

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

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

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 добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело.

До друку приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.
Підписано до друку 20.06.2013 р.
Формат 60x84 1/8. Друк офсетний. Папір крейдяний. Наклад 10100 прим.

Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Затверджено Вченою радою
Медичного факультету №1
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол №12 від 14.06.2013

Адреса редакції:

Кафедра внутрішньої медицини №3
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. Ю. Коцюбинського, 9,
м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-49-80, 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: sasnmu@mail.ru

Видавець ПП Медкнига
вул. Фрунзе, 160А,
м. Київ, 04073

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

Керівник проекту
О.П. Влас

(066) 785-11-56

Керівник відділу маркетингу
Т.Г. Овчаренко

(066) 753-81-78, (067) 847-85-05

Випусковий редактор
Є.О. Влас

(093) 701-22-93

Відділ передплати

Т.О. Деркач

(093) 827-54-57

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

ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

академік НАМН України, член-кореспондент НАПН
України, професор **Москаленко В.Ф.**

РЕДАКЦІЙНА РАДА

академік НАМН України, професор **Біловол О.М.**
академік НАН і НАМН України та РАМН, професор **Єфімов А.С.**
академік НАМН України, професор **Коваленко В.М.**
академік НАМН України, професор **Майданник В.Г.**
академік НАПН України, професор **Максименко С.Д.**
академік НАМН України, член-кореспондент НАН України,
професор **Пиріг Л.А.**
академік НАМН України, професор **Фомін П.Д.**
академік НАН і НАМН України, професор **Широбоков В.П.**
член-кореспондент НАМН України, професор **Нетяженко В.З.**
член-кореспондент НАМН України, професор **Синяченко О.В.**
член-кореспондент НАН і НАМН України, професор **Чекман І.С.**
професор **Дегенгардт Ф.** (Німеччина)
професор **Кухаж Е.** (Польща)
професор **Макаревич А.Е.** (Білорусь)
професор **Мусял Я.** (Польща)
професор **Рапопорт С.І.** (Росія)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор – професор **Свінціцький А.С.**
Заступник головного редактора – професор **Катеренчук І.П.**

Члени редакційної колегії:

професор Абрагамович О.О.	член-кореспондент НАМН
доцент Антоненко М.Ю.	України, професор
професор Борисенко А.В.	Маньковський Б.М.
професор Бульда В.І.	професор Мойсеєнко В.О.
член-кореспондент НАМН	професор Напрєєнко О.К.
України, професор	професор Никула Т.Д.
Венцківський Б.М.	к.мед.н. Павленко Р.І.
професор Гиріна О.М.	професор Пасечніков С.П.
професор Голубовська О.А.	професор Петренко В.І.
доцент Дзедман М.І.	професор Селюк М.М.
професор Долженко М.М.	професор Соколова Л.І.
професор Дудар Л.В.	професор Степаненко В.І.
професор Журавльова Л.В.	професор Ткач С.М.
професор Заремба Є.Х.	професор Тяжка О.В.
член-кореспондент НАМН	професор Хайтович М.В.
України, професор	професор Черкасов В.Г.
Захараш М.П.	професор Чернобровий В.М.
професор Колесникова І.П.	професор Чешук В.Є.
професор Коломоець М.Ю.	професор Чухрієнко Н.Д.
професор Крамарьов С.О.	професор Щербиніна М.Б.
професор Кужко М.М.	професор Яременко О.Б.

Секретаріат: **Свінціцький І.А.**

Вітаємо з ювілеєм!	5
ПЕРЕДОВА	
А.С. Свінціцький. ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЧИННИК ДЕРЖАВОТВОРЕННЯ ТА НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ	7
АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: Кардіологія	
І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк. ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ L-АРГІНІНУ З ІНОЗИНОМ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	14
М.І. Загородний, І.А. Свінціцький. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИНИ Й МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА КОРЕКЦІЮ	17
О.Е. Базыка. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ I-II ФК ПО НУНА	28
РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (витяг)	31
Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.С. Була, О.В. Заремба, О.В. Смалюх ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЗАСОБУ ТОНОРМА НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	37
М.Г. Ілляш, О.Є. Базика, О.С. Старшова. ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	40
УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ЕКСТРЕНОЇ ТА ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (2012). АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ	43
І.П. Катеренчук, В.М. Ждан, О.І. Катеренчук. ДЕПРЕСІЯ ЯК НЕЗАЛЕЖНИЙ ФАКТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СЕРЦЕВО- СУДИННОГО КОНТИНУУМУ	52
О.М. Радченко, О.Я. Королук. ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОЗИЛЬОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ – МЕТАБОЛІЧНОГО МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ (огляд літератури та власні дослідження)	58
К.О. Зуєв, Д.Г. Когут. ЧИ ЗАВЖДИ ЛІПІДОГРАМА ДАЄ ВІДПОВІДЬ НА ЗАПИТАННЯ ЛІКАРЯ ТА ПАЦІЄНТА?	61
А.И. Фролов. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА	68

Продовження на наступній сторінці

Х.М. Крус-Фернандес, Л. Лопес-Бескос, Д. Гарсія-Дорадо, В. Лопес Гарсія-Аранда, А. Кабадес, Л. Мартин-Хардаке, Х.А. Веласко, А. Кастро-Бейрас, Ф. Торрес, Ф. Марфил, Е. Наварро. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРИФЛУЗАЛА И АСК ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА	73
БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ	
В.И. Пашковский, Т.В. Юдина. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИТАКСОН® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЯМИ	77
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	
Є.Х. Заремба, О.М. Голик, Н.О. Рак. ВИПАДОК РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ IV СТАДІЇ З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ	80
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
М.В. Зяблицева. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФАРМАСУЛИН® В БАЗИСНО-БОЛЮСНОМ РЕЖИМЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	83
ІНТЕСТИНАЛЬНІ РОЗЛАДИ	
І.Г. Палій, К.В. Баранніков. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ	87
ГІНЕКОЛОГІЯ	
С.А. Ласачко. ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ: ЧЬЯ ЗОНА ОТВЕТСТВЕННОСТИ?	93
ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ	
М.Б. Щербинина. ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СИРИН У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ	98
ГЕПАТОЛОГІЯ	
М.Б. Щербинина, Т.В. Майкова. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ REAL-TIME ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА	102
ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ	
М.І. Дземан. ТЕРНИСТА ДОЛЯ УКРАЇНСЬКИХ ЛІКАРІВ. ПОКОЛІННЯ ВТРАЧЕНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ: БРАТИ ЮРІЙ ТА ОЛЕКСАНДР ВОРОНІ (частина 2)	106
ПОСТ-РЕЛІЗ	114
АНОНС МЕДИЧНИХ ПОДІЙ	118
ПЕРЕДПЛАТА	122



СВІНЦІЦЬКИЙ АНАТОЛІЙ СТАНІСЛАВОВИЧ

(до 65-річчя з дня народження)

2 травня 2013 року виповнилося 65 років із дня народження головного редактора науково-практичного видання «Практикуючий лікар», завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Анатолія Станіславовича Свінціцького.

Свій шлях лікаря й науковця Анатолій Станіславович розпочав у 1975 році, коли з відзнакою закінчив Київський медичний інститут (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця), був занесений до Золотої книги пошани та рекомендований на наукову роботу на кафедру госпітальної терапії №2 (нині – кафедра внутрішньої медицини №3). У стінах цього закладу майже 40 років він успішно займається науковою, навчально-методичною, лікувально-консультативною, виховною та громадською роботою.

У 1981-1987 роках працював на посаді заступника декана І лікувального факультету, у 1985 році обраний на посаду доцента, а з 1990 року – завідувача кафедри госпітальної терапії №2. У 1995 році йому було присвоєно вчене звання «професор».

У вересні 2005 року професор А.С. Свінціцький призначений деканом з інтернатури та підвищення кваліфікації лікарів, а з квітня 2008 року по лютий 2013 року працював на посаді проrektora з науково-педагогічної, лікувальної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Нині Анатолій Станіславович є відомим в Україні та за її межами вченим у низці галузей внутрішньої медицини (ревматології, гастроентерології, пульмонології, кардіології) та педагогіки вищої медичної освіти. Він проявив себе як здібний, цілеспрямований вчений-клініцист, який є гідним продовжувачем славних традицій Київської терапевтичної школи. Наукові роботи професора А.С. Свінціцького характеризуються оригінальністю, високим методичним рівнем і прикладним значенням.

У 1981 році захистив кандидатську дисертацію «Функциональное состояние миокарда и его изменения в процессе лечения у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы», а в 1991 році – докторську дисертацію «Состояние гастродуоденальной системы при основных ревматических заболеваниях».

Основні наукові дослідження професора А.С. Свінціцького стосуються вивчення особливостей патології органів шлунково-кишкового тракту в умовах супутнього ураження опорно-рухового апарату та дії радіоактивного фактора, розробки нових методів діагностики та лікування. Він першим описав особливості ураження слизової оболонки шлунка у хворих на ревматоїдний артрит.

Анатолій Станіславович одним із перших у вітчизняній медичній науці та практиці започаткував вивчення гастропатій, асоційованих із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, і донині продовжує розвивати цей напрямок. Він виконав фундаментальні дослідження щодо вивчення функціонального стану міокарда та його змін у процесі лікування хворих на інфекційно-алергічну форму бронхіальної астми.

Під його керівництвом було проведено ряд досліджень, які стосувалися вивчення ефективності поєднаної загальної та місцевої фармакотерапії в лікуванні та профілактиці виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання в лікуванні бронхообструктивних захворювань легень, клініко-імунологічної характеристики виразкової хвороби та особливостей її лікування у працівників річкового флоту – ліквідаторів аварії на ЧАЕС тощо.

У доробку Анатолія Станіславовича понад 700 наукових праць, у т.ч. 57 підручників, монографій, навчальних посібників, довідників, 31 авторське свідоцтво та патент.

Він створив відому в Україні та за її межами терапевтичну школу. Під його безпосереднім керівництвом виконані й захищені 2 докторські та 21 кандидатська дисертаційні роботи, нині виконуються 3 докторські та 8 кандидатських дисертацій.

У 1997 році за монографію «Гастроентерологія» професору А.С. Свінціцькому була присуджена Премія ім. Ф.Г. Яновського НАН України.

За вагомі наукові досягнення він обраний дійсним членом Всесвітньої академії медицини ім. Альберта Швейцера, Польської академії медицини, Академії наук вищої школи України та відзначений почесними грамотами Київського міського голови (2002), МОЗ України (2004, 2007, 2009), голови Житомирської обласної державної адміністрації (2005), відзнакою Київського міського голови «Знак Пошани» (2004), медалями «В пам'ять 1500-річчя Києва» (1981), ім. М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я» НАМН України (2001), Миру в пам'ять про Нагасакі Всесвітньої академії медицини ім. Альберта Швейцера (2005), ім. Є. Москви Варшавської лікарської ради (2011), ім. д-ра Вл. Беганського Ченстоховського лікарського товариства (2011), «Laudabilis» Варшавської лікарської ради (2013), «Gloria Medicinae» Польського лікарського товариства (2013), почесним знаком «За особливий внесок» Російського університету дружби народів (2011). У 1998 році професору А.С. Свінціцькому було присвоєне звання «Відмінник освіти України».

Анатолій Станіславович бере активну участь у громадській роботі. Він є головою Товариства лікарів польського походження в Україні, почесним членом президії Польської академії медицини, консультантом Державного експертного центру МОЗ України, членом Державного формулярного комітету МОЗ України, членом президії Асоціації ревматологів України, членом правління Українського наукового товариства терапевтів, членом проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Гастроентерологія», членом Координаційної ради з післядипломної освіти МОЗ України, спеціалізованої ради з кардіології та ревматології при ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, членом правління «Товариства житомир'ян» тощо.

Професор А.С. Свінціцький є головним редактором науково-практичного видання «Практикуючий лікар», а також членом редакційних рад та колегій багатьох інших медичних журналів: «Medycyna Praktyczna» (Республіка Польща), «Reumatologia» (Республіка Польща), «Ginekologia i Poloznictwo» (Республіка Польща), «Здоровье и образование в XXI веке» (Російська Федерація), «Український ревматологічний журнал», «Сучасна гастроентерологія», «Гастроентерологія», «Сімейна медицина», «Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця», «Запорожский медицинский журнал», «Кримський терапевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Сучасні інфекції», «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція», «Клиническая инфектология и паразитология», «Літопис травматології та ортопедії», «Внутрішня медицина», «Актуальні питання військової медицини», «Львівський клінічний вісник» тощо.

З 1999 року Анатолій Станіславович є координатором навчальної програми спільного проекту МОЗ України та Фонду «Діти Чорнобиля» Землі Нижня Саксонія (Федеративна Республіка Німеччина). За роки співпраці Україна безкоштовно отримала близько 50 апаратів УЗ-діагностики, у межах проекту під керівництвом А.С. Свінціцького спільно з німецькою стороною здійснено підготовку понад 500 фахівців з ультразвукової діагностики.

Протягом 2003-2006 років він був позаштатним консультантом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства й дитинства. Брав участь у розробці ряду законопроектів із питань медицини, організував поїздку делегації Верховної Ради України до Варшави для ознайомлення з досвідом роботи лікарського самоврядування в системі лікарських палат Республіки Польща.

Володіння іноземними мовами дає можливість підтримувати тісні наукові та творчі зв'язки з навчальними й науково-лікувальними закладами багатьох країн світу.

Редколегія науково-практичного видання «Практикуючий лікар», колектив кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, колеги, учні, друзі щиро вітають Анатолія Станіславовича з ювілеєм і бажають міцного здоров'я, успіхів, добра та благополуччя на довгі роки!

А.С. Свінціцький
Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця

ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЧИННИК ДЕРЖАВОТВОРЕННЯ ТА НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ

Резюме

Для досягнення високого рівня суспільного добробуту потрібні інвестиції в людський капітал, а його достатність і раціональне використання є необхідною умовою розвитку держави. Здоров'я нації як чинник державотворення та безпеки держави є базовою складовою людського капіталу та конкурентоспроможності країни й перебуває в тісному інтегральному зв'язку з економікою, наукою та обороноздатністю. Здоров'я населення – це й запорука сприятливої соціально-моральної атмосфери, довіри до держави, а лікар як фахівець є гарантом його збереження, захисту та зміцнення.

Ключові слова

Людський капітал, здоров'я нації, безпека держави.

Головним інструментом досягнення високого рівня суспільного добробуту є інвестиції в людський капітал, який у кінцевому рахунку й визначає могутність держави. Зростання цінності людського ресурсу перетворюється в найважливіший чинник зміцнення економіки, модернізації економічних інститутів.

Нині існують незаперечні докази, отримані в широкомасштабних дослідженнях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Світового банку та інших авторитетних міжнародних організацій, що однією з найважливіших складових, які формують якість людського потенціалу, є система охорони здоров'я, яка ставить собі за мету забезпечення людині можливості прожити тривале здорове життя [4, 11, 19, 21].

Здоров'я нації має розглядатись як філософська, соціальна, економічна, біологічна, медична категорії, як об'єкт споживання та інвестування капіталу, як індивідуальна й суспільна цінність, явище системного характеру, динамічне, постійно взаємодіюче з навколишнім середовищем, яке, у свою чергу, постійно змінюється [3].

Здоров'я населення та національна безпека нерозривно пов'язані між собою. Більше того, із позиції інтересів нації саме здоров'я її членів є одним із завдань національної безпеки і, водночас, засобом її забезпечення в цілому, що є умовою існування та розвитку особистості, суспільства й держави та дозволяє їм зберігати накопичені духовні й матеріальні цінності [2].

Конституцією України визнано людину, її життя й здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпеку найвищою соціальною цінністю. Здоров'я

населення значною мірою впливає на процеси та результати економічного, соціального й культурного розвитку країни, демографічну ситуацію та стан національної безпеки, а також є важливим соціальним критерієм ступеня розвитку та благополуччя суспільства [28]. Однак, на жаль, сьогодні ще зберігається споживче ставлення населення до власного здоров'я, не формується відповідальність і мотивація щодо його збереження та зміцнення.

Стан охорони здоров'я відіграє важливу роль у створенні підґрунтя для здоров'я населення, профілактики та лікування поширених захворювань, пропаганди здорового способу життя, зміцнення здоров'я боєздатної нації та забезпечення безпеки держави [17].

Згідно з визначенням ВООЗ, здоров'я – це стан повного фізичного, духовного й соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб і фізичних вад.

Чисто біологічне розуміння здоров'я в людському суспільстві тісно пов'язане, насамперед, з економічною ситуацією в державі загалом, державною політикою щодо здоров'я громадян. Кожна людина-громадянин може почувати себе здоровою духовно та фізично лише за умов реалізації в країні принципів цивілізованого громадянського суспільства, відчуття врівноваження обов'язків і прав, за умови гарантованої державою всебічної безпеки.

Здоров'я – це людський трудовий ресурс, без якого, незважаючи на всі успіхи та досягнення науки й техніки, не обійтись. Здорові люди – це повнота довготривалості використання трудового ресурсу без ранньої втрати працездатності, без інвалідизації, яка потребує додаткових витрат бюджетних коштів. Здоров'я громадян – це інтелектуальний

потенціал держави, це запорука її обороноздатності. Здоров'я — це чинник життєвого комфорту громадянина, радості життя, сімейного щастя, це вагома частка духовного благополуччя [16, 26].

Головною метою держави в галузі охорони здоров'я є забезпечення умов для досягнення максимальних термінів природної тривалості життя, високої якості духовного й фізичного здоров'я, ефективної репродукції здорової нації. Держава захищає громадян та оточуюче їх середовище шляхом створення розвиненої законодавчої й нормативно-правової бази, виходячи з Конституції України, міжнародних конвенцій та інших угод про захист прав, здоров'я та гідності людини [28].

Головна мета фахової діяльності лікаря (практика й ученого) — збереження та захист життя й здоров'я людини в пренатальному та постнатальному періоді, профілактика захворювань і відновлення здоров'я, а також зменшення страждань при невиліковних захворюваннях, при народженні та настанні смерті.

Діяльність лікаря вимагає від нього гуманного ставлення до людей, поваги до їх автономії, співчуття та співучасті, доброзичливості, благодійності та милосердя, терплячості, взаємодовіри, порядності та справедливості.

Етичне ставлення до особистості пацієнта не припиняється й після його смерті. Лікар виконує свої обов'язки з повагою до життя, гідності та автономії кожної особи на засадах морально-етичних принципів суспільства, власної моральної позиції та совісті, керуючись Клятвою лікаря України та Етичним кодексом лікаря України [6].

Він несе всю повноту відповідальності за свої рішення й дії щодо життя та здоров'я пацієнтів, тому зобов'язаний систематично професійно удосконалюватися, використовуючи у своїй діяльності найбільш ефективні досягнення медичної науки, у порядку, встановленому законодавством.

Гуманні цілі, яким служить лікар, дають йому підставу вимагати законного захисту його морально-етичних позицій і принципів, особистої гідності, необхідного матеріального забезпечення, створення умов для здійснення фахової діяльності.

Лікар повинен надавати медичну допомогу хворим незалежно від віку, статі, раси, національності, віросповідання, соціального стану, політичних поглядів, громадянства та інших немедичних чинників, повинен сумлінно виконувати взяті на себе зобов'язання, етичні норми й правила стосовно установи та колективу, в якому він працює або працював колись. Лікарі своїм професіоналізмом, морально-етичними переконаннями, поведінкою в будь-яких життєвих ситуаціях, ставленням до людини й до виконання своїх фахових обов'язків мають бути гідним прикладом для своїх учнів та інших членів суспільства.

Лікар зобов'язаний усіма доступними йому засобами (лекції, бесіди, ЗМІ, Інтернет тощо) пропагувати здоровий спосіб життя та зразково дотри-

муватися його норм і правил. Він має бути чесним із пацієнтами та колегами, повинен боротись із професійними недоліками інших лікарів, розвінчувати обман і шахрайство [6].

Важливий принцип — ставитися до хворого як до цінного помічника та надійного партнера, зберігаючи при цьому відповідальність за результати лікування.

У квітні 2008 р. тижневик «Дзеркало тижня» повідомив про результати соціологічного дослідження благодійного фонду «Здоров'я нації» щодо ставлення наших громадян до здоров'я та ситуації в медицині. Виявилось, що проблема здоров'я надзвичайно турбує 76% респондентів, тобто вона була поставлена на перше місце в рейтингу сучасних соціальних, політичних та економічних проблем [9]. Однак, на жаль, стан здоров'я населення нашої країни за показниками фізичного розвитку та адаптації до умов середовища, захворюваності, поширеності хвороб, інвалідності й смертності є близьким до кризового [3, 4, 14].

Головними загрозами національній безпеці України у сфері охорони здоров'я є демографічна криза, виникнення масштабних епідемій і пандемій, масове поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу, наркоманії та алкоголізму [24].

Демографічний чинник є одним із визначальних для забезпечення стабільного та безпечного розвитку країни, а проблеми оптимального демографічного розвитку слід розглядати як першочергові інтереси держави, як чинник і, водночас, як результат її функціонування.

Демографічна ситуація будь-якої країни узагальнено віддзеркалює її соціально-економічний добробут, сформований як минулими, так і поточними суспільними процесами. Внаслідок зростання депопуляції, що триває з 1991 р., чисельність населення України скоротилася на понад 6 млн. осіб [23].

Значущою проблемою для України є високий рівень загальної захворюваності населення, який одночасно з широким поширенням чинників ризику захворювань, епідемій туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу, постарінням, неспроможністю забезпечити гарантовані права особи на доступну та якісну медичну допомогу й невідповідністю ресурсного забезпечення галузі охорони здоров'я, відсутністю рівного, прозорого доступу до медичної допомоги сприяють поглибленню медико-демографічної кризи з подальшим виснаженням як ресурсів охорони громадського здоров'я та соціального захисту, так і ресурсного потенціалу країни в цілому [3, 14, 21].

Демографічна криза створює реальну загрозу виникнення глибоких незворотних наслідків у соціально-економічному та духовному розвитку української нації, прогнозуючи зумовлену нею небезпеку національним інтересам. Однією з особливостей сучасної демографічної ситуації в Україні є набагато вищий, порівняно з розвинутими країнами світу, рівень передчасної смертності

ті (за критерієм ВООЗ передчасною вважається смертність у віці до 65 років), на чому в останні роки акцентують увагу як вітчизняні, так і зарубіжні науковці. Найбільш високі рівні передчасної смертності в Україні спостерігаються серед працездатного населення. Порівняно з країнами ЄС перевищення смертності чоловіків у нашій державі у вікових групах 30-44 роки становить 4,9 рази, а жінок – 3,2 рази, що створює загрозу трудовому та репродуктивному потенціалу нації [13].

Дуже вагомими є втрати суспільства в результаті розладів здоров'я, а саме: скорочення середньої очікуваної тривалості життя (різниця з економічно розвиненими країнами світу становить понад 10 років), що зумовлює низькі позиції України в рейтингу за Індексом людського розвитку; щорічні втрати близько 4 млн людино-років потенційного життя та від 48 до 89 млрд грн. недовиробленого національного продукту; здійснення близько 5 млрд грн. соціальних виплат за рік (на страхову допомогу у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю разом із виплатами через виробничі травми та професійні захворювання). Близько половини смертельних випадків у віці 25-64 роки (57% у чоловіків і 52% у жінок) належать до таких, яких можна було б уникнути [21]. Низька народжуваність і висока смертність призвели до поглибленого зниження природного приросту населення.

Гострою соціально-демографічною проблемою є не стільки зменшення чисельності населення, скільки трансформація його вікової структури, зокрема зростання питомої ваги осіб старших вікових груп [23]. Як і в багатьох розвинених країнах, в Україні також відбувається постаріння населення. Передбачається, що до 2050 р. кількість осіб віком понад 80 років збільшиться в 3,4 рази. Якщо на сьогодні кількість осіб віком понад 60 років становить 21,6%, то у 2050 р. становитиме 38,1%. Рівень захворюваності осіб пенсійного віку порівняно з працездатним віком більший у 2,3 рази, що накладає додаткові соціальні витрати, зокрема і в охороні здоров'я [18].

У демографічному аспекті поступове зростання питомої ваги людей похилого віку впливає на характер відтворення населення, погіршення статеві-вікової структури, скорочення народжуваності.

В економічному аспекті збільшення навантаження людьми похилого віку на працездатне населення, зменшення природного поповнення трудових ресурсів ставлять проблеми на шляху розвитку суспільного виробництва.

У соціальному аспекті старіння викликає необхідність додаткової турботи про старих людей, чисельність яких зростає дуже швидко. Відбувається збільшення непродуктивних витрат суспільства на утримання та обслуговування пенсіонерів [23].

Необхідна кількість та якість народонаселення (у тому числі статеві-вікова структура) може бути забезпечена за рахунок його відновлення та приросту через проведення державою ефективної со-

ціальної, демографічної та освітньо-виховної політики; збереження (зменшення втрат) – за рахунок ефективної охорони здоров'я, навколишнього середовища та правопорядку [21].

Аналіз показників захворюваності та поширеності хвороб протягом ряду років свідчить про стійкі тенденції до їх зростання серед усього населення України. За останні п'ять років рівень первинної захворюваності серед усього населення зріс на понад 5%. Ще більшими темпами (понад 7%) зростала поширеність хвороб, що вказує на їх хронізацію та зростання потреби в медичній допомозі.

Загрози, що створюються неінфекційними захворюваннями, більш небезпечні, ніж передбачалося раніше, про що заявила Генеральний директор ВООЗ Маргарет Чен, виступаючи на 130-й сесії Виконавчого комітету організації. «Громадська охорона здоров'я має вирішувати нагальні нові завдання, які виходять за рамки Цілей розвитку тисячоліття, такі як хронічні неінфекційні захворювання. Наслідки неінфекційних захворювань насуваються хвилями. Те, що ми бачимо зараз у більшості країн, які розвиваються, є першою хвилею. Ми бачимо, що зростає кількість людей із підвищеним тиском, високим рівнем холестерину й ранньою стадією діабету. Друга хвиля, яка ще не почалася, буде набагато жажливішою», – сказала очільник ВООЗ.

Як і в цілому світі, найчастіше в Україні люди помирають від хвороб системи кровообігу, онкологічних захворювань.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною захворюваності та смертності у світі. В Україні, згідно з даними офіційної статистики, від ССЗ у 2011 р. померло 440352 осіб, що становить 66,3% від усіх причин смерті. За останні п'ять років поширеність ССЗ серед дорослого населення зросла на 5,1%, а захворюваність зменшилася на 0,3%. Найбільше зросла поширеність гіпертонічної хвороби (9,4%) та ішемічної хвороби серця (8,7%), а інсультів – навпаки знизилася на 9,8%, при цьому захворюваність на них зросла на 4,9%.

Порівняння даних вітчизняної статистики зі світовими даними та аналіз структури смертності при проведенні розтинів показує, що в Україні має місце значна (більше як у 3 рази) гіпердіагностика хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) як у клініці, так і при посмертному дослідженні. Водночас не діагностуються більше половини випадків гострих форм ІХС, зокрема інфаркту міокарда (ІМ). Це призводить до значного викривлення показників як захворюваності, так і смертності. Крім того, це негативно впливає на процеси діагностики й лікування та спричинює спотворення структури призначення препаратів [15].

Захворюваність і смертність від злоякісних новоутворень в Україні постійно зростають у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією та значним постарінням населення. Протягом життя кожен третій-четвертий чоловік і кожна п'ята жінка

можуть захворіти на рак, який входить до переліку трьох основних причин смерті в усіх вікових групах населення після 50 років. Він є причиною більше ніж 15% усіх летальних випадків і поступається за цим показником лише ССЗ.

В Україні кожного року діагностується більше 150 тисяч нових випадків злоякісних новоутворень. Майже 90 тисяч мешканців України щороку помирають від раку, при чому 35% померлих – особи працездатного віку. Через запізнілу діагностику онкологічних захворювань залишається високим відсоток (38-40%) онкологічних хворих, які помирають протягом одного року після встановлення діагнозу. У розвинених країнах світу цей показник не перевищує 30% [7].

Цукровий діабет також є серйозною медичною та соціальною проблемою. Витрати на організацію допомоги хворим із діабетом оцінюються більше ніж у 2-3% від загальних видатків охорони здоров'я. В Україні відмічається приріст показника поширеності цукрового діабету за 5 років на 26% [1]. Більше половини з них не знають про своє захворювання, багато вперше потраплять до лікаря, коли починають втрачати зір, потребують ампутації кінцівок або зіткнуться з серцевим нападом.

Вивчення основних причин смерті від найбільш поширених захворювань свідчить, що 25,11% випадків смертей можна уникнути, зокрема 81,6% – від раку молочної залози, 82,3% – раку шийки матки, 79,5% – артеріальної гіпертензії, 47,6% – інсульту, 12,1% – захворювань системи травлення, 31,9% – захворювань сечостатевої системи [13].

Психічне здоров'я також є важливою складовою національної безпеки, оскільки забезпечує соціальну єдність, продуктивність праці, суспільні спокій і стабільність, що сприяє зростанню соціального капіталу та економічному розвитку суспільства.

На жаль, у нашій країні поширення психічних розладів із кожним роком підвищується, із часом відбувається їх своєрідне накопичення в популяції. Особливо важливим є те, що люди звертаються за спеціалізованою допомогою не на ранніх стадіях розвитку хвороб, коли ще є можливість більш ефективно вплинути на їх подальший перебіг, а тоді, коли вони через свій психічний стан вже не можуть соціально адаптуватися в суспільстві.

Сьогодні в Україні існує практика надмірної госпіталізації, при якій особи з вадами психічного здоров'я лікуються у великих психіатричних стаціонарах, при цьому можливості амбулаторного лікування використовуються не повною мірою [27].

Гостра епідемічна захворюваність (в основному – на інфекційні захворювання, що передаються повітряно-крапельним шляхом) також може представляти реальну загрозу національній безпеці. Це зумовлено тим, що в період розпаду, наприклад, епідемії грипу на роботу може не виходити більше третини працездатного населення. А якщо врахувати перевантаження системи охорони здоров'я в такі моменти, то лише економічні

наслідки цього можуть бути порівняні з результатами фінансово-економічних криз або катастрофічних природних явищ [2].

Медичним доказом «соціального неблагополуччя» є катастрофічне поширення в Україні венеричних хвороб [5].

Світовий досвід свідчить, що поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу призводить до зменшення тривалості життя, зростання потреби в медичних послугах, загострення проблем бідності, соціальної нерівності та сирітства, подолання яких потребує постійного збільшення видатків з державного бюджету.

За критеріями Об'єднаної програми ООН із ВІЛ/СНІДу та ВООЗ стан поширеності ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні класифікується як концентрована епідемія.

Погіршення ситуації із захворюваністю на ВІЛ-інфекцію та збільшення кількості хворих на СНІД зумовлено рядом соціально-економічних причин: невідповідністю темпів розвитку інфраструктури медичної й соціальної допомоги темпам поширення епідемії; недостатнім фінансуванням заходів із профілактики та лікування; недосконалою системою інформування населення з питань запобігання інфікуванню [8].

