторного дослідження органів черевної порожнини здійснено легендарною Київською терапевтичною школою. Саме на берегах Славути — Дніпра було розроблено та впроваджено в широку клінічну практику спосіб пальпаторного дослідження органів черевної порожнини, який отримав назву методичної глибокої ковзної пальпації органів черевної порожнини за В.П. Образцовим — М.Д. Стражеском. І передісторія тут така. Доктор медицини Образцов В.П. розпочав лікарську діяльність на посаді завідувача терапевтичного відділення Київського військового шпиталю в період, коли для практичного застосування в діагностиці з об'єктивного дослідження можливими були тільки огляд, пальпація, перкусія та аускультация. Правда, в університетській госпітальній клініці Київського військового шпиталю в наукових дослідженнях під керівництвом професора К.Г. Трітшеля вже почали розроблятися передові на той час методи дослідження шлункового соку. Зокрема, за пропозицією керівника клініки лікар М.С. Засядько досліджував ефективність флюороглюцин-ванілінового реактиву для визначення в шлунковому соку кількості вільної соляної кислоти. Та очільнику терапевтичного відділення В.П. Образцову доводилось невідкладно приймати діагностично-лікувальні рішення щодо численних захворювань органів черевної порожнини, з якими він щоденно мав справу. Їх діагностика на той час була примітивною, симптоматика погано вивченою, а методика належного об'єктивного дослідження та дослідного пізнання фактично взагалі відсутньою. Тому допитливий і трепетний до чіткої визначенос-



Фрагмент експозиції в Національному музеї медицини України, що унаочнює таїну огляду пацієнки професором В.П. Образцовим

ті Василь Парменович розпочинає свої оригінальні дослідження з розробки пальпації черевної порожнини. На дату початку цього напрямку своїх досліджень він сам чітко вказав: «Мої пальпаторні дослідження черевної порожнини, спрямовані на пошук спочатку рухомих нирок, а потім і рухомих нирок та селезінки, почалися з 1884 року...». Про їх подальше здійснення він зазначає таке: «Наприкінці 1886 року, отже, пізніше за Гленара, але абсолютно незалежно від нього став проводити пальпацію кишок і я. Перш ніж промацати в перший раз поперечну ободову кишку, я, як і Гленар, займався питанням рухомої нирки, питанням, яке привернуло увагу мого вчителя С.П. Боткіна. Але ми йшли різними шляхами: Гленара пальпація кишечника нерозривно пов'язана

з ентероптозом; без ентероптоза для нього пальпація як метод дослідження не існував. Навпаки, я, навчившись пальпувати кишки, звернувся до вивчення їх, тобто до більш точного визначення їх положення, діаметра, властивостей стінок, вмісту та ін.» («До фізичного дослідження шлунково-кишкового каналу і серця». — К., 1915). Тож, таким чином, незалежно від F.C.M. Glenard та й, зрештою, всупереч його твердженням у листопаді 1886 р. професор медичного факультету Київського університету В.П. Образцов у 1880-х роках довів, що органи черевної порожнини в нормальних умовах можуть бути належно пальпаторно досліджені. Перші результати цілеспрямованої пальпації живота в 132 хворих були викладені Василем Парменовичем у «Щотижневій клінічній га-



Пальпація сигмоподібної кишки



Пальпація клубової кишки



Пальпація сліпої кишки



Перкуторна пальпація шлунка



Пальпація пілоруса шлунка

зеті» у 1887 році (№ 22 і 23) у статті «Про дослідженні шлунка і кишечника». Ця робота була також опублікована в німецькому журналі «Deutsche Archiv fur Klinische Medizin» (1888, № 43). У подальшому в очолюваній професором В.П. Образцовим факультетській клініці Університету св. Володимира був організований один із перших у Києві кабінет рентгенологічного дослідження. Це вже був початок нової якості об'єктивізації досліджень пацієнтів у клініці, і він беззастережно підтвердив об'єктивність та унікальну інформативність запропонованого Василем Парменовичем методу пальпаторного дослідження органів черевної порожнини. У десятих роках минулого сторіччя в Києві під час демонстрації професором В.П. Образцовим хворих у факультетській терапевтичній клініці були зроблені світлин, які зображують окремі елементи пальпації органів черевної порожнини особисто Василем Парменовичем Образцовим. Ці фотографії у вигляді додатка були відтворені в книзі В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» (К., 1915).

Усе своє життя професор В.П. Образцов зі своїми учнями та послідовниками — Ф.О. Гаусманом, М.Д. Стражеском, М.М. Губергрицом, Ф.А. Удінцовим та іншими ретельно розробляв, вдосконалював та деталізував методику пальпації органів черевної порожнини. Федір Оскарович Гаусман у 1904 році приїжджав до професора Образцова В.П. до Києва консультуватись щодо своїх наробок із пальпаторного дослідження органів черевної порожнини й отримав необхідну підтримку та важливі поради, а також рекомендацію негайно опублікувати результати своїх досліджень. Отримавши таку підтримку, Федір Оскарович детально систематизував і описав усі способи пальпації в монографії «Основи методичного промацування шлунково-кишкового тракту», виданій у Німеччині та Росії. Надалі щиро-сердний Василь Парменович, щоб підтримати по-

слідовника, дав йому свою вагому рекомендацію для обрання доктором медицини (*honoris causa*) в Університеті св. Володимира. Власне, за його наполегливим клопотанням Ф.О. Гаусману в 1912 році було присвоєно таке звання, й це відчинило для нього академічні двері російських університетів. Подальша розробка методики пальпації органів черевної порожнини привела до створення вчення про так звану глибоку ковзну методичну топографічну пальпацію, яка відкрила нову епоху в діагностиці захворювань органів травлення. Учень Василя Парменовича професор Київського медичного інституту М.Д. Стражеско 1936 року узагальнив досвід її застосування в клініці внутрішніх захворювань у фундаментальній монографії «Основи фізичної діагностики захворювань черевної порожнини». Тому існує й узагальнена назва застосовуваної в широкій клінічній практиці пальпації органів черевної порожнини — метод Гленара — Образцова — Гаусмана — Стражеска.

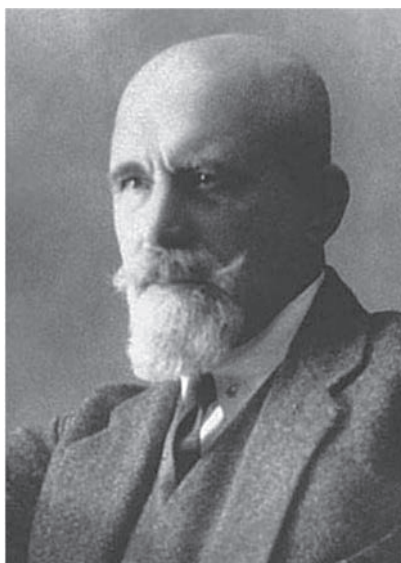
Підготував М. Дзедман



F.C.M. Glenard



В.П. Образцов



Ф.О. Гаусман



М.Д. Стражеско

*Н.М. Камилова, У.Ф. Гашимова,
И.А. Султанова, Н.М. Садыхов,
Ч.С. Алиев, Н.Г. Курбанова*

*Азербайджанский медицинский
университет
Институт геологии и геофизики
НАН Азербайджана
Институт физиологии
им. А.И. Караева НАН
Азербайджана*

ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Резюме

В статье представлены результаты установления закономерности взаимоотношений микроэлементного профиля у лиц различных возрастов в отдельных регионах Азербайджана — базовой территорией для проведения исследования был г. Ленкорань. Материалы по оценке экологической ситуации и здоровья населения, полученные в результате исследования, являются основой для перехода от формальной оценки гигиенического неблагополучия по степени его отклонения от нормативов и стандартов к установлению неблагоприятных последствий этого отклонения для здоровья населения или отдельных его групп. Для планирования работы лечебно-профилактических учреждений рекомендуется применять предложенную эколого-геохимическую модель «среда — здоровье», позволяющую прогнозировать вероятностные уровни заболеваемости населения в зависимости от суммарного показателя загрязнения почвы тяжелыми металлами.

Ключевые слова

Микроэлементы, макроэлементы, экологическая ситуация, тяжелые металлы, здоровье населения.

Последние десятилетия демографическая структура населения различных государств характеризуется неуклонным ростом численности лиц старших возрастов. По данным ВОЗ, к 2025 году удельный вес лиц старше 60 лет составит более 35%. Эта социальная демографическая ситуация определяет актуальность разработки эффективных методов профилактики, терапии возрастзависимых заболеваний, базирующихся на фундаментальных исследованиях старения и долголетия.

В последние годы отмечается бурное развитие биологии старения. При старении изменяются многие структуры и функции организма, однако до настоящего времени не определено, что же является клеточным и молекулярным инициальным субстратом старения. В этой связи изучение закономерностей элементного статуса пожилых и старых людей является весьма актуальным и может расширить представления о природе старения.

В работах, посвященных онтогенетическому анализу элементного состава тканей человека, имеются сведения о возрастных перестройках элементного статуса, приводящих в пожилом возрасте к дефициту или избытку отдельных элементов. Учитывая, что возрастной дисбаланс микроэлементов может

приводить как к «поломкам» в общем минеральном обмене, так и к нарушению гомеостаза, можно предположить, что он является одним из патофизиологических звеньев механизма старения [1].

Возрастным изменениям наиболее подвержены те элементы, концентрации которых максимально отклоняются от нормативов и для которых уже в зрелом возрасте характерен популяционный избыток и дефицит. С возрастом, по нашим данным, существенно усиливается избыток натрия и мышьяка, усугубляется дефицит хрома и происходит трансверсия в содержании кремния, натрия и калия. Возрастной дефицит микроэлементов начинает проявляться в период 60-69 лет, что, по-видимому, соответствует периоду снижения напряженности обменных процессов, и представляет собой адаптивную реакцию на «затухание» функций стареющего организма. В то же время именно дефицит жизненно важных элементов может инициировать инволюционные процессы [2].

Современная урбанизация является одним из важнейших факторов антропогенного воздействия на природу, формирующим глобальную экологическую ситуацию. Недостаток или избыток микроэлементов в почве и воде приводит к дефициту или избытку их в пищевом рационе, а отсюда —

и в организме (см. табл. 1) [3]. При этом происходят изменения в степени усвоения микроэлементов, в их метаболизме — распределении в тканях и выведении из организма, ослаблении или усилении синтеза биологически активных веществ, который сопряжен с обменом какого-либо микроэлемента, изменение интенсивности обменных процессов, зависящих от микроэлементов, адаптация к дефициту или избытку какого-либо микроэлемента или развитие расстройств, типичных для того или иного эндемического заболевания. Эти и другие факторы в конечном итоге формируют биоэлементный статус человека [4, 5].

Цель исследования — установить закономерности взаимоотношений микроэлементного профиля у лиц различных возрастов в отдельных регионах Азербайджана (г. Ленкорань).

Таблица 1. Физиологическая роль минералов

Элемент	Биологические функции
Кальций	Является составной частью костной ткани (25-27% от общей массы) Необходим для сокращения мышечных волокон Обеспечивает сопряжение гуморального сигнала и биохимических процессов Регулирует активность внутриклеточных ферментов различных классов Оказывает влияние на проницаемость биологических мембран Является одним из ключевых факторов в реакциях тромбообразования Необходим для активации полиморфноядерных лейкоцитов Играет ключевую роль в проведении управляющих сигналов пролиферации, дифференцировки, апоптоза
Неорганические фосфоры	Регулируют синтез 2,3-дифосфоглицерата, определяющего кислород-транспортную способность гемоглобина Выступают в качестве составной части фосфопротеинов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов клеточных мембран, коферментов Фосфорилируют углеводы, делая их доступными для метаболических процессов Входят в состав макроэргов (неорганические формы — полифосфаты разной длины цепи; органические формы — АТФ, ГТФ и др.) Вместе с кальцием образуют нерастворимые фосфаты костной ткани: $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 7\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 7\text{CaCO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Формируют фосфатные буферные системы крови и мочи Необходимы для внутриклеточного переваривания бактерий Функции, специфические для полимерных форм фосфатов, — полифосфаты выступают в роли: - хелаторов Ca^{2+} и других двухвалентных катионов; - противоионов для основных аминокислот; - компонентов канала, образованного совместно с поли-β-гидроксипутиратом в клеточных мембранах; - донора неорганических фосфатов для ряда киназ сахаров; - модулятора ответа клеток на стресс, контролируя экспрессию генов семейств <i>hscA</i> и <i>groA</i>
Хлориды	Являются главным внеклеточным анионом, компенсирующим влияние катионов (обеспечение электронейтральности) Участвуют в поддержании кислотно-основного состояния между плазмой и эритроцитами и осмотического равновесия между кровью и тканями Участвуют в обеспечении баланса воды в организме Активируют амилазу Участвуют в образовании соляной кислоты желудочного сока Участвуют в формировании трансмембранного потенциала
Магний	Является составной частью минеральной компоненты костной ткани Участвует в формировании биоэлектрического потенциала как антагонист кальция (курареподобное действие) Регулирует проницаемость биологических мембран Активирует фибринолиз, является природным антикоагулянтом Является кофактором многих ферментов, связанных с обменом АТФ С его участием осуществляется зависимый от антител цитолиз клеток-мишеней, происходит связывание IgM на мембране лимфоцитов, осуществляется контактное взаимодействие Т-лимфоцитов-хелперов с В-лимфоцитами, продуцирующими антитела От концентрации магния зависит ответ макрофагов на лимфокины в среде взаимодействия Ионы магния, наряду с НАДФ и молекулярным кислородом, участвуют в (метаболизме витамина D до кальцитриола) гидроксировании витамина D ₃ до 25-OH-D ₃ и в дальнейшем модифицировании последнего до самого активного метаболита витамина D — 1,25-(OH) ₂ -D ₃ (кальцитриола), основная биологическая роль которого — стимуляция всасывания кальция и фосфата в кишечнике. При недостаточности кальцитриола замедляется репарация костной ткани и нарушается ее ремоделирование Участвует в поддержании уровня калия в клетке посредством активации ферментов, участвующих в обмене углеводов и белков, триггеров натрий-калиевого насоса Является важным звеном в функционировании механизма нейромышечной проводимости, проводимости нервных образований в ЦНС и сокращения миокарда Является физиологическим регулятором роста, поддерживая синтез пуриновых и пиримидиновых оснований Необходим на всех этапах синтеза белка Регулирует сосудистый тонус, способствует дилатации сосудистой стенки (снижение концентрации магния ведет к спазму сосудов и повышению АД, ухудшению микроциркуляции в капиллярах) Является активатором около 300 ферментных систем, поэтому многие внутриклеточные процессы зависят от наличия ионов магния (гликолиз, окислительный метаболизм, трансмембранный перенос калия и кальция и другие процессы) Обладает гиполипидемическим эффектом

Материалы и методы

Базовой территорией для проведения исследования был г. Ленкорань, расположенный на юго-востоке республики. Территория Ленкоранского района ограничена на севере Кура-Араксинской низменностью, а на юго-востоке — Каспийским морем и расположена на 38° северной широты и 47° восточной долготы. Площадь: 70 км². Население: 223 100 (данные за 2016 год).