Масове поширення цієї хвороби в Україні створює загрозу особистій, громадській і державній безпеці, спричиняє важкі соціально-економічні та демографічні наслідки, що зумовлює необхідність застосування спеціальних заходів щодо захисту прав і законних інтересів громадян і суспільства.

Небезпеку для населення України також становить соціально зумовлена епідемія туберкульозу [18]. На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн із високим рівнем захворюваності на туберкульоз і має вищий рівень захворюваності, ніж в більшості країн Центральної та Східної Європи. У 2011 р. у нашій державі захворюваність на туберкульоз становила 67,2 на 100 тис. населення, тоді як у Білорусі – 52,2, Польщі – 18,3, Болгарії – 32,0, Литві – 53,2. Значно вищі показники захворюваності у Республіці Молдова – 115,7, Грузії – 104,6, Киргизстані – 103,8, Російській Федерації – 83,0 [25].

Безпосереднє відношення до захворюваності населення країни, а відтак і його смертності має поширення шкідливих звичок.

До 2005 року Україна входила до групи 11 європейських країн, в яких поширеність паління серед чоловіків перевищувала 50%. Дані соціологічного дослідження 2010 року «Глобальне опитування дорослого населення щодо вживання тютюну» (GATS) свідчать про тенденцію до зменшення курців-чоловіків із 62% до 45%, а жінок – із 17% до 9% за останні 5 років. Проте, в Україні сьогодні все ще палять 10 млн мешканців, що становить третину всього працездатного населення країни. Розрахунки Світового банку свідчать про те, що економічні збитки України від споживання тютюну становлять близько 2 млрд доларів щорічно. За офіційною статистикою, у нашій державі щороку від хвороб, пов'язаних із палінням, помирає 120 тисяч осіб.

Однією з головних загроз національній безпеці є масове поширення наркоманії та алкоголізму, доступність психоактивних і психотропних речовин, які мають деструктивну дію на головні ресурси національної економіки – інтелектуальне й фізичне здоров'я населення країни. При цьому ефективність надання наркологічної допомоги населенню залишається на низькому рівні й не відповідає масштабності проблеми [20].

Алкогольна залежність є одним із найскладніших і найнебезпечніших для людства захворювань у зв'язку з величезними медико-соціальними, морально-етичними, економічними і духовними втратами.

Згідно з даними офіційного звіту ВООЗ щодо впливу алкоголю на здоров'я за 2011 р. (Global status report on alcohol and health), 60% хворих на цироз печінки та 40% хворих на рак печінки чоловіків страждають на алкоголізм. Також досить значний зв'язок між алкоголізмом і випадками раку стравоходу – 33% хворих на рак стравоходу хворіє на алкоголізм, при епілепсії цей показник становить 27,4%, при раку ротової порожнини – 25%. У цьому ж звіті підкреслюється, що зловживання алкоголем входить до трійки найбільш поширених причин інвалідизації населення.

Необхідно зауважити, що смертність, пов'язана із їх вживанням, набагато вища за офіційну статистику. Адже шкода алкогольних напоїв не обмежується лише хворобами. Значна кількість злочинів здійснюється саме у стані алкогольного сп'яніння, алкоголь є передумовою багатьох так званих «нещасних випадків» (дорожньо-транспортних пригод на фоні алкогольного сп'яніння, виробничих травм через вживання алкоголю тощо).

Проте, незважаючи на загальносвітове визнання шкідливості алкоголю та тютюну, значна кількість населення України продовжує їх споживати.

Зловживання наркотичними речовинами та їх незаконний обіг вже давно стали однією з найбільш глобальних проблем і викликають загальну тривогу в усьому світі. Великі масштаби поширення та споживання наркотичних речовин об'єктивно виділяють сьогодні наркотизацію як одну з найбільш серйозних загроз безпеці особистості, суспільства й держави [10].

Особливою загрозою майбутньому країни є нинішній стан здоров'я та спосіб життя дітей і молоді. Нині кожна п'ята дитина народжується з відхиленнями в стані здоров'я. Наша держава прийняла Національну програму «Діти України», якою передбачено до 2015 р. зменшити смертність дітей віком до 5 років на дві третини порівняно з 1990 р.

Основні проблеми охорони здоров'я дітей відомі: це стан здоров'я дітей віком до 1 року та малюкова смертність; раціональне харчування; захворюваність та інфекційні хвороби; поширеність травм і насилля; здоров'я підлітків; діти-інваліди. У структурі смертності дітей до 1 року інфекційні хвороби

займають четверте, а дітей до 14 років – п'яте місце. Причиною смертності в такому випадку є гострі кишкові інфекції та менінгококова інфекція [12].

З'явилася виразна тенденція до погіршення психічного та духовного здоров'я молодих людей. Кожна третя дитина народжується з відхиленням у розвитку нервової системи. Чимало школярів почувають себе самотніми, перебувають у стані психічної напруги внаслідок конфліктів з однолітками, вчителями та батьками [13].

Вважається, що на 20% здоров'я населення визначає стан природного довкілля. Постійно погіршується екологічна ситуація (відсталість основних технологій виробництва й споживання, а звідси – зростаюче забруднення довкілля, потрапляння великої кількості ксенобіотиків, а саме: отрутохімікатів, консервантів, генетичних модифікацій, харчових додатків тощо у продукти харчування). Наслідком цього є збільшення тривалості та інтенсивності контакту організму з чужорідними речовинами, для нейтралізації яких у ньому немає ефективних засобів детоксикації. Це призводить до додаткового навантаження провідних систем організму, які забезпечують гомеостаз, – серцево-судинної, дихальної, імунної, видільної. Такий контакт особливо небезпечний для вагітних, оскільки він перешкоджає правильному розвитку плода й збільшує ризик народження дитини з вадами розвитку.

Питома вага цього чинника в Україні дуже висока. 27% території має критичний стан забруднення повітря, 30 млн громадян споживають воду негарантованої якості, а 10 млн – воду, яка не відповідає чинним гігієнічним нормам. Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) залишила глибокий і тривалий слід у погіршенні здоров'я й генофонду українців. Це ще один напрям діяльності лікаря як фахівця соціально значущої галузі для безпеки держави.

На сьогодні низка нагальних проблем у суспільній політиці охорони здоров'я турбує й світову спільноту. Чимало поставлених питань, що стосуються медицини, як носія працездатності населення потребують вирішення в усьому світі.

У жовтні 2011 р. у Ріо-де-Жанейро (Бразилія) під егідою ВООЗ була проведена конференція з соціальних детермінант здоров'я, в якій взяли участь представники понад 100 країн світу. Її метою було досягнення угоди щодо поліпшення соціальних умов життя людей, що визначають їх стан здоров'я.

«Світ, в якому спостерігається значний дисбаланс у сфері охорони здоров'я, не може бути ні стабільним, ні безпечним», – заявила Генеральний директор ВООЗ Маргарет Чен. Вона підкреслила, що розрив усередині країн і між ними в рівнях доходів і можливостях доступу до медичної допомоги ніколи ще за всю новітню історію не був настільки глибоким як сьогодні.

Нова європейська політика охорони здоров'я «Здоров'я-2020» робить свій внесок у процес її по-

дальшої розробки завдяки тому, що в ній також визнається найважливіша роль соціальних детермінант здоров'я та необхідність вирішення таких завдань:

- скорочення соціальних нерівностей в охороні здоров'я;
- зміцнення стратегічного керівництва в інтересах здоров'я та розвитку;
- зміцнення систем охорони здоров'я для забезпечення справедливого та загального охоплення медичною допомогою;
- підтримання та подальше нарощування потенціалу громадської охорони здоров'я, у тому числі можливостей міжсекторальної взаємодії з соціальних детермінант;
- здійснення заходів, спрямованих на більш повне забезпечення соціальної справедливості щодо здоров'я за рахунок включення питань охорони здоров'я в стратегії всіх секторів.

Стратегічною метою забезпечення національної безпеки у сфері охорони здоров'я є:

- збільшення тривалості життя, зниження інвалідності та смертності;
- удосконалення профілактики й надання своєчасної кваліфікованої первинної медико-санітарної та високотехнологічної медичної допомоги;
- удосконалення стандартів медичної допомоги, а також контролю якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Основними напрямками забезпечення національної безпеки у сфері охорони здоров'я є посилення її профілактичної спрямованості, орієнтація на збереження здоров'я людини, вдосконалення інституту сім'ї, охорона материнства, батьківства й дитинства.

Зміцненню національної безпеки у сфері охорони здоров'я сприятимуть підвищення якості та доступності медичного обслуговування за рахунок використання перспективних інформаційних і телекомунікаційних технологій, державна підтримка перспективних розробок у галузі фармацевтики, біотехнології та нанотехнологій, а також модернізація економічних механізмів функціонування охорони здоров'я й розвиток матеріально-технічної бази державної та муніципальної систем охорони здоров'я [24].

Оновлення громадського здоров'я та перебудова надання послуг вимагають реформування системи базового навчання й подальшої професійної підготовки працівників охорони здоров'я. Більш гнучкі, із різнобічними навичками та орієнтовані на колективну роботу кадри – головний компонент систем охорони здоров'я, які відповідають реаліям XXI століття. Це включає: надання послуг на бригадній основі, нові форми обслуговування (включаючи допомогу вдома й тривалий догляд), навички в наданні підтримки з розширення прав і можливостей пацієнтів і самопомоги, а також удосконалення навичок стратегічного планування, управління, міжсекторального співробітництва та лідерства. Це також передбачає формування інноваційного стилю роботи з

розвитком нових форм співпраці між працівниками громадського здоров'я й медичної допомоги, так само як і між працівниками системи охорони здоров'я, соціальних служб та інших секторів.

Вирішення різних аспектів проблеми поліпшення здоров'я населення України ґрунтується на проведенні спільних із науковцями інших європейських держав комплексних досліджень, вкрай актуальних для нашої країни:

1. Подальше вивчення особливостей виникнення, перебігу та лікування захворювань внутрішніх органів в умовах несприятливого радіаційного фону, пов'язаного з аварією на ЧАЕС.

2. Розробка універсальної концепції здоров'я та хвороби людини.

3. Подальша розробка способів тренування власних механізмів захисту організму з використанням принципів адаптації та перехідних процесів, наприклад за допомогою дієти, кліматобальнеотерапії, прийому адаптогенів, антиоксидантів, аутогенного тренування, фізичних вправ.

4. Активне й наполегливе введення стандартів лікування, які ґрунтуються на засадах доказової медицини.

5. Перебудова санітарно-просвітницької діяльності на зразок економічно розвинутих країн:

- навчання навичкам здорового способу життя в дитячому та юнацькому віці;

- пропаганда здорового способу життя в соціальних популяціях людей, об'єднаних спільним устроєм життя або специфікою праці;

- зміна пасивного ставлення людини до свого здоров'я: усі суспільні системи виробництва та розподілу матеріальних благ повинні функціонувати так, щоб людині було не вигідно хворіти, щоб підтримати, зокрема й матеріально, зацікавленість людини в збереженні здоров'я в доброму стані;

- створення індивідуальної для кожної людини програми профілактики захворювань з усуненням впливу вже добре відомих пошкоджуючих факторів (алкоголь, паління, гіподинамія);

- надання та виконання людиною рекомендацій щодо вибору професії з урахуванням показників психофізіологічних і професійних тестів [22].

Втілення в життя такої індивідуальної програми профілактики захворювань є можливим лише за наявності сімейного лікаря, який найбільш повно обізнаний із характерологічними особливостями конкретного пацієнта та станом його здоров'я. Великий досвід у цьому напрямку мають такі країни, як Австрія, Данія, Франція, Швейцарія, Швеція.

Перші відповідні кроки вже зроблено: розроблена Загальнодержавна програма «Здоров'я-2020: український вимір», в якій акцентовано на необхідності міжгалузевого підходу до вирішення завдань зі збереження, зміцнення та відновлення здоров'я, активного впровадження профілактичного напрямку в охороні здоров'я, формування здорового способу життя. Серед пріоритетів програми – активізація заходів щодо попередження

інфекційних хвороб і зміцнення можливостей держави в захисті населення від них шляхом доступу до імунізації за рахунок реалізації програми із забезпечення вакцинами [13].

Не менш важливим аспектом програми є боротьба з неінфекційними хворобами: серцево-судинними, онкологічними та іншими. На виконання доручення Президента України щодо активізації такої роботи, у країні реалізується програма із запобігання ускладнень, які виникають внаслідок гіпертонічної хвороби. Це здійснюється не лише за допомогою своєчасного виявлення підвищеного тиску в людей, але й створенням можливостей придбання гіпотензивних препаратів за доступними для громадян цінами. Для цього в Україні запроваджено механізм референтних цін на лікарські засоби для хворих на артеріальну гіпертензію та вводиться механізм часткового відшкодування вартості цих ліків для громадян.

Директор Європейського регіонального бюро ВООЗ Жужанна Якуб на 62 сесії Європейського регіонального комітету організації (10 вересня 2012 р.) підкреслила: «Україна є однією з країн, що розробляють плани дій із хронічних неінфекційних захворювань. Ми активно працювали з цією країною з питань інтеграції найкращих і найбільш вигідних втручань в проект плану. Нам би хотілося, щоб більше країн, що розробляють національні плани, застосовували подібний процес».

Таким чином, здоров'я нації як чинник державотворення та безпеки держави є базовою складовою людського капіталу та конкурентоспроможності країни й перебуває в тісному інтегральному зв'язку з економікою, наукою та обороноздатністю. Здоров'я населення – це й запорука сприятливої соціально-моральної атмосфери, довіри до держави, а лікар як фахівець є гарантом його збереження, захисту та зміцнення.

Список використаної літератури

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін [та ін.] // Міжнар. ендокринол. журн. - 2011. - №3. - С. 10-18.
2. Афанасьев Д. Здоровье нации и национальная безопасность / Д. Афанасьев // Новые медицинские технологии. - 2006. - №6. - С.16-17.
3. Богатирьова Р.В. Детермінанти здоров'я та національна безпека / Р.В. Богатирьова. - К.: ВД «Авіценна», 2011. - 448 с.
4. Богатирьова Р.В. Про першочергові завдання у реформуванні системи охорони здоров'я і роль Національної академії медичних наук України в їх науковому, фаховому та методологічному забезпеченні / Р.В. Богатирьова // Журнал НАМН України. - 2012. - №2. - С. 145-151.
5. Городиловський А. Поширення хвороб, що передаються статевим шляхом, як прояв соціальних проблем в Україні / А. Городиловський // Українська національна ідея: здоров'я нації. Мат. конференції. - Л., 2004. - С. 79-83.
6. Етичний кодекс лікаря України // Український медичний часопис. - 2009. - №6. - С. 8-11.
7. Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року: Закон України від 23 грудня 2009 року №1794-VI.
8. Загальнодержавна програма забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки: Закон України від 19 лютого 2009 року № 1026-VI.
9. Здоров'я людини та безпека українського суспільства. Режим доступу: <http://visnyk.com.ua/stattya/5200-zdorovja-ljudini-ta-bezpeka-ukrayinskogo-suspilstva.html>
10. Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані 2010 року) / А.М. Вієвський, М.П. Жданова, С.В. Сидяк та ін. - К., 2011. - 22 с.
11. Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии / Ред. М. Сурк, М. МакКи и Л. Рокко. - ВОЗ от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения, 2008. - 274 с.
12. Концепція Державної програми «Здорова дитина» на 2008-2017 рр. // Здоров'я України. - 2007. - № 17. - С. 17-19.
13. Концепція Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020: український вимір» на 2012-2020 рр.: проект // Глав. врач. - 2011. - № 7. - С. 44-47.
14. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті, 2011 рік. - К.: МОЗ України, 2012. - 192 с.
15. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. - К.: Медінформ, 2009. - 146 с.
16. Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної / В.Ф. Москаленко. - К.: ВД «Авіценна», 2009. - 240 с.
17. Образцова И.В. Формирование здорового образа жизни населения как фактор обеспечения экономической безопасности России: автореф. дис. ... канд. экон. наук: 08.00.05. / И.В. Образцова. - СПб, 2010. - 20 с.
18. Пиріг Л.А. Цінність та державна ціна здоров'я громадян України / Л.А.Пиріг // Ваше здоров'я - 2011. - №27. Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/?p=1866>
19. Портер М. Переосмысление системы здравоохранения: Как создать конкуренцию, основанную на ценности и ориентированную на результат: Пер. с англ. / М. Портер, Э.О. Тайсберг. - К.: Изд-во А. Капусты, 2007. - 620 с.
20. Правовая наркология. Проект Концепции организационно-методического плана преобразования российской наркологической службы на основе правовых и мотивационных аспектов организации наркологической помощи, включая вопросы принудительного и обязательного лечения больных наркологического профиля - М: РБФ НАН, 2010. - 42 с.
21. Рингач Н.О. Державне управління охороною здоров'я як складовою системи забезпечення національної безпеки: автореф. дис. ... д-ра наук з держ. упр. : 25.00.02; Нац. акад. держ. упр. при Президенті України / Н.О. Рингач. - К., 2010. - 36 с.
22. Саєнко Ю. Соціальний портрет України і моделі майбутнього / Ю. Саєнко // Універсум. - 2004. - № 10 - 12. - С. 4-10.
23. Статівка Н.В. Демографічна складова економічної безпеки України / Н.В. Статівка, А.А. Смаглюк // Державне будівництво. - 2010. - №2. Режим доступу: <http://www.kbuara.kharkov.ua/e-book/db/2010-2/doc/2/12.pdf>
24. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года: Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537.
25. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2001-2011 роки) // За ред. Р.В. Богатирьової. - К., 2012. - 112 с.
26. Українська національна ідея - здоров'я нації: Мат. наук.-практ. конф. - Л., 2004. - 146 с.
27. Устінов О.В. Психічне здоров'я як складова національної безпеки / О.В. Устінов // Український медичний часопис. - 2013. - №1. - С. 16-18.
28. Ціборовський О.М. Шляхи систематизації законодавства України у сфері охорони здоров'я / О.М. Ціборовський, С.В. Істомін, В.М. Со-рока. - К., 2011. - 72 с.

І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк

Вищий державний навчальний
заклад України «Українська
медична стоматологічна
академія»,
м. Полтава

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ L-АРГІНІНУ З ІНОЗИНОМ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Резюме

У статті наведено результати визначення особливостей впливу комбінації L-аргініну з інозином на показники ендотеліальної дисфункції та якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця при поєднаному перебігу з цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що включення в комплексну терапію комбінації L-аргініну з інозином покращує функцію ендотелію, зменшує рівень мікроальбумінурії та покращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ендотеліальна вазодилатація, мікроальбумінурія, якість життя, L-аргінін.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце серед захворювань, які призводять до смерті або інвалідизації пацієнтів працездатного віку [4, 5]. Кожна дев'ята кардіоваскулярна смерть в Європі, за даними Всесвітньої федерації діабету (International Diabetes Federation), пов'язана з цукровим діабетом [2]. Ризик виникнення інфаркту міокарда й інсульту в таких хворих у 2-3 рази вищий порівняно з загальною популяцією [7]. Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі та прогресуванні серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, провідна роль належить дисфункції ендотелію [1, 3]. Новим напрямком корекції ендотеліальної дисфункції можна вважати появу особливого класу препаратів, які регулюють синтез ендотеліального оксиду азоту і, тим самим, покращують функцію ендотелію. Це препарати L-аргініну – незамінного донатора оксиду азоту [1, 3, 6, 9, 11]. Тому, актуальним є вивчення ефективності застосування препаратів L-аргініну з метою корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця поєднану з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на ІХС із ЦД 2 типу на підставі додаткового призначення до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином.

Матеріали та методи

Обстежено 89 пацієнтів з ІХС, з яких у 47 чоловіків ІХС поєднувалась із ЦД 2 типу. Пацієнти були розподілені відносно супутнього ЦД 2 типу й призначеного лікування на 4 групи: першу групу склали пацієнти з ІХС, які отримували комбінацію L-аргініну з іно-

зином додатково до стандартної терапії, другу групу – пацієнти з ІХС, які отримували стандартну терапію, третю групу – хворі на ІХС із ЦД 2 типу, що отримували комбінацію L-аргініну з інозином додатково до стандартної терапії, 4 групу складали хворі на ІХС із ЦД 2 типу, які отримували стандартну терапію.

Обстежені всіх груп порівняння були статистично однорідними за віком і статтю.

Стандартна терапія включала призначення β-блокаторів (бісопролол), іАПФ (лізинорпил), антагоністів рецепторів ангіотензину II типу (валсартан), блокаторів повільних кальцієвих каналів (амлодипін), антиагрегантів (аспірин), статинів (симвастатин), за показаннями призначались нітрати. Пацієнти з ЦД 2 типу додатково отримували пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін.

Комбінацію L-аргініну з інозином призначали по 0,9 г за три прийоми на добу до їжі протягом 2 міс.

У дослідження не включали пацієнтів з ІХС: нестабільною стенокардією, важкими порушеннями серцевого ритму, гемодинамічно значущими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, ЦД 1 типу та важкою супутньою патологією.

Верифікація діагнозу ІХС проводилась згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ (1999) і Українського товариства кардіологів (2006). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) і Американської діабетичної асоціації (ADA, 1997 і 2003).

Для визначення функціонального стану ендотелію було проведено тест із реактивною гіперемією (тест Целермайера-Соренсена) за допомогою діагностичної системи «Logic 400 CL PRO», за методикою, описаною D. Celermajer і співавт. (1992) [10].

Рівень альбумінурії визначали за допомогою аналізатора «I.S.E. S.r.l. Sistemi Intelligenti Elettronici Via Delle Driadi», 45-00133 Roma (ITALY), з використанням імуноферментних тест-систем.

Показники якості життя визначали за допомогою спеціалізованого Сіетлського опитувальника для хворих на стабільну стенокардію напруження (Seattle Angina Questionnaire, SAQ), версія для українців.

Ураховуючи те, що статистичному порівнянню за особливостями змін показників вазорегуючої функції ендотелію та показників якості життя підлягали дані однієї групи в процесі лікування (за 2 проміжки часу), то фактично одночасно порівнювали 2 залежні (пов'язані) групи (повторні вимірювання), застосовували параметричний метод – t-критерій Стюдента для залежних груп [8].

Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС, які приймали комбінацію L-аргініну з інозином додатково до стандартної терапії, до початку лікування внутрішній діаметр плечової артерії (ВДПА) дорівнював $4,06 \pm 0,20$ мм, діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії (ДПА 60") – $4,35 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$), відповідно рівень ендотеліальзалежної вазодилатації (ЕЗВД) склав $7,1 \pm 1,1\%$. Через 6 місяців лікування ВДПА склав $4,09 \pm 0,15$ мм, ДПА 60" – $4,45 \pm 0,10$ мм ($p < 0,01$), рівень ЕЗВД – $8,8 \pm 0,7\%$, тобто Δ ЕЗВД (приріст ЕЗВД) склав $23,9 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$). Рівень мікроальбумінурії (МАУ) у цієї групи хворих на ІХС до лікування склав $52,9 \pm 13,8$ мг/добу, після проведеного лікування – $37,5 \pm 13,3$ мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 41% ($p < 0,05$) (табл. 1).

У хворих на ІХС, які отримували стандартну терапію, до початку лікування ВДПА дорівнювала $4,05 \pm 0,18$ мм, ДПА 60" – $4,31 \pm 0,19$ мм ($p < 0,05$),

ЕЗВД – $6,4 \pm 0,6\%$. Через 6 місяців лікування ВДПА склав $4,06 \pm 0,17$ мм, ДПА 60" – $4,38 \pm 0,13$ мм ($p < 0,01$), при цьому ЕЗВД зросла до $7,9 \pm 0,5\%$, тобто Δ ЕЗВД у процесі лікування склав $23,4 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$). Рівень МАУ у цієї групи хворих на ІХС до лікування склав $53,1 \pm 14,1$ мг/добу, після проведеного лікування – $39,6 \pm 13,4$ мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 34% ($p < 0,05$).

У хворих на ІХС із ЦД 2 типу, які приймали комбінацію L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії, до початку лікування ВДПА дорівнював $3,99 \pm 0,21$ мм, ДПА 60" – $4,14 \pm 0,17$ мм ($p > 0,05$), рівень ЕЗВД – $3,9 \pm 0,5\%$. Через 6 місяців лікування ВДПА склав $4,02 \pm 0,12$ мм, ДПА 60" – $4,31 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$), рівень ЕЗВД зріс до $6,9 \pm 0,4\%$, тобто Δ ЕЗВД склав $72,1 \pm 6,9\%$ ($p < 0,01$). Рівень МАУ у цієї групи хворих на ІХС із ЦД 2 типу до лікування склав $58,6 \pm 14,0$ мг/добу, після проведеного лікування – $40,4 \pm 13,5$ мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 45% ($p < 0,05$) (табл. 1).

У хворих на ІХС із ЦД 2 типу, які отримували стандартну терапію, до початку лікування ВДПА дорівнював $3,96 \pm 0,17$ мм, ДПА 60" – $4,11 \pm 0,21$ мм ($p > 0,05$), ЕЗВД – $3,8 \pm 0,6\%$. Через 6 місяців лікування ВДПА склав $3,98 \pm 0,14$ мм, ДПА 60" – $4,22 \pm 0,11$ мм ($p < 0,05$), ЕЗВД – $6,0 \pm 0,4\%$, тобто Δ ЕЗВД склав $67,5 \pm 7,1\%$ ($p < 0,01$). Рівень МАУ в цієї групи хворих на ІХС до лікування склав $58,7 \pm 14,3$ мг/добу, після проведеного лікування – $43,1 \pm 13,6$ мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 36% ($p < 0,05$).

У хворих на ІХС додавання до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином сприяло покращанню якості життя за всіма п'ятьма шкалами показників якості: за шкалою фізичної активності (ФА) на $10,2\%$ ($p < 0,01$), за шкалою стабільності стенокардії (СС) на $21,5\%$ ($p < 0,005$), за шкалою тяжкості стенокардії (ТС) на $14,1\%$ ($p < 0,01$), за шкалою оцінки проведеного лікування (ОЛ) на $11,5\%$ ($p < 0,01$) та за шкалою сприйняття хвороби (СХ) на $10,9\%$ ($p < 0,01$) (табл. 2).

У хворих на ІХС, які отримували стандартну терапію, покращання якості життя відбувалось за рахунок достовірного підвищення показників за шкалами ФА на $6,6\%$ ($p < 0,05$), СС на $18,1\%$ ($p < 0,05$), ТС на $12,2\%$ ($p < 0,05$), ОЛ на $10,5\%$ ($p < 0,05$) та СХ на $9,5\%$ ($p < 0,05$).

Додавання до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином у хворих на ІХС із ЦД 2 типу сприяло покращанню якості життя за рахунок статистично достовірного приросту показників за всіма п'ятьма шкалами показників якості життя: за ФА на $7,8\%$ ($p < 0,05$), за СС на $16,6\%$ ($p < 0,01$), за ТС на $11,7\%$ ($p < 0,05$),

Таблиця 1. Зміни показників вазорегуючої функції судинного ендотелію під впливом стандартної терапії та на фоні додаткового прийому комбінації L-аргініну з інозином

Показники проби з реактивною гіперемією		Група			
		I (n = 20)	II (n = 22)	III (n = 27)	IV (n = 20)
До лікування	ВДПА (мм)	$4,06 \pm 0,20$	$4,05 \pm 0,18$	$3,99 \pm 0,21$	$3,96 \pm 0,17$
	ДПА 60" (мм)	$4,35 \pm 0,15$	$4,31 \pm 0,19$	$4,14 \pm 0,17$	$4,11 \pm 0,21$
	p_1	0,0172	0,0196	0,0528	0,0946
	ЕЗВД (%)	$7,1 \pm 1,1$	$6,4 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$
	МАУ	$52,9 \pm 13,8$	$53,1 \pm 14,1$	$58,6 \pm 14,0$	$58,7 \pm 14,3$
Після лікування	ВДПА (мм)	$4,09 \pm 0,15$	$4,06 \pm 0,17$	$4,02 \pm 0,12$	$3,98 \pm 0,14$
	ДПА 60" (мм)	$4,45 \pm 0,10$	$4,38 \pm 0,13$	$4,31 \pm 0,13$	$4,22 \pm 0,11$
	p_1	0,0064	0,0092	0,0122	0,0396
	ЕЗВД (%)	$8,8 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$
	Δ ЕЗВД (%)	$23,9 \pm 3,6$	$23,4 \pm 3,5$	$72,1 \pm 6,9$	$57,9 \pm 6,8$
	МАУ	$37,5 \pm 13,3$	$39,6 \pm 13,4$	$40,4 \pm 13,5$	$43,1 \pm 13,6$
	Δ МАУ	$41,1 \pm 4,5$	$34,1 \pm 4,1$	$45,0 \pm 4,2$	$36,2 \pm 4,3$
p_2		0,2426	0,5448	0,2216	0,3498
p_3		0,0164	0,0188	0,0064	0,0094
p_4		0,0264	0,0318	0,0188	0,0276

Примітка: p_1 – рівень статистичної значимості різниці відносно змін діаметру плечової артерії за пробою з реактивною гіперемією, p_2 – рівень статистичної значимості різниці щодо порівняння ВДПА в процесі лікування, p_3 – рівень статистичної значимості різниці щодо порівняння ЕЗВД у процесі лікування, p_4 – рівень статистичної значимості різниці щодо порівняння МАУ в процесі лікування

за ОЛ на 11,1% ($p < 0,05$) та за СХ на 9,3% ($p < 0,05$).

Покращання якості життя хворих на ІХС із ЦД 2 типу під впливом стандартної терапії відбувалось за рахунок достовірного підвищення показників за трьома шкалами: за СС на 15,6% ($p < 0,05$), ТС на 10,2% ($p < 0,05$) та СХ на 9,3% ($p < 0,05$). Спостерігалась тенденція до підвищення показників за шкалами ФА на 5,3% та за ОЛ на 9,8%, проте ці зміни статистично підтверджені не були ($p > 0,05$ в обох випадках).

Висновки

1. У хворих на ІХС та ІХС із ЦД 2 типу зі статистично однорідними показниками ВДПА до лікування після проведення проби з реактивною гіперемією показники ЕЗВД були нижчими в групах хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу.
2. Після проведеного лікування показники ЕЗВД були вищими в групах хворих, які додатково отримували комбінацію L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії.
3. Приріст ЕЗВД був вищим у групах хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу, в яких показники ВДПА до лікування були нижчими.
4. Зменшення рівня МАУ відзначено в групах до-

Таблиця 2. Зміни основних показників якості життя під впливом різних схем лікування

Показник Сіетського опитувальника		Група			
		I (n = 20)	II (n = 22)	III (n = 27)	IV (n = 20)
ФА, %	до лікування	56,0±8,4	56,7±9,1	54,9±8,2	54,5±7,8
	через 6 міс.	66,2±4,9	63,3±4,0	62,7±4,9	59,8±4,2
	p	0,0096	0,0358	0,0284	0,1286
СС, %	до лікування	46,3±7,3	45,7±6,7	44,2±7,1	44,1±6,7
	через 6 міс.	67,8±5,0	63,8±4,8	60,8±5,3	59,7±4,1
	p	0,0018	0,0126	0,0094	0,0264
ТС, %	до лікування	53,0±8,1	52,5±7,7	49,9±8,8	49,7±8,1
	через 6 міс.	67,1±4,2	64,7±3,9	61,0±4,6	59,9±7,0
	p	0,0072	0,0256	0,0156	0,0366
ОЛ, %	до лікування	66,8±9,6	66,6±9,5	56,1±9,3	55,7±9,1
	через 6 міс.	78,3±4,7	77,1±5,2	67,2±5,1	65,5±5,8
	p	0,0078	0,0326	0,0256	0,0724
СХ, %	до лікування	56,9±7,6	56,7±7,4	47,4±6,6	47,7±6,5
	через 6 міс.	67,8±4,1	66,2±4,8	56,7±3,9	57,0±5,2
	p	0,0084	0,0256	0,0282	0,0368

Примітка: p – рівень статистичної значимості різниць

даткового прийому L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії як при ІХС, так і при ІХС, поєднаній із ЦД 2 типу.

5. Достовірне покращання показників якості життя за всіма п'ятьма шкалами Сіетського опитувальника відзначається як у хворих на ІХС, так і у хворих на ІХС із ЦД 2 типу, яким на фоні стандартної терапії додатково призначали комбінацію L-аргініну з інозином.

Список використаної літератури

1. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // *Therapia*. - 2011. - №3 (56). - С. 26-30.
2. Кравчук Н.А. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска [Монография] / Н.А. Кравчук, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев [и др.]. - Харьков.: Новое слово, 2010. - 256 с.
3. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? / В.Ю. Лишневская // *Здоров'я України*. - 2010. - №7. - С. 29.
4. Лутай М.И. Кардиология: в ногу со временем / М.И. Лутай // *Здоров'я України*. - 2011. - №6 (259). - С. 20.
5. Лутай М.И. Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия / М.И. Лутай, А.Ф. Лисенко // *Український медичний часопис*. - 2012. - №1 (87). - С. 45-49.
6. Лутай М.И. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М.И. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсєєнко та ін. // *Укр. кардіол. журн. : Науково-практичний журнал*. - 2011. - № 4. - С. 96-107.
7. Маньковский Б.Н. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь / Б.Н. Маньковский // *Укр. Мед. Часопис*. - 2012. - № 2(88). - С. 15-18.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
9. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y.Bai, L. Sun, T. Yang et al. // *Amer. J. Clin. Nutr.* - 2009. - Vol. 89, № 1. - P. 77-84.
10. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // *Lancet*. - 1992. - V. 340. - P. 1111-1115.
11. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflugers Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 923-939.

THE IMPACT OF COMBINATION OF L-ARGININ AND INOSIN ON THE SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

I.P. Katerenchuk, O.O. Pogrebnyak

Summary

The features of impact of the combination of L-arginin with inosin on the significance of endothelial dysfunction and quality of life in patients with coronary heart disease and in the cases of its association with type II diabetes mellitus were studied. It was established that the addition of the combination of L-arginin and inosin to the general therapy improved the endothelial function, reduced the microalbuminuria value and improved the quality of life.

Keywords: coronary heart disease, type II diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilatation, microalbuminuria, quality of life, L-arginin.

М.І. Загородний, І.А. Свінціцький

*Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця*

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИНИ Й МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА КОРЕКЦІЮ

Резюме

В оглядовій статті узагальнено результати експериментальних і клінічних досліджень, що стосуються вивчення причин і механізмів розвитку, діагностики, немедикаментозної корекції та впливу антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Незважаючи на значний прогрес у цьому напрямі за останні десятиліття, деякі питання досі залишаються невирішеними і потребують подальшого всебічного вивчення.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, ендотелійзалежна вазодилатація, медикаментозна корекція.

Неінфекційні хвороби є одним із основних викликів розвитку людства у XXI столітті та створюють загрозу для соціально-економічного благополуччя в усьому світі. Чільне місце серед них посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ), які за показниками захворюваності, поширеності, спричиненої ними первинної інвалідизації та смертності, особливо в осіб працездатного віку, протягом останніх десятиліть впевнено втримують лідерство в більшості країн, зокрема й в Україні.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше захворювання системи кровообігу. На сьогодні про неї можна говорити як про неінфекційну епідемію. Приблизно третина всього дорослого населення нашої планети страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ). Ця проблема посідає перше місце за внеском у смертність від ССЗ та формує основу для розвитку багатьох хвороб та їх ускладнень [2, 30, 102].

Згідно із сучасними поглядами, основна роль у формуванні та прогресуванні ССЗ, зокрема й АГ, належить нейрогормональним порушенням. З одного боку на чаші терезів нейрогормонального балансу знаходяться нейрогормони – компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатно-адреналової систем, ендотелін і вазопресин, що викликають вазоконстрикцію (спазм судин), ремоделювання та антидіурез. Протидіють їм гор-

мони з вазодилатуючим і діуретичним ефектами – оксид азоту (NO), натрійуретичні пептиди, калікреїн-кінінова система і простагліцині, що блокують процеси ремоделювання. Різностямований вплив вазоконстрикторів та вазодилаторів підтримує тонус судинної стінки, який, у свою чергу, визначає загальний периферійний опір, а отже, і показники центральної гемодинаміки [7, 17, 24, 39, 117].

Артеріальна стінка складається з трьох шарів: інтими, медії та адвентиції. Основним компонентом інтими є ендотелій – багатофункціональна, гетерогенна, динамічна, метаболічно та секреторно активна система, що являє собою моношар спеціалізованих клітин мезенхімального походження, які вистилають внутрішню поверхню серця, кровоносних і лімфатичних судин. Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного тонусу, забезпечуючи регуляцію просвіту судини залежно від швидкості кровотоку й тиску крові на судинну стінку, метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [26, 84, 134].

Термін «ендотелій», або «несправжній епітелій», вперше був запропонований у 1865 році в трактаті «Оболонки й порожнини організму» швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом, який ним позначив епітелій, утворений із середнього зародкового листка. Французький ана-

том та ембріолог Луї-Антоні Ранв'є згодом зробив уточнення про те, що ендотелієм слід називати будь-який одношаровий плоский епітелій, незалежно від його походження. Таке трактування цього терміну зберігалося ще понад півстоліття.

Новий етап у розумінні та вивченні функції ендотелію почався з робіт австралійського патолога Говарда Флорі в 1945 році. За допомогою електронної мікроскопії він встановив, як макромолекули дифундують через стінки артерій і вен різних органів. Вчений вперше виявив мембранні мікроструктури ендотелію та міжклітинні з'єднання, що беруть участь у процесах транспорту; з'ясував його місце у формуванні атеросклеротичних змін судин [6, 40].

Зміна поглядів на роль ендотелію у функціонуванні судинної системи відбулася в 1980 році, коли Джон Завадські, співробітник лабораторії Роберта Ферчготта, відмітив, що сегменти магістральних артерій кролика по-різному реагували на ацетилхолін: одні під дією низьких його концентрацій розслаблялися, тоді як інші були здатні лише скорочуватися у відповідь на дію високих концентрацій цього агента. Досліджуючи цей феномен, Р. Ферчготт з'ясував, що розслабляються при дії низьких концентрацій ацетилхоліну лише сегменти зі збереженням ендотелієм. Якщо ж у процесі підготовки препарату відбувалося пошкодження ендотелію, то такий сегмент судини втрачав здатність розслаблятися при реакції на ацетилхолін. Спеціальними дослідженнями автори встановили, що у відповідь на активацію М-холінорецепторів ендотеліоцити виділяють речовину – «ендотеліальний чинник релаксації» (ЕЧР), що знижує тонус гладеньких м'язів [80].

Наприкінці 70-х і на початку 80-х років минулого століття Луїс Ігнаро у співпраці з Феридом Мюрредом з'ясували, що розслаблююча дія оксиду азоту на кровеносні судини та здатність до гальмування агрегації тромбоцитів пов'язана з активацією гуанілатциклази. Цей результат дав можливість зрозуміти механізми дії різноманітних нітрозо- та нітросполук (зокрема, нітрогліцерину), здатних продукувати в організмі людини й тварини NO.

Підкреслюючи важливість даних відкриттів, Шведська королівська академія наук присудила Роберту Ферчготту, Луїсу Ігнаро та Фериду Мюрреду Нобелівську премію з фізіології та медицини 1998 року «за встановлення ролі оксиду азоту як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи» [6, 40].

На сьогодні остаточно з'ясовано, що ендотеліальні клітини (ЕК) виконують функції транспортного бар'єра, беруть участь у фагоцитозі та регуляції багатьох біологічно активних субстанцій – чинників росту, вазоактивних речовин, гормонів, анти- й прокоагулянтних медіаторів (табл. 1) [14, 173]. Крім того, вони контролюють дифузію води, іонів, продуктів метаболізму, забезпечуючи тим самим гомеостаз [33].

Отже, основними **функціями ендотелію** є:

- участь у синтезі та вивільненні вазоактивних речовин;
- перешкода коагуляції;
- участь у фібринолізі;
- імунні функції;
- ферментативна активність;
- участь у регуляції росту гладеньком'язових клітин та їх захист від вазоконстрикторних впливів [4, 31, 152, 163, 165, 173].

Виділяють три основні чинники, що стимулюють ЕК:

1. Швидкість кровотоку.
2. Циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін тощо).
3. Чинники тромбоцитарного походження, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін).

Дія медіаторів і нейрогормонів здійснюється через специфічні рецептори на поверхні ЕК, однак деякі речовин (арахідонова кислота) здатні впливати безпосередньо через клітинну мембрану, оминаючи рецепторний апарат.

У нормі у відповідь на стимуляцію ЕК реагують

Таблиця 1. Чинники, що синтезуються в ендотелії та регулюють його функції [14, 173]

Чинники, що впливають на тонус гладеньких м'язів судин	
Констриктори	Дилататори
• ендотелін-1; • ангіотензин II; • тромбосан A₂; • простагландин H₂.	• оксид азоту; • простаглілін; • ендотеліальний чинник гіперполяризації; • ангіотензин I; • адреномедулін.
Чинники гемостазу	
Протромбогенні	Антитромбогенні
• тромбоцитарний чинник росту; • інгібітор тканинного активатора плазміногену; • фактор Віллебранда; • ангіотензин IV; • ендотелін-1; • фібронектин; • тромбоспондин; • чинник активації тромбоцитів.	• оксид азоту; • тканинний активатор плазміногену; • простаглілін; • тромбомодулін.
Чинники, що впливають на ріст судин і гладеньком'язових клітин	
Стимулятори	Інгібітори
• ендотелін-1; • ангіотензин II; • супероксидні радикали; • ендотеліальний чинник росту.	• оксид азоту; • простаглілін; • С-натрійуретичний пептид; • гепариноподібні інгібітори росту.
Чинники, що впливають на запалення	
Стимулятори	Інгібітори
• фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α); • супероксидні радикали; • С-реактивний протеїн.	• оксид азоту; • С-натрійуретичний пептид.

посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки – оксиду азоту, простагліцину, ендотеліального чинника гіперполяризації (ЕЧГ). Але в певних кровоносних судинах (периферійні вени й магістральні церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин – супероксиданіону, тромбоксану A_2 [39, 122].

Основним гуморальним чинником ендотелію, що відіграє провідну роль у регуляції тону судин, є оксид азоту. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). При розщепленні L-аргініну беруть участь O_2 та НАДФ•Н. NH_2 -група L-аргініну перетворюється на NOH-групу, з якої вивільняється NO в процесі утворення L-цитруліну. Запаси L-аргініну поповнюються шляхом надходження його з позаклітинного середовища або внутрішньоклітинного синтезу [11, 19, 51, 74, 113, 128, 146].

Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III) і макрофагальна (iNOS, NOS II). Перші дві є конститутивними ізоформами, тобто рівень їхньої експресії залишається відносно стабільним протягом життя організму. Вони каталізують утворення незначної кількості NO – приблизно нано- та пікомолі. Експресія ж iNOS непостійна й змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників: прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо. Вона має властивість активувати синтез NO у значних кількостях [45, 79].

NO є ефективним вазодилатором, а його вплив не обмежується дилатацією локальної ділянки. Він інгібує проліферативну відповідь гладеньком'язових клітин судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів, окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), експресію молекул адгезії. У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) ЕК, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого синтезу вазоконстрикторів – ендотеліну-1 (ЕТ-1), супероксидних аніонів, простагліцинів типу тромбоксану A_2 тощо [60, 63, 78, 146, 159, 160].

При тривалому впливі різних ушкоджуючих чинників (ксенобіотики, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) розвивається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [1, 10, 37, 114, 136, 161].

Ключова роль в її виникненні відводиться оксидативному стресу – процесу, що полягає в накопиченні всередині клітин вільних радикалів, які несприятливо впливають на функцію та цілісність клітини (крім нього, самостійний вплив можуть мати ЛПНЩ, нікотин). NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту, який вступає в реакцію з тирозином, уна-

слідок чого утворюється нітротирозин. У щурів зі спонтанною АГ порівняно із нормотензивними тваринами та у хворих з АГ порівняно з людьми, в яких АТ знаходиться на фізіологічному рівні, спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію NO та, як наслідок, про підвищення тону артеріол [11, 36, 58, 96, 130, 131, 138, 142, 162].

Основними проявами ЕД є:

1. Порушення біодоступності NO через:
 - пригнічення експресії/інактивації ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO;
 - зниження щільності на поверхні ЕК рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO;
 - підвищення деградації NO – руйнування NO настає раніше, ніж речовина досягне свого місця дії.
2. Підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на поверхні ЕК.
3. Збільшення синтезу ЕК ЕТ-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій.
4. При важкому ураженні ендотелію порушується його цілісність, і в інтимі з'являються ділянки, позбавлені ендотеліальної вистилки (деендотелізація). Це призводить до того, що нейрогормони, оминаючи ендотелій і, тим самим, безпосередньо взаємодіючи з гладеньком'язовими клітинами, зумовлюють їх скорочення [8, 12, 75, 92, 114, 148, 166].

ЕД при АГ у людини була доведена для периферійної, коронарної мікро- і макроциркуляції та ниркового кровообігу. Хронічне інгібування NO-синтази в експерименті швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої та тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи ураження [9, 12, 20, 29, 104, 175].

Важливе значення в патогенезі АГ мають алельні поліморфізми (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи й полягають у наявності точкових змін у генах або тандемних повторів у різних кількостях) генів NOS. Лише в гені ендотеліальної NO-синтази зараз відомо 15 алельних варіантів, причому поліморфізми виявляють у промоторі (регуляторних ділянках), екзонах (інформативних ділянках) та інтронах (неінформативних ділянках) [28].

Специфічна інактивація гена ендотеліальної NOS супроводжується збільшенням середнього АТ на 15-20 мм рт.ст. Установлено наявність ураження ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) при АГ, яка зумовлена порушенням синтезу та вивільненням NO [83].

Крім прямої дії на гладеньком'язові клітини, оксид азоту реалізує свій вплив на тонус судин і через автономну нервову систему. NO має двояку роль у регуляції автономного контролю судинного тону, в основному пригнічуючи активність сим-

патичного відділу й спричиняючи депресорний вплив. Однак, у деяких ділянках центральної нервової системи оксид азоту має симпатозактивуючу та пресорну дію [11, 94].

N-монометил-L-аргінін при внутрішньовенному введенні підвищував АТ у щурів за умови денервації синокаротидної зони, що вказує на те, що симпатозактивуючий ефект інгібіторів NOS у цілісному організмі нівелюється барорефлексом [135]. У щурів зі спонтанною АГ вже з народження експресія нейрональної NO-синтази підвищена порівняно з нормотензивними [94].

В експериментах на цій же моделі АГ з'ясовано, що підвищення експресії NO-синтази, а отже збільшення виділення NO в гіпоталамусі, стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону гіпофізом, що, у свою чергу, активує надниркові залози, секреторна активність яких зростає, сприяючи підвищенню тону периферійних судин [52, 94, 168].

На моделі АГ у сільчутливих щурів, які отримували високосольовий корм, не виявлено підвищення вазоконстрикторних простакоїдів, що доводить зменшення продукції NO. У клінічних дослідженнях встановлено, що при АГ ЕД викликана одночасним пошкодженням у системі L-аргінін-NO та продукцією констрикторних простагландинів [151, 159].

Слід зазначити, що судинорухові властивості ендотелію досить суттєво залежать від рівня простаїкліну, який не відіграє такої значної ролі в підтримці рівня АТ, має набагато менший порівняно з NO ендотеліозалежний релаксуючий вплив

Таблиця 2. Методи визначення ступеня вираженості ЕД [27, 44, 46, 47, 59, 65, 77, 115]

Назва методу	Методики
Оцінка ЕЗВД	- інвазивні дослідження коронарних артерій: - коронарна ангіографія, - внутрішньосудинна доплерографія; - інвазивні дослідження периферійних артерій: - дуплексна ехографія, - венозна оклюзійна плетизмографія; - неінвазивні дослідження коронарних артерій: - позитронно-емісійна томографія; - неінвазивні дослідження периферійних артерій: - ультразвуковий метод.
Визначення циркулюючих маркерів ЕД	- маркери системної біодоступності NO (нітрит/нітрат-аніони), - ET-1, - асиметричний диметиларгінін, - фактор Віллебранда, - тканинний активатор плазміногену, - інгібітор активатора плазміногену-1, - адгезивні молекули: - адгезивна молекула судинної стінки - 1, - ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула - 1 (Е-селектин), - міжклітинна адгезивна молекула - 1, - Р-селектин.

на судини, однак при цьому в коронарних судинах підсилює ефект NO й стимулює його вивільнення з ЕК. Основним джерелом простаїкліну є ендотелій. Механізм його клітинної дії пов'язаний із підвищенням рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у гладеньком'язових клітинах і тромбоцитах, шляхом активації аденілатциклази та виражається в релаксації судин і перешкоді активації тромбоцитів. Простаїклін секретується клітинами у відповідь на збільшення напруги зсуву, гіпоксію і дію вазоактивних речовин [21, 88, 111, 167].

Існують різні погляди щодо первинності ЕД при АГ. На думку одних дослідників, ЕД є наслідком АГ, а не її причиною. Інші вчені вважають, що порушення ЕЗВД при АГ є первинним феноменом, оскільки, по-перше, виявляється в нащадків пацієнтів з АГ без підвищеного АТ, по-друге, відсутня чітка кореляція з величиною АТ, по-третє, не нормалізується при зниженні АТ [12, 140, 164].

Вивчення ендотеліальної функції у хворих з АГ різного віку показало, що вазодилатація зі збільшенням віку зменшується, причому ця динаміка більш виражена в жіночій популяції, ніж у чоловічій [25, 95, 156].

При дослідженні статевих відмінностей ЕД виявлено, що вона в жінок із АГ в постменопаузі реєструвалася з тією ж частотою, що й у пацієнтів чоловічої статі. У пременопаузі в жінок із підвищеним рівнем АТ ЕД виявлялася рідше, ніж у пацієнтів-чоловіків. В осіб жіночої статі з нормальним АТ у пременопаузі ЕД не реєструвалася. Дані результати пояснюються протективною дією естрогенів на судинну стінку [170].

Цікаві дані отримані при добовому моніторингу АТ. Так, профіль «non-dipper» (відсутність характерного ритму зниження АТ) більш несприятливий щодо тяжкості ЕД порівняно з пацієнтами, які мають збережену добову динаміку АТ. Навіть короткотермінові підйоми АТ, які розцінювалися як «АГ білого халата», можуть призводити до розвитку ЕД [34].

Новий аспект ендотеліальної функції встановлено при дослідженні ЕК-попередників. Це спочатку клітини червоного кісткового мозку, які мають здатність дозрівати до ЕК і можуть відіграти фізіологічну роль у відновленні ушкоджень ендотелію. Рівні циркулюючих ЕК-попередників оберненопропорційні ступеню ЕД у людей при різному серцево-судинному ризику. Експресія оксиду азоту та його дериватів клітинами строми червоного кісткового мозку відіграє важливу роль у виділенні ЕК-попередників. Також встановлено, що еритропоєтин є сильним фізіологічним стимулом для їх мобілізації [41].

Реакція ендотелію на різні вазодилатуючі стимули лягла в основу розробки та впровадження в клінічну практику тестів з оцінки ступеня вираженості ЕД (табл. 2) [27, 44, 46, 47, 59, 77, 115].

Оцінка ЕЗВД проводиться за допомогою визначення змін діаметра магістральної артерії або об'ємного кровотоку по ній або в дрібних резистивних судинах частини тіла у відповідь на стимуляцію ендотелію, яка досягається за рахунок підвищення швидкості току в магістральній артерії або при інфузії в артерію ендотеліозалежних вазодилаторів. Порівнюють реакцію судин на ендотеліозалежний стимул з реакцією на ендотелінезалежний вазодилатор [46, 59, 68, 171].

Найчастіше в клінічній практиці з цією метою використовується неінвазивний ультразвуковий метод Целермайєра-Соренсена, який заснований на тому, що в периферійних артеріях тимчасове збільшення «напруги зсуву» може бути викликано посиленням локального кровообігу. Це досягається оклюзією (зазвичай на 5 хв) передпліччя манжеткою, розташованою дистальніше досліджуваної ділянки. У ній створюється тиск на 50 мм рт.ст. вище висхідного, що призводить до різкого зниження периферійного опору судин. Згодом компресія усувається, у проксимальному сегменті збільшуються кровонаповнення та швидкість кровообігу, тобто створюється реактивна гіперемія. Діаметр плечової артерії вимірюється на початку й через 30-60 с після декомпресії за допомогою ультразвукового датчика з високою роздільною здатністю. ЕЗВД виражається у відсотках як відношення між діаметром артерії після декомпресії та висхідним артеріальним діаметром. Для оцінки ендотелінезалежної вазодилатації вимірюють ступінь збільшення діаметру плечової артерії після введення малої дози нітроглицерину – ендотелінезалежного гладеньком'язового релаксанту. Нормальною реакцією плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією вважається її дилатація на понад 10% від початкового рівня; вазодилатація менше 10% або вазоконстрикція є патологічними реакціями. На думку вчених, плечова артерія є адекватною моделлю для вивчення функціонального стану ендотелію, оскільки вираженість порушень її ЕЗВД відображає ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій [33, 62, 77].

Окрім оцінки ЕЗВД, для визначення ступеня вираженості ЕД досліджують відповідні **циркулюючі маркери** [65].

Маркери системної біодоступності NO. Нестабільність NO робить неможливим його визначення за допомогою стандартних методів. Оскільки велика частка NO окислюється в нітрит і нітрат, то продукція NO оцінюється за їх вмістом у плазмі крові та в сечі при хемілюмінісцентному аналізі або газовій хроматографії. Вимірювання циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) дозволяє оцінити частку NO, що має функціональний вплив на ЕК, і відрізнити знижену продукцію NO від підвищеної деградації. Концентрації цих речовин дуже малі, є значна залежність від інших джерел нітри-

ту й нітрату, що робить клінічне застосування цього методу доволі обмеженим [64, 100].

ЕТ-1 – пептид, який викликає ангіоспазм практично всіх артерій і вен, однак найбільш чутливі до його дії ниркові та легеневі артерії. Ендотеліни ідентифіковані в легенях, нирках, мозку, периферійних ендокринних тканинах, плаценті. Синтез ЕТ-1 починається з неактивного поліпептидного попередника препроендотеліну, що шляхом відщеплення олігопептидних фрагментів перетворюється у «великий ендотелін» (Big-ET), молекула якого налічує 38 амінокислотних залишків. У свою чергу, із нього в результаті обмеженого протеолізу під впливом ендотелінперетворюючого ферменту утворюється безпосередньо ЕТ-1. Фізіологічне значення розщеплення Big-ET в ЕТ полягає в тому, що вазоконстрикторна активність ЕТ в 140 разів вище порівняно з активністю Big-ET [145].

ЕТ-1, на відміну від ЕТ-2 і -3, продукується ЕК. ЕТ-3 вважається відносно специфічним для головного мозку, де він синтезується в найбільшій кількості. ЕТ-1 дуже швидко утворюється під дією багатьох чинників: адреналіну, ангіотензину II, вазопресину, тромбіну, цитокінів і механічних впливів [18, 73, 153]. Він секретується ЕК в навколишній простір, і його фармакодинамічні ефекти обмежуються біологічними об'єктами, що знаходяться поруч з ЕК. При підвищенні рівня ЕТ-1 відбувається стійка вазоконстрикція та проліферація медії. Існує 2 підтипи його рецепторів – А і В. Вважається, що В-рецептор опосередковує вазотонічний ефект. Видалення його з ЕК в експерименті на щурах призводило до ЕД (зменшення вивільнення оксиду азоту та збільшення ЕТ-1 в плазмі крові) [13, 57, 119]. Крім вазоконстрикторних властивостей, він володіє мітогенною активністю, що свідчить про його значення як проліферативного чинника при захворюваннях, які характеризуються ремоделюванням серцево-судинної системи. Її посилення відбувається в популяціях гладеньком'язових клітин і моноцитів. Вважається, що підвищений рівень ЕТ-1 пов'язаний з ушкодженням ЕК і може вважатися показником ЕД. У зв'язку зі значними коливаннями його вмісту в людей незалежно від судинного статусу, застосування ЕТ-1 як незалежного маркера відрізняється значною неточністю [33, 69].

Асиметричний диметиларгінін (АДМА) – ендегенний інгібітор NO-синтази, що запобігає перетворенню аргініну в цитрулін під її дією, тобто порушує синтез NO. Спостерігається кореляція між його концентрацією в плазмі крові та рівнем загальної продукції NO. АДМА є конкурентним інгібітором NOS, деградація якого відбувається за допомогою внутрішньоклітинного ферменту диметиларгінін-диметиламіногідролази (ДДАГ), що метаболізує його в цитрулін [48, 55, 121].

Внутрішньоартеріальне введення АДМА здатне викликати вазоконстрикцію у здорових осіб. Підви-

щення його рівня відзначається при зниженні клубочкової фільтрації, активності ДДАГ, посиленні гідролізу метильованих протеїнів [72, 103, 141, 143].

Фактор Віллебранда стимулює початок тромбоутворення: сприяє прикріпленню рецепторів тромбоцитів до колагену й фібронектину судин, посилює адгезію та агрегацію тромбоцитів. Синтез і виділення цього чинника зростає під впливом вазопресину. При багатьох захворюваннях, що супроводжуються гострим і хронічним ушкодженням ендотелію, рівень фактора Віллебранда в крові значно підвищується. Проте деяке його підвищення після фізичного навантаження, введення адреналіну або вазопресину, а також під час вагітності свідчить, ймовірно, про підвищену активацію ЕК, ніж про їх ушкодження [109, 144, 172].

Тканинний активатор плазміногену (ТАП) каталізує перетворення неактивного проферменту плазміногену в активний ензим плазмін і є важливим компонентом системи фібринолізу. Це один із ферментів, які найбільш часто залучаються до процесів деструкції базальної мембрани, позаклітинного матриксу та інвазії клітин. ТАП продукується ендотелієм і локалізований у стінці судин. Основними його функціями є ініціація активації зовнішнього механізму згортання крові [120].

Інгібітор тканинного активатора плазміногену-1 продукується ЕК, гладеньком'язими клітинами, мегакаріоцитами і мезотеліоцитами; депонується в тромбоцитах у неактивній формі. Його продукція стимулюється тромбіном, тромбоцитарним, інсуліноподібним й трансформуючим чинниками росту, ІЛ-1, ФНП- α , глюкокортикоїдами. Основною функцією цього маркера є блокування фібринолізу за рахунок інгібування ТАП. На місці ураження активовані тромбоцити виділяють надмірну його кількість, запобігаючи тим самим передчасному лізису фібрину [14, 50].

При ЕД відмічається підвищення рівнів як ТАП, так і його інгібітору [73].

До молекул адгезії відносяться адгезивна молекула судинної стінки – 1, ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула – 1 (Е-селектин), міжклітинна адгезивна молекула – 1, Р-селектин. Їх циркулюючі розчинні форми виявляються в плазмі, величини підвищені при запальних захворюваннях та вимірюються імунологічними методами.

Нормалізації функціонального стану ендотелію можна досягти за рахунок **корекції чинників ризику** атеросклерозу або **проведення фармакотерапії**, метою якої є усунення парадоксальної вазоконстрикції та формування захисного середовища щодо патологічних чинників впливу за допомогою підвищеної доступності NO у стінці судин [12, 16, 23, 97, 105, 110, 126, 174].

До **немедикаментозних методів** корекції ЕД відносяться:

- **Обмеження вживання їжі з високим вмістом**

жиру, яка призводить до розвитку АГ за рахунок підвищеного утворення вільних радикалів кисню [147, 169].

- **Прийом поліненасичених жирних кислот, антиоксидантних вітамінів (особливо токоферолу та аскорбінової кислоти), фолієвої кислоти, L-аргініну**, які покращують ЕЗВД як у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, так і у здорових осіб [3, 56]. Вітамін С покращує функцію ендотелію за рахунок захисту ЛПНЩ від окислення та NO від дії вільнорадикальних продуктів. Вітамін Е попереджає окислення ЛПНЩ *in vivo*, його нетривале застосування призводить до поліпшення певних маркерів ЕД (наприклад, Р-селектину). У короткотермінових (до 4 міс.) дослідженнях із призначенням фолієвої кислоти відзначалося поліпшення ЕЗВД у пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією [110, 148, 174].
- **Обмеження споживання солі у великих кількостях**. Недотримання цієї рекомендації призводить до пригнічення дії NO в периферійних резистивних судинах. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із сільчутливою АГ показано зниження продукції NO [133, 147].
- **Ведення активного способу життя**. Фізичні вправи викликають збільшення NO як у нормотензивних осіб, так і в пацієнтів із АГ. В експериментальних дослідженнях виявлено, що після фізичних навантажень відбувається підвищення рівня ендотеліальної NO-синтази, збільшення продукції NO. Також на їх фоні показано існування зворотного зв'язку: збільшення NO стимулювало експресію супероксиддисмутази, яка захищає NO від руйнування вільними радикалами кисню [70, 86, 91, 93, 127].
- **Припинення паління**. В осіб із великим стажем паління відбувається порушення вазомоторної активності ендотелію коронарних артерій, її відновлення можливе при призначенні L-аргініну. При гіперхолестеринемії тривале паління підсилює ЕД за рахунок збільшення окислення ЛПНЩ [43, 87, 106, 149].

Медикаментозні методи. Сьогодні зусилля вчених спрямовані на пошуки найбільш оптимального фармакологічного агента, здатного (разом з антигіпертензивним ефектом) зменшувати вираженість та, за можливості, сприяти зворотному розвитку ЕД. Розглядається можливість здійснення фармакологічного контролю над швидкістю ремоделювання шляхом застосування різних лікарських засобів, що відновлюють функцію ендотелію [12, 15, 22, 38, 71, 85, 112, 150, 158].