Исследование проводилось в рамках грантовой программы Института физиологии им. А.И. Караева и медицинского научно-исследовательского центра Sağlam Nəsil за период 2014-2016 гг. Была скоординирована программа и план совместного исследования.

В исследование включены 209 коренных жителей г. Ленкорань, возраст которых варьировал в диапазоне от 20 до 118 лет.

Таблица 1. Физиологическая роль минералов (окончание)

Медь	Является составной частью электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления субстратов молекулярным кислородом Входит в состав церулоплазмينا — мультифункционального белка, играющего роль реактанта острой фазы, обладающего активностью феррооксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы Участвует в обмене липидов Входит в состав аминоксидазы соединительной ткани (лизилоксидазы), осуществляющей формирование поперечных сшивок коллагеновых и эластиновых волокон Входит в состав дофамин-β-гидроксилазы, при недостаточности которой нарушается синтез катехоламинов и возникает поражение ЦНС Участвует в обмене ферментов, витаминов, гормонов, белков (в том числе и гемоглобина), углеводов Участвует в некоторых иммунных процессах
Цинк	Участвует в процессах роста и деления клеток: наиболее часто прослеживается связь между задержкой роста и деления клеток с угнетением активности ферментов нуклеинового и белкового обмена Обеспечивает обратимость процессов денатурации ДНК Участвует в формировании спиральной структуры РНК Участвует в процессах кератогенеза: при дефиците цинка наблюдается облысение, сопровождающееся обширными поражениями кожи У больных хроническим язвенным дерматитом отмечается взаимосвязь между содержанием цинка и тяжестью течения дерматита Входит в состав щелочной фосфатазы, таким образом участвуя в процессах кальцификации Оказывает стабилизирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствуя высвобождению гидролитических ферментов, таких как катепсин D и коллагеназа, контролирующих скорость распада поврежденных тканей; прием сульфата цинка повышает скорость заживления послеоперационных ран При дефиците цинка наступает угнетение сперматогенеза и развития первичных и вторичных половых признаков Принимает участие в иммунном ответе: дефицит цинка сопровождается снижением уровня гормона вилочковой железы — тималина, угнетением образования антител, снижением числа лимфоцитов Входит в состав 5-нуклеотидазы, участвующей в метаболизме пуринов, что важно для функционирования Т- и В-лимфоцитов; недостаточность этого фермента отмечена при врожденном дефиците Т-лимфоцитов Входит в состав белка густина (вырабатывается в околоушных слюнных железах), который специфически связывается с мембранами вкусовых сосочков и регулирует поступление в них питательных веществ Необходим для образования кристаллических форм инсулина, в виде которых происходит депонирование инсулина бета-клетками поджелудочной железы
Железо	Осуществляет свою биологическую функцию главным образом в составе других биологически активных соединений, преимущественно ферментов. Железосодержащие ферменты выполняют четыре основные функции: - транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды); - транспорт и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин); - участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, СОД и др.); - транспорт и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин, ферритин)

Для выявления особенностей биоэлементного статуса респонденты были разделены на 5 возрастных групп. Для решения поставленных задач был проведен комплекс синхронных исследований: гигиенических, медико-социальных, клинико-лабораторных, клинико-инструментальных и статистических, а также анализ перенесенных в прошлом сопутствующих и общесоматических заболеваний, изучены особенности репродуктивной функции, что позволило всесторонне рассмотреть нарушения соматического здоровья долгожителей. Использовали специально разработанную нами анкету.

Рандомизация осуществлялась по возрасту, социальным факторам, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям.

В качестве критериев оценки обеспеченности организма эссенциальными химическими элементами и отягощенности токсичными использовали референтные интервалы для взрослого населения на основе международных норм и собственных данных.

У всех групп лиц, включенных в исследование, определяли содержание макро- и микроэлементов на аппаратах ICP MS7700e (фирма Agilent, USA), XFR Rentgenfluorescent Tiger S8 (Bluker, Germany).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. В качестве описательной характеристики использовали медиану, нижнюю и верхнюю квартили.

Результаты и их обсуждение

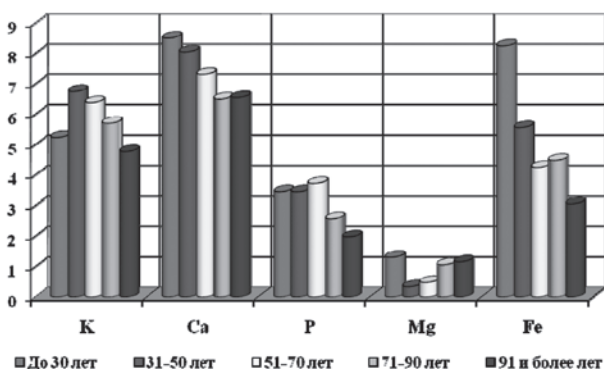
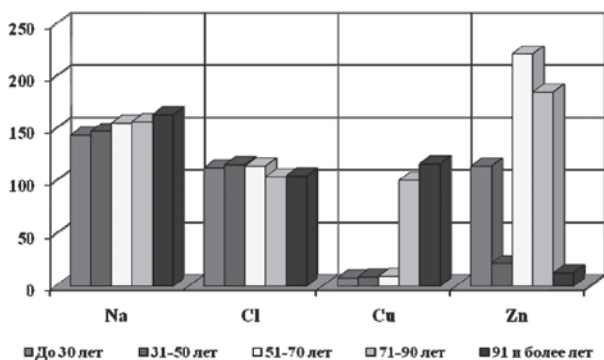
Анализ результатов биохимического исследования выявил значительные возрастные особенности содержания микро- и макроэлементов по возрастам среди обследуемых г. Ленкорань (табл. 2, диаграммы 1, 2). Наиболее уязвимой группой были обследуемые в возрасте 31-50 и 51-70 лет. Средние показатели Na и K оказались повышенными — $147,7 \pm 0,51$ и $153,61 \pm 0,59$ и $6,75 \pm 0,06$ и $6,38 \pm 0,05$ соответственно. Общее количество обследуемых в этих возрастных категориях составило 49 и 42 респондента. При этом у 28 (%) обследуемых в возрасте 31-50 лет и 26 (%) в возрасте 51-70 лет были достаточно повышены концентрации натрия — 156,3 и 167,2 и калия — 7,32 и 7,71. Следует отметить, что прежде всего соотношение Na/K характеризует состояние водно-электролитного обмена, мочевыделительной системы. Соответственно, эти респонденты прежде всего предъявляли жалобы, связанные с этими системами: отек, повышение артериального давления, головные боли, увеличивающиеся к вечеру, ухудшение зрения, снижение аппетита, избыточный вес, ночной диурез и т.д.

При анализе полученных данных выявлено, что у обследуемых в возрасте 71-90 лет концентрации Na, K, Cl приближались к нормативным, однако для этой возрастной группы характерны изменения со стороны других биохимических показателей.

Определение уровня Ca в крови респондентов всех возрастных групп выявило значительное

Таблица 2. Среднее содержание макро- и микро-элементов в крови обследуемых различного возраста

Показатели	До 30 лет (n=29)	31-50 лет (n=49)	51-70 лет (n=52)	71-90 лет (n=45)	91 и более лет (n=34)
Na	143,9±1,01 (142,3-148,4)	147,7±0,51 (138,6-156,3)	155,61±0,59 (148,2-167,2)	156,8±2,50 (149,2-162,3)	163,6±0,78 (159,2-171,2)
K	5,24±0,17 (3,82-6,92)	6,75±0,06 (3,96-7,32)	6,38±0,05 (4,45-7,71)	5,7±0,05 (5,59-5,81)	4,77±0,02 (4,61-4,92)
Cl	112,7±0,14 (112,3-113,2)	115,6±0,44 (111,2-120,2)	114,37±0,40 (100-107,8)	104,2±1,71 (99,6-107,3)	105,0±0,53 (101,2-108,6)
Ca	8,51±0,14 (8,24-9,13)	8,05±0,07 (7,24-9,04)	7,31±0,07 (6,31-7,94)	6,5±0,22 (6,05-7,18)	6,55±0,09 (6,02-7,18)
P	3,45±0,1 (3,21-3,87)	3,45±0,06 (3,15-4,32)	3,72±0,07 (3,15-4,2)	2,58±0,26 (1,94-3,24)	1,98±0,13 (1,31-3,01)
Mg	1,31±0,02 (0,26-0,36)	0,34±0,01 (0,24-1,01)	0,48±0,01 (0,37-1,05)	1,06±0,02 (1,02-1,12)	1,16±0,01 (1,12-1,25)
Fe	8,25±4,38 (7,43-9,82)	5,56±1,52 (3,84-7,23)	4,25±0,38 (3,82-4,56)	4,48±2,73 (3,82-5,13)	3,06±1,40 (2,13-4,18)
Cu	8,05±0,71 (7,82-8,23)	9,07±1,33 (7,82-11,54)	9,82±1,69 (7,93-11,86)	100,9±6,57 (82,3-117,4)	116,6±2,81 (98,6-123,4)
Zn	114,3±0,46 (112,4-115,4)	21,8±0,40 (170,3-221,3)	221,7±0,45 (216,4-136,3)	185,4±1,93 (18,14-19,13)	12,91±0,62 (125,3-134,2)



Диаграммы 1, 2. Средние показатели содержания макро- и микроэлементов в крови обследуемых

превышение нормативных данных с незначительным ($8,51 \pm 0,14$; $8,05 \pm 0,07$; $7,31 \pm 0,07$; $6,5 \pm 0,22$, $6,55 \pm 0,09$) понижением после 70 лет. Кальций — это основной микроэлемент, характеризующий состояние костно-мышечной системы. Большинство обследуемых, вне зависимости от возраста, жаловались на боли в суставах, различных отделах позвоночника. У лиц в возрасте до 50 лет были отмечены изменения со стороны суставов в виде болей,

отечности, деформации, и эти изменения были более интенсивными, чем в старшей возрастной группе.

Следующий исследуемый макроэлемент — фосфор. Фосфор относится к структурным, т.е. тканеобразующим, макроэлементам. Большая часть (75-90%) фосфора входит в состав скелета, остальное количество распределяется между тканями и жидкостями организма. Пониженный фосфор усиленно расходуется при хронических заболеваниях, интоксикациях. Основные проявления — утомляемость, слабость, боли в мышцах.

При повышенном содержании фосфора повышается риск остеопороза (24%), развития почечнокаменной болезни (11%), нарушений функций пищеварительной системы (45%).

Наряду с фосфором было выявлено резкое повышение магния (Mg). Магний поступает в организм с пищей, водой, поваренной солью. Магний активно участвует в процессах, которые связаны с утилизацией энергии. Получено подтверждение, что витамины тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и С полноценно усваиваются лишь при достаточном количестве Mg.

Магний является кофактором многих ферментов, в том числе коэнзима и кокарбоксилазы. Недостаток магния приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям (34%), диабету (21%). У 67% наблюдалась беспричинная тревога, повышенная раздражительность, депрессия, что также мы связали, наряду с другими факторами, с недостаточностью Mg. В возрасте 30-50 лет у 47% обследуемых отмечена мигрень, а в возрасте 51-70 лет в 42% — остеопороз. Проведенные исследования выявили, что у обследуемых в возрасте 30-50 лет отмечается значительный дефицит магния ($0,31 \pm 0,02$; $0,34 \pm 0,01$), в возрасте 51-70 лет концентрация данного элемента несколько повышается ($0,48 \pm 0,01$ — от 0,37 до 1,05), но накопленные нарушения в организме в более молодом возрасте уже приводят к хроническому течению заболеваний.

Среди респондентов старше 71 года отмечено, что у большинства количество Mg в пределах нормы ($1,06 \pm 0,02$; $1,02$ - $1,12$ и $1,16 \pm 0,01$; $1,12$ - $1,25$).