Інгібітори АПФ (іАПФ) мають властивість запобігати розщепленню брадикініну, який є потужним стимулятором вивільнення ендотеліозалежних розслаблюючих чинників (NO, ЕЧГ і простагліну). Цим можна пояснити гострі вазодилатуючі ефекти іАПФ у хворих із гіперензіною АГ [98].

Іншим механізмом впливу іАПФ на ендотеліальну функцію є блокада утворення ангіотензину II. Його зниження призводить до зменшення оксидантного стресу. Ангіотензин II володіє протилежною дією по відношенню до NO й визнається практично його антагоністом. Інгібування АПФ може відновлювати баланс між двома вазоактивними системами ангіотензину II та NO [5, 42, 157].

Варто підкреслити, що сучасні іАПФ не лише інгібують активність циркулюючого, але й тканинного ангіотензину II в ендотелії та адвентиції. Крім того, підвищується біодоступність NO внаслідок збільшення експресії як ендотеліальної, так й макрофагальної NOS [61, 139].

На моделях АГ у тварин і в людини доведено, що іАПФ покращують ацетилхолінопосередковану й брадикинінзумовлену дилатацію артерій різної локалізації [53, 90, 158].

Ефективним засобом для корекції ЕД є хінаприл. Експериментальні дослідження на мишачій моделі показали, що він відновлює функцію ендотелію як шляхом нормалізації метаболізму брадикиніну, так і за рахунок поліпшення робочих характеристик B_2 -брадикинінових рецепторів. Клінічні дослідження виявили, що інфузія хінаприлу супроводжувалася збільшенням діаметра променевої артерії у відповідь на пробу з гіперемією. Механізм його позитивної дії на ЕД пов'язаний також зі здатністю відновлювати нормальну діяльність інших рецепторних систем, зокрема мускаринових рецепторів ендотелію, за допомогою стимуляції яких відбувається відновлення вазодилативного ефекту ацетилхоліну, що було відзначено на фоні тривалого застосування хінаприлу в експериментальних роботах на кроликах і в клініці. Стимуляція «відновлених» ним M - і B_2 -рецепторів ендотелію в пацієнтів із АГ призводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторозалежного збільшення синтезу NO. До того ж, хінаприл спричиняє прямий модулювальний вплив на синтез NO [101].

Ефективність еналаприлу для корекції ЕД також неодноразово відмічено в багатьох дослідженнях. Їх результати вказують на те, що він позитивно впливає на чинники нейрогуморальної регуляції кровообігу: знижує рівень ET-1, модулює концентрацію передсердного натрійуретичного пептиду, сприяє нормалізації вмісту в крові кінцевих метаболітів NO та фактора Віллебранда в осіб із АГ [22, 67, 99, 118].

Основним механізмом дії на систему NO блокує рецепторів ангіотензину II (БРА) у хворих з АГ є блокада AT_1 -рецепторів, що призводить до зниження продукції супероксидних радикалів, зменшення зв'язування NO та його накопичення. Оскільки стимуляція AT_1 -рецепторів сприяє утворенню супероксидів, а стимуляція AT_2 -рецепторів призводить до вазодилатації та натрійурезу за ра-

хунок активації системи брадикиніну, NO, цГМФ, то спрямованість ефекту ангіотензину II (посилення синтезу або інактивація NO) залежить від того, на які рецептори переважно він діє. Отже, на фоні блокади AT_1 -рецепторів створюються умови для підвищеного функціонування незаблокованих AT_2 -рецепторів, що призводить до накопичення NO [61, 76, 123, 125].

В експериментальних дослідженнях спостерігалось збільшення рівня цГМФ в аорті щурів зі спонтанною АГ під впливом лозартану, що свідчить про посилення синтезу NO. На такий же моделі АГ попереднє його введення повністю запобігало впливу ангіотензину II на утворення супероксиду аніона. Установлено, що лозартан регулював збільшення нейрональної NO-синтази в наднирниках у щурів, відновлюючи таким чином синтез NO [129]. Клінічні дослідження пацієнтів з есенціальною АГ показали поліпшення ендотеліальної функції резистивних артерій на фоні терапії лозартаном за рахунок збільшення NO. На фоні застосування ірбесартану в осіб з АГ відбувається підвищення активності NO-синтази в плазмі та еритроцитах і збільшення концентрації стабільних метаболітів NO [116]. Кандесартан у пацієнтів з АГ викликав поліпшення ЕЗВД плечової артерії за рахунок посилення тонічного виділення NO. Призначення валсартану призводило до поліпшення ендотеліальної функції, нормалізації активності ниркової ксантилоксидоредуктази, збільшення продукції брадикинінопосередкованого NO в нирках [54]. Експериментальні дослідження на щурах встановили, що у відповідь на зменшення натрію та інфузію валсартану відбувається збільшення ангіотензину II. Була показана ефективність валсартану в комбінації з еналаприлом навіть при використанні низьких доз препаратів, що не мають впливу на рівень АТ [66]. В експерименті продемонстровано зменшення проявів ЕД в міокарді, стінці аорти й нирках у вигляді регресу гіпертрофії міокарда, збільшення коронарного резерву, значного зростання ацетилхолінзумовленої вазодилатації [54].

БРА також коригують гемостаз: знижують продукцію вільних радикалів, збільшують синтез NO, впливають на інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, простагліцин, агрегацію тромбоцитів [39].

Антагоністи кальцію (АК) дигідропіридинового ряду (ніфедипін, амлодипін, лацидипін, пранідипін, фелодипін) в експерименті та клінічних дослідженнях покращували ЕЗВД за рахунок збільшення NO. Установлено, що зменшення Ca^{2+} в цитозолі та вазодилатація на фоні АК зумовлені не лише зниженням трансмембранного надходження іонів кальцію до гладеньком'язових клітин судин, але також і NO/цГМФ-опосередкованим механізмом в ЕК. Існує кілька механізмів збільшення NO на фоні АК. Основними з них є антиоксидантна

дія АК, збільшення активності супероксиддисму-тази, зменшення руйнування NO [85, 123, 137].

Ця група препаратів інгібує експресію молекул адгезії (адгезивної молекули судинної стінки – 1 і міжклітинної адгезивної молекули – 1) і блокує розвиток атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих з АГ [35].

Ефективність у відновленні ендотеліальної функції серед β -адреноблокаторів встановле-на для карведилолу (неселективного блокатора β -адренорецепторів з α_1 -адреноблокуючою дією) і небіволулу (високоселективного блокатора β_1 -адренорецепторів) [71, 82]. В експериментах і клінічних дослідженнях виявлено, що вони впли-вають на активність системи ендотеліну, знижу-ючи його біосинтез і підвищену експресію гена препоендотеліну-1, зменшують проліферацію гладеньком'язових клітин, а карведилол — навіть запобігає ремоделюванню міокарда. Він та його метаболіти — потужні антиоксиданти, що здатні виводити вільні радикали з клітин, тим самим по-переджаючи активацію генів і чинників транскрип-ції на фоні процесів ремоделювання, і пригнічувати перекисне окислення ліпідів [22, 81, 176].

Виявлено вплив карведилолу на ЕЗВД і рівень ендотеліоцитемії. Підвищення скоротної здатності міокарда, досягнуте на фоні тривалого його засто-сування, сприяє зростанню напруги зсуву, що стиму-лює вироблення вазодилататорів в ендотелії [124].

Ендотеліопротекторну дію небіволулу доведе-но у хворих з есенціальною АГ й у нормотензив-них осіб як дозозалежне підвищення кровотоку в передпліччі, що усувається одночасною інфузією N-монометил-L-аргініну. Цей його ефект у людини пов'язують із стимуляцією β -рецепторів на ендоте-лії, внаслідок чого підвищується рівень цАМФ. Також клінічно підтверджено антипроліферативний ефект

небіволулу, зумовлений інгібуванням продукції по-ліамінів гладенькими м'язами судин [82, 155].

Численні клінічні та експериментальні дані свідчать про модуляцію ним активності ендотелі-альної NO-синтази та підвищення синтезу NO [22, 49, 89, 107, 108].

Тіазидні діуретики призводили до підвищен-ня рівня нейрональної NOS у *maculae densa* та ендотеліальної NOS у ниркових судинах в експе-риментальній моделі DOCA сольової АГ у щурів, викликаній введенням дезоксикортикостерону та хлориду натрію [177].

Індапамід має прямий вазодилатуючий ефект за рахунок своїх антиоксидантних властивостей, підвищуючи біодоступність NO, зменшуючи його руйнування. Комбіноване лікування невеликими дозами іАПФ (периндоприлу) та індапаміду су-проводжувалося збільшенням базального вивіль-нення NO [154].

Для терапевтичного впливу на коронарний то-нус вже давно застосовуються нітрати, які здатні незалежно від функціонального стану ендотелію віддавати NO стінці судин. Але, хоча вони завдя-ки розширенню стенозованих сегментів судин і своєму гемодинамічному впливу, безумовно, ефективні щодо зниження міокардіальної ішемії, однак не призводять до тривалого поліпшення ендотеліальної регуляції коронарних судин [32].

Отже, на сьогоднішній день з'ясовано можли-ві шляхи медикаментозної корекції ЕД у хворих з АГ, однак вони потребують подальшого всебічно-го вивчення та оцінки. Експериментально та клі-нічно доведено, що речовини, які регулюють су-динний тонус, володіють також багатьма іншими ефектами, що необхідно обов'язково враховувати при проведенні відповідної терапії [35, 125, 132].

Список використаної літератури

1. Авраменко Н.Ф., Сыволап В.В., Григорьева З.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция - только кардиологическая проблема? // Запорожский меди-цинский журнал - 2010. - №2. - С. 52-60.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія. - 2012. - №1. - С. 96-152.
3. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // Украинский медицин-ский часопис. - 2010. - №1. - С. 24-30.
4. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. - 2008. - №2. - С. 36-41.
5. Бойчак М.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами анги-отензинпревращающего фермента // Therapia. - 2010. - №9. - С. 79-82.
6. Виноградов О.О. Структура й функції ендотелію: історичний аспект проблеми // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. - 2013. - №6(265), Ч. II. - С. 72-80.
7. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Под ред. П.А. Лебедева — Самара: ООО «Офорт», 2010. - 192 с.
8. Головенченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - №11. - С. 38-40.
9. Демиденко Г.В., Ковальова О.М. Дисфункція ендотелію як чинник формування макросудинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням // Проблеми старення і довголеття. - 2012. - №3. - С. 382-387.
10. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН Украины. - 2008. - №1. - С. 51-62.
11. Загородний М.І., Каплінський С.П. Оксид азоту: роль у патогенезі артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал. - 2009. - №4. - С. 92-97.
12. Задюонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 1. - С. 11-15.
13. Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2007. - №1. - С. 99-104.
14. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11 (часть 3). - С. 611-617.
15. Касенова С.Л. Эндотелиальная дисфункция и ее медикаментозная коррекция при артериальной гипертензии: Автореф. ... д-ра мед. наук. - Алматы, 2003. - 44 с.

16. Катеренчук І.П. Серцево-судинний континуум - фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки // Практична ангіологія. - 2008. - №5. - С. 47-52.
17. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. - Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. - 129 с.
18. Козловский В.И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами: монография. - Гродно: ГРГМУ, 2011. - 216 с.
19. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // Therapia. - 2011. - №3. - С. 26-30.
20. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза // Практична ангіологія. - 2009. - №7. - С. 67-68.
21. Кузьминова Н.В., Серкова В.К. Функциональное состояние сосудов эндотелия у больных гипертонической болезнью // Український терапевтичний журнал. - 2008. - №2. - С. 21-27.
22. Кузьминова Н.В., Серкова В.К. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // Український медичний часопис. - 2008. - №2. - С. 66-74.
23. Лисенко Г.І., Яценко О.Б. Ендотеліальна дисфункція та способи її корекції в практиці лікаря загальної практики - сімейної медицини // Мистецтво лікування. - 2011. - №8. - С. 15-20.
24. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? // Здоров'я України. - 2011. - №2. - С. 29.
25. Лишневская В.Ю., Парасюк Е.И. Возрастные особенности коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Сімейна медицина. - 2011. - №2. - С. 54-56.
26. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. - Б.: КРСУ, 2008. - 373 с.
27. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. - 2005. - №4. - С. 94-98.
28. Мойбенко О.О., Досенко В.Є., Лутай Я.М. та ін. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях // Доповіді національної академії наук України. - 2005. - №12. - С. 173-176.
29. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — №6. — С. 98-101.
30. Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. - К.: МОРИОН, 2010. - 491 с.
31. Полывода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования // Артериальная гипертензия. - 2009. - №5. - С. 29-34.
32. Романенко Т.С., Омеляненко М.Г., Концевая А.В. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №5. - С. 116-121.
33. Сивохина Н.Ю. Современный взгляд на проблему дисфункции артериального эндотелия // Клиническая физиология кровообращения. - 2009. - №2. - С. 19-23.
34. Старожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии // Лечебное дело. - 2005. - №4. - С. 58-64.
35. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2012. - №4. - С. 151-157.
36. Турмова Е.П., Бычков Е.А., Григорюк А.А., Лукьянов П.А. Оксидантный статус и дисфункция эндотелия (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - №2. - С. 496-498.
37. Чайковская И.В., Семёнова О.А. Эндотелиальная дисфункция и её роль при патологических процессах // Університетська клініка. - 2011. - №2. - С. 210-213.
38. Чекман И.С., Казак Л.И. Эндотелий сосудов и действие лекарственных средств // Фармакологічний вісник. - 2000. - №2. - С. 36-40.
39. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // Атмосфера. Кардиология. - 2005. - №2. - С.21-28.
40. Шевченко Ю.Л., Астафьев П.Е., Матвеев С.А., Гудимович В.Г. Эндотелий - структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2011. - №2. - С. 9-15.
41. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. - 2008. - №4. - С. 315-319.
42. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - №3. - С. 85-88.
43. Adamopoulos D., van de Borne P., Argacha J.F. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2008. - Vol. 35. - P. 458-463.
44. Adams M.R. Clinical assessment of endothelial function // Endothelium. - 2006. - Vol. 13. - P. 367-374.
45. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochemical J. - 2001. - Vol. 357. - P. 593-615.
46. Al-Qaisi M., Kharbanda R.K., Mittal T.K., Donald A.E. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk // Vasc. Health Risk Manag. - 2008. - Vol. 4. - P. 647-652.
47. Arrebola-Moreno A.L., Laclaustra M., Kaski J.C. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). - 2012. - Vol. 65. - P. 80-90.
48. Arrigoni F., Ahmetaj B., Leiper J. The biology and therapeutic potential of the DDAH/ADMA pathway // Curr. Pharm. Des. - 2010. - Vol. 16. - P. 4089-4102.
49. Bakris G.L., Basile J.N., Giles T.D., Taylor A.A. The role of nitric oxide in improving endothelial function and cardiovascular health: focus on nebulivol // Am. J. Med. - 2010. - Vol. 123, Suppl. 1. - S2-8.
50. Balsara R.D., Ploplis V.A. Plasminogen activator inhibitor-1: the double-edged sword in apoptosis // Thromb. Haemost. - 2008. - Vol. 100. - P. 1029-1036.
51. Bauer V., Sotnikova R. Nitric oxide - the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions // Gen. Physiol. Biophys. - 2010. - Vol. 29. - P. 319-340.
52. Bernatova I., Conde M.V., Kopincova J. et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: focus on methodological aspects // J. Hypertens. Suppl. - 2009. - Vol. 27. - S27-31.
53. Besler C., Doerries C., Giannotti G. et al. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. - 2008. - Vol. 6. - P. 1071-1082.
54. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience // Drugs. - 2009. - Vol. 69. - P. 2393-2414.
55. Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine // Ann. Clin. Biochem. - 2010. - Vol. 47. - P. 17-28.
56. Boger R.H. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2008. - Vol. 11. - P. 55-61.
57. Bourque S.L., Davidge S.T., Adams M.A. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2011. - Vol. 300. - R1288-1295.
58. Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and hypertension: current concepts // Curr. Hypertens. Rep. - 2010. - Vol. 12. - P. 135-142.
59. Butt M., Dwivedi G., Blann A. et al. Endothelial dysfunction: methods of assessment & implications for cardiovascular diseases // Curr. Pharm. Des. - 2010. - Vol. 16. - P. 3442-3454.
60. Cacaniyova S. The vasoactive role of nitric oxide: physiological and morphological aspects // Curr. Pharm. Biotechnol. - 2011. - Vol. 12. - P. 1294-1304.
61. Carpenter A.W., Schoenfish M.H. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications // Chem. Soc. Rev. - 2012. - Vol. 41. - P. 3742-3752.
62. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
63. Chatterjee A., Catayay J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vasc. Pharmacol. - 2008. - Vol. 49. - P. 134-140.
64. Coneski P.N., Schoenfish M.H. Nitric oxide release: part III. Measurement and reporting // Chem. Soc. Rev. - 2012. - Vol. 41. - P. 3753-3758.
65. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease // Clin. Chim. Acta. - 2006. - Vol. 368. - P. 33-47.
66. De Gasparo M., Hess P., Nuesslein-Hildesheim B. et al. Combination of non-hypotensive doses of valsartan and enalapril improves survival of spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. - 2000. - Vol. 1. - P. 151-158.
67. De Gennaro Colonna V., Rossoni G., Rigamonti A. et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats // Eur. J. Pharmacol. - 2002. - Vol. 450. - P. 61-66.
68. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 1285-1295.
69. Dharmasankar K., Widlansky M.E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions // Curr. Hypertens. Rep. - 2010. - Vol. 12. - P. 448-455.
70. Di Francescomarino S., Sciartelli A., Di Valerio V. et al. The effect of physical exercise on endothelial function // Sports Med. - 2009. - Vol. 39. - P. 797-812.
71. Dobarro D., Gomez-Rubin M.C., Sanchez-Recalde A. et al. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. - 2009. - Vol. 7. - P. 212-222.
72. Doroszko A., Andrzejak R., Szuba A. Dysfunkcja śródbłonna i ADMA w patogenezie nadciśnienia tętniczego // Nadciśnienie Tętnicze. - 2008. - Tom 12, №3. - S. 224-237.

73. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2010. - Vol. 12. - P. 267-275.
74. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P.M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses // *Ann. Med.* - 2012. - Vol. 44. - P. 694-716.
75. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2006. - Vol. 291. - H 985-1002.
76. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2009. - Vol. 5. - P. 301-314.
77. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // *Circulation.* - 2012. - Vol. 126. - P. 753-767.
78. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 923-939.
79. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 829-837.
80. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.
81. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action // *Drugs.* - 2008. - Vol. 68. - P. 579-590.
82. Gao Y., Vanhoutte P.M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β_1 -adrenoceptor blocker // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 59. - P. 16-21.
83. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T. et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide // *Hypertension.* - 1990. - Vol. 15. - P. 486-492.
84. Garland C.J., Weston A.H. The vascular endothelium: still amazing us 30 years on // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 164. - P. 837-838.
85. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 42-60.
86. Ghisi G.L., Durieux A., Pinho R., Benetti M. Physical exercise and endothelial dysfunction // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2010. - Vol. 95. - P. e130-137.
87. Grassi D., Desideri G., Ferri L. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! // *Curr. Pharm. Des.* - 2010. - Vol. 16. - P. 2539-2550.
88. Gryglewski R.J. Prostacyclin among prostanoids // *Pharmacol. Rep.* - 2008. - Vol. 60. - P. 3-11.
89. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective β_1 -adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide // *Cardiovasc. Ther.* - 2008. - Vol. 26. - P. 189-202.
90. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2005. - Vol. 1. - P. 183-198.
91. Hagg U., Andersson I., Naylor A.S. et al. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats // *Clin. Sci. (Lond.)* - 2004. - Vol. 107. - P. 571-581.
92. Haghooyejavanmard S.H., Nematbakhsh M. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment // *J. Res. Med. Sci.* - 2008. - Vol. 13. - P. 207-221.
93. Haram P.M., Kemi O.J., Wisloff U. Adaptation of endothelium to exercise training: insights from experimental studies // *Front. Biosci.* - 2008. - Vol. 13. - P. 336-346.
94. Hauser W., Sassman A., Qadri F. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the development of spontaneous hypertension in rats // *Molecular Brain Research.* - 2005. - Vol. 138. - P. 198-204.
95. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging // *Hypertens. Res.* - 2012. - Vol. 35. - P. 1039-1047.
96. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ J.* - 2009. - Vol. 73. - P. 411-418.
97. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease // *Int. Heart J.* - 2010. - Vol. 51. - P. 1-6.
98. Hornig B. Bradykinin in human endothelial dysfunction // *Drugs.* - 1997. - Vol. 54, Suppl. 5. - P. 42-47.
99. Jain S., Rajeshwari J., Khullar M., Kumari S. Enalapril acts through release of nitric oxide in patients with essential hypertension // *Ren. Fail.* - 2001. - Vol. 23. - P. 651-657.
100. Jalali M.J., Phadke M.S. Assessment of endothelial dysfunction in health and disease; using various parameters // *Indian J. Clin. Biochem.* - 2011. - Vol. 26. - P. 407-412.
101. Kahonen M., Makynen H., Wu X. et al. Endothelial function in spontaneously hypertensive rats: influence of quinapril treatment // *Br. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 115. - P. 859-867.
102. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 217-223.
103. Landim M.B., Casella Filho A., Chagas A.C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis // *Clinics (Sao Paulo)* - 2009. - Vol. 64. - P. 471-478.
104. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2007. - Vol. 22. - P. 316-320.
105. Lee R., Channon K.M., Antoniades C. Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: clinical implications // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 77-93.
106. Leone A. Smoking and hypertension: independent or additive effects to determining vascular damage? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 9. - P. 585-593.
107. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R. et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation // *Hypertension.* - 2007. - Vol. 50. - P. 652-656.
108. Maffei A., Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* - 2009. - Vol. 3. - P. 317-327.
109. Mannucci P.M. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1998. - Vol. 18. - P. 1359-1362.
110. Mensah G.A. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention // *Vascul. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 46. - P. 310-314.
111. Mitchell J.A., Ali F., Bailey L. et al. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium // *Exp. Physiol.* - 2008. - Vol. 93. - P. 141-147.
112. Miyamoto M., Kotani K., Ishibashi S., Taniguchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients // *Int. J. Vasc. Med.* - 2012. - Vol. 2012. - ID 453264.
113. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // *Br. J. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 147, Suppl. 1. - S193-S201.
114. Munzel T., Sinning C., Post F. et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann. Med.* - 2008. - Vol. 40. - P. 180-196.
115. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension // *Curr. Pharm. Des.* - 2004. - Vol. 10. - P. 3591-3605.
116. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2008. - Vol. 4. - P. 89-101.
117. Neves M.F., Kasal D.A., Cunha A.R., Medeiros F. Vascular dysfunction as target organ damage in animal models of hypertension // *Int. J. Hypertens.* - 2012. - Vol. 2012. - ID 187526.
118. Nunes V.W., Fortes Z.B., Nigro D. et al. Influence of enalapril on the endothelial function of DOCA-salt hypertensive rats // *Gen. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 34. - P. 117-125.
119. Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases // *J. Pharmacol. Sci.* - 2012. - Vol. 119. - P. 302-313.
120. Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 2470-2479.
121. Palm F., Onozato M.L., Luo Z., Wilcox C.S. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2007. - Vol. 293. - H3227-3245.
122. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* - 1987. - Vol. 327. - P. 524-526.
123. Panza J.A., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1145-1151.
124. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. The vasodilatory beta-blockers // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2007. - Vol. 9. - P. 269-277.
125. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E., Muscarì A. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction // *Acta Cardiol.* - 2004. - Vol. 59. - P. 555-564.
126. Ramli J., CalderonArtero P., Block R.C., Mousa S.A. Novel therapeutic targets for preserving a healthy endothelium: strategies for reducing the risk of vascular and cardiovascular disease // *Cardiol. J.* - 2011. - Vol. 18. - P. 352-363.
127. Rankovic G., Djindjic N., Rankovic-Nedin G. et al. The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function // *Vojnosanit. Pregl.* - 2012. - Vol. 69. - P. 956-960.
128. Riccio D.A., Schoenfish M.H. Nitric oxide release: part I. Macromolecular scaffolds // *Chem. Soc. Rev.* - 2012. - Vol. 41. - P. 3731-3744.
129. Rodrigo E., Maeso R., Munoz-Garcia R. et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril // *J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 15. - P. 613-618.
130. Rodrigo R., Gonzalez J., Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 431-440.
131. Rush J.W.E., Ford R.J. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension // *Clin. Hemorh. Microc.* - 2007. - Vol. 37. - P. 185-192.
132. Sagach V., Bondarenko A., Bazilyuk O., Kotsuruba A. Endothelial dysfunction: possible mechanisms and ways of correction // *Exp. Clin. Cardiol.* - 2006. - Vol. 11. - P. 107-110.
133. Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2009. - Vol. 297. - F. 237-243.
134. Sandoz A., van Zanten J.J., Metsios G.S. et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone // *Open Cardiovasc. Med. J.* - 2010. - Vol. 23. - P. 302-312.

135. Sartori C., Leporib M., Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2005. - Vol. 106. - P. 209-220.
136. Savoia C., Sada L., Zezza L. et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension // *Int. J. Hypertens.* - 2011. - Vol. 2011. - ID 281240.
137. Schulman I.H., Zachariah M., Raji L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy // *Aging Clin. Exp. Res.* - 2005. - Vol. 17, Suppl. 4. - P. 40-45.
138. Schulz E., Gori T., Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 665-673.
139. Shahin Y., Khan J.A., Samuel N., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Atherosclerosis*. - 2011. - Vol. 216. - P. 7-16.
140. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.* - 1998. - Vol. 4. - P. 118-127.
141. Siekmeier R., Grammer T., Marz W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2008. - Vol. 13. - P. 279-297.
142. Silva B.R., Pernomian L., Bendhack L.M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension // *Front Physiol.* - 2012. - Vol. 3. - ID 441.
143. Singh J.P. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a new therapeutic target for the modulation of nitric oxide and angiogenesis // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. - 2007. - Vol. 8. - P. 736-741.
144. Spieker L.E., Flammer A.J., Luscher T.F. The vascular endothelium in hypertension // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 176. - P. 249-283.
145. Spinar J., Spinarova L., Vitovec J. et al. Big endothelin and chronic heart failure // *Vnitř. Lek.* - 2002. - Vol. 48. - P. 3-7.
146. Strijdom H., Chamane N., Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions // *Cardiovasc. J. Afr.* - 2009. - Vol. 20. - P. 303-310.
147. Sudano I., Spieker L.E., Hermann F. et al. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 47, Suppl. 2. - S136-150.
148. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies // *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - Vol. 9. - P. 2385-2402.
149. Talukder M.A., Johnson W.M., Varadharaj S. et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2011. - Vol. 300. - H388-396.
150. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 995-1004.
151. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions // *Pharmacol. Ther.* - 2009. - Vol. 122. - P. 140-149.
152. Thomas S.R., Witting P.K., Drummond G.R. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* - 2008. - Vol. 10. - P. 1713-1765.
153. Thorin E., Webb D.J. Endothelium-derived endothelin-1 // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 951-958.
154. Thuillez C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects // *J. Hum. Hypertens.* - 2005. - Vol. 19, Suppl. 1. - S21-25.
155. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2012. - Vol. 8. - P. 151-160.
156. Toda N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation // *Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 133. - P. 159-176.
157. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Interaction of endothelial nitric oxide and angiotensin in the circulation // *Pharmacol. Rev.* - 2007. - Vol. 59. - P. 54-87.
158. Tomasoni L., Sitia S., Borghi C. et al. Effects of treatment strategy on endothelial function // *Autoimmun. Rev.* - 2010. - Vol. 9. - P. 840-844.
159. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension // *Physiol. Res.* - 2008. - Vol. 57. - P. 813-825.
160. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C. et al. The role of nitric oxide on endothelial function // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 4-18.
161. Tousoulis D., Koutsogiannis M., Papageorgiou N. et al. Endothelial dysfunction: potential clinical implications // *Minerva Med.* - 2010. - Vol. 101. - P. 271-284.
162. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 5-14.
163. Triggie C.R., Samuel S.M., Ravishanker S. et al. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 90. - P. 713-738.
164. Van Zwieten P.A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation // *Blood Press. Suppl.* - 1997. - Vol. 2. - P. 67-70.
165. Van Hinsbergh V.W. Endothelium - role in regulation of coagulation and inflammation // *Semin. Immunopathol.* - 2012. - Vol. 34. - P. 93-106.
166. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circ J.* - 2009. - Vol. 73. - P. 595-601.
167. Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in hypertension: when prostacyclin becomes ugly // *Hypertension*. - 2011. - Vol. 57. - P. 526-531.
168. Vapaatalo H., Mervaala E., Nurminen M.L. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension // *Physiol. Res.* - 2000. - Vol. 49. - P. 1-10.
169. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32, Suppl. 2. - S314-321.
170. Virdis A., Taddei S. Endothelial aging and gender // *Maturitas*. - 2012. - Vol. 71. - P. 326-330.
171. Virdis A., Taddei S. How to evaluate microvascular organ damage in hypertension: assessment of endothelial function // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* - 2011. - Vol. 18. - P. 163-167.
172. Vischer U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* - 2006. - Vol. 4. - P. 1186-1193.
173. Vita J.A. Endothelial function // *Circulation*. - 2011. - Vol. 124. - P. e906-912.
174. Wang J., Widlansky M.E. Lifestyle choices and endothelial function: risk and relevance // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 7. - P. 209-224.
175. Wong W.T., Wong S.L., Tian X.Y., Huang Y. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2010. - Vol. 55. - P. 300-307.
176. Zepeda R.J., Castillo R., Rodrigo R. et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* - 2012. - Vol. 111. - P. 309-316.
177. Zhou M.S., Schulman I.H., Jaimes E.A., Raji L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 494-500.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION: CURRENT VIEWS ON THE CAUSES AND PATHOGENETIC MECHANISMS, DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC STRATEGIES

M. Zahorodnyi, I. Svintsitskyi

Summary

In the article, the results of experimental and clinical studies on causes and pathogenetic mechanisms, diagnosis, non-pharmacological therapeutic strategies and the effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction in the patients with arterial hypertension are summarized. Despite significant progress in this area in recent decades, some issues still remain unresolved and require further comprehensive study.

Keywords: hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelium-dependent vasodilation, therapeutic strategies.

О.Е. Базыка

ГУ ННЦ «Институт кардиологии
им. академика Н.Д. Стражеско»
НАМНУ, г. Киев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ I-II ФК ПО НУНА

Резюме

В статье представлены результаты обзорного исследования, посвященного использованию в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний препаратов боярышника (*Crataegus oxyacantha*). Наибольшей популярностью пользуется боярышник кроваво-красный, применяемый в лечении ИБС, АГ, атеросклероза, вегетососудистой дистонии, климактерического невроза, мигрени, тиреотоксикоза и др. В плацебо контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность экстрактов цветов и листьев боярышника в лечении сердечной недостаточности II класса по НУНА, а при более высоких дозировках, даже III класса.

Ключевые слова

Боярышник, комплексная терапия, сердечная недостаточность I-II класса по НУНА.

Острейшей проблемой, которая стоит сегодня перед здравоохранением Украины является рост заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее актуальным в настоящее время является изучение возможностей улучшения качества жизни и ее продления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Сердечная недостаточность – это неспособность сердца обеспечивать кровью ткани в соответствии с их метаболическими потребностями, развивается приблизительно у 1-2% популяции, с возрастающим уровнем заболеваемости в старших возрастных группах [1, 2]. Наиболее распространенными причинами ХСН являются: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 50-70%, артериальная гипертензия (АГ) – 12-17%, дилатационная кардиомиопатия – 7-14%. Согласно современным представлениям, прогноз жизни больных с ХСН зависит от выраженности систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и нейрогуморальной активации. Симптоматика заболевания включает одышку, повышенную утомляемость в покое или при физической нагрузке [1, 2]. Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (НУНА) выделяет четыре стадии ХСН (функциональные классы I-IV). Раннее начало долговременной терапии рекомендуется уже при легких формах сердечной недостаточности (НУНА классы I и II) с целью не допустить дальнейшего уменьшения сердечного выброса и улучшить среднесрочный прогноз у данных больных. Однако ХСН I и II стадии часто не лечится, нередко по причине побочных эффектов стандартной терапии.

Медикаментозное лечение должно отвечать

современным клиническим подходам. Согласно рекомендациям ВОЗ и Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению ХСН, проведение курсового лечения является недопустимым. Пациентам с ХСН необходимо принимать терапию ежедневно и длительно [1, 2]. Несмотря на широкий выбор средств для лечения, которые предлагает сегодня фармацевтический рынок, по-прежнему является актуальной проблема создания эффективных, безопасных и доступных по цене препаратов, что было и будет основными условиями постоянного и длительного приема медикаментов, а, следовательно, залог эффективного лечения.

В схему стандартного медикаментозного лечения ХСН входят препараты, направленные на снятие основных симптомов заболевания, улучшение качества и продление жизни пациентов: диуретики, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина II и др. [1, 2].

Выбор препарата определяется многими факторами: предыдущим опытом использования медикаментозных средств у данного больного, стоимостью, профилем риска больного, наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний.

С давних времен известны лечебные свойства боярышника (*Crataegus oxyacantha*), который упоминается в книге «Materia medica», написанной в 1 веке нашей эры греческим ученым Диоскоридом. В травниках разных народов есть рецепты применения листьев, цветов и плодов боярыш-

ника. Наибольшей популярностью пользуется боярышник кроваво-красный, применяемый в лечении ИБС, АГ, атеросклероза, вегето-сосудистой дистонии, климактерического невроза, мигрени, тиреотоксикоза и др. [3, 4]. Это обусловлено тем, что биологически активные вещества боярышника: флавоноиды (до 2%) – витексин-2''-рамнозид, ацетилвитексин-2''-рамнозид, гиперозид, витексин, рутин; процианидины – производные конденсации катехинов и/или эпикатехинов с различной степенью полимеризации, олигомерные процианидины (до 3%), тритерпеновые сапонины – олеановая и урсоловая кислоты; феноловые кислоты, хлорогеновая и кофеиновая кислоты; амины – холин; ксантины; минералы (преимущественно соли калия) понижают артериальное давление, улучшают коронарное и мозговое кровообращение, улучшают функциональное состояние миокарда, нормализуют сон [5, 6, 7].

Как показано в WHO Monograph (1998) и Zapfe (2001), в плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность экстрактов цветов и листьев боярышника в лечении сердечной недостаточности II класса по NYHA, а при более высоких дозировках, даже III класса [8, 9]. По данным Rietbrock и др. (2001), в плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, была показана эффективность стандартизированного экстракта свежих ягод боярышника, что касается устойчивости к нагрузкам и качества жизни [10]. Ранее обсервационное исследование Degenring, 1996, с участием 44 пациентов, принимающих экстракт свежих ягод боярышника, продемонстрировало клинически значимое улучшение симптомов у 86% больных, а также очень хорошую переносимость [11]. В большинстве опубликованных исследований продолжительность лечения составляла восемь недель. В двух исследованиях Bödigheimer и др., (1994) Eichstädt и др. (1989) длительностью четыре недели, получены противоречивые результаты: значительное повышение устойчивости к нагрузкам зафиксировано только в одном из них [12, 13]. Лечебный курс продолжительностью 12 недель, по данным Zapfe jun. (2001), продемонстрировал положительные результаты. В связи с тем, что одышка и утомляемость не развиваются до момента достижения значительно более высокой нагрузки, предполагается, что существенное улучшение велоэргометрических показателей позволяет пациентам со II классом по NYHA получить пользу от продолжительного лечения экстрактом ягод боярышника [9]. По мнению Roger и др. (1998), терапевтическое воздействие и, как следствие, оптимизация работы сердца начиная уже с I-II функционального класса, должна привести к заметному уменьшению уровня смертности [14]. В других плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, 136 больных [15] и 30 больных [16] с сердечной недостаточностью

II класса по NYHA, получали перорально 160 мг экстракта/день или плацебо на протяжении 8 недель. Основным изучаемым параметром были изменения кровяного давления и частоты сердечных сокращений (ВНР) (систолическое артериальное давление $\times$ ЧСС/100), сравниваемые при нагрузке 50 Вт и в спокойном состоянии в начале лечения и по его завершении. В группах с активным препаратом зафиксировано статистически значимое повышение устойчивости к нагрузкам, на что указывает уменьшение разницы показателей ВНР: исследуемая группа – 6,2, плацебо + 0,1, $p = 0,018$ [15]; исследуемая группа – 11,6, плацебо – 4,9, $p = 0,05$ [16]. Также отмечено уменьшение субъективных жалоб ($p < 0,05$) [15] или жалоб, выраженных в балльной оценке (исследуемая группа – 16,5, плацебо – 4, $p < 0,05$) [16]. В обзорном исследовании, 1011 больных с сердечной недостаточностью II класса по NYHA, лечились при помощи 900 мг экстракта ежедневно на протяжении 24 недель. Наблюдалось заметное улучшение клинической симптоматики во время лечения и по его завершении (повысилась переносимость физических нагрузок, уменьшилась утомляемость, сердцебиение, одышка). Отечность в области голеностопных суставов исчезла у 83%, а ночная полиурия – у 50% больных. Фракция выброса увеличилась на 6,7%, артериальное давление снизилось с 142,9/84,5 мм рт.ст. до 137,0/82,3 мм рт.ст., максимальная устойчивость к нагрузке возросла с 88,75 Вт до 102,5 Вт [17].

В целом, за последние годы проведено 13 полноценных клинических исследований по применению экстракта боярышника для лечения пациентов с ХСН. Исследования были рандомизированные, двойные слепые и плацебо-контролируемые, а также использовали монопрепараты экстракта боярышника. В большинстве этих исследований боярышник использовался как дополнение к традиционной терапии. В 8 исследованиях, включавших 632 пациента с ХСН (классы NYHA I-III), по физиологическим конечным точкам максимального уровня нагрузки лечение экстрактом боярышника было более успешным, чем плацебо (взвешенная средняя разница 7 Вт; 95% интервал достоверности – ИД: 3-11 Вт; $p < 0,01$; $n=310$ пациентов). Произведение давление/ЧСС также уменьшалось (взвешенная средняя разница – 20; 95% ИД: от -32 до -8; $n=264$ пациента). Симптомы одышки и усталости достоверно улучшались после лечения боярышником по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были нечастыми, умеренными и транзиторными; они включали тошноту, головокружение, кардиальные и желудочно-кишечные жалобы [8-22].

Обзор клинических исследований фармакодинамических свойств боярышника [5], включая экстракты листьев, цветов и плодов, подтверждает, что при использовании экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, как *in vitro*,

так и *in vivo* наблюдается усиление сократимости миокарда (положительный инотропный эффект). Данный эффект, вероятно, возникает в основном благодаря процианидинам. В ряде *in vitro* и *in vivo* моделей, после введения экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, было продемонстрировано возрастание коронарного кровотока. Этот эффект также воспроизводится после перорального введения. Олигомерные процианидины, как предполагается, обладают наиболее выраженным воздействием. Некоторые разновидности экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, в *in vitro* и *in vivo* моделях, проявляют также антиаритмический эффект. Водные и спиртовые экстракты боярышника имеют незначительный гипотензивный эффект после внутривенного или перорального применения [8].

Исходя из вышеизложенного, клинические исследования препаратов боярышника [8-22] продемонстрировали положительный инотропный эффект на сердечную мышцу человека, в дополнение к снижению порога стимуляции и коронарному сосудоуспокоительному действию, повышение переносимости физической нагрузки, хорошие показатели безопасности, что предполагает возможность его использования для ранней терапии ХСН и предотвращения снижения сердечной функции.

Поскольку результаты исследований дают ос-

нования предполагать, что существует достоверное положительное влияние экстракта боярышника в качестве дополнительной терапии при ХСН, на фармацевтическом рынке Украины появилось много препаратов и БАД, содержащих в том или ином виде боярышник.

Таким образом, препараты, содержащие экстракт из листьев и цветов боярышника уменьшают возбудимость миокарда, усиливают кровообращение в сосудах сердца и в незначительной мере уменьшают сопротивление периферических сосудов, благодаря чему достигается усиление сокращений сердечной мышцы; имеют успокоительное влияние на центральную нервную систему, повышают сопротивление организма к неблагоприятным факторам. Показания: функциональные расстройства сердечной деятельности, ангионевроз, кардиалгии; как вспомогательное средство в лечении аритмий; в составе комбинированной терапии сердечной недостаточности, что сопровождается незначительным ограничением физической активности (NYHA классы I и II). Противопоказаниями являются повышенная чувствительность (аллергия) к активному веществу, выраженная сердечная недостаточность, беременность и кормление грудью, детский возраст до 12 лет. Препараты боярышника могут усиливать действие сердечных гликозидов. Курс лечения составляет не меньше 6 недель и не более 6 месяцев.

Список использованной литературы

1. Настанова з діагностики й терапії ХСН. - Київ, Моріон, 2006. - 159 с.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. - Киев, 2002. - 135 с.
3. Галенко-Ярошевич П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии метаболитных средств. - М., Медицина, 2002. - 280 с.
4. Чекман И.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. - К., Рада, 2000. - 510 с.
5. Ammon H.P.T., Kaul R. Crataegus. Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegus-extrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Teil 1: Historisches und Wirkstoffe. Dtsch Apoth Ztg 1994;134:2433-6. Teil 2: Wirkungen auf das Herz./bid 19 94; 134:2521-35. Teil 3: Wirkungen auf den Kreislauf. / Ш1994; 134:2, 631-6.
6. Rehwald A., Meier B., Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in Crataegus leaves and flowers. J Chromatogr A 1994; 677:25-33.
7. Steinegger E., Hansel R. Proanthocyanidine; Wei&dom-preparate. In: Pharmakognosie, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag 1992; 404-7,580-4.
8. WHO monograph, Draft 2: Folium, cum Flore Crataegi. October 28U1998.
9. Zapfe jun. G (2001) Clinical efficacy of Crataegus extract WSR 1442 in congestive heart failure NYHA class II. Phy-to-medicine 8: 262-266.
10. Rietbrock N., Hamel M., Hempel B., Mitrovic V., Schmidt T., Wolf G.K. (2001) Wirksamkeit eines standardisierten Ex-traktes aus frischen Crataegus-Beeren auf Belastungstoleranz und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHAII). Arzneim-Forsch/Drug Res 51 (II) 193:798.
11. Degenring F.I. (1996) Therapie reduzierter Leistungsfähigkeit des Herzens mit Crataegisan®. N Schweiz Zschr GanzheitsMedizin8: 148-t50.
12. Bodigheimer K., Chase D. (1994) Wirksamkeit von WeiBdorn-Extrakt in drr Dosierung 3mal 100 mg täglich. Munch med Wschr 136 (Suppl 1):2-26.
13. Eichstadt H. Biider M., Danne o' Kaiser W., Stein U., Feslix R. (1989) Crataegus-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA-II Herzinsuffizienz Therapiewoche 39: 3288-3296.
14. Roger V.L., Jakobsen S.J., Pellikka P.A. Miller T.D., Bailey K.R., Gersh B.J. (1998) Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Min-nesota. Circulation 98: 2836-2841.
15. Weikl A., Assmus K-D., Neukum-Schmidt A., Schmitz J., Zapfe G., Noh H-S., Siegrist J. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442. Objektiver Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II). Fortschr 1996; 114:291-6.
16. Leuchtgens H. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. Eine placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. Fortschr Med 1993; 111:3524.
17. Tauchert M., Gildor A., Lipinski J. Einsatz des hochdosierten Crataegus-extraktes WS 1442 in der Therapie der Herzinsuffizienz stadium NYHA II. Herz 1999; 24: 465-74.
18. Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. Am Heart J 2002; 143:910-5.
19. Holubarsch C.J.F., Colucci W.S., Meinertz T. et al. Crataegus extract WS 1442 postpones cardiac death in patients with congestive heart failure class NYHA II-III: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in 2681 patients. American College of Cardiology 2007 Scientific Sessions March 27, 2007; New Orleans, LA. Late breaking clinical trials-3, Session 414-5.
20. Schroder D., Weiser M., Klein P. Efficacy of a homeopathic Crataegus preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. Eur J Heart Fail 2003; 5:319-326.
21. Brixius K., Willms S., Napp A. et al. Crataegus special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. Cardiovasc Drugs Ther 2006; 20:177-84.
22. Lalukota K., Cleland J.G., Ingle L. et al. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America: EMOTE, HERB-CHF, BEST genetic sub-study and RHYTHM-ICD. Eur J Heart Fail 2004; 6:953-955.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (витяг)*

Скорочення

АГ – артеріальна гіпертензія
АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АТ – артеріальний тиск
БРА – блокатори рецепторів ангіотензину
іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ГІМ – гострий інфаркт міокарда
СД ЛШ – систолічна дисфункція лівого шлуночка
СН – серцева недостатність
ХСН – хронічна СН
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

9. Лікування ХСН

9.1. Завдання лікування хворих із ХСН. Завданнями лікування хворих із ХСН є:

- 1) За можливості, усунення або корекція етіологічного чинника ХСН.
- 2) Усунення або зменшення клінічної симптоматики СН, поліпшення якості життя.
- 3) Попередження госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН та інших серцево-судинних причин.
- 4) Збільшення тривалості життя.

9.2. Медикаментозне лікування пацієнтів із ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ).

9.2.1. Лікування, рекомендоване всім категоріям пацієнтів із ХСН та СД ЛШ.

9.2.1.1. Інгібітори АПФ.

іАПФ показані в поєднанні з бета-блокаторами, усім (за відсутності протипоказань) пацієнтам із клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV), що мають ФВ ЛШ < 40-45%.

Тривалий прийом іАПФ у хворих із ХСН та СД ЛШ знижує ризик передчасної смерті, сприяє редукції клінічної симптоматики, підвищує толерантність до фізичних навантажень та знижує ризик повторних госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [35, 38, 45, 112].

Таблиця 10. Інгібітори АПФ та дози, що застосовуються при ХСН і систолічній дисфункції ЛШ

Препарати	Дози, кратність прийому на добу	
	Початкова	Цільова
А - із доведеним впливом на прогноз у великих рандомізованих дослідженнях Еналаприл Каптоприл Лізіноприл Раміприл Трандолаприл	2,5 мг x 2 р. 6,25 мг x 3 р. 2,5-5 мг x 1 р. 1,25-2,5 мг x 1 р. 0,5 мг x 1 р.	10-20 мг x 2 р. 50 мг x 3 р. 20-40 мг x 1 р. 5 мг x 2 р. 4 мг x 1 р.
Б - можуть застосовуватись Фозіноприл Периндоприл Квінаприл	5 мг x 1 р. 2,5 мг x 1 р. 5 мг x 2 р.	40 мг x 1 р. 10 мг x 1 р. 20 мг x 2 р.

Протипоказаннями до призначення іАПФ є вагітність, лактація, білатеральний стеноз ниркових артерій, ангіоневротичний набряк (або інші алергічні прояви) при застосуванні в минулому будь-якого препарату з цієї групи, рівень K^+ у плазмі > 5,0 ммоль, рівень систолічного АТ < 90 мм рт.ст. Відносними протипоказаннями до призначення іАПФ при ХСН є величини креатиніну плазми > 220 мкмоль/л та/або ШКФ < 30 мл/хв., критичний аортальний стеноз.

Лікування іАПФ починають із мінімальних доз, які поступово підвищують (титрують) до т.з. цільових (максимальних бажаних) доз (табл. 10).

Якщо з тих чи інших причин (виникнення гіпотензії, гіперкаліємії, прогресування азотемії та ін.) досягти цільової дози іАПФ не виявляється можливим, підтримуюче лікування здійснюється максимально переносною дозою препарату. Призначення та наступний контроль безпечності прийому іАПФ передбачає дотримання правил, які є дійсними і для БРА (табл. 11).

Таблиця 11. Правила призначення та контролю лікування іАПФ та БРА

Скасувати активну діуретичну терапію або знизити дозу діуретиків за 24 години до призначення першої дози іАПФ
Скасувати або зменшити дози препаратів із системною вазодилатуючою дією (насамперед, нітратів)
Не починати лікування при рівнях систолічного АТ < 90 мм рт.ст., K^+ плазми > 5,0 ммоль/л, креатиніну плазми > 220 мкмоль
Вимірювати АТ, рівень K^+ та креатиніну плазми через 1-2 тижні після кожного наступного збільшення дози іАПФ

Основними можливими проявами побічної дії іАПФ є гіпотензія, сухий кашель, гіперкаліємія, зниження азотвидільної функції нирок, ангіоневротичний набряк (табл. 12).

*Асоціація кардіологів України, Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності (оновлення 2012 р.)

Таблиця 12. Можливі прояви побічної дії іАПФ, тактика лікаря

Побічна дія	Тактика
Зростання креатиніну плазми	При зростанні до 50% від початкового рівня, але не більше 250 мкмоль/л – подальший моніторинг показника без зміни дози При зростанні > 250 мкмоль/л, але менше 300 мкмоль/л – зменшити дозу іАПФ вдвічі; подальший моніторинг При зростанні > 300 мкмоль/л – скасувати іАПФ, оцінити подальшу динаміку показника.
Гіперкаліємія	При зростанні K^+ плазми $\geq 6,0$ ммоль/л – скасувати іАПФ, а також (якщо їх отримує хворий) АМР та препарат калію; б) при зростанні K^+ плазми > 5,5 ммоль/л, але менше 6,0 – скасувати (якщо їх отримує хворий) АМР і препарат калію та зменшити дозу іАПФ вдвічі; здійснювати моніторинг показника; за відсутності нормалізації рівня K^+ (<5,5 ммоль/л) на фоні зазначених заходів – скасувати іАПФ.
Гіпотензія	Якщо не зумовлює симптоми (запаморочення, слабкість) – не потребує втручання; не збільшувати надалі дозу іАПФ. Якщо є симптоми – зменшити дози діуретиків (якщо можливо), скасувати нітрати або інші вазодилататори (якщо хворий отримує). За неефективності – зменшити дозу іАПФ або скасувати його.
Сухий кашель	Якщо спричиняє дискомфорт пацієнту – замінити іАПФ на БРА
Ангіоневротичний набряк	Специфічне лікування; замінити іАПФ на БРА; інформувати хворого щодо абсолютних протипоказань до прийому ним будь-якого препарату з групи іАПФ

9.2.1.2. Бета-адреноблокатори.

Бета-блокатори (ББ) показані в поєднанні з іАПФ (за непереносності останніх – у поєднанні з БРА) усім (за відсутності протипоказань) пацієнтам із клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV) що мають ФВ ЛШ < 40-45%.

Тривалий прийом ББ у хворих із ХСН та СД ЛШ знижує ризик передчасної смерті, сприяє редукції клінічної симптоматики, поліпшує функцію ЛШ, функціональний стан пацієнтів та знижує ризик повторних госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [36, 55, 87, 88, 110].

Бета-блокаторами, які, відповідно, до наявної доказової бази, можуть застосовуватися при ХСН та СД ЛШ, є бісопролол, карведілол, метопролол-сукцинат CR/XL та небіволлол. Карведілол має найбільш переконливі докази щодо ефективності у хворих із значно зниженою (< 25%) ФВ ЛШ [87, 88] у післяінфарктних пацієнтів із ФВ ЛШ < 40% [31], а також щодо безпечності початку титрування у хворих із нещодавною декомпенсацією кровообігу [65].

Протипоказаннями до призначення ББ є: 1) бронхіальна астма, 2) клінічно маніфестований бронхообструктивний синдром (діагноз ХОЗЛ не є протипоказанням), 3) ЧСС < 55-60 за 1 хв, синдром слабкості синусового вузла, 4) атріовентрикулярні блокади II або III ступеня (якщо не імплантований водій ритму), 5) систолічний АТ менше за 90 мм рт.ст.

Починати лікування ББ не слід у хворих на ХСН із клінічними ознаками затримки рідини в організмі, що потребують активної діуретичної терапії, у т.ч. внутрішньовенного введення діуретиків. Недотримання цього правила може спричинити поглиблення симптомів СН та/або артеріальну гіпотензію у відповідь на початок лікування ББ. Усунення клінічних ознак легеневого застою та набрякового синдрому має тривати так довго, як це потрібно для того, аби були дотримані зазначені вище умови для призначення ББ. У хворих із тяжкою ХСН наявність невеликої кількості рідини в черевній порожнині, за умови подолання інших клінічних ознак гіперволемічного стану, звичайно не є перешкодою для початку титрування ББ. Лікування ББ починають із мінімальних доз (у госпіталізованих із приводу декомпенсації пацієнтів – зазвичай перед випискою), які в подальшому поступово збільшують амбулаторно, за умови стабільного гемодинамічного стану хворого, кожні 2-4 тижні до цільових або максимально переносних, які слід вважати оптимальними для пацієнта (табл. 13).

Таблиця 13. Бета-блокатори, що застосовуються у хворих із ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ

Препарат	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
Бісопролол	1,25 x 1 р.	2,5-3,75-5-7,5-10 (за 1 прийом)	10 x 1 р.	Від кількох тижнів до кількох місяців
Карведілол	3,125 x 2 р.	12,5-25-37,5-50 (за 2 прийоми)	25-50 x 2 р.	
Метопролол-сукцинат CR/XL	12,5-25 x 1 р.	25-50-100-150-200 (за 1 прийом)	200 x 1 р.	
Небіволлол	1,25 x 1 р.	2,5-5-7,5-10 (за 1 прийом)	10 x 1 р.	

Підвищення дози ББ на етапах її клінічного титрування можливе лише у випадку, якщо пацієнт адекватно переносив попередню. Необхідно відкласти заплановане підвищення дози ББ доти, доки побічні ефекти (гіпотензія, рецидив затримки рідини, брадисистолія), які можуть бути пов'язані з прийомом попередньої, нижчої дози ББ, не подолано (табл. 14).

Період між збільшенням доз препаратів (етапами титрування) може бути подовжений лікарем із клінічних мотивів (необхідність подолання зазначених вище побічних реакцій, супутні захворювання тощо). З іншого боку, з тих же індивідуальних клінічних мотивів може зростати кількість етапів титрування ББ за рахунок більш обережного збільшення його чергової добової дози, що також перебуває в компетенції лікаря. Таким чином, тривалість досягнення цільової або максимально переносної дози ББ може індивідуально коливатися від кількох тижнів до кількох місяців. Виходячи з досвіду та результатів застосування ББ у рандомізованих багатоцен-

трових дослідженнях, необхідно докласти всіх можливих зусиль для поступового досягнення максимальної адекватно переносної дози ББ. Якщо з якихось причин терапія бета-адреноблокатором була зупинена, то, за відсутності до неї протипоказань, слід зробити все можливе для її поновлення, розпочавши повторне титрування препарату.

Таблиця 14. Можливі проблеми, пов'язані з титруванням бета-адреноблокаторів та шляхи їх подолання

Проблеми	Тактичні можливості
Гіпотензія	Безсимптомна гіпотензія не потребує втручання, але надалі не слід збільшувати дозу бета-блокатора Рекомендувати прийом іАПФ та ББ у різний час (звичайно – з інтервалом у 2 год.) Тимчасово зменшити дозу іАПФ Якщо хворий приймає нітропрепарат – зменшити його дозу, розглянути можливість скасування Якщо хворий перебуває в еуволемічному стані – спробувати зменшити дозу діуретика
Брадикардія (ЧСС < 50 хв)	Якщо хворий приймає дігексин або аміодарон – оцінити можливість скасування Зменшити вдвічі дозу ББ або скасувати його Оцінити ЕКГ на предмет виключення А-В або С-А блокади
Поглиблення ознак СН (збільшення задишки при ходьбі, поява ортопноє, пастозності гомілок)	Переконалися у відсутності самостійних причин для цього (аритмія, дестабілізація ІХС) Виключити вплив інших медикаментів Скоригувати, якщо є підстави, режим споживання рідини/хлориду натрію Збільшити дозу діуретика У разі, якщо останні заходи не ефективні, – зменшити дозу ББ

Якщо не видається можливим досягти цільової дози ББ, підтримуюче лікування здійснюється в максимальній переносимій дозі. Таке лікування має бути постійним, оскільки в разі раптового скасування препарату може спостерігатися клінічне погіршення, аж до гострої декомпенсації кровообігу.

У пацієнтів, госпіталізованих із приводу декомпенсації кровообігу, терапія ББ має продовжуватися, хоча може виникати потреба в тимчасовому (на період подолання циркуляторних розладів за допомогою активної діуретичної терапії) зменшенні дози препарату. Утім, після стабілізації гемодинаміки слід обов'язково розглянути можливість повернення до попередньої підтримуючої дози ББ.

9.2.1.3. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

АМР показані в поєднанні з іАПФ (за непереносності останніх – із БРА) та з ББ усім пацієнтам із клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV), що мають ФВ ЛШ < 35%.

У пацієнтів із ХСН та ФВ ЛШ < 35% тривалий прийом АМР зменшує ризик передчасної смерті та ризик повторних госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [96, 120].

Протипоказаннями до призначення АМР є: 1) рівень K^+ у плазмі > 5,0 ммоль/л; 2) креатинін плазми > 220 мкмоль/л; 3) прийом калійзберігаючих діуретиків інших груп (амілорид, тріамтерен) або препаратів калію; 4) поєднаний прийом іАПФ та БРА.

Рекомендованими термінами контролю рівнів K^+ та креатиніну плазми після призначення АМР є: через один тиждень прийому, потім – через 1, 3 та 6 міс., згодом – кожні 6 міс. (за клінічної необхідності – частіше).

Таблиця 15. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та їх дози, що застосовуються при ХСН із СД ЛШ

Препарати	Доза (мг), кратність прийому на добу	
	Початкова	Цільова
Еплеренон	25 x 1 р.	50 x 1 р.
Спіронолактон	25 x 1 р.	25-50 x 1 р.

Таблиця 16. Можливі прояви побічної дії АМР, тактика лікаря

Побічна дія	Тактика
Гіперкаліємія	При рівні K^+ плазми > 5,5 ммоль/л знизити дозу АМР вдвічі, контролювати показник у динаміці. При зростанні K^+ плазми вище 6,0 ммоль/л скасувати АМР, оцінити подальшу динаміку показника
Погіршення азотовидільної функції нирок	При рівні креатиніну плазми > 220 мкмоль/л – знизити дозу АМР вдвічі, контролювати показник у динаміці. При зростанні креатиніну вище 300 мкмоль/л – скасувати АМР, оцінити подальшу динаміку показника.
Розвиток гінекомастії	Замінити спіронолактон на еплеренон (селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів)

9.2.2. Медикаментозне лікування, показане окремим категоріям пацієнтів із ХСН та СД ЛШ

9.2.2.1. Блокатори рецепторів ангіотензину II.

БРА показані в поєднанні з ББ та АМР усім пацієнтам, які не переносять іАПФ внаслідок кашлю або ангіоневротичного набряку. Також БРА показані в поєднанні з іАПФ та ББ хворим, які не переносять АМР.

У пацієнтів із ХСН та СД ЛШ тривалий прийом БРА знижує ризик кардіоваскулярної смерті та госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [25, 49, 73].

Таблиця 17. Блокатори рецепторів ангіотензину II та їх дози, що застосовуються при ХСН із СД ЛШ

Препарати	Доза (мг), кратність прийому на добу	
	Початкова	Цільова
Кандесартан	4-8 x 1 р.	32 x 1 р.
Валсартан	20-40 x 1 р.	160 x 2 р.
Лосартан	25-50 x 1 р.	150 x 1 р.

Протипоказання до призначення БРА: 1) ті ж, що для іАПФ, за винятком ангіоневротичного набряку; 2) поєднаний прийом іАПФ та АМР.

Правила призначення, титрування та моніторингу побічної дії БРА такі ж самі, що й для іАПФ. Можливі прояви побічної дії БРА як і при прийомі іАПФ (табл. 12), за винятком кашлю.

9.2.2.2. Івабрадин (інгібітор If каналів у синусовому вузлі).

Івабрадин показаний пацієнтам із синусовим ритмом та ФВ ЛШ <35%, у яких ЧСС залишається не меншою, ніж 70 на хв, на фоні прийому оптимізованої рекомендованої схеми фармакотерапії, що включає іАПФ (за непереносності – БРА), ББ та АМР (за непереносності – БРА).

Призначення івабрадину також можливе в пацієнтів із ХСН, синусовим ритмом та ФВ ЛШ < 35%, у яких ЧСС лишається не меншою за 70 на хв., які отримують іАПФ (або БРА), АМР (або БРА), але не переносять ББ.

Тривалий прийом івабрадину пацієнтами з ФВ ЛШ < 35% та частотою синусового ритму > 70 на хв на додаток до стандартного лікування ХСН зменшує ризик смерті від серцево-судинних причин та госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу на 18% [107], а в когорті пацієнтів із ЧСС > 75 на хв, окрім зазначеного, супроводжується (за даними субаналізу дослідження SHIfT) зменшенням ризику смерті від будь-яких причин на 17% [16].

Протипоказаннями до призначення івабрадину є вагітність та лактація, АТ < 90/50 мм рт.ст. синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, імплантований водій ритму, тяжка печінкова недостатність, прийом протигрибкових препаратів групи азолів (кетоназол, ітраконазол), макролідних антибіотиків та противірусних засобів (нелфенавір, ритонавір), препаратів, що подовжують інтервал QT (амідарон, соталол, цизаприд та ін.).

Можливими проявами побічної дії івабрадину є синусова брадикардія, фотопсії, головний біль та запаморочення; рідко – шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада I ст., подовження інтервалу QT, диспептичні скарги.