У большинства обследуемых отмечается снижение количества железа, т.е. диагностировалась железодефицитная анемия различной степени. Наиболее низкие показатели Fe отмечены в возрасте 91 года и старше.

У обследуемых всех возрастных групп наблюдается снижение содержания меди. Практически все заболевания при дефиците меди связаны с нарушениями обмена веществ: со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия (36%), образование тромбов (19%), нарушения ЦНС

(42%), деформация костей (48%), нарушение репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин (16%), ожирение (34%), нарушение пигментации кожи (5%). Средние показатели уровня меди составили в возрасте от 30 до 70 лет от $8,05 \pm 0,71$ до $9,82 \pm 1,69$. В возрастной группе старше 71 года уровень меди — $10,09 \pm 6,57$, у долгожителей в основном (74%) был в пределах нормативных показателей и в среднем составил $11,6 \pm 2,81$ ($9,86-12,34$).

Содержание цинка среди большинства респондентов превышало норму: до 30 лет — $114,3 \pm 0,46$, 31-50 лет — $218,1 \pm 0,40$, 51-70 лет — $221,7 \pm 0,45$. В возрастной группе 71-90 лет средний уровень цинка составил $185,4 \pm 1,93$. Однако в возрасте до 30 лет и старше 91 года был в пределах нормы: $114,3 \pm 0,46$ и $129,1 \pm 0,62$.

Уровень селена и молибдена также превышал нормативные данные среди наблюдаемых до 90 лет по сравнению с долгожителями ($p < 0,001$).

Значения кобальта, йода во всех возрастных группах были в пределах нормы.

Интересные данные были получены при изучении марганца в крови.

Марганец оказывает значительное влияние на развитие костно-мышечной системы, нормальное функционирование половых желез, а также принимает участие в процессах кроветворения. Марганец регулирует обмен медиаторов (адреналин, норадреналин, ацетилхолин), участвует в обмене липидов и углеводов. Средний уровень марганца среди долгожителей составил $289,5 \pm 334$ ($245-386$), что значительно превышало норму.

Принимая во внимание наличие полового диморфизма по многим биохимическим показателям, был проведен анализ с учетом пола. Установлено, что средний уровень большинства элементов был значительно выше у мужчин, чем у женщин. Характерным являлось резкое снижение Mg и Fe среди женщин. Средний уровень йода также превышает нормативные показатели у мужчин по сравнению с женщинами ($709,5 \pm 4,41$, $612,3 \pm 798,5$ соответственно при норме 315-630 нмоль/л).

Содержание макро- и микронутриентов коррелирует между концентрациями его в крови и уровнем в рационе, а также зависит от физического развития организма. Анализ нутриентного состава выявил значительные отклонения от нормативных

показателей среди обследуемых от 30 до 70 лет, что соответствует прежде всего их состоянию. Обследуемые старшей возрастной группы меньше всего предъявляли жалоб.

Оценка элементного статуса человека является основным вопросом определения влияния на здоровье человека дефицита, избытка или нарушения тканевого перераспределения макро- и микроэлементов [14, 15]. Оценка состояния обмена макро- и микроэлементов — одно из наиболее перспективных направлений, поскольку ее основным объектом являются преморбидные формы нарушения здоровья.

Выводы

Необходимо регулярно изучать влияние факторов риска на состояние здоровья населения на экологически напряженных территориях с анализом заболеваемости, медико-демографических показателей, физического развития, оценкой функционального состояния отдельных систем организма и определением групп здоровья. Материалы по оценке экологической ситуации и здоровья населения служат принципиальной основой к переходу от формальной оценки гигиенического неблагополучия по степени его отклонения от нормативов и стандартов к установлению неблагоприятных последствий этого отклонения для здоровья населения или отдельных его групп.

Для планирования работы лечебно-профилактических учреждений рекомендуется применять предложенную нами эколого-геохимическую модель «среда — здоровье», позволяющую прогнозировать вероятностные уровни заболеваемости населения в зависимости от суммарного показателя загрязнения почвы тяжелыми металлами.

В перспективе планируется продолжить исследования влияния различных условий экологической и социальной среды обитания на состояние здоровья населения с целью получения дополнительных данных о факторах риска и антириска для здоровья, использовать указанные сведения для корректировки системы мониторинга среды жизнедеятельности и усовершенствования методологии оздоровления населения в зависимости от возраста с целью оптимизации достигнутых результатов.

Список использованной литературы

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. Резюме / Всемирная организация здравоохранения. — 2015. — 32 с.
2. Рустембекова С.А., Тлиашинова А.М., Аметов А.С. Патологии щитовидной железы как пример полимикроэлементоза // Вестн. последип. мед. образ. — 2008. — № 4. — С. 16-21.
3. Юдина Т.В. Микроэлементный и антиоксидантный статус человека: развитие современных методических проблем донозологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова, А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. — 2003. — Т. 4, Вып. 1. — С. 7-11.
4. Lee R. Population aging, wealth, and economic growth: demographic dividends and public policy / R. Lee, A. Mason. — WESS background paper, 2015. — 35 p.
5. Рустембекова С.А., Тлиашинова А.М., Аметов А.С. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 16. — С. 1078-1081.

Надійшла до редакції 07.03.2018 р.

М.І. Дземан

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

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

Частина 2: СТАНОВЛЕННЯ ОСОБИСТОЇ ТВОРЧОЇ ЛАБОРАТОРІЇ ВЧЕНОГО-КЛІНІЦИСТА В БЛАГОДАТНОМУ ЕТНО- ІСТОРИЧНОМУ ВІЗЕРУНКУ ПРИКАРПАТТЯ (роки дитинства та юності)

Резюме

У публікації подано дані про роки дитинства та юності одного із засновників Прикарпатської школи внутрішньої медицини, відомого галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького та зроблено короткий історико-етнографічний дискурс Бойківщини.

Ключові слова

Професор-інтерніст Мирослав Миколайович Бережницький, Калуш, бойки, Карпатська Хорватія, Станіслав.

Розглядаючи життєвий шлях професора Мирослава Миколайовича Бережницького, логічно насамперед звернутись до його особової справи [1]. Адже в її обов'язкових до заповнення, згідно з тогочасними вимогами, формулярах «Особистий лист по обліку кадрів» та «Автобіографія» (від 20 травня 1956 р., 29 серпня 1966 р. та 1 квітня 1983 р.) Мирослав Миколайович власноруч викладає дані своєї біографії. При їх аналізі одразу звертає на себе увагу світлина 26-річного Мирослава Бережницького з «Особистого листка по обліку кадрів» від 20 травня 1956 року. Який відкритий та сповнений задуми, а одночасно уважний, харизматичний і допитливий погляд! Цей промовистий погляд був властивим Вчителю в повсякденному житті, був його характерною рисою і, властиво, так

пасував його особистому портрету. Тож із ним ми зустрічатимемось на більшості його світлин. У супроводній «Автобіографії» Мирослав Миколайович лаконічно викладає події непростого життєвого шляху уродженця Галичини 1930-1950-х років. Не можуть не викликати щирої захопленості та поваги харизма та самовідданість юнака з багатодітної робітничої родини в його жагучому бажанні здобуття знань. А часи ж тоді на теренах Галичини були трагічно важкими та фатально жакливими, і попри все ... такими звичайними! Перша та Друга світова війни безпощадним смертоносним катком пройшли по теренах Прикарпаття в першій половині ХХ сторіччя. Сповнені гідності нащадки Карпатської Горватії [2-15] у черговий раз (і через тисячу років після трагічного позбавлення в Х сторіччі державності [16]) своєю жертівністю однозначно ствердно відповіли на сакральне питання своєї історії і не-

*Продовження. Початок див. ПЛ №1 за 2019 рік, стор. 70-79.

© М.І. Дземан

похитно засвідчили вірність своїй давній традиції та бажання зберегти свою природну самобутність та самоідентифікацію. Тож окупант (як західний, так східний), щоб втримати таку щедрю економічну, а основне, благодатну людську ресурсну базу, не-самовито задіює все: фальсифікацію історичного фактажу, мілітаризм, політичні репресії, диверсії, облудну дипломатію із заключенням договорів із гарантіями, які ніхто ніколи і не збирався виконувати. Важкі часи прикарпатці переносили стійко.

В «Автобіографії» від 20 травня 1956 року Мирослав Миколайович дотепно зазначає, що середню освіту він почав здобувати за «панської Польщі», потім продовжив у часи Другої світової війни за умов радянської та німецької окупації, а закінчив уже в Радянському Союзі. «При панській Польщі важко жилося нашій сім'ї. 1936 року я поступив у школу міста Калуш. 1939 року ми були «освободжені» (лапки авт. редакційна правка) Радянською Армією. Проживали весь час у місті Калуш. Вчився в школі. Мирне життя було перерване нападом гітлерівських фашистів. Наша сім'я вся «осталася» (лапки авт. редакційна правка) на окупованій території. За період окупації я вчився в 5-6-7-му класі ... Після вигнання фашистів у 1944 році я поступив у Калуську середню школу, де закінчив 10 класів у 1947 році. У цьому ж році я поступив у Станіславський Медичний Інститут...», — оповідає Мирослав Миколайович. Можна тільки пошанувати таку непохитну жагу до здобуття знань і залізну волю до дії та отримання результату. Але звідкіля така твердість до поступу в таких фатально жаклих обставинах? Відповідь на ці запитання ми знайдемо, розглядаючи традиції родини Бережницьких та його оточення сформованого унікальним історико-етнографічним середовищем благодатного Прикарпатського краю.

Маленький Мирослав побачив світ 2 червня 1929 року четвертою дитиною в багатодітній робітничій сім'ї Бережницьких в містечку Калуш, що за 30 кілометрів від Івано-Франківська. У цьому містечку пройшло все його дитинство. Тож, без сумніву, атмосфера міжвоєнного Калуша періоду 30-х років ХХ сторіччя мала вагомий вплив на світоглядне становлення Мирослава Миколайовича. Отже, давайте зупинимось на типовому для європейського містечка середини першої половини ХХ століття шармі затишного середовища Калуша.

Калуш є знаним містечком Бойківщини [2, 17, 18]. Бойківський субетнос [19-26] є автохтонним для північних і південних схилів Карпат від річок Лімниця й Тересва на сході до річок Уж і Сян на заході. Походження бойків є однією з найбільших загадок історії українства. Тим часом про Бойківщину маємо першу писемну згадку ще в 948-952 роках нашої ери в компілятивному творі візантійського імператора Костянтина VII Багрянородного «De Administrando Imperio» (Про управління імпері-



Калущік півнѣтъ. Крѣстьянскіи типи (бойки) изъ Ясеня.

<https://www.uaua.world/10776/>

єю; розділ XXXII) [27]. Калуш картографи фіксують вже на мапах Галицько-Волинського князівства XII-XIII століть і в подальшому за доби Литовсько-Руської держави [18]. Тож Калуш — місто давнє, із глибокою традицією самоврядування та юрисдикцією «вільного міста» із Магдебурзьким правом (із 1549 року). На його гербі на червоному тлі три топки солі, що свідчить про солеваріння як основний промисел.



Герб Калуша [<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=54791130>]



Прапор Калуша [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Flag_of_Kalush.svg/120px-Flag_of_Kalush.svg.png]

Наші бойківські терени пройшли в III-V століттях непростий шлях. Тоді складний карпатський симбіоз даків, слов'ян, германців і сарматів закінчився на користь давньоруського слов'янського етносу. Його основу склав об'єднаний етнос карпатських (білих) хорватів [13, 28]. У V-VI століттях цей інтегрований слов'янський етнос остаточно заповнив землі басейну Дністра й Сяну (і змішався із сербським населенням), а далі — Східної Словаччини й уздовж Татрів і Судетів дійшов аж до витоків рік Одри та Ельби, басейну рік Заале й Білої Ельстер [13, 28-32]. Також відомо, що в 623 році хорватський князь Самослав об'єднав навколо себе усі найближчі слов'янські племена. Бойківський субетнос опинився чи не в центрі цього державного утворення. У 627 році князя Самослава обирають королем племенних княжих слов'янських



Терени держави карпатських хорватів



Резиденція князя Самослава — Стільсько



Князь Самослав

об'єднань, і він 35 років править першою давньоруською державою Велика Хорватія, що простяглась від Кедану та Краківця в Чехії аж до самого Дністра включно зі Стільськом [16, 33]. За часів Великої Хорватії основна резиденція князя Самослава знаходилась у Галичині, недалеко від сучасного Львова, у Стільсько [34-39]. Зазначимо, що це була перша слов'янська держава, а власне давньоруська, зокрема білохорватська. Із неї слов'янська хвиля заповонила не тільки європейські простори, а й Балкани та Наддніпрянщину [40-42]. І там, вже маючи чималий досвід власного державотворення, вони стали співпричетними до заснування князівства Приморська Хорватія, потім Королівства Далмації (сучасна Республіка Хорватія) та Русі (більш відомої за помилковим визначенням Київська Русь).