Рекомендована початкова доза івабрадину – 5 мг двічі на день, яка в разі відсутності уповільнення ЧСС менше 70 на хв та адекватній переносності препарату має бути збільшена до максимальної – 7,5 мг двічі на день.

9.2.2.3. Дигоксин

Дигоксин показаний:

а) на додаток до ББ, гемодинамічно стабільним пацієнтам із ХСН та персистуючою або постійною формою ФП, у яких за допомогою самого лише ББ не вдається досягти адекватного контролю частоти шлуночкових скорочень (ЧШС);

б) пацієнтам із ХСН та персистуючою постійною формою ФП, які не переносять бета-блокатор, із метою контролю ЧШС;

в) пацієнтам із ФВ ЛШ < 40-45% та синусовим ритмом – замість ББ за його непереносності;

Пацієнтам із ХСН у стані гострої декомпенсації дигоксин може бути застосований внутрішньовенно інфузійно з метою контролю ЧШС.

Тривале застосування дигоксину в пацієнтів із ХСН та СДЛШ, із синусовим ритмом, що отримували іАПФ та діуретик, не супроводжувалося зниженням їх смертності, але асоціювалося з достовірним зниженням госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу та поліпшенням симптоматики порівняно із застосуванням плацебо [111].

Протипоказаннями до призначення дигоксину є синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада, гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) з обструкцією виносного тракту ЛШ, мітральний стеноз зі збереженим синусовим ритмом, гострий коронарний синдром, синдром WPW, синдром преекзитації, шлуночкові аритмії (ША) високих градацій.

Добові дози дигоксину при ХСН за нормального рівня креатиніну плазми – 0,125-0,25 мг, а в осіб похилого віку – 0,0625-0,125 мг. Застосування у хворих із ХСН підтримуючої добової дози дигоксину понад за 0,25 мг не рекомендується [57, 111].

Проявами побічної дії дигоксину (дигіталісної інтоксикації) є: синоатріальні та атріовентрикулярні блокади, передсердні та шлуночкові аритмії (особливо за наявності гіпокаліємії), коритоподібна депресія сегмента ST на ЕКГ (за наявності клінічних проявів інтоксикації), анорексія, нудота, сплутання свідомості, розлади сприйняття кольорів. Профілактика дигіталісної інтоксикації передбачає:

а) відмову від застосування добових доз дигоксину вищих за 0,25 мг;

б) зниження його дози в пацієнтів із нирковою недостатністю на 30-70% (залежно від ступеня азотемії та ШКФ), а також із гіпотиреозом;

в) підтримання нормальних рівнів K^+ , Mg^{2+} плазми.

Оскільки доказова база щодо впливу інших серцевих глікозидів, у тому числі інших препаратів дигіталісу, на клінічний перебіг ХСН практично відсутня, жоден із них наразі не може бути рекомендований для застосування в таких пацієнтів.

Таблиця 18

Фармакологічні засоби	Потенційні негативні ефекти	Доказова база
Нестероїдні протизапальні засоби, у т.ч. інгібітори ЦОГ-2	Погіршення ниркового кровотоку Затримка Na^+ та води Послаблення дії іАПФ та діуретиків Прогресування СН	[58, 76]
Тіазолідиндіони (глітазони)	Затримка рідини. Прогресування СН	[39, 54, 64]
Антагоністи кальцію (окрім амлодипіну та фелодипіну)	Погіршення скоротливої функції міокарда Прогресування систолічної дисфункції ЛШ	[47]
Антиаритмічні засоби I класу Дронедарон	Підвищення ризику смерті	[27, 34, 63]
Моксонідін	Підвищення ризику смерті	[24]
Альфа-адреноблокатори	Нейрогормональна активація. Затримка рідини. Прогресування СН	[14, 33, 75]
Трициклічні антидепресанти	Погіршення скоротливої функції міокарда Прогресування СН	[85]
Антрацикліни Трастузумаб	Погіршення систолічної функції ЛШ Прогресування СН	[41, 60]
Приєднання БРА (або інгібітора реніну) до комбінації іАПФ+АМР	Гіперкаліємія Ниркова дисфункція	Експертна думка

9.2.3. Ліки або комбінації ліків, які є потенційно шкідливими для пацієнтів із симптомною ХСН (NYHA II-IV) та СД ЛШ

9.3. Діуретики при ХСН

Діуретики показані, незалежно від варіанта СН (із СД ЛШ чи зі збереженою ФВ ЛШ), декомпенсованим хворим – тобто таким, у яких виявлено затримку рідини у вигляді ознак легеневого застою та/або периферичного набрякового синдрому. Адекватне застосування діуретиків у таких пацієнтів дозволяє досягти еуволемічного стану, усунути відповідну клінічну симптоматику та підвищити толерантність до побутових фізичних навантажень.

В амбулаторних пацієнтів із ХСН регулярний прийом діуретика (або комбінації діуретиків) виправданий у випадках, коли стандартна терапія нейрогуморальними антагоністами в адекватних дозах поєднано з належним контролем ЧСС не супроводжується стабільним підтриманням еуволемічного стану. При цьому слід застосовувати ту найменшу дозу діуретичного засобу, яка дозволяє підтримувати пацієнта у стані клінічної еуволемії. У пацієнтів із ХСН діуретики мають обов'язково комбінуватися з інгібіторами РАС – тобто іАПФ або БРА.

При ХСН перевага, як правило, надається петльовому діуретику. Тіазидні діуретичні засоби зазвичай характеризуються менш потужною дією та є менш ефективними в пацієнтів із нирковою дисфункцією. Утім, комбінування гідрохлортіазиду з петльовим діуретиком може бути ефективним внаслідок їх синергістичної дії в подоланні рефрактерного набрякового синдрому.

Таблиця 19. Дози діуретиків, що застосовуються у хворих із ХСН

Діуретики	Початкова доза, мг	Звичайний діапазон терапевтичних доз, мг/добу
Петльові *: - фуросемід - торасемід	20-40 5-10	40-240* 10-40**
Тіазидні: - гідрохлортіазид - метолазон	12,5-25 2,5	25-100 2,5-10
Калійзберігаючі: спіронолактон, еплеренон	25 – при поєднанні з іАПФ (БРА) 50 – без іАПФ (БРА)	25-50 – при поєднанні з іАПФ (БРА), 75-150 – без іАПФ (БРА)

* – перорально або внутрішньовенно

Розрізняють активну та підтримуючу фази діуретичної терапії.

Активну терапію сечогінними застосовують у хворих із клінічними ознаками затримки рідини в організмі, домагаючись їх повного усунення. Для цього використовують дози діуретиків, які забезпечують зростання діурезу з втратою маси тіла приблизно на 1 кг щодоби при відповідному від'ємному балансі між кількістю прийнятої всередину та кількістю виділеної рідини. Активне лікування пацієнтів із ХСН при гіперволемії звичайно починають із помірних доз петлевих сечогінних перорально (фуросемід 20-40 мг, торасемід 5-10 мг), які за потреби поступово збільшують до таких, що забезпечує згадані вище клінічні ефекти (табл. 19) і, врешті, дозволяють досягти еуволемічного стану (зникнення набряків, гідротораксу, асцит, ортопноє, гепатомегалії, ознак підвищення тиску в яремних венах). Активне лікування тяжкого набрякового синдрому (периферичні набряки, асцит, анасарка) може супроводжуватися зменшенням маси тіла впродовж кількох тижнів на 15-30 кг.

Активна фаза лікування сечогінними має тривати доти, доки не буде досягнуто зазначених вище клінічних ефектів. В активній фазі лікування сечогінними обмежується вживання з їжею хлориду натрію та загальної кількості рідини (звичайно – не більше 1,0-1,2 л на добу). Активна діуретична терапія передбачає обов'язковий регулярний контроль АТ, електролітів (Na^+ та K^+ , бажано – Mg^{2+}), ЕКГ, а також креатиніну плазми, гематокриту з метою запобігання виникненню та своєчасної корекції ймовірних ускладнень такого лікування (табл. 20).

Таблиця 20. Найбільш типові прояви побічної дії діуретиків, тактика лікаря

Побічна дія	Тактичні варіанти
Гіпокаліємія Гіпомагніємія	Додати АМР або збільшити його дозу Інфузія хлориду калію
Гіпонатріємія	Якщо пацієнт отримує гідрохлортиазид, скасувати його Якщо можливо – зменшити дозу петльового діуретика Обмежити вживання рідини За значної гіперволемії – ультрафільтрація крові (якщо доступна)
Дегідратація	Зменшити дозу діуретиків або скасувати їх
Наростання рівня креатиніну	Виключити наявність дегідратації внаслідок надлишкового діурезу Скасувати АМР Зменшити дозу іАПФ/БРА або тимчасово скасувати У разі тяжкої декомпенсованої ХСН – оцінити необхідність застосування неглікозидних інотропних засобів

При недостатній діуретичній відповіді за наявних ознак гіперволемії можуть виявитися ефективними такі заходи:

1. Корекція питного режиму та споживання солі з їжею. Перегляд терапії на предмет прийому ліків, що можуть провокувати затримку рідини.
2. Збільшення дози діуретика.
3. Застосування петльового

діуретика внутрішньовенно – у т.ч. шляхом інфузійного крапельного введення.

4. Комбінування петльового діуретика з тіазидовим.
5. Призначення АМР в якості калійзберігаючого діуретичного засобу або збільшення його дози.
6. Призначення петльового діуретика двічі на добу (при пероральному прийомі – на порожній шлунок).
7. Заміна одного петльового діуретика на інший.
8. Додавання до петльового діуретика (загалом – до кількох діб, в інтермітуючому режимі) інфузій допаміну в низьких, т.з. діуретичних, дозах (1-3 мкг/кг – 1 хв⁻¹).

Підтримуюча фаза терапії сечогінними полягає в регулярному прийомі діуретика (за необхідності – комбінації діуретиків) у режимі, який забезпечує підтримання еуволемічного стану, досягнутого впродовж активної фази лікування (основний критерій підтримання такого стану – стабільна вага тіла). Оптимальний підхід передбачає визначення самим хворим своєї маси тіла з наступним, у разі необхідності, консультуванням із лікарем щодо корекції доз сечогінних препаратів. Поряд із цим, пацієнти та їх родичі мають бути інструктовані щодо можливості і самостійного коригування доз діуретиків, базованого на результатах регулярного (не менше 2-3-х разів на тиждень) визначення власної маси тіла в домашніх умовах.

9.4. Антитромботичне лікування та статини при ХСН

9.4.1. Пероральні антикоагулянти.

Пероральні антикоагулянти (ПАК) показані таким категоріям пацієнтів із ХСН:

- а) з постійною, персистуючою та пароксизмальною формами ФП за наявності факторів ризику тромбоемболій (детальніше див. розділ 9.7.1.);
- б) з перенесеним епізодом артеріальної тромбоемболії будь-якої локалізації або венозної тромбоемболії;
- в) з візуалізованим (ими) тромбом (ами) у будь-якій із порожнин серця;
- г) з неоперованим мітральним стенозом;
- д) з протезованими клапанами серця.

Прийом непрямих антикоагулянтів має супроводжуватися регулярним моніторингом міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), яке має підтримуватися в межах 2,0-3,0, а у хворих із протезованими клапанами серця – 2,5-3,5. Лікування новітніми альтернативними ПАК (прямі інгібітори Ха фактора, прямі інгібітори тромбіну), на відміну від варфарину, не потребує лабораторного контролю показників згортання крові.

Тривале застосування непрямих антикоагулянтів – антагоністів вітаміну К (варфарин) – знижує ризик тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) – насамперед, ішемічного інсульту у хворих із неклапанною ФП [53, 69, 71], у тому числі в пацієнтів із ХСН та/або СД ЛШ [53].

Тривалий прийом прямого інгібітора Ха фактора рівароксабану хворими з неклапанною ФП, серед яких переважали пацієнти з ХСН (62%), був ефективнішим за варфарин у попередженні ішемічного інсульту з порівняним із ним загальним ризиком геморагічних ускладнень в обох групах [92].

9.4.2. Антитромбоцитарні засоби.

Ацетилсаліцилова кислота (75-100 мг на добу) та тієнопіридини (клопідогрель) – у комбінації або окремо – показані:

- а) хворим із ХСН на фоні ІХС із гострим коронарним синдромом, перкутаними втручаннями, стенокардією – відповідно до чинних стандартів лікування зазначених категорій пацієнтів;
- б) пацієнтам із показаннями до прийому ПАК за їх непереносності.

9.4.3. Статини

Пацієнтам із ХСН, зумовленою ІХС, прийом статинів:

- а) рекомендовано продовжувати, якщо він був рекомендований раніше;
- б) має бути ініційований у разі виникнення гострого коронарного синдрому відповідно до стандартних показань.

У дослідженні CORONA прийом розувастатину як доповнення до стандартної терапії симптомної (NYHA II-IV) ХСН ішемічного походження з ФВ ЛШ < 40% не впливав на смертність, але асоціювався з достовірним зниженням госпіталізацій із серцево-судинних причин та декомпенсації кровообігу [62].

* Із переліком літератури можна ознайомитись у редакції

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-
Федчишин, М.С. Була,
О.В. Заремба, О.В. Смалюх

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЗАСОБУ ТОНОРМА НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Резюме

У статті представлені результати дослідження ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) при застосуванні комбінованого антигіпертензивного лікувального засобу Тонорма.

При дослідженні ліпідного спектра крові у хворих на АГ II ст. перед лікуванням виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: достовірне підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), зниження вмісту холестерину ЛПВЩ та достовірне підвищення коефіцієнта атерогенності (КА).

На 30 день застосування лікувального засобу Тонорма зниження рівня ЗХС становило, порівняно з середнім показником до лікування, 30,5% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – 22,8% ($p < 0,05$), ТГ – 31,8% ($p < 0,01$). КА знизився в 2,75 рази ($p < 0,001$). Підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ склало 33,7% ($p < 0,01$), що в поєднанні з вираженим зниженням КА є доказом антиатерогенної дії препарату Тонорма.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, Тонорма, ліпідний спектр крові.

Артеріальна гіпертензія (АГ) діагностується у 25-40% населення багатьох промислово розвинених країнах світу, значно збільшує ризик розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності. За поширеністю серцево-судинної патології в Україні АГ становить 41%; ІХС – 33%; цереброваскулярні захворювання – 15%; інші – 11% [1].

Основною метою лікування хворих на АГ є запобігання в них розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження смертності, тому необхідно проводити антигіпертензивну терапію, спрямовану на підтримання АТ нижче цільового (140/90 мм рт.ст.) рівня.

Нині застосування монотерапії для тривалого лікування хворих на АГ вважають недостатньою як для ефективного зниження, так і для підтримання артеріального тиску на цільовому рівні. Виникає потреба в комбінованій антигіпертензивній терапії двома, трьома і більшою кількістю препаратів.

Встановлено, що монотерапія ефективна лише у 30-50% пацієнтів навіть з АГ I-II ступеня за класифікацією ВООЗ (140-159/90-99 і 160-179/100-109 мм рт.ст. відповідно). Комбінована терапія АГ ефективна, за результатами багатьох клінічних досліджень, у 70-80% випадків [10]. Раніше в дослідженні HOT продемонстровано нормалізацію АТ до цільових рівнів ($< 140/90$ мм рт.ст.) у 91,5%

хворих, дві третини з яких отримували 2 і більше антигіпертензивних препаратів [8].

Незаперечними перевагами комбінованої терапії є значне посилення антигіпертензивного ефекту, оскільки різні лікувальні засоби впливають на різні механізми підвищення АТ, доповнюють дію один одного завдяки гальмуванню контрегуляторних механізмів на початкових етапах призначення антигіпертензивних препаратів, зменшують частоту побічних ефектів у результаті застосування менших доз препаратів, які входять до складу комбінації. Проте, слід пам'ятати, що переваги комбінованої терапії в потенціюванні антигіпертензивної терапії та зменшенні числа побічних ефектів, притаманні лише раціональним комбінаціям.

Ефективна антигіпертензивна терапія знижує кількість інсультів на 25-49%, кардіальних ускладнень – на 13-14%, кардіальної смерті – на 20-41% [5, 6, 9].

Існуючі на сьогодні клінічні, лабораторні та інструментальні методи не дозволяють визначити, який саме механізм (механізми) забезпечує (забезпечують) високий артеріальний тиск у конкретного пацієнта. Практично підбір ефективного антигіпертензивного засобу вимагає тривалого часу, а перший обраний препарат рідко ідеально підходить хворому [1].

У дослідженні TIPS-2 порівнювали ефективність і переносимість терапії з використанням низьких

доз складових політаблетки: атенолол (50 мг), гідрохлортiazид (12,5 мг), раміприл (5 мг), симвастатин (20 мг), аспірин (100 мг), 2 таблетки на день. Результати дослідження показали, що повна доза лікарського засобу в політаблетці переноситься так добре як і половина таблетки, проте сприяє більш значному зниженню рівня АТ і холестерину ЛПНЩ [11].

Результати дослідження TIPS-2 підтверджують ефективність та актуальність вітчизняного комбінованого гіпотензивного засобу Тонорма (виробник – фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Препарат Тонорма розроблений співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска». Діючі речовини: 100 мг атенололу, 10 мг ніфедипіну та 25 мг хлорталідону.

У створеному препараті Тонорма три складові впливають на різні патогенетичні ланки АГ. Зокрема, β -адреноблокатор атенолол діє на основні нейрогуморальні системи контролю АГ: пригнічує активність симпатoadреналової системи, зменшує продукцію реніну в нирках, знижує активність ренінтензинової системи. Ніфедипін – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідне дигідропіридину знижує тонус гладенької мускулатури судин, зменшує загальний периферичний опір, має антигіпертензивну та антиангінальну дію. Хлорталідон – тiazидоподібний діуретик (препарат тривалої дії), механізм антигіпертензивного ефекту якого ґрунтується на зменшенні об'єму циркулюючої плазми через збільшення діурезу, зменшення вмісту натрію в крові та стінках судин, що сприяє зниженню чутливості судинної стінки до впливу катехоламінів.

Отже, препарат Тонорма характеризується потрійним механізмом взаємопосилювальної дії складових на різні ланки патогенезу АГ. Результати клінічного його випробування ґрунтуються, переважно, на даних офісного вимірювання [7] і потребують подальшого дослідження.

Мета дослідження: дослідити показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ II стадії в процесі лікування препаратом Тонорма.

Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих на АГ II стадії, серед них 23 жінки та 20 чоловіків, середній вік яких становив 52,3 років, тривалість захворювання – 12,6 років. Не включені в дослідження пацієнти з аритміями, хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями, алкоголізмом і наркоманією.

Хворим проводили загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові, визначали рівень креатиніну, сечової кислоти, калію та натрію в сироватці крові, печінкові ферменти (АлАТ, АсАТ). За допомогою ртутного сфигмоманометра вимірювали середній САТ і ДАТ: тричі з інтервалом 2 хв. у спокої в сидячому положенні хворого.

Ліпідний спектр крові оцінювали за рівнем

загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ). Дослідження здійснювали за методом Allain C.C. et al. (1974) в модифікації фірми LabSystems (Фінляндія). Коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за формулою А.Н. Климова:

$$KA = ZHC - HC \text{ ЛПВЩ} / HC \text{ ЛПВЩ}$$

За даними клінічного та лабораторного, ЕКГ та ехоКГ дослідження у 37 (86,0%) із 43 хворих діагностовано гіпертензивне серце, зміни судин очного дна – у 26 (60,5%) пацієнтів: I ступеня в 15 (34,9%), II ст. – у 11 (25,6%). У 8 (18,6%) хворих виявлено транзиторну протеїнурію, у 29 (67,4%) поєднання АГ з ІХС – стабільною стенокардією напруж II-III ФК, 6 (13,9%) осіб перенесли інфаркт міокарда (ІМ) більше 6 місяців назад.

Препарат Тонорма призначали по 1 таблетці 1 раз на добу вранці протягом 30 днів, здійснювали контроль офісного АТ, оцінювали ефективність проведеної терапії, досліджували показники ліпідного спектра крові до лікування, на 14 день проведеної терапії та в кінці курсу лікування, реєстрували випадки побічних реакцій.

Результати та їх обговорення

При спостереженні за хворими в процесі лікування встановлено позитивну динаміку клінічних проявів захворювання, покращання суб'єктивного стану хворих: зменшилися головний біль, головокружіння та частота болю в ділянці серця, загальна стомленість та розлади сну, не спостерігалось гіпертонічних кризів. Клінічні результати 30-денного лікування препаратом Тонорма у хворих на АГ представлені нами в попередньому дослідженні [2].

При дослідженні ліпідного спектра крові перед лікуванням виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину ($p < 0,01$) і холестерину ЛПНЩ, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ ($p < 0,01$) та достовірне підвищення, порівняно з нормальними величинами, КА ($p < 0,001$) (табл.).

У хворих на АГ II ст. рівень ЗХС при поступленні в стаціонар перевищив показник контрольної групи на 32,6% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – на 23,2% ($p < 0,05$), ТГ – на 32,7% ($p < 0,01$), КА – на 66,9% ($p < 0,001$). Показник ХС ЛПВЩ становив $1,12 \pm 0,11$ ммоль/л, що на 35,6% нижче показника контролю ($1,74 \pm 0,16$ ммоль/л).

Отже, порушення ліпідного спектра крові у хворих на АГ II ст. характеризується достовірним підвищенням рівня проатерогенних (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) і зниженням антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) ліпопротеїдів.

На той факт, що високий рівень холестерину в плазмі крові, особливо в ліпопротеїдах низької щільності, незалежно від характеру захворювання, є одним із факторів ризику виникнення та прогресування атеросклерозу вказують й інші автори [3, 4].

При динамічному спостереженні на 14 день лі-

кування в обстежених нами хворих виявлено позитивні зміни показників ліпідного спектра крові, однак достовірно змінився лише рівень КА – його зниження становило 31,5% порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

На 30 день застосування лікувального засобу Тонорма зниження рівня ЗХС становило, порівняно зі середнім показником до лікування, 30,5% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – 22,8% ($p < 0,05$), ТГ – 31,8% ($p < 0,01$). Коефіцієнт атерогенності знизився у 2,75 рази ($p < 0,001$). Підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ склало 33,7% ($p < 0,01$), що в поєднанні з вираженим зниженням коефіцієнта атерогенності (в 2,75 рази) є доказом антиатерогенної дії препарату Тонорма.

Під час дослідження встановлено добру переносимість лікарського засобу Тонорма: у жодного з випадків не зареєстровано серйозних побічних реакцій, які потребували б його відміни. Лише в 6 (14%) осіб виникло уповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у межах 50-55 за 1 хв, що не прогресувало за період спостереження, у 2 – протягом перших 30-40 хв. лікування спостерігалося відчуття жару та гіперемія обличчя, що не потребувало відміни препарату. Не зафіксовано й негативної динаміки лабораторних показників, які характеризують функціональний стан нирок і

Таблиця. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих

Показники	Здор. особи (контроль) (n = 15)	Хворі на артеріальну гіпертензію II ст. (n = 43)		
		до лікування – p_1	на 14 день лікування – p_2	на 30 день лікування – p_3
ЗХС, ммоль/л	4,93±0,41	7,31±0,58*	6,09±0,53	5,08±0,43*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,74±0,16	1,12±0,11*	1,27±0,12	1,69±0,15*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,27±0,33	5,56±0,36#	4,86±0,39	4,29±0,31#
ТГ, ммоль/л	2,18±0,19	3,24±0,28*	2,74±0,21	2,21±0,19*
КА, од.	1,83±0,16	5,53±0,52**	3,79±0,32#	2,01±0,18**

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих до лікування;
 p_2 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих на 14 день лікування;
 p_3 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих на 30 день лікування;
– $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

печінки – рівнів креатиніну та білірубину крові, активності амінотрансфераз.

Висновки

1. Комбінований лікарський засіб Тонорма ефективно знижує рівень проатерогенних (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) і підвищує показник антиатерогенного ліпопротеїну (ХС ЛПВЩ) в крові, що є доказом антиатерогенної дії препарату та доцільності його застосування з лікувальною метою при захворюваннях, в основі розвитку яких є атеросклеротичне ураження судин, включаючи АГ.
2. Відсутність негативного впливу, висока результативність і добра переносимість лікарського засобу Тонорма та зручність його застосування (1 раз на добу) при тривалому збереженні антигіпертензивного ефекту (не менше 24 годин) підвищує прихильність пацієнтів до застосування препарату з лікувальною метою.

Список використаної літератури

1. Катеренчук І.П. Артеріальна гіпертензія у жінок різного віку / І.П. Катеренчук // Практичний посібник для лікарів - Полтава, 2013. - 268 с.
2. Клінічна ефективність комбінованого антигіпертензивного засобу і варіабельність серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію / Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.С. Була та ін. // Сімейна медицина. - 2013. - № 1 (45). - С. 123-126.
3. Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Б.Н. Маньковский // Новости мед. и фармац. - 2007. - № 216. - С. 21-23.
4. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З. Ланкин, М.О. Лисина, Н.Е. Арзамасцева и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2005. - Том. 140, № 7. - С. 49-51.
5. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко // Практическое руководство. - К.: Морион, 2002. - 528 с.
6. Сиренко Ю.М. Артериальная гипертензия. - К.: Морион, 2002. - 2004 с.
7. Тонорма - новый оригинальный трехкомпонентный антигипертензивный препарат (Методические рекомендации). - К., 2004. - 16 с.
8. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson, A. Zanchetti, S.G. Carruthers et al. // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1755-1762.
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guide-lines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. - 2003. - N 21. - P. 1011-1053.
10. Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment High Blood Pressure. US Department Health and Human Service // NIH Publication. - 2003. - N 03-5233. - 34 p.
11. Матеріали Міжнародного Конгресу Європейського Кардіологічного товариства кардіологів 27-31 серпня 2011 р. (Париж).

EFFECTS OF THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AGENT TONORMA ON A LIPID RANGE OF BLOOD IN PATIENTS WITH AN ARTERIAL HYPERTENSION

Ye.Kh. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, M.S. Bula, O.V. Zaremba, O.V. Smaliykh

Summary

The article presents the research results of blood lipid range in arterial hypertension (AH) patients whilst the use of combined antihypertensive agent Tonorma. The study of the blood lipid profile in AH patients of second degree before treatment detected changes which are typical for activation of atherogenesis: significant increase of total cholesterol (TCHS), low-density lipoprotein cholesterol (LDL CHS) and triglycerides (TG), reduction of high-density lipoprotein cholesterol (HDL CHS) and significant increase of atherogenic ratio (AR). On the twentieth day of use of the medication Tonorma, lowering of TCHS in comparison with an average before treatment was 30,5% ($p < 0,01$), LDL CHS – 22,8% ($p < 0,05$), TG – 32,8% ($p < 0,01$), AR decreased in 2,75 times ($p < 0,001$). Increased level of antiatherogenic HDL CHS was 33,7%, which combined with a marked decrease of atherogenic ratio is a proof of antiatherogenic effect of the drug Tonorma.

Keywords: arterial hypertension, Tonorma, lipid range of blood.

М.Г. Ілляш, О.Є. Бази́ка,
О.С. Старшова

ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. академіка М.Д. Стражеска»
НАМНУ, м. Київ

ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме

У статті представлено результати 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду 26 хворих із м'якою й помірною артеріальною гіпертензією (АГ). У 100% пацієнтів досягнуто цільового рівня артеріального тиску (АТ). Проведена терапія супроводжувалась нормалізацією показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки, була ефективною й безпечною, відрізнялась доброю клінічною переносимістю, що дозволяє рекомендувати її для призначення пацієнтам із м'якою та помірною АГ.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, лізиноприл, гідрохлортіазид.

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012), лікування артеріальної гіпертензії (АГ) має призводити не тільки до зниження артеріального тиску (АТ), а й до контролю в довгостроковій перспективі сумарного кардіоваскулярного ризику, зменшення ураження органів-мішеней [1, 2]. Комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретиком – найбільш патогенетично обґрунтоване поєднання препаратів, покликане забезпечити максимально ефективний контроль підвищеного АТ. У цієї групи препаратів доведені ренопротекторні, кардіопротекторні, вазопротекторні властивості, при проведенні багатьох проспективних досліджень (EWPHE, TEPIC, Stop-Hypertension, Stop-2, MRC-THOA, SHER, STONE, ELITE, ETALON тощо) показана не тільки доцільність такої антигіпертензивної терапії, але й висока ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії – знижувалась кількість інсультів на 25-49% загалом, фатальних інсультів – на 12-70%, нефатальних кардіальних ускладнень – на 13-44%, фатальних кардіальних ускладнень – на 20-41% [3-5]. Прикладом такої ефективної комбінації є пролонгований іАПФ лізиноприл і гідрохлортіазид.

Мета дослідження – вивчення антигіпертензивного впливу 12-тижневої терапії на структурно-функціональний стан серця й переносимості фіксованої комбінації іАПФ лізиноприлу (10 мг) і діуретика гідрохлортіазиду (12,5 мг). Таке завдання є обґрунтованим, оскільки використання фіксованих комбінацій не тільки декларується як перший крок у фармакотерапії гіпертензивних станів, але й усе ширше застосовується в реальній клінічній практиці [6-8].

Матеріали та методи

У дослідження включені 26 пацієнтів із м'якою – 10 (38,5%) та з помірною АГ – 16 (61,5%). Середній вік хворих становив $(54,8 \pm 4,7)$, середня тривалість АГ – $10,1 \pm 1,3$ роки. Діагноз АГ установлювався на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ/МТГ. У дослідження не включалися хворі з важкою серцевою недостатністю (III-IV ФК за NYHA), онкологічними, ендокринними, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, тяжкою печінковою або нирковою недостатністю. Після встановлення діагнозу АГ [1, 2] протягом першого тижня спостереження виконували загальноклінічні дослідження, ЕКГ, Ехокардіографію (ЕхоКГ), добовий моніторинг АТ (ДМАТ), призначали комбінацію лізиноприлу (10 мг) і гідрохлортіазиду (12,5 мг) один раз на добу (вранці). Подальшу оцінку загального стану та офісного АТ пацієнта здійснювали наприкінці першого, другого, шостого, десятого та дванадцятого тижня спостережень. Якщо цільовий рівень АТ не було досягнуто (САТ < 140 мм рт.ст., ДАТ < 90 мм рт.ст.), на другому тижні дозу лізиноприлу збільшували до 20 мг, гідрохлортіазиду – до 12,5 мг; в аналогічній ситуації на третьому тижні – до 40 мг і 25 мг відповідно. Повторні інструментальні та лабораторні тести виконували наприкінці 12-тижневого строку спостереження за пацієнтом. Протягом усього терміну проводили оцінку лікування та моніторинг переносимості препарату за стандартними критеріями.

Хворим проводили офісне вимірювання АТ – систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), ДМАТ,

доплерЕхоКГ. ДМАТ виконували за допомогою апарату «Diacard» фірми Solwaig з автоматичним розрахунком стандартних показників відповідно до діючих рекомендацій. ЕхоКГ виконували за стандартною методикою в М- і В-режимах [9]. На підставі визначених в М-режимі товщини міжшлуночкової перегородки (Тмшп), товщини задньої стінки ЛШ (Тзс) у діастолу та кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР) розраховували індекс маси міокарда (ММ). Діастолічну функцію ЛШ вивчали за допомогою доплерЕхоКГ в імпульсному режимі за кривою трансмітрального кровотоку відповідно стандартної методики [9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica for Windows, v.6.0 на персональному комп'ютері.