На межі X-XI сторіччя Карпатська Хорватія-Русь остаточно пішла в небуття [16]. В подальшо-

му карпатські хорвати, вже перебуваючи в різних політично-державних утвореннях у силу причин різного характеру, були позбавлені можливості становити їх організаційно-політичні серцевини. Їх інтегрований етнос диференціює на «червоних» та «чорних» хорватів, а також русичів-українців. Серед русичів-українців зберігають (очевидно, відтворюючи певною мірою складові колись інтегрованого етносу карпатських хорватів) свої особливості субетноси бойків, лемків, гуцулів, русинів, волиняків та закарпатців [42, 43]. Вони стоїчно і з гідністю продовжують свою традицію на своїх історичних землях. Однак багато хто був вимушений і переселитися в північні поліські й литовські землі [10]. Там вони жили в напівземлянках великими сім'ями, які називалися задругами. Приймавши християнство, вони продовжували дотримуватися і старих традицій: шанували день Купайла, Зелені свята тощо. Між собою шанобливо спілкувалися через звертання



Герб Сас I



Герб Сас II (Сас-Комарницькі)



Герб Сас III

«друже» або «сябро». Їхня добре розвинута мова стала мовою не тільки літературною, а й діловою та офіційною в Русі та Литві. Їх внесок у багатьох державно-політичних формуваннях є важливим.

Щодо знаті карпатських хорватів відмітимо таке. Відомо, що останній суверен карпатських хорватів князь Собеслав після зухвалого нападу чеського князя Болеслава II 27 вересня 995 року на столий град Любеч та підступного знищення усієї князівської родини був вимушений із тими, хто вцілів, негайно виїхати до Польщі. Польський князь Болеслав Хоробрий був його близьким родичем (мати останнього була рідною сестрою його батька князя Славника) [16]. За відсутності власного державного суверенітету переважна більшість знатних родів карпатських хорватів, поєднаних династичними шлюбами із знаттю сусідніх етносів, асимілюються. Правда, остаточно праукраїнські князівські роди згасли (здебільшого полонізувалися чи зросійшились) аж у XVI-XIX століттях. За цього більшість шляхти продовжувала служити своїй традиції якщо не мечем, то пером [44]. Яскравим прикладом тут є шляхетські родини давньоруського походження, які послуговувалися гербом Драг-Сас [44, 45].

Історія Драг-Сасів як найчисельнішої геральдичної родини України-Русі [46] та одного з наймогутніших родів середньовічної Угорщини веде свою звитягу з часу, коли після трагічного знищення Карпатської Горватії в X-XI століттях землі західних слов'ян у результаті здійсненого германцями першого «drang nach osten» (натиску на схід) потрапили під владу німецьких феодалів. Місцеве слов'янське населення, рятуючись від онімечення, почало шукати кращої долі на сході. Частина таких переселенців досягла Угорщини і за дозволом короля оселилася на Мараморощині (нинішнє Закарпаття). А до Галичини, за свідченнями історичних джерел, цей прадавній рід шляхти

запросив король (князь) Данило Галицький. На сьогодні нам відомо близько 600 родин герба Драг-Сас, які користувалися і мають більше ніж 120 його відмін [46]. Що тільки значать для продовження нашої традиції хоча б такі його представники, як академік Дмитро Яворницький [47], митрополит Андрей Шептицький [48], архієпископ В.Ф. Войно-Ясенецький [49], гетьман Петро Конашевич Сагайдачний [44] і генерал-губернатор М.І. Драгомиров (Драгомирецький) [44, 50, 51] та багато-багато інших. Із різними варіаціями трьох базових варіантів герба шляхти Драг-Сас ми будемо постійно зустрічати, говорячи і про визначних особистостей, що творили неповторний історико-етнографічний візерунок Прикарпатського краю [52, 53]. І тут внесок представниць прекрасної половини цієї спільноти є неоціненним. Звитягою та відданістю своїй традиції Берегинь Бойківщини галицьких шляхтанок герба Драго-Сас неможливо не захоплюватись. Згадаймо хоча б таких уродженець роду галицької шляхти гілки Кульчицьких у Ясениці-Сільній і Підбужі [54], як панночки Ганна і Марія. Ганна Кульчицька — мати одного із засновників нової віденської медичної школи професора-інтерніста Й. Дітля [55-57]. Марія Кульчицька дала життя Івану Франку [58, 59]. Незважаючи на своє походження, вони стоїчно продовжували свій родовід у важких побутових умовах простої бойківської сім'ї і подарували світу геніїв. Залюбленість у неповторну вроду бойківчанок та намагання здобути їх прихильність для багатьох визначних особистостей стало сенсом усього життя. Уродженці Бойківщини галицькій шляхтанці герба Драго-Сас Соломії Крушельницькій [60-62] як найвидатнішій співачці світу із захопленням аплодував весь світ.

Після доби Галицько-Волинського князівства (XII-XIII століть) на Галичині за обставин втрати своїх князів-суверенів настають часи своєрідного

політичного дуумвірату [2, 63, 64]. Якщо коротко, то в XIV сторіччі (за часів Литовсько-Руської держави [64]) князь Любарт-Дмитро в 1340 році він стає галицько-волинським князем. Проте вже в 1349 втрачає Галичину, однак залишається володарем Волині. Цьому передувало заключений у Вишеграді ще в 1339 році договір між польським королем Казимиром та угорським Карлом Робертом [65]. Згідно з Вишеградським договором, останні із суперників щодо загарбання галицьких теренів ставали надійними союзниками. Тут потрібно сказати, що вони були поєднані династичним зв'язком, і сестра Казимира Єлисавета та угорський король Карл мали сина королеви-ча Людвика. Також потрібно розуміти, що згідно з тогочасним правом вони вважали, що, маючи у своїй генеалогії династичні шлюби з князями Карпатської Горватії, можуть претендувати на землі, якими ті володіли. І майже сторіччя на бойківських теренах був цікавий період формальної належності до Угорщини (навіть короткий період у статусі васального «Руського Королівства») за всіляко задовбрюваного факту суто польського урядування. Ситуація кардинально змінилась із введенням у дію в 30-х роках XV сторіччя положень Городненського трактату [66]. Згідно його положень Польща поширювала своє право на Галичину, що була вже прозвана «Червоною Руссю» [67]. Розпочалася жорстка польська колонізація Галичини. Бойківські терени були особливо привабливими для окупанта, тож на них повсюдно було запроваджено польське право та польські суди. Наприкінці XV сторіччя в краї було остаточно скасовано рештки староукраїнського вічевого порядку. Звичайно, це викликало невдоволення, і 1490-1492 рр. на Прикарпатті вибухнуло повстання під проводом Мухи, в якому брали участь і калушани. Опір нащадків першої давньоруської держави Карпатської Хорватії іноземній окупації не припинятиметься аж до відновлення незалеж-

ності України в 1991 році. Уродженці Бойківщини завжди пам'ятали свою українську ідентичність і прагнули Соборної України. У такому історичному річищі протягом сторіч і становився бойківський люд на теренах Калуського краю [68].

Назва міста Калуш правдоподібно походить від слова «калюша» — природне сольове джерело, з якого в давнину добували сіль [18]. Калуш — друге місто у світі, де було відкрито родовища калійної солі¹. Потрібно сказати, що солеваріння відноситься до основних галузей традиційного господарства бойків. Щодо Калуша, то офіційно перші згадки про це маємо в актах 1447 року, в яких це містечко згадується разом із солеварнею «жупою» [68, 69]. А 5 квітня 1464 року Король Казимир IV Ягеллончик дарує калуському костюлу в ужиток одну вареницю солі (солеварню). Це й зрозуміло ... для закріплення своїх позицій польський уряд всіляко заохочував створення римо-католицьких парафій. Тож у Калуші це було позначено будівництвом римо-католицького костелу, при якому від 1478 року діяли лікарня та школа. Треба сказати, що Калуш був включений у міжнародну європейську торгівлю [70]. Відносно торгівлі важливою перевагою міста стало його вигідне географічне розташування. У радіусі 300 км від Калуша пролягають кордони з Польщею (150 км), Угорщиною (300 км), Словаччиною (300 км), Румунією (240 км), що дає легкий доступ до країн Центральної та Східної Європи.

Отже, Калуш — це мультикультурне місто, що постало серед безлічі бойківських поселень із тисячолітньої історією. Можливість спільного проживання кількох націй у стані толерантності на одній території є важливою цінністю і вважається знаковою перевагою нашої євроспільноти. Калуш мав цю перевагу починаючи з кінця XVII сто-

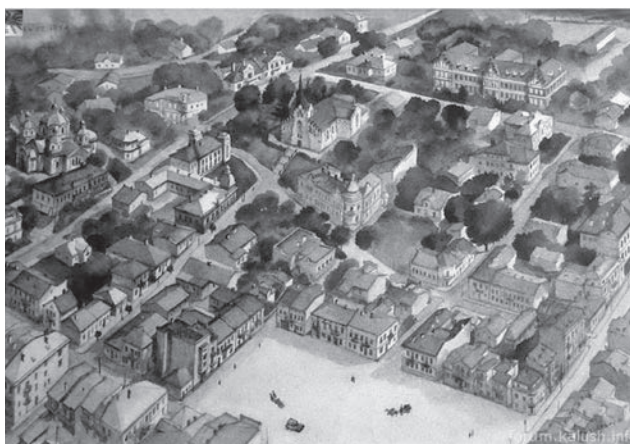
¹ У 1861 році науковий світ дізнався, що калійні солі є не тільки в Страсбурті в Німеччині, але й на Прикарпатті. Доповів про це професор Генріх Розе на зборах Геологічного товариства в Берліні. Експлуатувати калійні солі в Калуші розпочали з 1867 року.



Свято з'єднання ЗУНР і УНР у Калуші 8 січня 1919 року [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Свято_з'єднання_ЗУНР_і_УНР_у_Калуші_8_січня_1919_p.jpg]



Ратуша калійного заводу, початок XX століття [<https://kalushnews.city/read/history/3182/starij-kalush-evropejske-misto-pyat-faktiv-ale-odin-z-nih-brehnya>]



*Середмістя з ринковою площею в Калуші,
художник М. Гаталевич*



*Малюнок М. Гаталевича
«Калуський королівський замок»*



Ратуша і костел Калуша, початок XX століття



[<https://kalushnews.city/read/history/3182/starij-kalush-evropejske-misto-pyat-faktiv-ale-odin-z-nih-brehnya>]

ліття. Тут проживали українці, євреї, поляки, німці, у радянські часи — росіяни. До Другої світової війни більшість населення міста складали євреї. Незважаючи на власне складне становище знедолених на своїх теренах, миролюбивий бойківський етнос завжди був взірцево толерантним та дбайливим господарем на Богом йому даній землі. Всілякі «варфоломіївські» чи «чорносотенні» потроші для ментальності історично складеної спільноти уродженців цього боголюбивого краю були неприродними і гріховно недопустимими. І щоб кінцево зрозуміти атмосферу та настрої, в яких зростав Мирослав Миколайович, наведемо один показовий приклад із життя відомого калужанина, українського дисидента, політв'язня, Героя України Олексі Миколайовича Гірника.



**Олекса Гірник
у молоді роки**

Він 21 січня 1978 року, у переддень 60-ї річниці проголошення самостійності України Центральною Радою (22 січня 1918 р.), вчинив акт самоспалення біля могили Шевченка на знак протесту проти русифікації України. За висловлювання проти польської влади і заклики до незалежності України Олекса Миколайович 25 березня 1937 р. був засуджений до п'яти років в'язниці. Покарання відбував у концтаборі в Березі Картузській, у таборах Львова, Кракова, Тарнова. У 1939 році під час німецького вторгнення до Польщі втік із в'язниці. Та 17 вересня 1939 року в Станіславові на вокзалі Олекса побачив, як енкаведисти із собаками заганяють поляків до товарних вагонів на висилку. Плач жінок, крик дітей... Гноблений та репресований польською владою, бойко Олекса Гірник не роздумуючи кинувся на їх захист і, звісно, був заарештований, хоч і чинив одчайдушний опір. Вже 11 листопада 1939 року його засудили на вісім років концтаборів і п'ять років позбавлення прав. Покарання відбував у Норильську та Магадані.

Розглянувши суспільно-громадське середовище в якому зростав Мирослав Бережницький звернемо увагу і на традиції його родини. Багатодітному сімейству Бережницьких у міжвоєнному Калусі жилося дуже непросто. Голова родини Микола Олексійович працював на залізниці, а Беригиня роду Михайлина Іванівна вела домашнє господарство та з усіх сил намагалась обігріти теплотою своїх дітей і вберегти їх у тих важких часах. Кожен із них привніс у новостворену сім'ю традицію свого роду, а велика відповідальність



Батько Мирослава Миколайовича — Бережницький Микола Олексійович



Мати Мирослава Миколайовича — Бережницька Михайлина Іванівна (з дому Дмитренко)

перед священним обов'язком батьківства поєднала їх міцно-міцно. Панночка Михайлина походила із родини калуських міщан. Вона незважаючи ні на що, була щасливою: у неї ж було шестеро соколів-синочків та чотири донечки-зіроньки. Її батько, Іван Дмитренко, був вихідцем із Полтавщини, але знайшов свою долю в Королівстві Галичина та Володимирія Австро-Угорської імперії. Родина Дмитренків дала своїй доньці прадавнє слов'янське ймення Михайлина, взірцево її виховала та належно підготувала до сімейного життя. А Микола Олексійович Бережницький був вихідцем із давнього бойківського роду та уродженцем селища Бережниця [71, 72], що біля Калуша. Від назви цього населеного пункту походить родове прізвище багатьох його уродженців, як, зрештою, і колишніх власників — шляхтичів Бережницьких. Весь рід галицької шляхти із гілки в Бережниці також належить до герба Драго-Сас.

Селище Бережниця засноване в 1378 році [72] і є давнішим поселенням на Прикарпатті. Імовірно, його назва походить від річки Бережниця, що протікає через село. Це бойківське село знає великою просвітницькою роботою, здійснюваною «Просвітою» (осередок діяв із 1906 року) та това-



Бережниця. Типовий краєвид бойківського селища [<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=42817651>]



Колії вокзалу Станіслава. Уродженці Галичини військовики 1-ї світової вертаються додому [<https://www.facebook.com/photo.php?fbid=2165189650225908&set=gm.334781610506989&type=3&theater&ifg=1>]

риством «Рідна школа» (засноване в 1931 році). Колись у селі стояв замок [73, 74], що був прихистком при численних набігах татар. Під час всеукраїнської національно-визвольної війни XVII сторіччя в 1648 році повстання проти польської окупації на Прикарпатті очолив галицький шляхтич Гнат Височан, а після його загибелі — син Семен. Рід шляхтичів Височанів герба Драго-Сас був власником слобідки сусіднього поселення Боднарів, і бережанці беруть у повстанні активну участь. Тож у тому ж 1648 році повстанці під керівництвом шляхтичів Бережницьких захопили і спалили замок, що належав посесору Феліксу Ясінському [74]. Перелік бережничан-повстанців та активних учасників національно-визвольних змагань першої половини XX сторіччя є вагомим. Серед них були і Бережницькі. Оборонялись бережничани самовіддано і до кінця. В останньому збройному опорі 18 листопада 1950 року біля села Бережниця в бою в Глибокому Поточі загинуло 8 повстанців із крайового проводу ОУН (серед них була і жінка). Пропозицію здатись усі з гідністю відкинули. Ще один промовистий факт про атмосферу родового села Миколи Олексійовича Бережницького: церква святого Миколая в Бережниці належала до парафії сусіднього села Старий Угринів, в якій тривалий час парохом був Андрій Бандера².

² Андрій Михайлович Бандера (11 грудня 1882 р., м. Стрий, Львівщина — 10 липня 1941 р., Київ) — священник УГКЦ, капелан, відомий культурно-громадський діяч, політик Західноукраїнської Народної Республіки, ветеран Українсько-польської війни. Батько Богдана, Василя, Володимира, Марти-Марії, Оксани, Олександра і Степана Бандерів. У ніч із 22 на 23 травня 1941 р. був заарештований як батько «руководителя краковського центру ОУН Степана Андреевича Бандери». 5 днів перебував у Станіславській тюрмі і місяць та 13 днів — у Київській. Після численних катувань 8 липня був засуджений до розстрілу і вже через три дні розстріляний. Реабілітований 8 листопада 1992 року.

Микола Олексійович Бережницький був ветераном Першої світової війни. На її фронтах він навоювався вдосталь. На щастя, провидіння вберегло йому життя. Коли ж Микола Олексійович повернувся додому, суворе серце військовика було назавше взяте в полон калуською панночкою Михайлиною. Дружне подружжя Бережницьких дало життя та добре виховання 10 дітям. Здобуття освіти в галицькій родині Бережницьких було важливим пріоритетом. У ті фатально важкі часи вони зуміли дати всім своїм дітям належну освіту! Тож не тільки Мирослав, а й всі діти сімейства Бережницьких, розпочавши навчання в міжвоєнний період (ще за «панської Польщі»), продовжили освітній вишкіл і в період Другої світової війни. Згідно з офіційною хронологією, вона розпочалась 1 вересня 1939 року з окупації Польщі союзниками — Третім Рейхом та СРСР. Та українці західних теренів ще до офіційного початку цього наймасштабнішого в історії людства глобального збройного протистояння (на етапі його кривавого прологу) зазнають жорстоких втрат за намагання оборонити свої права на самовизначення. Розуміючи ситуацію, багатодітне подружжя Бережницьких попри все намагалось триматись осторонь цих подій. Вживши на фронтах першої війни, будучи розважливим завжди і у всьому, голова родини Микола Олексійович Бережницький мав неабиякий авторитет серед різнобарвної Калуської громади. Він все зробив для того, щоб вберегти своє сімейство. Як міг утримував їх від активної участі в підпіллі. Також ніхто із дітей із родини Бережницьких не був заарештований на примусові роботи до Німеччини.

Реалії кінця 30-х та наступне десятиріччя 40-х ХХ сторіччя принесли на західноукраїнські терени смертельну небезпеку. У березні 1939 року за цілком недолугої політики світового співтовариства «умиротворення» нациська Німеччина окупує Чехословаччину. Тож Карпатська Україна, яка на той час мала в її складі статус автономної республіки, 15 березня 1939 року проголошує незалежність. За безпосереднього сприяння Третього Рейху та мовчазної згоди світової спільноти Карпатська Україна була окупована Королівством Угорщина, а незалежність закарпатців показово жорстоко потоплена в крові. Радянський Союз виступав тоді союзником нацистської Німеччини. Тож 23 серпня 1939 року між ними вже офіційно був заключений «дружний» договір із фарисейською назвою «Угода про ненапад між Німеччиною та Радянським Союзом». Закладений у назві зміст договору ніхто

і не збирався виконувати. Та й загалом цей договір більш відомий як сумновідомий Пакт Молотова — Ріббентропа. Реальна суть його була саме в таємному додатковому протоколі, що визначав сфери взаємних інтересів обох держав у Східній Європі й, зокрема, і щодо поділу Польщі між двома союзниками на початку Другої світової війни. Тож Прикарпаття було окуповане радянськими військами 17 вересня 1939 року. Союзники на відзначення своєї перемоги та знищення Польської держави 22 вересня 1939 року в Бресті та інших захоплених містах навіть провели спільні паради німецьких і радянських військ. Також на початку Другої світової війни сталінський режим згідно з таємним протоколом Пакту Молотова — Ріббентропа, окрім Польщі, також анексує території і сусідніх європейських держав Румунії, Фінляндії та країн Балтії. Однак після завершення союзниками окупації європейських держав вони вже зупинитись були не здатними. 22 червня 1941 р. обидва загарбники сходяться в смертельному герці. Розпочалась війна між гітлерівською Німеччиною та Радянським Союзом. Усі ці події на багатостраждальне Прикарпаття приносять чергову біду — вона перемінно опиняється то під радянською, то під німецькою окупацією. Родина Бережницьких протягом усієї війни постійно перебувала в Калуші. Мирослав Миколайович та його брати й сестри продовжували навчання в школі за радянської (1939-1941 рр.) та подальшої німецької окупації (1941-1944 рр.). А після остаточного вигнання фашистів у 1944 році із При-



Берестя 22 вересня 1939 р. На трибуні — німецький генерал Гайнц Гудеріан і радянський комбриг Семен Кривошеїн
[https://uk.wikipedia.org/wiki/Спільний_парад_Вермахту_та_РСЧА_в_Бересті]



Фрагменти параду [<https://www.facebook.com/photo.php?fbid=829803234066782&set=a.100798110300635&type=3&theater>]

карпаття успішно закінчують освітній вишкіл вже за радянських часів.

Зрозуміло, що в прикарпатців, зокрема й мешканців Калуша та Станіслава, ніяких обманів щодо «визволення» після перебування з кінця вересня 1939 р. по червень 1941 р. у складі Радянського Союзу вже не могло бути. Бездумна, жорстоко показова ліквідація Комуністичної Партії Західної України та цілеспрямовані репресії, а частіше тотальне знищення її членів [75, 76] засвідчили, що на Прикарпаття прийшов черговий окупант. Тож, коли 27 липня 1944 року Станіслав було зайнято радянськими військами в ході Львівсько-Сандомирської наступальної операції (13 липня — 29 серпня), ситуація фактично була протилежною тій, що була за першого приходу радянців. Тоді більшість населення Прикарпаття вітало і сприймало все, як звільнення від польської окупації. До того ж тоді під впливом настирної пропаганди навіть були ілюзії сприйняття тих подій як продовження³ історичної спадкоємності «Акту Злуки УНР і ЗУНР у соборну Україну» від 22 січня 1919 року. Та впродовж короткого часу (всього за 22 місяці) у новосформованих західних областях України (Станіславській, Львівській, Дрогобицькій, Тернопільській, Волинській та Рівненській) суспільне життя було жорстко переформатоване за тодішніми радянськими стандартами. Найбільш концентровано це проявилось в політичній організації суспільства, серцевиною якої виступали партійні комітети, яким належала уся повнота влади. Вибори до Верховних Рад СРСР та УРСР, місцевих Рад депутатів трудящих не мали нічого спільного з вільним волевиявленням народу, а були інструментом поширення і зміцнення тотального контролю держави над громадянами. Таємні масові розстріли працівниками НКВС в урочищі Дем'янів Лаз в'язнів та підозрюваних, що перебували в Станіславській в'язниці, стали апогеєм тієї влади. Тож повне ігнорування владою специфіки традиційного способу життя місцевих жителів, переслідування інакомислячих, масові репресії, економічний та соціальний примус значною мірою звели нанівець позитивні здобутки та викликали різке невдоволення населення краю, яке згодом переросло в масовий збройний опір радянській владі. Зважаючи на ситуацію та намагаючись утримувати якомога більше місцевого населення від активної протидії, одразу ж після зайняття радянцями в 1944 році Станіслава вій-

ськово-цивільна адміністрація здійснює активні заходи щодо відновлення зруйнованого господарства міста, підприємств і залізниці. Та для втримання ситуації радянській владі необхідно було мати належний контроль насамперед над обдарованою молоддю бойківського краю. Тож під ретельний контроль беруться освітні заклади. За цього ті, які мали глибоку національно-освітню традицію, жорстко переформатовуються, а теологічні «просто» ліквідуються, їх викладачі були піддані репресіям. У березні 1946 року було ліквідовано Українську Греко-Католицьку Церкву. Саме в цей період, незважаючи на наявність у Львові найдавнішого в Україні (що діяв із 1784 року [77, 78]) вищого медичного навчального закладу, такі одночасно засновуються й у трьох сусідніх областях (у Станіславській та Чернівецькій — медичні інститути, а в Закарпатській — медичний факультет університету).



Головний корпус медичного факультету Львівського університету імені Франца І (1894 рік) [https://uk.wikipedia.org/wiki/Львівський_національний_медичний_університет_імені_Данила_Галицького#/media/File:Медінститут.JPG]

У Станіславі державний медичний інститут був заснований у важкий повоєнний період згідно з рішенням Ради Народних Комісаріатів СРСР від 04.07.1945 р. та Постановою Ради Народних Комісарів УРСР від 17.07.1945 р. вже 6 жовтня 1945 року. Тож у 1947 році Мирослав Бережницький, закінчивши Калуську середню школу, поступає в щойно заснований Станіславський державний медичний інститут. Наступні 6 років Мирослав Миколайович натхненно студіює лікувальну справу в Станіславі. Неповторна атмосфера такого непростого повоєнного періоду міста межеріч Бистриць, безперечно, мала вирішальний вплив на остаточне його світоглядне та фахове становлення. Тут він зустрів своє кохання всього свого життя станіславську панночку Ірину Михайлівну Белей. 2 серпня 1953 року вони одружуються, а 11 трав-

³ Народні збори Західної України, що відбулися 26-28 жовтня 1939 р. у Львові, проголосили встановлення радянської влади на всій території Західної України. 5 листопада 1939 року Верховна Рада УРСР ухвалила рішення «...прийняти Західну Україну до складу Української Радянської Соціалістичної Республіки і возз'єднати тим самим великий український народ в єдиній українській державі», а Верховна Рада СРСР 11 листопада 1939 року прийняла «Закон про включення Західної України до складу Союзу Радянських Соціалістичних Республік із з'єднанням її з Українською Радянською Соціалістичною Республікою».

ня 1954 року в них народилась донечка Наталя. Ірина Михайлівна не вагаючись розділяє із своїм судженням тяготи 4-річної праці в сільській амбулаторії в далекому, але такому мальовничому бойківському селі Беньківці на Рогатинщині. В «Автобіографії» від 20 травня 1956 року Мирослав Миколайович про цей період говорить коротко: «На шостому курсі в медінституті спеціалізувався на кафедрі патологічної анатомії. Із 1953 року весь час працюю головним лікарем Беньківської сільської дільниці Рогатинського району Станіславської області. У 1955 році обраний депутатом до Беньковецької сільради і членом Беньковецького сільвиконкому. Одружений. Дружина — фельдшер, працює разом зі мною». Ось так стримано і навіть якось ... сухо. А от із світлин тих років на нас привітно дивиться двійко щасливих людей.



І хоча їх дрес-код, беззаперечно, засвідчує далеко непрості умови буття в мальовничих Беньківцях, обличчя подружжя світяться радістю.

Усе подальше життя професора Мирослава Миколайовича Бережницького буде безпосередньо пов'язане із Станіславом та Alma mater. Через десятки років, вже маючи і власний певний досвід співпраці із визначними вченими-інтерністами та керівниками науково-дослідних структур, роздумуючи про елегантний та діловитий стиль діяльності та керівництва Вчителя, дійшов такого висновку. Визначальний вплив на саме таку реалізацію генетично закладеної провидінням та переданої батьками програми в становленні особистої творчої лабораторії вченого-клініциста Мирослава Миколайовича Бережницького мало власне середовище самотнього історико-етнографічного візерунка нашого бойківського краю. Чільними в цьому є його родове містечко Калуш і самотньо витончене середовище Станіслава із його неповторним затишком, звиягою та величчю, яка ґрунтується на своїй історичній давності та традиції. Станіславів — Станіслав — Івано-Франківськ із властиво вишуканою елегантністю сторіччями був, є і залишається зворушливо притягальним. Тож наважимося висловити думку, що зовсім не випадково іще до відкриття в Станіславі медичного інституту саме йому судилось у першій половині XX сторіччя відіграти неабияку роль у реалізації фундаментальнішої із засад української медицини — триєдності лікувального процесу [79, 80]. Із волі провидіння провідником цього став Блаженіший митрополит Андрей Шептицький (у світському середовищі граф Андрей Шептицький — один із найяскравіших представників шляхти герба Драго-Сас, яка залишилась вірною своїй праукраїнській традиції). На звияжному середовищі Станіслава, як природному оточенні становлення галицького професора-інтерніста, вченого Мирослава Миколайовича Бережницького зупинимось у наступній публікації.