Результати та їх обговорення

На фоні терапії лізіноприлом та гідрохлортiazидом усі хворі відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення числа запаморочень, кардіалгій, частоти й інтенсивності головного болю, а також підвищення переносимості фізичного навантаження. У процесі лікування не було зареєстровано будь-яких побічних реакцій, що свідчить про добру переносимість лізіноприлу та гідрохлортiazиду. Двоє хворих (7,7 %) пред'являли скарги на сухий кашель – типовий побічний ефект іАПФ, але невелика інтенсивність кашлю не вимагала відміни препарату.

У результаті поступового підбору дози в усіх обстежених пацієнтів був досягнутий цільовий рівень офісного АТ (тобто менший за 140/90 мм рт.ст.). Індивідуально ефективно добуве дозуван-

ня лізіноприлу розподілялось таким чином: 10 мг – вісім (30,8%) хворих, 20 мг – 17 (65,4%) хворих, 40 мг – один (3,8%) хворий. Середня добова доза лізіноприлу становила $15,8 \pm 1,9$ мг. Протягом першого тижня у хворих відмічалось помірне, у межах 10 мм рт.ст., зниження САТ та ДАТ. Протягом наступних одинадцяти тижнів дослідження відзначали стійке статистично високодостовірне зниження та стабілізацію АТ на рівні, підтримання якого протягом тривалого часу є доцільним для мінімізації ризику розвитку судинних катастроф, а отже для збереження працездатності та підвищення якості життя хворих. За даними ДМАТ, середньодобовий рівень САТ знизився з $139,3 \pm 11,7$ мм рт.ст до $120,8 \pm 10,9$ мм рт.ст., рівень ДАТ – із $81,8 \pm 9,1$ мм рт.ст до $74,1 \pm 8,6$ мм рт.ст (табл. 1).

Застосування лізіноприлу та гідрохлортiazиду протягом 12 тижнів лікування хворих із АГ супроводжувалося низкою позитивних змін структурно-функціонального стану серця, що узгоджується з аналогічними роботами інших авторів [10, 11]. За даними ЕхоКГ, простежувалась тенденція щодо позитивної динаміки показників (табл. 2), яка була порівняно: ЛП – $39,9 \pm 4,6$ та $38,1 \pm 3,4$ мм відповідно; КСР – $34,8 \pm 3,9$ та $34,2 \pm 3,7$ мм; КДР – $55,1 \pm 5,6$ та $54,7 \pm 5,3$ мм; Тзс ЛШ – $10,1 \pm 0,9$ та $9,6 \pm 0,8$ мм; Тмшп ЛШ – $10,6 \pm 0,8$ та $10,1 \pm 0,9$ мм. При аналізі скорочувальної функції ЛШ виявлено, що ФВ достовірно не змінювалася внаслідок наявності її нормальних величин (більше 55%) до лікування: $64,6 \pm 5,5$ та $67,2 \pm 5,9\%$.

Таким чином, лікування не призводило до достовірної динаміки фракції викиду ЛШ, але супроводжувалося незначним, проте статистично до-

Таблиця 1. Показники добового моніторингу АТ у хворих з АГ до й після 12-тижневого лікування, М $\pm$ т

Періоди	САТ, середнє	САД, макс.	ДАД, середнє	ДАД, макс.	Варіабельність САТ (STD)
До лікування	$137,9 \pm 11,7$	$179,4 \pm 13,6$	$80,5 \pm 9,1$	$106,5 \pm 8,9$	$41,7 \pm 3,4$
Після лікування	$119,3 \pm 10,9$	$151,9 \pm 12,5$	$73,7 \pm 8,6$	$94,7 \pm 9,9$	$24,5 \pm 1,9$
P <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Таблиця 2. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих з АГ до й після 12-тижневого лікування, М $\pm$ т

Періоди	ФВ ЛШ (%)	ЛП (мм)	ЗС ЛЖ (мм)	МЖП (мм)	ИММ (г/м ²)	Е/А (у.о.)	IVRT (мс)	ЧСС за 1 хв.
До лікування	$64,6 \pm 5,6$	$39,1 \pm 4,6$	$10,1 \pm 0,9$	$11,6 \pm 0,8$	$131,2 \pm 10,2$	$0,75 \pm 0,05$	$107,3 \pm 9,9$	$71,7 \pm 0,8$
Після лікування	$67,2 \pm 5,9$	$38,3 \pm 3,9$	$9,6 \pm 0,8$	$10,1 \pm 0,9$	$118,4 \pm 10,9$	$0,84 \pm 0,06$	$101,4 \pm 9,8$	$70,2 \pm 0,6$
p <	0,02	0,01	0,02	0,002	0,001	0,05	0,08	0,003

Примітка: ФВ – фракція викиду ЛШ; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП); ЗС – товщина задньої стінки ЛШ; Тмшп – товщина міжшлуночкової перегородки; ИММ – індекс маси міокарда; ЧСС – частота серцевих скорочень

Таблиця 3. Біохімічні лабораторні показники у хворих з АГ до й після 12-тижневого лікування, М $\pm$ т

Етапи	K ⁺ ммоль/л	Na ⁺ ммоль/л	Білірубін, мкмоль/л	АЛТ, у.о.	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
До лікування	$4,5 \pm 0,6$	$141,9 \pm 12,5$	$12,9 \pm 1,2$	$34,8 \pm 1,9$	$5,5 \pm 0,9$	$363,7 \pm 21,1$	$5,8 \pm 0,7$
Після лікування	$4,4 \pm 0,5$	$134,4 \pm 11,7$	$13,1 \pm 1,3$	$28,2 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,8$	$365,4 \pm 19,9$	$5,5 \pm 0,6$
p <	0,5	0,3	0,3	0,5	0,6	0,7	0,3

Примітка: АЛТ – аланінамінотрансфераза

стовірним, зменшенням передньо-заднього розміру ЛП й частоти серцевих скорочень (з $71,6 \pm 6,3$ до $68,8 \pm 6,1$ ударів за хвилину). Достовірне зменшення товщини МШП та ЗС ЛШ за такий нетривалий час можна пояснити наявністю комбінованої терапії, а також вихідну помірно виражену гіпертрофію ЛШ у хворих із м'якою та помірною АГ.

Аналіз біохімічних показників крові в динаміці показав відсутність їх статистично достовірних відмінностей (табл. 3).

За результатами моніторингу переносимості препарату за стандартними критеріями, за винятком сухого кашлю у двох пацієнтів, за період проведення дослідження не було зафіксовано побічних реакцій, які можливо було б зв'язати з прийомом препарату.

Результати проведеного дослідження продемонстрували високу клінічну ефективність і безпечність лікування хворих із неускладненою м'якою та помірною АГ індивідуально підібраними дозами лізиноприлу та гідрохлортіазиду.

Таким чином, 12-тижнева терапія лізинопри-

лом поєднана з гідрохлортіазидом разом із виразною антигіпертензивною ефективністю, покращанням структурно-функціональних характеристик серця продемонструвала високу клінічну ефективність і безпечність лікування.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія лізиноприлом і гідрохлортіазидом має призначатися на підставі індивідуального підбору дози препарату, що дозволяє досягнути цільового рівня АТ у всіх хворих із м'якою та помірною АГ.
2. Тривале тримісячне призначення комбінованої терапії супроводжується нормалізацією показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки.
3. Комбінована антигіпертензивна терапія є ефективною та безпечною, відрізняється доброю клінічною переносимістю, що дозволяє рекомендувати її для призначення пацієнтам із м'якою й помірною АГ.

Список використаної літератури

1. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Committee: 2007 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension// *Eur. Heart J.*, 2007, V.28(12):1462-1536.
2. Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. Оценка риска у больного с артериальной гипертензией// *Укр. кардиол. журнал.* - 2006. - № 3 (доп.1). - С. 4-6.
3. Воронков Л.Г., Ильяш М.Г., Целуйко В.И., Дядык А.И. Клиническая эффективность и безопасность комбинации лизиноприла и гидрохлортіазіда // *Ліки України.* - 2007. - №109. - С. 46-49.
4. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies// *JAMA.* -1996. - V.275. - P. 1507-1513.
5. Terpstra W.E., May J.F., Smith A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, non-treated hypertensive patients: ELVERA study// *J. Hypertension.* - 2001. - V.19. - P. 303-309.
6. Basso N., Paglia N., Stella I. et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging// *Reg. Pep.* - 2005. - Vol.30, №3. - P. 247-252.
7. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Destro M. et al. Effect of telmisartan / hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* - 2006. - Vol.20, №3. - P. 177-185.
8. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 37, №5. - P. 512-521.
9. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography // *J. Amer. Soc. Echo.* - 1989. - V.2. - P. 358-367.
10. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of Year of Lisinopril Treatment on Cardiac Autonomic Control in Hypertensive Patients With Left Ventricular hypertrophy // *Hypertension.* - 1996. - Vol.27. - P. 330-338.
11. Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation // *Can. J. Cardiol.* - 2006 - Vol.22, №2. - P. 125-129.

SOME ASPECTS OF THE COMBINED TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

M.G. Illiash, O.Ye. Bazyka, O.S. Starshova

Summary

The paper presents the results of a 12-week antihypertensive therapy by fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide of 26 patients with mild and moderate arterial hypertension (AH). In 100% of patients, the target blood pressure (BP) was achieved. The therapy was accompanied by normalization of structure and functional state of the heart and hemodynamics, it was effective and safe, had good clinical tolerance, which allows to recommend it for appointment to patients with mild and moderate hypertension.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, lisinopril, hydrochlorothiazide.

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (2012)*

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

ВСТУП**

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Артеріальна гіпертензія» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини створено відповідно до Наказу МОЗ України №795/75 від 03.11.2009 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга)». УКПМД розроблено на основі клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах».

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам із підвищенням артеріального тиску (АТ), а саме:

- оцінка рівня АТ і діагностика артеріальної гіпертензії (АГ);
- стратифікація ризику для призначення диференційованої терапії;
- призначення лікування, направлено на досягнення цільового рівня АТ;
- залучення пацієнтів до поінформованої участі в процесі надання медичної допомоги.

Використання такого підходу до лікування пацієнтів з АГ рекомендується клінічними настановами:

- NICE (National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 127: Methods, evidence, and recommendations. August 2011);
- Європейської Асоціації Кардіологів (European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). – Eur. Heart J (2007) та Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertension 2009);
- Американського національного об'єднаного комітету (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US department of Health and Human Service. NIH publication No 04-5230. August 2004).

А.1. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А.1.1. Діагноз. Артеріальна гіпертензія

А.1.2. Код МКХ-10: I10-I15

А.1.3. Для кого призначений протокол. Протокол призначений для лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, дільничних, лікарів-кардіологів, лікарів медицини невідкладних станів, медичного персоналу, який бере участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з АГ.

А.1.4. Мета. Упровадження медико-організаційних та лікувально-діагностичних підходів, які відповідають положенням доказової медицини, у процес надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією в Україні.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія	MPT	-	магніто-резонансна томографія
АК	-	антагоністи кальцію	MT	-	маса тіла
АЛТ	-	аланінамінотрансфераза	OM	-	органі-мішені
АСТ	-	аспартатамінотрансфераза	OT	-	обхват талії
АТ	-	артеріальний тиск	ОЧП	-	органи черевної порожнини
ББ	-	бета-адреноблокатори	SAT	-	сistolічний артеріальний тиск
БКК	-	блокатори кальцієвих каналів	ССР	-	серцево-судинний ризик
БРА	-	блокатори рецепторів ангіотензину II	ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ГК	-	гіпертензивний криз	ТГ	-	тригліцериди
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск	ТТГ	-	тиреотропний гормон
ДоплерКГ	-	доплер-ехокардіографія	ТД	-	тіазидний діуретик
ЕКГ	-	електрокардіографія	УЗД	-	ультразвукове дослідження
ЕхоКГ	-	ехокардіографія	УКПМД	-	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЗАК	-	загальний аналіз крові	УОМ	-	ураження органів-мішеней
ЗАС	-	загальний аналіз сечі	ФР	-	фактори ризику
ЗХС	-	загальний холестерин	ЦД	-	цукровий діабет
іАПФ	-	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	ХХН	-	хронічна хвороба нирок
ІМТ	-	індекс маси тіла	ХСЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ІХС	-	ішемічна хвороба серця	ХСЛПДНЩ	-	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
КТ	-	комп'ютерна томографія	ХСЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ЛПМД	-	локальний протокол медичної допомоги	ЧСС	-	частота серцевих скорочень
МКАХ	-	медична карта амбулаторного хворого			

* Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я №384 від 24.05.2012 р.

** Тут і далі – із незначними скороченнями та стилістичними правками

А.1.5. Дата складання протоколу – 2012 р.**А.1.6. Дата наступного перегляду – 2015 р.**

А.1.7. Розробники: **Хобзей М.К.**, директор Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України, д.мед.н. (голова робочої групи); **Нетяженко В.З.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Терапія», декан медичного факультету №2, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор (заступник голови робочої групи з клінічних питань); **Божко Л.І.**, заступник головного лікаря з медичної роботи Київської міської станції швидкої медичної допомоги; **Вершигора А.В.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Медицина невідкладних станів», головний лікар Київської міської станції швидкої медичної допомоги, заслужений лікар України; **Гідзинська І.М.**, провідний науковий співробітник відділу внутрішньої медицини, завідувач денного стаціонару Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.; **Демченко Н.Ф.**, головний лікар сімейної амбулаторії с. Кутузівка Харківського району Харківської області; **Кабачний О.Г.**, старший викладач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти; **Коваленко О.Є.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Рефлексотерапія», професор кафедри рефлексотерапії та неврології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор; **Ковальова О.М.**, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор; **Корж О.М.**, завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н. професор; **Матюха Л.Ф.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина», доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н.; **Матвієць Л.Г.**, психотерапевт державного підприємства «Київський міський Центр Здоров'я», тренер сімейних лікарів із практичних навичок громадської організації «Асоціація сімейних лікарів м. Києва і області»; **Мороз Г.З.**, головний науковий співробітник Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.мед.н., професор; **Рожнова О.В.**, медична сестра загальної практики-сімейної медицини сімейної амбулаторії с. Кутузівка Харківського району Харківської області; **Сіренко Ю.М.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія», завідувач відділу симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор; **Титова Т. А.**, доцент кафедри загальної практики та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, к.мед.н.; **Швець О.В.**, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дієтологія», директор Державного підприємства «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України», доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.мед.н.

Рецензенти: **Амосова К.М.**, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;

Пасієшвілі Л.М., завідувач кафедри «загальної практики-сімейної медицини» Харківського національного медичного університету, професор.

А.1.8. Епідеміологічна інформація

За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 01.01.2011, в Україні зареєстровано 12122512 хворих на артеріальну гіпертензію, що складає 32,2% дорослого населення країни. Спостерігається стійке зростання поширеності АГ – більш ніж удвічі порівняно з 1998 р. та на 170% порівняно з 2000 р. Особливої уваги заслуговує той факт, що 60% пацієнтів з АГ – це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни. У багатоцентричних контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ у розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, які зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення.

В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% і не відрізняється серед чоловіків і жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища – 36,3%, у тому числі серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1%. При аналізі структури АГ за рівнем артеріального тиску в половини осіб із підвищенням рівнем АТ виявлено АГ 1-го ступеня, АГ 2-го ступеня визначають у кожного третього пацієнта, АГ 3-го ступеня – у кожного п'ятого.

А.2. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА**Особливості процесу надання медичної допомоги**

Результати досліджень, проведених відповідно до вимог доказової медицини, свідчать про те, що підвищення артеріального тиску на кожні 20/10 мм рт.ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Раннє виявлення та лікування АГ сприяє попередженню прогресування захворювання та розвитку ускладнень. Основні заходи з профілактики, діагностики, лікування та диспансерного спостереження пацієнтів з АГ проводяться в закладах, які надають первинну медичну допомогу. У закладах, які надають вторинну медичну допомогу, надається медична допомога пацієнтам з ускладненим перебігом АГ – при злоскісному перебігу АГ, наявності серцево-судинних захворювань, важкої супутньої патології. Крім того, до закладів, які надають вторинну медичну допомогу, направляються пацієнти з ускладненими гіпертензивними кризами (ГК), вагітні з АГ, пацієнти з підозрою на вторинну гіпертензію, що потребують уточнення діагнозу та спеціального лікування, а також пацієнти, у яких не вдається досягти цільового АТ при призначенні адекватного лікування в закладах первинної медичної допомоги.

Пацієнтам з ускладненими ГК надається екстрена медична допомога.

Для забезпечення наступності етапів медичної допомоги пацієнтам з АГ у кожному закладі охорони здоров'я доцільно розробляти та впроваджувати локальні протоколи медичної допомоги, у яких визначено клінічний маршрут пацієнта та обсяг лікувально-діагностичних заходів відповідно до матеріально-технічного

та кадрового забезпечення. Взаємодія між закладами охорони здоров'я, які надають первинну й вторинну медичну допомогу, може також бути визначена відповідним наказом управління охорони здоров'я в регіоні.

А.2.1. ДЛЯ УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

Розділ 1. Організація надання медичної допомоги

Положення протоколу

Первинна медична допомога надається лікарями загальної практики-сімейними лікарями та дільничними лікарями, терапевтами в амбулаторіях, амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини, сільських лікарських амбулаторіях, фельдшерських пунктах, фельдшерсько-акушерських пунктах (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 №385); у центрах первинної медико-санітарної допомоги, амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини, фельдшерсько-акушерських пунктах, фельдшерських пунктах в амбулаторних умовах (на прийомі лікаря, в денному стаціонарі) або за місцем проживання (перебування) пацієнта (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 05.10.2011 №646).

Забезпечити доступність пацієнтів до закладів, які надають первинну медичну допомогу, виконання обстежень, необхідних для верифікації діагнозу та проведення диспансерного нагляду за пацієнтами з АГ.

У разі необхідності, забезпечити доступність направлення пацієнта до закладу вторинної медичної допомоги до терапевта, кардіолога, ендокринолога, невролога, офтальмолога, уролога, нефролога, серцево-судинного хірурга, фахівця з реабілітації, дієтолога для остаточного встановлення діагнозу й погодження оптимального лікування.

Обґрунтування

Доведено, що надання медичної допомоги на засадах доказової медицини попереджає розвиток серцево-судинних ускладнень, знижує смертність у пацієнтів з АГ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Наявність письмового локального протоколу та клінічного маршруту пацієнта з АГ.
2. Наявність у закладі первинної медичної допомоги списку пацієнтів з АГ для проведення диспансерного нагляду.
3. Надання пацієнту в доступній формі інформації про стан його здоров'я з рекомендаціями щодо немедикаментозного й медикаментозного лікування, тактики поведінки при раптовому погіршенні перебігу захворювання в усній і письмовій формах.
4. Забезпечення диспансерного нагляду за пацієнтами з артеріальною гіпертензією з високим і дуже високим ризиком, заповнення форми №030/о ("Контрольна карта диспансерного нагляду") на цю категорію пацієнтів.
5. Забезпечення проведення пацієнтам з уперше виявленою АГ лабораторних досліджень: ЗАС, ЗАК, визначення рівня глікемії, креатиніну та ЕхоКГ. За неможливості виконання досліджень у закладі первинної медичної допомоги лікар повинен направити пацієнта до закладу, який надає вторинну медичну допомогу.

Бажані:

1. Наявність комп'ютерної системи для створення бази даних пацієнтів з АГ, стратифікації кардіоваскулярного ризику та проведення динамічного спостереження.
2. Забезпечення проведення пацієнтам з уперше виявленою АГ лабораторного ЗХС.
3. Забезпечення всіх пацієнтів з АГ «Інформаційним листом для пацієнта з артеріальною гіпертензією» (Додаток №3 «Інформаційний лист для пацієнта з артеріальною гіпертензією»).
4. Забезпечення лікарями диспансерного нагляду за усіма пацієнтами з АГ.

Розділ 2. Первинна профілактика

Положення протоколу

Первинна профілактика АГ розглядається з позиції загальної профілактики серцево-судинних захворювань і полягає у виявленні та корекції доведених факторів ризику (ФР):

- тютюнопаління;
- гіперхолестеринемія;
- надлишкової маси тіла;
- недостатньої фізичної активності;
- зловживання алкоголем.

Обґрунтування

Доведено, що тютюнопаління, гіперхолестеринемія, надлишкова маса тіла, недостатня фізична активність, зловживання алкоголем мають негативний вплив на розвиток серцево-судинних захворювань та є ФР, які піддаються корекції за допомогою модифікації способу життя та призначення фармакотерапії.

Необхідні дії лікаря

Обов'язково всім пацієнтам на прийомі:

1. Вимірювання АТ.
2. Виявлення ФР, оцінка загального ССР (Додаток №2. Стратифікація ризику для оцінки прогнозу в пацієнтів з АГ та Додаток №2.1. Показники, які використовуються для оцінки сумарного ризику ускладнень).
3. Надання рекомендацій щодо дотримання здорового способу життя.

Дії лікаря щодо корекції ФР

Тютюнопаління. Обов'язкові дії:

1. Активно виявляти осіб, які мають звичку тютюнопаління.
2. Усім, хто має звичку тютюнопаління, слід рекомендувати повну відмову.
3. Виконання Стандарту первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів.

Гіперхолестеринемія. Обов'язкові дії:

1. Надавати рекомендації щодо визначення рівня ЗХС і тригліцеридів (ТГ) усім дорослим пацієнтам при наявності

більше двох ФР (Додаток №2.1. Показники, які використовуються для оцінки сумарного ризику ускладнень).

2. Усім пацієнтам рекомендувати дотримання засад раціонального харчування й корекцію способу життя для підтримання рівня ЗХС менше 5,0 ммоль/л та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) менше 3,0 ммоль/л.
3. Розглянути питання про доцільність призначення фармакологічної корекції статинами гіперхолестеринемії пацієнтам, які мають високий і дуже високий ССР і порушення обміну холестерину, яке не піддається немедикаментозній корекції.
4. Пацієнтам із групи високого та дуже високого ризику рекомендувати підтримувати рівень ЗХС нижче 4,5 ммоль/л і ХС ЛПНЩ нижче 2,5 ммоль/л.

Надлишкова маса тіла та ожиріння. Обов'язкові дії:

1. Антропометрія всім пацієнтам у рамках профілактичної діяльності мінімум 1 раз на рік із визначенням ОТ, індексу маси тіла:

$$IMT = \frac{\text{маса тіла(кг)}}{[\text{зріст (м)}]^2}$$

2. Рекомендувати всім пацієнтам контролювати ІМТ та ОТ. Підтримувати ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м², ОТ менше 88 см – жінкам, менше 102 см – чоловікам.
3. Пацієнтам із надлишковою масою тіла рекомендувати дотримуватись здорового харчування, обмежити енергетичну цінність їжі, збільшити рівень фізичної активності.

Бажані дії:

1. Скерувати пацієнтів із надлишковою масою тіла до закладів, які надають вторинну медичну допомогу, до дієтолога, спеціаліста з лікувальної фізкультури.

Фізична активність. Обов'язкові дії:

1. Заохочувати всіх пацієнтів до виконання щоденного фізичного навантаження у будь-якому вигляді (ходьба, активний відпочинок тощо) упродовж 30-45 хвилин на день до збільшення ЧСС за умови комфортного самопочуття.

Зловживання алкоголем. Обов'язкові дії:

1. Дорослим здоровим особам, які вживають алкоголь, рекомендувати не перевищувати три дози на день для чоловіків і дві дози для жінок (1 доза становить 10 мл чистого етанолу).

Розділ 3. Діагностика

Положення протоколу

Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів з АГ проводиться з метою:

- 1) виявлення підвищеного АТ;
- 2) ідентифікації можливих причин високого АТ (виявлення вторинної гіпертензії);
- 3) стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень:

- оцінка ступеня АГ;

- виявлення ФР;

- виявлення супутньої патології, що негативно впливає на перебіг АГ (ІХС, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок);

- виявлення ураження органів-мішеней;

- визначення стадії АГ;

- виявлення ускладнень АГ.

Обґрунтування

Результати обстеження необхідні для верифікації діагнозу АГ і стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, що й визначає вибір оптимальної тактики лікування та профілактики ускладнень.

Необхідні дії лікаря щодо діагностики АГ. Обов'язкові:

1. Вимірювання АТ при кожному зверненні до лікаря в стандартних умовах мінімум 2 рази впродовж прийому. При першому зверненні АТ вимірюють на обох руках. При виявленні різниці в рівні АТ на руках для подальших вимірювань використовують руку з більш високим АТ (Додаток №4. Методика вимірювання артеріального тиску).
2. Проведення лікарського огляду всім пацієнтам:
 - 2.1. Фізикальне обстеження.
 - 2.2. Оцінка неврологічного статусу.
 - 2.3. Офтальмоскопія очного дна пацієнтам із систолічним АТ (САТ) вище 160 мм рт.ст. і пацієнтам з офтальмологічною та неврологічною симптоматикою.
3. Лабораторні обстеження: ЗАК, ЗАС, визначення рівня глікемії, креатиніну – проводити всім пацієнтам при першому зверненні. За неможливості виконання досліджень у закладах первинної медичної допомоги потрібно направити пацієнта до закладу, який надає вторинну медичну допомогу.
4. Реєстрація ЕКГ у 12-ти відведеннях.
5. Визначення факторів ризику та попередня оцінка загального серцево-судинного ризику (Додаток №2. Стратифікація ризику для оцінки прогнозу в пацієнтів із АГ. Додаток №2.1. Показники, які використовуються для оцінки сумарного ризику ускладнень).
6. При вторинній АГ, резистентній АГ, АГ у пацієнтів молодого віку (до 40 років), вагітності з АГ – направлення для проведення обстеження до закладів, які надають вторинну медичну допомогу (А.3.2.2. Етапи надання медичної допомоги вагітним із артеріальною гіпертензією).

Бажані:

1. Лабораторні обстеження:
 - 1.1. Визначення АЛТ.
 - 1.2. Визначення ТГ.

- 1.3. Визначення мікроальбумінурії.
- 1.4. Визначення рівня ЗХС.
- 1.5. Обчислення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Гаулта:

$$\text{ШКФ (мл/хв.)} = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{МТ(кг)} \times 0,85 (\text{для жінок})}{\text{Креатинін (мкмоль/л)} \times 0,81}$$

2. Інструментальні обстеження:
 - 2.1. Проведення УЗД серця (ЕхоКГ, ДоплерКГ).
 - 2.2. УЗД екстракраніальних судин шиї.
 - 2.3. УЗД нирок.

Розділ 4. Лікування

Положення протоколу

Мета лікування пацієнта з АГ – досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок:

- досягнення та підтримання цільового рівня АТ менше 140/90 мм рт.ст. (у пацієнтів із ЦД, хронічною хворобою нирок цільовий АТ становить 130/80 мм рт.ст.);
- модифікації ФР, ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне призначення немедикаментозної й медикаментозної терапії в пацієнтів із АГ знижує прогресування захворювання, розвиток ускладнень і смертність.

Необхідні дії лікаря. *Обов'язкові:*

1. Роз'яснити пацієнту в доступній формі особливості подальшого розвитку захворювання, надати рекомендації щодо змін стилю життя, харчування, фізичної активності.
2. Навчити пацієнта вимірювати АТ у домашніх умовах, вести щоденник самоконтролю АТ.
3. Скласти план лікувально-профілактичних заходів для пацієнта; узгодити з пацієнтом схеми й режим прийому фармакологічних препаратів.
4. Відповісти на запитання пацієнта.
5. Зробити відповідний запис у медичній картці амбулаторного хворого (МКАХ).

4.1. Немедикаментозні методи лікування

Необхідні дії лікаря. *Обов'язкові:*

1. Усім пацієнтам із АГ слід проводити корекцію наявних ФР і модифікацію стилю життя згідно з рекомендаціями щодо профілактики, наведеними в розділі 2.
2. Рекомендувати дотримання дієти з обмеженням споживання кухонної солі, солодощів, насичених жирів і збільшенням вживання фруктів/овочів (Додаток №3. «Інформаційний лист для пацієнта з артеріальною гіпертензією»).
3. Заохочувати пацієнтів до самоконтролю АТ та інших ФР, постійно підтримувати стратегію поведінки, направлену на підвищення прихильності до виконання рекомендацій лікаря.

Бажані дії:

1. Надати пацієнту з АГ роздрукований «Інформаційний лист для пацієнта з артеріальною гіпертензією» (Додаток №3. «Інформаційний лист для пацієнта з артеріальною гіпертензією») та зробити відповідний запис у МКАХ.
2. Залучення пацієнта до участі в програмах немедикаментозної корекції (при їх наявності): школи здоров'я, програми відмови від тютюнопаління, програми психологічної та фізичної реабілітації тощо.
3. Активно виявляти пацієнтів із тривожними/депресивними розладами та рекомендувати пацієнтам, які мають депресивні/тривожні розлади, звернення до психолога/психотерапевта/психіатра в закладах, які надають вторинну медичну допомогу.

4.2. Медикаментозні методи лікування

Положення протоколу

Тактика призначення пацієнту медикаментозної терапії залежить від рівня загального серцево-судинного ризику та рівня систолічного й діастолічного АТ.

Необхідні дії лікаря. *Обов'язкові:*

1. Для лікування АГ використовують антигіпертензивні препарати з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (препарати I ряду: діуретики, ІАПФ, АК/БМК, ББ, БРА) як у монотерапії, так і в комбінаціях. При неможливості нормалізації АТ за допомогою комбінації препаратів I ряду додатково призначають препарати II ряду (альфа-адреноблокатори, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії). До досягнення цільового АТ при призначенні антигіпертензивної терапії планові візити пацієнта до лікаря з метою оцінки переносимості, ефективності і безпеки лікування, а також для контролю виконання пацієнтом отриманих рекомендацій проводяться з інтервалом у 2-3 тижні.
2. Усім пацієнтам групи високого/дуже високого ризику обов'язково додатково призначати (при відсутності протипоказань) медикаментозну корекцію дисліпідемії – статини у стандартних дозах.
3. Пацієнтам із встановленим діагнозом серцево-судинного захворювання за відсутності протипоказань після досягнення ефективного контролю АТ (рівень АТ менше 140/90 мм рт.ст.) додатково призначається ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-100 мг.
4. Медикаментозне лікування супутніх захворювань (ІХС, ЦД та ін.) проводиться відповідно до чинних медико-технологічних документів.
5. При недосягненні цільового АТ:

- упевнитись, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому препаратів;
 - провести корекцію терапії.
6. При неефективності медикаментозної терапії (за умови призначення препаратів в адекватних дозах) – направлення до закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу.
 7. Лікування неускладнених гіпертензивних кризів (ГК) проводиться в амбулаторних умовах у разі можливості моніторингу стану пацієнта. При неможливості моніторингу та/або розвитку ускладненого ГК пацієнт якнайшвидше направляється до закладів, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу (А3.4.4. Госпіталізація при ГК).
- Бажані дії:**
1. У разі неефективності медикаментозної терапії виконувати амбулаторний моніторинг АТ або моніторинг АТ в домашніх умовах. (Додаток №4. Методика вимірювання артеріального тиску).