Список використаної літератури

1. Особова справа Бережницького Мирослава Миколайовича.
2. Історія міст і сіл Української РСР: В 26 т. Івано-Франківська область / Ред. кол. тому: Чернов О.О. (гол. редкол.), Бернацек Т.В., Васюта І.К., Владико Н.М., Гараць В.Й., Кайкан П.Ф., Калита В.Д., Кучеров М.К., Мельничук Я.С., Паркулаб В.М., Педашенко Г.М., Правдива Л.М., Синиця О.І., Столярчук В.Я., Сьома О.П., Федорів Є.В., Федорчук П.С., Хвостін М.П. (заст. гол. редкол.), Ясінський А.Л. (відп. секр. редкол.). АН УРСР. Інститут історії. — К.: Голов. ред. УРЕ АН УРСР, 1971. — 640 с. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://history.org.ua/LiberUA/IMSU_IvFrObl_1971/IMSU_IvFrObl_1971.pdf
3. Корчинський Орест. Ранньосередньовічне місто на Верхньому Дністрі [Текст] / Орест Корчинський. — Матеріали і дослідження з археології Прикарпаття і Волині. — 2008. — Вип. 12. — С. 267-282.
4. Корчинський Орест. Літописні Хорвати та проблема формування державності на Прикарпатті [Текст] / Орест Корчинський. — Пам'ять Століть. — 1997. — № 3. — С. 92-95.
5. Войтович Леонтій. «Білі» хорвати чи «карпатські» хорвати? Продовження дискусії [Текст] / Леонтій Войтович. — Дрогобицький краєзнавчий збірник. Збірник наукових праць. — 2004. — Вип. VIII. — С. 38-45.
6. Енциклопедія українознавства / Гол. ред. В. Кубійович. — Париж, Нью-Йорк: вид. «Молоде життя»-«НТШ», 2000. — Т. 10. — С. 3625-3626.
7. Білі хорвати [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Білі_хорвати

8. Біла Хорватія [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Біла_Хорватія
9. Комарницький Богдан А. Про слов'ян, білих хорватів та волохів [Електронний ресурс] / Богдан А. Комарницький. Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-641#ixzz5MTpQZmyO>
10. Панасюк О. Давня Волинь та Велика (Біла) Хорватія. Історичний контекст-дослідження (за О. Цинкаловським та С. Семенюком) [Текст] / Олексій Панасюк. — Луцьк: ПрАТ «Волинська обласна друкарня», 2017. — 192 с.
11. Долід Любов. Білі Хорвати — передісторія Галицької держави ZAXID.NET, 1 червня 2011 [Електронний ресурс] / Любов Долід. Режим доступу: https://zaxid.net/bili_horvati_peredistoriya_galitskoyi_derzhavi_n1130504
12. Козак Микола. Держава давніх Галичан, або Таємничі предки [Електронний ресурс] / Микола Козак. Режим доступу: <http://photo-lviv.in.ua/derzhava-davnih-halychan-abo-tajemnychi-predky/>
13. Іскра Борис Явір. Закінчення тексту «Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини» [Електронний ресурс] / Борис Явір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20666>
14. Іскра Борис Явір. Друга частина тексту «Хорватське питання: до проблематики слов'янських племінних союзів на території Галичини» [Електронний ресурс] / Борис Явір Іскра. Режим доступу: <https://zbruc.eu/node/20665>
15. Омельчук Б.А. Військово-політичні аспекти передісторії Галицького князівства [Текст] / Б.А. Омельчук // Вісник національного університету «Львівська політехніка»: № 784 Держава та армія / МОН України, Нац. ун-т «Львівська політехніка». — Л.: Львівська політехніка, 2014. — С. 35-39.
16. Нестор Станіслав. ВЕЛИЧІ ЗАГИБЕЛЬ ВЕЛИКОЇ ХОРВАТІЇ [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: <http://vicheboruslava.org.ua/index.php/mynuvshyna-ukrainy/65-velych-i-zahibel-velykoyi-khorvatiyi>
17. Ониськів Марта. Старий Калуш — європейське місто. П'ять фактів, але один з них — брехня [Електронний ресурс] / Марта Ониськів. Режим доступу: <https://kalushnews.city/read/history/3182/starij-kalush-evropejske-misto-ryat-faktiv-ale-odin-z-nih-brehyua>
18. Калуш [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Калуш>
19. Болтарович З.Є. Бойківщина: історико-етнографічне дослідження [Текст] / [З.Є. Болтарович, А.Ф. Будзан, Р.П. Гарасимчук та ін.]. — К.: Наукова думка, 1983. — 303 с.
20. Кирчів Р.Ф. Етнографічне дослідження Бойківщини [Текст] / Р.Ф. Кирчів. — К.: Наукова думка, 1978. — 174 с.
21. Дем'ян Г.В. Таланти Бойківщини [Текст] / Г.В. Дем'ян. — Л.: Каменяр, 1991. — 325 с.
22. Кляшторна Н. Бойківське сузір'я. Словник персоналій Бойківщини: народилися бойками; мешкали на Бойківщині; прислужилися бойкам [Текст] / Н. Кляшторна. — Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2012. — 80 с.
23. Культурно-історичний портал «СПАДЩИНА ПРЕДКІВ». Субетнос Бойки — мовчазні мешканці Карпат [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://spadok.org.ua/boykivschyna/subetnos-boyky-movchazni-meshkantsi-karpat>
24. Кляшторна Н. Слово про бойка [Текст] / Н. Кляшторна. — Львів: Свічадо, 2012. — 32 с.
25. Кляшторна Н. Розсіянні в степах [Текст] / Н. Кляшторна. — Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2013. — 192 с.
26. Олійник Мирослава. Рецензії та огляди [Текст] / Мирослава Олійник // Наше слово. — 2013. — № 35 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nasze-slowo.pl/sertse-zalishene-vdoma/>
27. Базяродний Константин. Об управленіи имперіей (De administrando imperio) [Текст] / Пер. под ред. Г.Г. Литаврина, А.П. Новосельцева. — М.: Наука, 1991. — 496 с.
28. Войтович Л. Прикарпаття в другій половині I тисячоліття н.е.: найдавніші князівства [Текст] / Л. Войтович // Вісник Львівського університету. Серія історична. — Львів, 2010. — Вип. 45. — С. 13-54.
29. Седов В.В. Етногенез ранніх славян [Текст] / В.В. Седов // Вестник Российской Академии наук. — 2003. — Том 73, № 7. — С. 594-605.
30. Русанова И.П. Истоки славянского язычества. Культурные сооружения Центральной и Восточной Европы в I тыс. до н.э. — I тыс. н.э. [Текст] / И.П. Русанова. — Черновцы: Прут, 2002.
31. Майоров А.В. Великая Хорватия: Этногенез и ранняя история славян Прикарпатского региона [Текст] / А.В. Майоров // Отв. ред. А.Ю. Дворниченко. — Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2008. — 209 с.
32. Ідзьо В.С. Ранньослов'янське суспільство і ранньослов'янська державність. Зародження і становлення християнства на території України [Текст] / В.С. Ідзьо. — Львів: СПОЛОМ, 2004. — 288 с.
33. Пиндзин Ігор. Карпатське князівство [Електронний ресурс] / Ігор Пиндзин. Режим доступу: <http://h.ua/story/301747/>
34. Корчинський Орест. Про печери та печерні комплекси в місті Миколаєві на Львівщині та в його околицях [Текст] / Орест Корчинський. — Матеріали і дослідження з археології Прикарпаття і Волині. — 2011. — Вип. 15. — С. 232-256.
35. Дудко Наталя. Печерний «Стоунхендж» поблизу Львова [Електронний ресурс] / Наталя Дудко. Режим доступу: <http://ratusha.lviv.ua/index.php?dn=news&to=art&id=1143>
36. Стільське городище — нові дослідження, знахідки і втрати: зустріч із Орестом Корчинським ZAXID.NET, Кав'ярня-галерея «Штука», 20 травня 2014 [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://zaxid.net/stilske_gorodishhe_novi_doslidzhennya_znahidki_i_vtrati_zustrich_iz_orestom_korchinskim_n1308997
37. Городище в селі Стільське на Львівщині (Короткий підсумок досліджень) [Текст] / Записки НТШ. — 2007. — Т. CCLIII. — С. 490-510.
38. Grodzisko stilskie // Rocznik Przemyski. Archeologia. — 2002. — Т. XXXVIII. — З. 2. — С. 69-89.
39. Stulsko // Słownik geograficzny Królestwa Polskiego i innych krajów słowiańskich. — Warszawa: Filip Sulimierski i Władysław Walewski, 1890. — Т. XI: Sochaczew — Szlubowska Wola. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://dir.icm.edu.pl/pl/Slownik_geograficzny/Tom_XI/508
40. Семенюк Святослав. Історія українського народу [Текст] / Святослав Семенюк. — Львів: Апіорі, 2010. — 606 с.
41. Нестор Станіслав. Засновник Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. Режим доступу: <http://rid.org.ua/zasnovnik-velikoyi-horvatiyi/>
42. Нестор Станіслав. Правда про засновника Великої Хорватії [Електронний ресурс] / Станіслав Нестор. — Режим доступу: http://initiativenational.blogspot.com/2012/01/blog-post_30.html
43. 5 самотніх українських народів [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.uaia.world/4525/?fbclid=IwAR30bZ6b-MANgSazC9HK2Rpd3i19qly1hTaYozsHWObi0iSNDntviSwAj4E>
44. Жеребецький де Сас Роман І. Історія гербу Сас [Електронний ресурс] / Роман І. Жеребецький де Сас. — Режим доступу: <http://turka-ua.net/publ/6-1-0-276#W2hi9Izayl>
45. Височанський-Янкович Михайло. Драго-Сас [Електронний ресурс] / Михайло Височанський-Янкович. — Режим доступу: <http://vysochanskiy-sas.com/>
46. Комарницький Славко, Кобилянський Андрій. Пишайтеся, шляхтичі! Українські [Текст] / Славко Комарницький, Андрій Кобилянський // Україна молода. — Випуск № 5 за 14.01.2004. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://umoloda.kiev.ua/number/97/163/2879/>
47. Абросимова С.В. Дмитро Яворницький та його родовід [Текст] / С.В. Абросимова, А.Ф. Парамонов. — Харків: Харківський приватний музей міської садиби, 2009. — 112 с.
48. Смуток Ігор. Родовід Шептицьких за матеріалами Перемишльських гродських і земських актів XVI — першої половини XVIII століття [Електронний ресурс] / Ігор Смуток. — Режим доступу: <http://vysochanskiy-sas.com/rid-sheptitskikh>
49. Магер Н.П. История рода Ясенецких-Войно, предков святителя Луки [Електронний ресурс] / Н.П. Магер. — Режим доступу: <https://www.svr.ru/lib/savel-2014/mager.pdf>
50. Несвідоміна Н.В. З історії родословної генерала М.І. Драгомирова [Текст] / Н.В. Несвідоміна, І.М. Капустіна // «Військова та культурно-освітня спадщина генерала М.І. Драгомирова». Збірник наукових публікацій, випуск II. — Конотоп, 2010. — С. 60-65.
51. Драгомирецький Ф.П. Тайна раздвоенной фамилии. В поисках истины [Текст] / Ф.П. Драгомирецький Ф.П. — М., 1997. — 16 с.

52. Височанський-Янкович Михайло. Галицька шляхта [Електронний ресурс] / Михайло Височанський-Янкович. — Режим доступу: <http://vysochanskiy-sas.com/turkivshchina/282-galitska-shlyakhta>
53. Сайт «Тижень ua». Дописи: Сергій Шаменков. Шляхтич із Червоної Русі; Віталій Михайловський. Панська ідентичність; Віталій Михайловський. На східному краю Європи; Юрій Терещенко. Чи розчинилася волинська шляхта? [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://tyzhden.ua/Publication/3665>
54. Чернецький Євген. Кульчицькі [Електронний ресурс] / Євген Чернецький. — Режим доступу: <http://incognita.day.kiev.ua/kulchiczki.html>
55. На Дрогобиччині встановлять меморіальну дошку видатному краянину Юзефу Дітлю [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://uapnews.lviv.ua/other/2013/06/06/6436.html>
56. Janusz Ostrowski, Bolesław Rutkowski. Józef Dietl (1804-1878), outstanding internist and reformer of the medical sciences, and his contribution to nephrology // J. NEPHROL. (Società Italiana di Nefrologia). — 2013. — Vol. 26 (Suppl. 22). — S50-54.
57. Юзеф Дітль [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Юзеф_Дітль
58. Грицик Ярослав. 15 цікавих фактів про Івана Франка [Електронний ресурс] / Ярослав Грицик. — Режим доступу: <http://maydan.drohobych.net/?p=46066&fbclid=IwAR0ji4ctuUM4m47McyT327x3oIPIZN6-C8ZwbTGPZZYNFsxpT2DtXlu9p0>
59. Біографія Івана Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://franko.at.ua/index/biografija_i_franka/0-4
60. Тисячолітня таємниця походження Соломії Крушельницької [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://retrorivne.com.ua/tisjacholitnja-taiepnicia-pohodzhennja-solomii-krushelnickoi/?fbclid=IwAR0rdXK6wSVjEurP27Lps1OAMUHqY3o6LympY9J_KP-8LZ7ZFEhK1_027g
61. Крушельницька Соломія Амвросіївна [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Крушельницька_Соломія_Амвросіївна
62. Кобилянський А., Комарницький С. Саси в українській культурі: 3 історії української шляхти [Текст] / А. Кобилянський, С. Комарницький // Універсум. — 2006. — № 5/8. — С. 64-66.
63. Голубець Микола. Велика історія України. Галицько-Волинська держава [Електронний ресурс] / Микола Голубець. — Режим доступу: <https://history.vn.ua/book/great/t13.html>
64. ЛИТОВСЬКО-УКРАЇНСЬКА ДЕРЖАВА [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://exlibris.org.ua/greathistory/r17.html>
65. Голубець Микола. Велика історія України. Галицько-Волинська держава Вишеградський договір [Електронний ресурс] / Микола Голубець. — Режим доступу: <https://history.vn.ua/book/great/260.html>
66. Голубець Микола. Велика історія України. Городненський трактат [Електронний ресурс] / Микола Голубець. — Режим доступу: <https://history.wikireading.ru/280403>
67. Голубець Микола. Велика історія України. Литовсько-Українська держава. Городненський трактат [Електронний ресурс] / Микола Голубець. — Режим доступу: <https://history.vn.ua/book/great/341.html>
68. Грабовецький В. Історія Калуща [Електронний ресурс] / В. Грабовецький. — Режим доступу: https://kalusz.io.ua/s112201/istoriya_kalusha_v._graboveckiy
69. Вербиленко Г. Калущ // Енциклопедія історії України: у 10 т. / Редкол.: В.А. Смолій (голова) та ін.; Інститут історії України НАН України. — К.: Наукова думка, 2007. — Т. 4: Ка — Ком. — С. 41.
70. Kałusz // Słownik geograficzny Królestwa Polskiego i innych krajów słowiańskich. — Warszawa: Filip Sulimierski i Władysław Walewski, 1882. — Т. III: Нааг — Керу. (пол.) — С. 720-728.
71. Бережниця (Калуський район) [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Бережниця_\(Калуський_район\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Бережниця_(Калуський_район))
72. Калуський повіт [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kalusz.io.ua/s115717/kaluskiy_povit
73. Жерела до історії України-Руси, т. IV, стор. 304-308. — Львів: НТШ, 1898. — 412 с.
74. У Бережниці визначили межі замка, побудованого в 1630-х роках. ФОТО. — «Вікна», 2019.02.21 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://vikna.if.ua/news/category/kl/2019/02/21/95583/view>
75. Грабовський Сергій. Трагедія КПЗУ. Глухий кут «червоного москвофільства» День 3 листопада, 2017 [Електронний ресурс] / Сергій Грабовський. — Режим доступу: <https://day.kyiv.ua/uk/article/istoriya-i-ya/tragediya-kpzu>
76. Панчук М.І. Білі плями героїчного літопису: Із історії Комуністичної партії Західної України [Текст] / М.І. Панчук. — К.: Політвидав України, 1989. — 131 с.
77. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Львівський_національний_медичний_університет_імені_Данила_Галицького
78. Історія створення Львівського університету сягає витоків XVII ст. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.lnu.edu.ua/about/university-today-and-tomorrow/history/>
79. Дзєман М.І. Традиція триєдності лікувального процесу в українській медицині (частина 1) [Текст] / М.І. Дзєман // Практикуючий лікар. — 2015. — № 4. — С. 63-73. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2015_4_14
80. Вінкентійки — Сестри милосердя св. Вінкентія де Поль; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://risu.org.ua/ua/index/resources/directory/~%D0%92/48342/>

Надійшла до редакції 24.05.2019 р.

IN HONOR OF THE 90TH ANNIVERSARY OF BIRTH OF GALICIAN PROFESSOR AND INTERN MYROSLAV MYKOLAIOVYCH BEREZHNYTSKYI. PART 2: ESTABLISHMENT OF PRIVATE AND CREATIVE LABORATORY OF CLINICIAN-SCIENTIST IN AN ABUNDANT ETHNICAL AND HISTORICAL PATTERN OF PRYKARPATTIA (CHILDHOOD AND ADOLESCENCE)

M.I. Dzeman

Abstract

The publication provides data regarding the childhood and adolescence of one of Prykarpatsky school of internal medicine founders, famous Galician professor and intern Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi and makes a short historical and ethnographic discourse of Boikivshchyna.

Keywords: professor and intern Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi, Kalush, Boykos, Carpathian Croatia, Stanislav.

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

GO

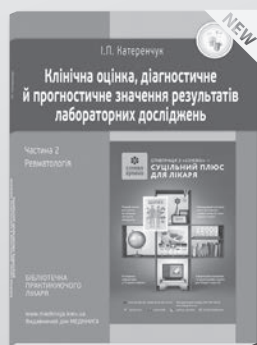
Катеренчук І.П.

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 багатоцентрових 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., Прудіус П.Г.	NEW
Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки.	NEW
Журавльова Л.В., Огнева О.В., Журавльова А.К.	
Хронічна постінфарктна аневризма серця. Солейко О.В., Солейко Л.П.	NEW
Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета і його ускладнень.	NEW
Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И.	
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.	

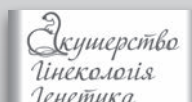
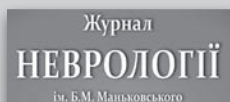
Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

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.



17–19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

МВЦ, м. Київ, Броварський пр-т, 15

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

17-19 квітня 2019 року

м. Київ

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ — ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ»: СИНЕРГІЯ ЗАРАДИ РОЗВИТКУ!

Із 17 по 19 квітня в Міжнародному виставковому центрі м. Києва проходив X ювілейний Міжнародний медичний форум — улюблене місце зустрічі українських медиків та їхніх закордонних колег.

На 3 дні локація перетворилася в потужну наукову платформу, де відбувалися дискусії медичних експертів і практикуючих лікарів, масштабні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я та фармацевтики, презентації інноваційних розробок, які в найближчому майбутньому будуть імplementовані у вітчизняну практику.

Міжнародний медичний форум — це масштабний комплексний захід інноваційної спрямованості, який об'єднує науково-практичну програму та спеціалізовані експозиції і створює міжнародну платформу для обміну досвідом та підвищення кваліфікації фахівців охорони здоров'я.

Організаторами Міжнародного медичного форуму стали Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Компанія LMT.

Захід відбувся за підтримки Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі навчальні медичні заклади, вітчизняні та зарубіжні ЗМІ.

Генеральний партнер Форуму — Canon Medical Systems.

Офіційний партнер: Medical Professional Events.

Офіційний спонсор: Фармацевтична корпорація «ЮРІЯ-ФАРМ».

Партнери-учасники: Amed, УМТ+, Мед Ексім, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ, Біомед, Експерт, УКР ДІАГНОСТИКА, RH, Вектор-Бест-Україна, Philips, Віола Медтехніка, Protech Solution Ukraine, Здраво, БТЛ-Україна та інші.

ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЦИНІ — ЛІКАРЯМ-ПРАКТИКАМ

У 2019 році Форум знову підтвердив статус важливого бізнес-заходу для фахівців галузі охорони здоров'я. Найбільші в Україні медичні виставки — Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO дозволили компаніям ринку представити новітнє медичне та лабораторне обладнання, повний спектр інструментарію, товарів медичного призначення, медичний одяг, фармацевтичні препарати. А вибір був гідним уваги!

Перелік учасників за всі роки проведення Форуму надзвичайно великий. Серед них — 3М Україна; Balton; Bio-Rad; CHISON MEDICAL IMAGING; DX-СИСТЕМИ; Integrated Medical Group; GUANGZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS; Labco; Medonica; SonoScape; Winnicare Polska; Абботт Лабораторізі С.А.; АБІС-МЕД; Агат-Мед; Альфа СПА; Ампрі Україна; АФС Медичинтехнік; Біо Тест Мед; БІОЛАЙН Україна; БМТ УА; Вера Медіка; ВКФ-Медтехніка; ВОЛЕС; Гемопласт; Гранум; Дана МС, Дент Ленд; Дентаум; Діамеб; Діапроф-Мед; Ексім-КаргоТрейд; Ерба Лахема; Зерінг ГмбХ; ІМЕСК; ІН МЕДІКАЛ; Індар; ІНМЕД Україна; Інтермедика; Інтеро; КАРДІО; КВАНТ; КВО «МЕДАПАРАТУРА»; Кон-

такт; Кормей; Ксенко; ЛАБВЕЛЛ; ЛАБВІТА; Ледум; Лікар; Медгарант; Медігран; Меркатор Медікаль; МЕРКУРІЙ ВЕСТ; Міз-МА; МК «Квертімед Україна»; Модем 1; НОВА МЕДИЧНА ГРУПА; Оніко; Оптіма-Фарм; Організація Медичного Бізнесу; ОСД Східна Європа; Поліпромсінтез, ПОЛТАВА МЕДОБЛАДНАННЯ; Практика; Прем'єр-Дентал; Профімед-Сервіс; РАДМІР; Рамінтек; Рехафлекс; Рідан Інжиніринг; Рош Україна; РУС-Ко; Сервісмед; Сіместа ВААЛ; Сканер; СпортМедІмпорт; Т.В.К. Груп; Такеда Україна; Телеоптик; Терра-Мед; ТЕСПРО; УКРОРГСИНТЕЗ; УКРТЕЛЕМЕД; ФАРМАСКО; Фотоніка Плюс; Хеель; ХЕМА; Шерл; Ювіс; Юнайтед Медікал Сервіс; ЮТАС та багато інших відомих компаній.

До списку учасників у 2019 році долучилося багато нових компаній: CeGaT GmbH, Civitta, Edan Instructments, Inc, Prestige Comfort, Panaceishop.com, SCHILLER UA, Техноаги, Доктор Філін, ДОПОМОГА-І (MEDICARE), KOTRA, Lokos, MPE, Symmetry, Vishpha pharm factory, ШимЮкрейн, Синтез, ДАНА МЕДІКАЛ, Дансон Фарма, Аква БРК, Органосін, Фармацевтична фірма «Дарниця», Уномед, Liqberry, Аквадар, БЕТА, Корпорація МІРС, ЛАПОМЕД, МЕДІНТЕКС, Провіденс Медіка, СУРСИЛ-ОРТО, Формула любові, ORTOSTOP, Ветмедфармсервіс, Дека Лазер УА, Діамедіх Імпех, Житомирбіопродукт, Медлюкс, Фортіс Медікал, що представили на своїх стендах різноманітне обладнання, витратні матеріали, інструментарій, фармацевтичну продукцію.

ДОСЯГНЕННЯ НАУКИ — У КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ

За 10 років Форум відвідало більше ніж 100 000 фахівців і 5000 авторитетних спікерів, відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів.

Науково-практична програма Форуму традиційно реалізувалася в рамках VIII МІЖНАРОДНОГО МЕДИЧНОГО КОНГРЕСУ «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», що включав безліч цікавих різнопланових заходів. Корисні знання й навички отримали усі учасники Форуму — представники місцевих органів влади, ОТГ, власники і топ-менеджмент приватних медичних клінік, бізнес-компаній, керівники державних органів у сфері охорони здоров'я, лікарі-практики, фахівці у сфері медицини та фармацевтики, керівники і представники провідних наукових, освітніх і медичних установ, об'єднань, учені, медичні сестри.

Приємно відзначити, що зали були переповнені: учасники слухали виступи навіть стоячи, а професійні дискусії тривали і після офіційного завершення заходів.

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій». Усі слухачі науково-практичних заходів Конгресу отримали сертифікати про підвищення кваліфікації.

Під час II Всеукраїнської конференції «Доступність та якість медичного обслуговування в сільській місцевості: сьогодення та перспективи. Погляд регіонів», організованої Асоціацією ОТГ та Medical professional events, відбувся діалог між законодавцями найвищого рівня, лікарями, представниками Міністерства регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України та об'єднаних територіальних громад. Спілкувалися учасники і про хід виконання медичної реформи, результати та плани на майбутнє. Також у рамках заходу відбулося нагородження кращих ОТГ України.

Повні зали спеціалістів зібрали конференції «Від Концепції побудови до Концепції безперервного вдосконалення національної системи охорони здоров'я України» (організатор — Громадська платформа «Українська медична експертна спільнота»), «Організація і управління охороною здоров'я 2019» та «Сучасні стратегії кадрового забезпечення сфери охорони здоров'я» (організатор — кафедра управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика), «Актуальні питання шкільної медицини в умовах реформування медичної галузі» (організатор — ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»).

Під час ШКОЛИ КЕРІВНИКА ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, організатором якої традиційно виступила кафедра менеджменту охорони здоров'я Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, розглядалися питання реформування галузі, реформування закладів. Надзвичайно цікавою для слухачів була доповідь заступника міністра охорони здоров'я України Павла Ковтонюка щодо перспектив роботи закладів вторинного рівня медичної допомоги. Також багато питань було присвячено темам інформатизації та телемедичним технологіям.

Практикум-сесія для лікарів, присвячена правовій безпеці медичних працівників у сучасних соціально-економічних умовах, — ШКОЛА МЕДИЧНОГО ПРАВА — зосередилася на розв'язанні правових кейсів.

Проводився розбір ситуацій із невдоволеними пацієнтами та розглядалися способи зберегти кошти, випадки нестандартної поведінки пацієнта та нові виклики для лікаря, правові засади діяльності лікаря первинної ланки в умовах медичної реформи (повноваження, обов'язки, відповідальність та їх баланс); нормативно-правове регулювання та проблеми взаємодії лікарів первинної ланки та спеціалістів вузького профілю. Хедлайнерами заходу стали Радмила Гревцова та Наталя Лісневська.

Під час Школи медичного права організатори ризикнули й відійшли від звичних форматів комунікацій, залишивши доповіді за дверима аудиторії і надавши перевагу живому спілкуванню, обговоренню нагальних питань. Те, що вибір був правильним, за-

свідчила неабияка зацікавленість аудиторії: три години спілкування пролетіли непомітно і трансформувалися в неформальні бесіди за кавою.

Докладні відповіді щодо дотримання ліцензійних умов провадження медичної практики прозвучали від провідних юристів із медичного права під час розширеного семінару-консультації «Дотримання ліцензійних умов провадження медичної практики», організованого юридичною компанією «Медконсалтинг».

Разом із Форумом відмітила свій ювілей і X практична конференція «Приватна медицина: реалії практики», організована Medical Professional Events.

Перевірки приватного медичного бізнесу, ситуації з кадрами на ринку приватної медицини, основна внутрішня документація, забезпечення якості медичних послуг шляхом розроблення внутрішніх стандартів закладу охорони здоров'я, закріплення домовленостей із партнером, особливості впровадження стандартів JCI, оптимізація інструментів та бюджету для залучення пацієнтів у клініку, системний підхід у менеджменті медичного закладу, майбутнє інтернет-маркетингу в медицині, як клієнта зробити своїм пацієнтом — усі ці питання жваво обговорювалися на конференції.

Неабиякий інтерес у завідувачів КДЛ, фахівців лабораторної медицини викликала дводенна науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові клініко-діагностичні рішення та сучасні аналітичні технології», організаторами якої виступили НМАПО ім. П.Л. Шупика, Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини (партнер конференції — ТОВ «Діамедіх Імпекс»).

Вірусологів, імунологів, лікарів-інфекціоністів зібрала науково-практична конференція «Основні питання сучасної інфектології: епідеміологія, етіологія, клініка, лікування, діагностика, профілактика» від організатора ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

Інноваційні розробки, фундаментальні дослідження, сучасні аспекти контролю ефективності лікування та багато інших актуальних тем розглядалися на науково-практичній конференції «Наукові розробки та їх використання в лабораторній діагностиці та клінічній практиці» (організатори — НАМН України; Лабораторна та метрологічна служба НАМН; Міжінститутський референтний лабораторний центр НАМН; ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»).

Під час УКРАЇНСЬКОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ШКОЛИ спеціалісти перевірили практичні навички та теоретичні знання, ознайомилися з новим високоточним обладнанням, розглянули типові помилки й системи контролю точності досліджень.

Було проведено 7 майстер-класів різного спрямування від компаній бізнесу: «ОПТЕК» ZEISS

Group, «ЛАБІКС», «УКР ДІАГНОСТИКА», «БіоТест-Мед», «Терра-Мед», «ІНТЕЛМЕД».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції «Вроджені вади серця в дорослих: діагностика та лікування» (організатори — ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»; кафедра дитячої кардіології та кардіохірургії НМАПО імені П.Л. Шупика), науково-практичній конференції «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування пухлин органів малого таза» від організатора Науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Променева діагностика. Погляд у майбутнє», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавим для спеціалістів був семінар «Сучасний стан і проблеми брахітерапії» від ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

ВСЕУКРАЇНСЬКА ШКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ: краще один раз побачити, ніж сто разів почути.

Учасники дводенної Школи дізналися про нові можливості сучасних ультразвукових систем у мультипараметричних ультразвукових дослідженнях, ознайомилися з особливостями ультразвукової діагностики дивертикулярної хвороби, отримали інформацію про зсувнохвильову еластографію селезінки та її значення при портальній гіпертензії, дізналися про методику зсувнохвильової еластографії шкіри та розглянули FATE-протокол у невідкладній кардіології. Слухачам школи продемонстрували сучасне обладнання в дії, що представили компанії.

Організаторами школи стали Асоціація радіологів України, Українська Асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра променевої діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

Також прозвучали цікаві доповіді від представників компаній-учасників, присвячені сучасним можливостям доплерографії, УЗД-навігації при блокадах на рівні шиї, дуплексному скануванні судин шиї, головного мозку та нижніх кінцівок, діагностичній станції DS20 сомнологічним аспектам у функціональній діагностиці, виявленню розладів мікроциркуляції в клініці ревматології та ендокринології, телеметричній ЕКГ-діагностиці, телемедичній діагностиці в первинній ланці.

Сучасний стан сімейної медицини в Україні розглядався на науково-практичній конференції «Актуальні питання сімейної медицини в Україні» (організатори — Інститут сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика; МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства»).

На УКРАЇНСЬКІЙ КАРДІОЛОГІЧНІЙ ШКОЛІ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА головною темою стало спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів, організаторами якої стали НАМН України, Асоціація кардіологів України, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів розглядалися на V ювілейній ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ШКОЛІ від кафедри терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Кафедра неврології № 2 НМАПО імені П.Л. Шупика підготувала для неврологів та сімейних лікарів цікаву науково-практичну конференцію «Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології», а ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» для терапевтів та лікарів загальної практики — сімейної медицини підготував науково-практичну конференцію «Нові тенденції і невирішені питання профілактики НІЗ».

Зібрала повний зал спеціалістів науково-практична конференція молодих учених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини», що присвячена 10-й річниці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

Для лікарів-офтальмологів відбулося 2 заходи: науково-практична конференція «Нестероїдні протизапальні препарати в офтальмології. Тенденції останнього десятиріччя» (організатор — кафедра офтальмології НМАПО імені П.Л. Шупика) та науково-практична конференція «Сучасні питання офтальмології» (організатори — ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; ГО «Товариство офтальмологів України»).

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Екстрена допомога дорослим та дітям при невідкладних станах», організатором якого виступило ТОВ «Центр спеціальної підготовки».

Стан реформування екстреної медичної допомоги в Україні, інтеграція системи екстреної медичної допомоги України до Європейського Союзу, основні принципи екстреної медичної допомоги, невирішені питання психологічної реабілітації ветеранів учасників Антитерористичної операції та військовослужбовців операції Об'єднаних сил України та багато інших питань розглянули на симпозіумі «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф».

У рамках ШКОЛИ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ відбулася низка майстер-класів, було розглянуто та продемонстровано на прикладах теми серцево-легеневої реанімації, забезпечення прохідності дихальних шляхів у польових умовах, сучасні методики зупинки зовнішньої кровотечі, методику постановки транскутанної трахеостоми, базову та розширену підтримку життя при зупинці кровообігу та дихання, телеметричну ЕКГ-діагностику в роботі бригади ЕМД. Організатори школи — НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; ХМАПО (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ЗМАПО (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська Асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

Вже п'ятий рік поспіль Національна академія медичних наук України для представників профільних органів влади, директорів державних установ НАМН, військових лікарів, реабілітологів провела науково-практичну конференцію «Сучасні методи надання медичної допомоги при бойових ушкодженнях та медико-соціальна реабілітація учасників АТО». А ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» розглянула питання психічних розладів на семінарі «Постстресові психічні розлади в комбатантів і цивільних осіб, що пережили бойові дії: діагностика, лікування, реабілітація».

За напрямом «ХІРУРГІЯ, НЕЙРОХІРУРГІЯ, ЕНДОСКОПІЯ, КОМБУСТІОЛОГІЯ» відбулася низка насичених конференцій, де було розкрито питання ендоваскулярної нейрорентгенохірургії, хірургічного лікування хворих на пухлини підшлункової залози, комбустіології та реконструктивно-відновної хірургії від організаторів ДУ «Науково-практичний Центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», кафедри комбустіології та пластичної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика. На Воркшопі Basic Surgical Skills — «Жива хірургія» відпрацьовувалися базові хірургічні навички, навички мікрохірургії та судинної хірургії, лапароскопічної хірургії.

Сучасні підходи до діагностики та лікування ушкоджень та захворювань великих суглобів та досягнення ситенківської фахової школи в лікуванні хворих із патологією хребта розглядалися на конференціях, організованих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» і ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Нейрореабілітація та нейропластичність» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Український науково-практичний медичний центр неврології та реабілітації МОЗ України» та ГО «Всеукраїнська асоціація фізіотерапевтів та кураторологів».

Дуже важливу тему розглянули фахівці Національного інституту раку в рамках науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань».

Привернули увагу акушерів та гінекологів науково-практична конференція «Актуальні питання вагітності високого ризику» (організатор — ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. ак. О.М. Лук'янової НАМН України»), науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» (організатор — кафедра акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця), круглий стіл «Симультанні втручання в оперативній гінекології» (організатор — ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. ак. О.М. Лук'янової НАМН України»).

Трансфузіологів та гематологів залучили до жвавої дискусії доповідачі Інституту гематології та трансфузіології НАМН України; кафедри гематології та трансфузіології НМАПО імені П.Л. Шупика; Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфузійно-трансфузійна терапія в гематології: інфекційна безпека та шляхи розвитку служби крові в Україні». Також у рамках навчально-практичного семінару з міжнародною участю «Створення національної системи крові в Україні: ключові питання реформ, сталість подальшого розвитку та обмін досвідом» розглянули ключові питання реформ щодо створення національної системи крові в Україні.

Актуальні проблеми дерматовенерології обговорювались на науково-практичній конференції «Клініко-епідеміологічні особливості дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у сучасний період. Інноваційні методи діагностики і терапії в дерматовенерології», організатором якої є ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

УКРАЇНЬКА ШКОЛА МЕДСЕСТРИНСТВА: професійно, корисно, «на одному диханні!» Спонсорами заходу стали компанія Becton Dickinson та корпорація «ЮРІЯ-ФАРМ».

Що потрібно знати медичній сестрі, правові межі комунікації з пацієнтами та їх близькими родичами, про підходи до надання першої допомоги в разі анафілактичного шоку та компетенції медичної сестри, невідкладні стани, серцево-легенева реанімація, ризик інфікування від одного уколу голкою, яка забруднена інфікованою кров'ю, правила безпеки медичних сестер під час проведення ін'єкцій та інфузійної терапії, вакци-

нація проти кору, структурований підхід до оцінки та стабілізації критично хворої дитини (PALS) відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця — усі ці та безліч інших питань розглядалося в рамках школи.

Для керівників аптек, фармацевтів, провізорів відбулася низка актуальних пізнавальних заходів, де обговорювався сучасний стан, перспективи розвитку, актуальні нормативні вимоги та багато інших важливих питань галузі. Організаторами стали ДП «Український фармацевтичний інститут якості», ТОВ «Український Науковий Інститут Сертифікації», ТОВ «УКРМЕДСЕРТ», ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

У цьому році до формування науково-практичної програми Конгресу долучилися і компанії бізнесу: ТОВ «Вектор-Бест-Україна», ТОВ «Лаб-Сервіс», ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю», ТОВ «Медгарант», які зібрали на своїх конференціях, семінарах, майстер-класах повні зали фахівців.

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 2019

У ЦИФРАХ:

6800 м² виставкової площі

253 експоненти Міжнародного медичного форуму, Міжнародного форуму «Менеджмент в охороні здоров'я»

Географія експонентів та представлених ТМ: 39 країн — Австрія, Аргентина, Бельгія, Білорусь, Болгарія, Бразилія, Великобританія, Данія, Естонія, Ізраїль, Індія, Іспанія, Італія, Канада, Китай, Кіпр, Корея, Латвія, Литва, Нідерланди, Німеччина, Норвегія, Пакистан, Польща, Росія, Сербія, Словаччина, Словенія, США, Тайвань, Туреччина, Угорщина, Україна, Фінляндія, Франція, Чехія, Швейцарія, Швеція, Японія

13 012 фахівців-відвідувачів

67 науково-практичних заходів

35 майстер-класів

100 організаторів та співорганізаторів науково-практичних заходів

984 доповідачі

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств та зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, й окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом величезну кількість експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом, та залишили незабутні спогади.

До зустрічі на XI Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині — здоров'я нації»!

www.medforum.in.ua



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



XX НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

25-27 вересня 2019 р.

м. Київ

Інформаційне повідомлення №1



www.strazhesko.org.ua

Місце проведення:

НСК «Олімпійський»

вул. Велика Васильківська, 55

метро Олімпійська, Палац спорту



Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність

- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.

2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу orgmetod2017@gmail.com. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпро1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпро2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

Обов'язково вказати чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Тези приймаються до 21 травня 2019 р. включно за електронною адресою: orgmetod2017@gmail.com (з приміткою – на XX Національний конгрес кардіологів України – тези доповідей або стендова доповідь).

До уваги авторів: всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 21.05.2019 р. з поміткою «На конкурс молодих вчених» XX Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу orgmetod2017@gmail.com

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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