Розділ 5. Диспансерний нагляд

Положення протоколу

Диспансерний нагляд проводиться за всіма пацієнтами з АГ для профілактики розвитку ускладнень.

Досягнення й підтримка цільового рівня АТ вимагає тривалого лікарського спостереження з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо зміни способу життя й дотримання режиму прийому призначених антигіпертензивних засобів, а також корекції терапії, залежно від ефективності, безпеки й переносимості лікування.

Важливе значення має корекція та моніторинг інших ФР та супутніх клінічних станів: гіперхолестеринемії, ЦД тощо.

Обґрунтування

Доведено, що корекція ФР та ефективна медикаментозна терапія (щоденна, позитивна) покращують прогноз у пацієнтів з АГ.

Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:

1. Регулярне лікарське спостереження:
 - 1.1. До досягнення цільового АТ при призначенні антигіпертензивної терапії планові візити пацієнта до лікаря з метою оцінки переносимості, ефективності й безпеки лікування, а також для контролю виконання пацієнтом отриманих рекомендацій проводяться з інтервалом у 2-3 тижні.
 - 1.2. Після досягнення цільового рівня АТ інтервал між плановими візитами становить:
 - для пацієнтів із середнім і низьким ризиком, які регулярно вимірюють АТ удома, – 6 місяців;
 - для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, тим, кому призначено лише немедикаментозне лікування, особам із низькою прихильністю до лікування – не більше 3-х місяців.
 - 1.3. При диспансерному нагляді проводяться:
 - моніторинг рівня АТ і ФР;
 - контроль виконання рекомендацій лікаря, підтримка мотивації та корекція рекомендацій і призначень;
 - лабораторні (ЗАК, ЗАС) та інструментальні (ЕКГ) дослідження доцільно проводити 1 раз на рік за умови відсутності спеціальних показань.
 - 1.4. У випадку розвитку ускладнень, відсутності корекції АТ та інших ФР, при необхідності проведення обстежень, що не можуть бути виконані в закладах первинної медичної допомоги, слід направити пацієнта до закладу, який надає вторинну медичну допомогу.

Бажані:

1. Моніторинг рівня ЗХС.
2. Направляти пацієнтів із АГ на санаторно-курортне лікування в профільні місцеві санаторії відповідно до провідних клінічних проявів, уникаючи лікування водами високого ступеня мінералізації та процедур, здатних підвищувати АТ.

А.2.2. Для УСТАНОВ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ АМБУЛАТОРНУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

Розділ 1. Організація надання медичної допомоги

Положення протоколу

Вторинна медична допомога на амбулаторному рівні надається лікарями-спеціалістами в діагностичних центрах, поліклініках (центральна міська, міська, центральна районна) (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 №385); у центрах із медичних консультацій і діагностики (консультативно-діагностичних центрах), спеціалізованих медичних центрах (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 05.10.2011 №646).

Забезпечити доступність допомоги в закладах, які надають вторинну медичну допомогу, виконання діагностичних заходів і консультацій спеціалістів із метою уточнення клінічного діагнозу та оптимізації медикаментозного й немедикаментозного лікування, проведення диспансерного нагляду пацієнтів групи високого та дуже високого ризику профільними фахівцями.

У разі необхідності, забезпечити доступність направлення пацієнта до закладів, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу, для остаточного встановлення діагнозу й проведення лікування.

Обґрунтування

Уточнення клінічного діагнозу сприяє вибору оптимального способу лікування, зниженню серцево-судинного ризику за рахунок досягнення цільового рівня АТ і корекції інших ФР, що зумовлює уповільнення прогресування ураження органів-мішеней, попереджає розвиток ускладнень і призводить до зниження смертності пацієнтів з АГ.

Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:

1. Наявність письмового локального протоколу та клінічного маршруту пацієнта з АГ у закладі охорони здоров'я.
2. Забезпечення проведення всім пацієнтам, які вперше направлені до закладів, що надають вторинну медичну допомогу, повного обсягу лабораторних та інструментальних досліджень, необхідних для уточнення діагнозу,

визначення загального серцево-судинного ризику.

3. Забезпечення надання всім пацієнтам консультативного висновку лікаря-спеціаліста та рекомендацій щодо подальшого ведення їх лікарем закладу первинної медичної допомоги.
4. Забезпечення проведення диспансерного нагляду лікарями-спеціалістами за пацієнтами з ускладненою АГ із високим і дуже високим ризиком або ССЗ; на них має бути заповнена форма "Контрольна карта диспансерного нагляду" (форма №030/о). Залежно від переважання проявів ускладнень спостереження ведуть: кардіолог, ендокринолог, невролог, офтальмолог, уролог, нефролог, серцево-судинний хірург.

Бажані:

1. Наявність комп'ютерної системи для створення бази даних пацієнтів з ускладненим перебігом АГ.
2. Надання всім пацієнтам з АГ інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, в електронному вигляді тощо) щодо захворювання, його ускладнень, тактики поведінки при раптовому погіршенні перебігу.

Розділ 2. Профілактика

Положення протоколу

У закладах, які надають вторинну медичну допомогу, проводяться заходи вторинної профілактики, які спрямовані на уповільнення прогресування ураження органів-мішеней і запобігання розвитку ускладнень АГ. Як і заходи первинної профілактики, вони полягають у досягненні цільового рівня АТ і корекції доведених ФР: тютюнопаління; гіперхолестеринемії; надлишкової маси тіла; недостатньої фізичної активності; зловживання алкоголем.

У випадку, коли заходи первинної профілактики не були проведені в повному обсязі в закладі первинної медичної допомоги, рекомендації щодо профілактики надаються в закладах, які надають вторинну медичну допомогу.

Обґрунтування

Доведено, що АГ, тютюнопаління, гіперхолестеринемія, надлишкова маса тіла, недостатня фізична активність, зловживання алкоголем мають негативний вплив на розвиток несприятливих серцево-судинних подій та є ФР, які піддаються корекції за допомогою призначення фармакотерапії та модифікації способу життя.

Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:

1. Проводиться оцінка ефективності профілактичних заходів, проведених у закладах, які надають первинну медичну допомогу, оцінюється ступінь можливості їх виконання пацієнтом, при необхідності – вносяться корективи.
2. Усім пацієнтам проводяться необхідні обстеження для уточнення загального ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.
3. Рекомендації щодо заходів корекції ФР, необхідності дотримання засад здорового способу життя надаються лікарями-спеціалістами відповідного профілю згідно з п. А.2.1.1.
4. За відсутності протипоказань, після уточнення діагнозу та ступеня ризику, пацієнтам високого та дуже високого ризику призначається медикаментозна корекція АГ та інших ФР: гіперхолестеринемії, тютюнопаління, ожиріння тощо та призначається ацетилсаліцилова кислота.
5. Усім пацієнтам у доступній формі надається інформація щодо стану їх здоров'я, подальшого перебігу захворювання та алгоритму лікувально-діагностичних заходів, які будуть проводитись у закладах, що надають первинну й вторинну медичну допомогу.

Бажані:

1. Надання пацієнтам із депресивними/тривожними розладами консультативної допомоги психолога/психотерапевта, призначення медикаментозної корекції при наявності показань.

Розділ 3. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи, що проводяться в закладах, які надають вторинну медичну допомогу, направлені на уточнення діагнозу, діагностику вторинної АГ, виявлення причин резистентної АГ та/або зловиясного перебігу АГ, виявлення супутньої патології, що негативно впливає на перебіг АГ (ІХС, СН, ЦД, ХХН), серцево-судинних ускладнень, стратифікацію ризику з використанням методик та обстежень, що не можуть бути проведені в закладах первинної медичної допомоги.

Проводиться оцінка стадії АГ для визначення працездатності.

Для пацієнтів, які вперше направлені до закладів, що надають вторинну медичну допомогу, термін обстеження не повинен перевищувати 30 днів.

Обґрунтування

Результати обстеження дозволяють уточнити діагноз і визначити тактику подальшого ведення пацієнта, призначити оптимальну антигіпертензивну терапію.

Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:

1. Проводиться оцінка результатів діагностичних заходів, здійснених у закладах первинної медичної допомоги.
2. Збір анамнезу, лікарський огляд та обстеження направлені на виявлення ознак вторинної АГ, уточнення ступеня ураження органів-мішеней, наявності супутніх захворювань і факторів ризику.
3. При фізикальному обстеженні проводяться: вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на ногах і визначення гомілково-плечового індексу, аускультация серця, легенів, аорти, судин шиї, проекції ниркових артерій, пальпація органів черевної порожнини, оцінка неврологічного статусу.
4. Консультація спеціалістів проводиться відповідно до переважання проявів ускладнень АГ, наявних ФР і супутніх захворювань.
5. Обсяг додаткових обстежень визначається спеціалістом, що проводить консультування пацієнта з АГ.
6. До переліку обстежень входять:
 - 6.1. Обов'язкові лабораторні обстеження:
 - ЗАК;

- ЗАС, доповнений визначенням мікроальбумінурії (за добу);
 - рівень глікемії, калію, натрію, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину;
 - рівень креатиніну з розрахунком ШКФ за формулою Кокрофта-Гаулта (розділ А 2.1.2.).
- 6.2. За наявності показань:
- аналіз сечі за методом Нечипоренка (або Адіс-Каковського, або Амбурже);
 - коагулограма (МНВ – INR, фібриноген, тромбіновий час);
 - визначення катехоламінів (метанефринів) у сечі;
 - глікемічний профіль, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, ТТГ (при змінах ТТГ – рівня трийодтироніну та тироксину), реніну, альдостерону, кортизолу (у крові та добовій сечі), паратгормону, соматотропного гормону.
- 6.3. Обов'язкові інструментальні обстеження:
- реєстрація ЕКГ у 12-ти відведеннях;
 - УЗД серця (ЕхоКГ, ДоплерКГ);
 - УЗД нирок;
 - офтальмоскопія;
 - гомілково-плечовий індекс АТ;
 - домашнє або амбулаторне добове моніторування АТ;
 - УЗД екстракраніальних судин шиї, у т.ч. доплерографія сонних артерій;
 - доплерографія ниркових артерій.
- 6.4. За наявності показань:
- КТ, МРТ головного мозку, ОЧП (при показаннях із контрастним підсиленням).

Бажані:

1. Повний ліпідний профіль (ЗХС, ТГ, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ).
2. Полісомнографія.
3. При наявності показань радіоізотопна ренографія/реносцинтиграфія.
4. Консультація невролога.
5. Визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі.

При неможливості проведення обстежень і консультацій у спеціалістів, необхідних для уточнення діагнозу, потрібно направити пацієнта до закладів, які надають вторинну медичну допомогу: медико-діагностичних центрів або стаціонару.

Розділ 4. Лікування**Положення протоколу**

Проводиться корекція терапії пацієнтам, у яких не вдалось досягти цільового АТ, і корекції ФР у закладах, що надають первинну медичну допомогу.

При виявленні причини АГ (вторинної АГ) проводиться етіотропна та патогенетична терапія. Призначається планова терапія вагітним з АГ.

Мета лікування пацієнта з АГ – досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня АТ 140/90 мм рт.ст. (у пацієнтів з хронічною хворобою нирок цільовий рівень АТ становить 130/80 мм рт.ст.), модифікації ФР, ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Обґрунтування

Доведено, що своєчасне призначення немедикаментозної та медикаментозної терапії в пацієнтів з АГ знижує прогресування захворювання, розвиток ускладнень і смертність.

Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:

1. Проводиться оцінка ефективності терапії, призначеної в закладах первинної медичної допомоги, оцінюється виконання пацієнтом рекомендацій лікаря щодо заходів медикаментозної та немедикаментозної корекції, при необхідності – вносяться корективи.
2. Усім пацієнтам у доступній формі надається інформація щодо стану їх здоров'я, подальшого перебігу захворювання та алгоритму лікувально-діагностичних заходів, які будуть проводитись у закладах, що надають первинну та вторинну медичну допомогу.
3. Усім пацієнтам надається консультативний висновок лікаря-спеціаліста, який містить рекомендації щодо заходів немедикаментозної корекції, режиму прийому фармакологічних препаратів і подальшого ведення лікарем закладу, який надає первинну медичну допомогу.
4. Режим і схема прийому фармакологічних препаратів, проведення заходів немедикаментозної корекції узгоджується з пацієнтом.
5. У разі необхідності пацієнти направляються до установ, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу, для додаткового обстеження та проведення лікування.

Бажані:

1. Надання всім пацієнтам з АГ інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, в електронному вигляді тощо) щодо захворювання, його ускладнень, тактики поведінки при раптовому погіршенні перебігу.
2. Залучення пацієнта до участі в програмах немедикаментозної корекції (при їх наявності): школи здоров'я, програми відмови від тютюнопаління, програми психологічної та фізичної реабілітації тощо.

4.1. Немедикаментозні методи лікування**Необхідні дії лікаря. Обов'язкові:**

1. Рекомендації щодо заходів корекції ФР надаються лікарями-спеціалістами відповідно до п. А.2.1.1.

4.2. Медикаментозні методи лікування

Положення протоколу

Тактика призначення медикаментозної терапії залежить від рівня загального серцево-судинного ризику, рівня систолічного та діастолічного АТ, наявності серцево-судинних ускладнень і супутньої патології.

Необхідні дії лікаря. *Обов'язкові:*

1. Для лікування АГ використовуються антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (діуретики, ІАПФ, АК/БМК), ББ, БРА) та їх комбінації. Перевага надається дво- та трикомпонентній антигіпертензивній терапії. При неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають препарати II ряду (альфа-адреноблокатори, антагоністи альдостерону, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії). Регулярне лікарське спостереження проводиться до досягнення цільового рівня АТ – з інтервалом у 2-3 тижні.
2. За відсутності протипоказань після уточнення діагнозу та ступеня ризику, пацієнтам високого та дуже високого ризику призначається медикаментозна корекція дисліпідемії – статини в стандартних дозах, пацієнтам із діагнозом серцево-судинного захворювання або хронічною хворобою нирок призначається ацетилсаліцилова кислота.
3. Медикаментозне лікування супутніх захворювань (ІХС, ЦД, СН тощо) проводиться відповідно до чинних медико-технологічних документів.
4. При недосягненні цільового АТ:
 - упевнитись, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому препаратів;
 - провести домашній моніторинг артеріального тиску;
 - провести корекцію терапії.
5. При неефективності медикаментозної терапії направити на консультацію до відповідного спеціалізованого центру (відділення).
6. Лікування неускладнених гіпертензивних кризів (ГК) проводиться в амбулаторних умовах за можливості моніторингу стану пацієнта. У разі неможливості моніторингу розвитку ускладненого ГК пацієнт якнайшвидше направляється до установ, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу (А 3.4.4. Госпіталізація при ГК).

Бажані:

У разі неефективності медикаментозної терапії, а також при підозрі на епізоди гіпотензії – амбулаторне добове моніторування АТ (Додаток 4. Методика вимірювання артеріального тиску).

Розділ 5. Диспансерний нагляд

Положення протоколу

Проводиться всім пацієнтам з ускладненим перебігом АГ для забезпечення профілактики ускладнень.

Проведення спостереження пацієнтів потребує забезпечення наступності ведення пацієнта лікарями закладів, які надають первинну й вторинну медичну допомогу.

Досягнення й підтримка цільового рівня АТ вимагає тривалого лікарського нагляду з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо зміни способу життя й дотримання режиму прийому призначених антигіпертензивних засобів, а також корекції терапії залежно від ефективності, безпеки й переносимості лікування.

Важливе значення має корекція та моніторинг ФР і супутніх клінічних станів: гіперхолестеринемії, ЦД тощо.

Обґрунтування

Доведено, що корекція ФР та ефективна медикаментозна антигіпертензивна терапія (щоденна, позитивна) покращують прогноз у пацієнтів з АГ.

Необхідні дії лікаря. *Обов'язкові:*

1. Регулярне лікарське спостереження проводиться до досягнення цільового рівня АТ – з інтервалом у 2-3 тижні, після досягнення – 1 раз на 6-12 місяців. Пацієнтам із високим і дуже високим ризиком, тим, кому призначено лише немедикаментозне лікування, особам із низькою прихильністю до лікування доцільно проводити спостереження з частотою не менше, ніж 1 раз на 3 місяці.
2. Диспансерне спостереження пацієнтів, яким після проведення обстеження було встановлено діагноз «есенціальна АГ із середнім і низьким ризиком», проводиться в закладах, що надають первинну медичну допомогу.
3. У випадку неможливості забезпечення проведення диспансерного нагляду за пацієнтами групи високого/дуже високого ризику в закладах, які надають вторинну амбулаторну медичну допомогу, оцінка ефективності антигіпертензивної терапії (досягнення цільового АТ, переносимість, безпека) може бути проведена в закладах первинної медичної допомоги за умови забезпечення лікаря закладу, що надає первинну медичну допомогу, відповідними рекомендаціями.
4. При диспансерному спостереженні проводяться:
 - моніторинг рівня АТ і ФР;
 - контроль виконання рекомендацій лікаря, підтримка мотивації та корекція рекомендацій і призначень;
 - лабораторні дослідження (ЗАК, ЗАС) і реєстрацію ЕКГ доцільно проводити 1 раз на рік за умови відсутності показань.
5. Контрольний огляд пацієнтів із високим/дуже високим ризиком, ускладненим перебігом АГ із неуточненим діагнозом проводиться 1 раз на рік у закладах, які надають вторинну медичну допомогу. За наявності показань проводяться додаткові обстеження, обсяг і частоту проведення яких визначає лікар-спеціаліст.

Бажані:

моніторинг рівня ЗХС.

**Продовження в наступних номерах журналу*

*І.П. Катеренчук, В.М. Ждан,
О.І. Катеренчук*

*Вищий державний
навчальний заклад України
«Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава*

ДЕПРЕСІЯ ЯК НЕЗАЛЕЖНИЙ ФАКТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СЕРЦЕВО- СУДИННОГО КОНТИНУУМУ

Резюме

В статті представлені результати обзорного дослідження, посвященого проблемі депресії як фактора кардіоваскулярного ризику на різних етапах серцево-судинного континууму. Обращено внимание на своєчасне виявлення різних проявів депресії і своєчасну корекцію депресивних розладів.

Ключевые слова

Серцево-судинний континуум, кардіоваскулярний ризик, депресія.

Депресія як складова кардіоваскулярного ризику. Розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з атеросклерозом, розглядається з позицій серцево-судинного континууму – своєрідного ланцюга взаємопов'язаних змін від впливу факторів ризику (ФР) до розвитку хронічної серцевої недостатності й термінального ураження серця. У структурі існуючої концепції серцево-судинного континууму психоемоційні та стресові фактори, які часто здійснюють несприятливий вплив на серцево-судинну систему, практично не відображені. Однак, у зв'язку з високою поширеністю в популяції тривожно-депресивних розладів натеper проблеми психічного здоров'я суспільства нерозривно пов'язані з розвитком і прогресуванням ССЗ [4]. В останні роки фахівці все більше звертають увагу на важливість вивчення психосоціального стресу як одного з факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнень [3].

Виявлено, що наявність помірної або важкої депресії асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда та летальних випадків при ІХС, а також із погіршенням прогнозу після гострого коронарного синдрому [61]. Відзначено, що тривожні розлади, зокрема панічні атаки, часто ускладнюють перебіг ІХС [27].

Пусковим механізмом складових серцево-судинного континууму є розлади нейрогуморальної регуляції судинного тону у вигляді порушення

балансу пресорних і вазодилатуючих факторів. Дослідження останніх років переконливо показали важливу самостійну роль ендотелію й ендотеліальної дисфункції (ЕД) у розвитку ССЗ. Установлено, що однією з важливих складових впливу стресу на серцево-судинну систему, є порушення регуляції метаболізму оксиду азоту та розвиток ЕД [37]. Допускають, що саме через потенціювання ЕД і відбувається реалізація патогенного впливу хронічного стресу на розвиток серцево-судинної патології [51]. У цьому зв'язку важливою є оцінка стресу, тривожно-депресивних розладів та ЕД, як предикторів можливих віддалених серцево-судинних подій.

Опубліковані в останнє десятиріччя роботи свідчать, що наявність супутніх розладів афективного спектра (депресії й тривоги) негативно впливає на перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) і прогноз після нього [1, 13]. Це спонукає до активного наукового пошуку причин, які обумовлюють цей взаємозв'язок [15, 67], а також можливостей корекції афективних розладів сучасними психофармакологічними засобами [2, 71].

Вивчення цих аспектів є важливим для оптимізації лікування й реабілітації хворих на ГІМ, оскільки за прогнозами до 2020 р. депресія вийде на друге місце після ішемічної хвороби серця (ІХС) за кількістю загублених років повноцінного життя [11].

Симптоми розладів депресивного спектра виявляють у 10-65% пацієнтів, госпіталізованих із приводу ГІМ, при цьому до 22% із них мають ви-

ражені депресивні розлади [36]. За відсутності спеціального скринінгу депресія при ГІМ часто залишається нерозпізнаною, а клінічно виражена депресія діагностується менше, ніж у 15%, окремі депресивні симптоми – менше, ніж у 25% випадків [7, 40, 79]. За даними С.М. Dickens і співавт. [21], Т. Spijkerman і співавт. [68] фактори ризику розвитку депресії, що виникає до або після ГІМ, відрізняються. До інфаркту міокарда мають значення соціальна ізоляція та високий рівень стресу в пацієнтів незалежно від будь-яких проблем із «фізичним» здоров'ям, після інфаркту міокарда визначальним є наростання тяжкості загальносоматичного стану внаслідок ГІМ за відсутності значущих психосоціальних факторів ризику. Виявлені відмінності, ймовірно, можуть обумовлювати різний вплив попереднього ГІМ і вперше виниклої після ГІМ депресії на перебіг постінфарктного періоду та прогноз, а також різну успішність терапії цих станів.

Патофізіологічні механізми взаємозв'язку депресії та ІХС. На даний час немає концепцій, які вичерпно пояснюють механізми взаємозв'язку депресії та ІХС. Заслугують на увагу спостереження J.B. Dijkstra та співавт. [23], G. Chapagain і співавт. [18], в яких продемонстровано, що когнітивний профіль пацієнтів із «великою» депресією після ГІМ відрізняється від цього ж профілю при депресіях, не пов'язаних із патологією негативно впливу депресії на перебіг і прогноз при ГІМ. У літературі аналізуються дві великі групи факторів, які, ймовірно, обумовлюють такі взаємозв'язки.

До першої групи належать прямі патофізіологічні фактори, до другої – непрямі, «поведінкові» реакції, які модифікують інші фактори ризику ІХС і знижують прихильність пацієнтів щодо призначеної терапії.

Відомо, що в цереброспинальній рідині пацієнта з депресією підвищений вміст кортикотропін-рилізінг фактора (КРФ), який виробляється в гіпоталамусі [33]. Впливаючи на рецептори передньої частки гіпофізу, КРФ стимулює збільшення синтезу та вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ), який, у свою чергу, призводить до гіпертрофії кори надниркових залоз, стимуляції вивільнення глюкокортикоїдів (кортизолу) з кори й катехоламінів (норадреналін) із мозкового шару надниркових залоз.

У нормі ці процеси – нетривалі, оскільки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГНС) регулюється за механізмом негативного зворотного зв'язку.

Установлено, що в передній долі гіпофіза локалізуються глюкокортикоїдні рецептори, які відіграють ключову роль у гальмуванні ГГНС і подальшій секреції глюкокортикоїдів в умовах стресу [25, 58], однак при депресії цей механізм зворотного зв'язку, мабуть, не спрацьовує [78].

Надлишкова активація ГГНС – характеризується збільшенням рівня кортизолу в плазмі крові, притупленням реакції АКТГ на введення КРФ, відсутністю пригнічення секреції кортизолу після введення дексаметазону [67].

Крім того, відзначаються дисліпідемія, підвищення артеріального тиску (АТ), ендотеліальна дисфункція й інгібування процесів нормального загоєння. Пролонгація загоєння некротизованого міокарда, ймовірно, може негативно позначатися на процесах ремоделювання лівого шлуночка після ГІМ.

У пацієнтів із депресією відзначаються гіперактивація симпатико-адреналової системи (САС), підвищення рівня циркулюючого в плазмі норадреналіну [16, 31, 62], що призводить до тахікардії, підвищення споживання міокардом кисню, змінами в системі гемостазу й, одночасно з гіперкортизономією, до артеріальної гіпертонії. Крім того, виявлено, що надмірна симпатична активація може призводити до важкої зворотної систолічної дисфункції лівого шлуночка навіть у пацієнтів без ІХС [75].

Крім активації ГГНС і САС, у пацієнтів із депресією визначається дисбаланс діяльності ланок автономної нервової системи, що виявляються при вивченні варіабельності ритму серця (ВРС), і також може негативно впливати на прогноз у цих хворих [5].

Установлено, що відмінності тимчасових інтервалів між послідовними серцевими скороченнями визначаються, головним чином, модулюючими впливами автономної нервової системи на синусний вузол. ВРС, таким чином, відображає баланс між симпатичним і парасимпатичним її відділами; низька ВРС передбачає підвищення активності симпатичних або зниження парасимпатичних модуляцій, або одночасні зміни в цих ланках вегетативної нервової системи [38].

Установлено також, що в пацієнтів з ІХС зниження ВРС прогностично несприятливе й асоціюється з підвищенням частоти виникнення шлуночкової тахікардії [15] і смертності [72].

Ще одним можливим механізмом, який визначає взаємозв'язок депресії та ГІМ, є порушення діяльності серотонінергічної системи організму. Як відомо, серотонін провокує агрегацію тромбоцитів, судинний спазм і гіперплазію гладком'язових клітин судинної стінки і, крім того, володіє центральними симпатіоінгібуючими властивостями [19].

Відповідно до проведених досліджень поліморфізму гена-переносника серотоніну, установлено, що гомозиготний домінантний генотип SS є захисним, а рецесивний LL – навпаки, таким, що сприяє розвитку ГІМ. Відзначено, що генотип LL може сприяти також розвитку депресії та зростанню частоти серцевих скорочень (ЧСС) і рівня артеріального тиску (АТ) на психологічний стрес [47, 74].

Крім того, згідно з однією з домінуючих на цей момент теорій, рівень серотоніну в центральній нервовій системі при депресії знижується, що

призводить, зокрема, до посилення симпатичного тону [52, 55], проте єдиної думки з цього питання в літературі немає [53].

З іншого боку, при ГІМ відбувається індукція 5-HT₄-рецепторів до серотоніну, розташованих у передсердях і шлуночках серця [56]. Стимуляція цих рецепторів збільшує скоротливу здатність міокарда [41], що може перешкоджати розвитку серцевої недостатності. Відповідно, недостатня стимуляція 5-HT₄-рецепторів в умовах підвищеного симпатичного тону може обумовлювати більш ранній розвиток скорочувальної дисфункції міокарда й призводити до формування ХСН, що значно погіршує прогноз. Ця теорія потребує, однак, експериментального та клінічного підтвердження.

Серед можливих механізмів, що пояснюють зв'язок депресії та ІХС, обговорюються також порушення в згортальній системі крові [10, 49]. У хворих із депресією відзначаються значні дефекти фізіологічних характеристик тромбоцитів, включаючи підвищену реактивність і посилене вироблення тромбоцитарного фактора 4 і β-тромбоглобуліну [44, 45, 54, 66], хоча це підтверджується не всіма авторами [53].

Порівняно нещодавно розпочато дослідження імунної системи організму й системного запалення як потенційних біологічних факторів, залучених до механізму взаємозв'язку депресії та ІХС. Відомо, що ізольоване підвищення рівня С-реактивного білка (С-РБ), що є неспецифічним маркером системного запалення, особливо в поєднанні з підвищенням рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), збільшує ризик клінічної маніфестації ІХС, є предиктором розвитку ГІМ, ХСН і кардіальної смерті [17, 20].

В останні роки з'ясовано, що симптоми депресії асоціюються з широким спектром показників функціонального стану імунної системи, включаючи збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові (особливо нейтрофілів і моноцитів), зниження кількості лімфоцитів, збільшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-α) і гострофазових білків (С-РБ), підвищення чутливості міокарда до кардіотоксичної дії ФНП-α [43, 57], однак дані літератури інколи мають суперечливий характер [81, 82]. Депресія також асоціюється зі зниженням функціональної активності імунної системи та зменшенням активації клітин-кілерів і проліферації лімфоцитів у відповідь на мітогенну стимуляцію і, ймовірно, зі зниженням системної чутливості до глюкокортикоїдів, що беруть участь у купіруванні запальних реакцій [39].

Раніше відзначалося, що, крім прямих патогенетичних впливів депресії на серцево-судинну систему, є й непрямі, «поведінкові» ефекти, причому деякими авторами [60, 75] вони віднесені до чільних механізмів негативного впливу депресії на перебіг і прогноз ІХС.

Установлено те, що комплаєнс у пацієнтів із супутньою депресією гірший, ніж у пацієнтів без депресії: вони менш прихильні до призначеної їм терапії, рідше відмовляються від куріння, а хворі на цукровий діабет гірше контролюють глікемію, що, втім, визнається не всіма авторами [92]. У роботі J. Bunde та співавт. [12] установлено, що хворі на ГІМ із депресією пізніше звертаються за медичною допомогою, ніж пацієнти без депресії, що може впливати на можливості терапії (наприклад, проведення тромболізу) і прогноз у таких пацієнтів.

У цілому, доводиться визнати, що, незважаючи на значні успіхи, досягнуті в останні роки, ні одна з наведених моделей не може претендувати на роль єдиної гіпотези, яка б пояснювала патофізіологічні механізми, що пов'язують ІХС і депресію, залишаючи широке поле для подальших досліджень у цій галузі.

Серцево-судинні захворювання як фактор ризику депресивних розладів. Приблизно у 20% пацієнтів з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю виявляють великі депресивні розлади. Інші хворі цієї вибірки мають як мінімум протягом двох тижнів малий депресивний розлад (2-4 симптоми) [32, 35, 63].

В останні роки все частіше почали з'являтися окремі повідомлення про те, що перші депресивні епізоди розвиваються слідом за виникненням серцево-судинного захворювання. Це призвело до формування гіпотези про те, що серцево-судинні захворювання є тригером розвитку депресії.

Гіпотеза судинної депресії припускає, що порушена перфузія лімбічної системи або важливих відділів кори може обумовити розвиток депресивних розладів [6]. Оскільки в деяких недавніх дослідженнях установлено високий відсоток «безсимптомних інфарктів» у літніх хворих із депресією, вважають, що латентна васкулярна хвороба може бути пов'язана з новими симптомами депресії [8].

Депресивні розлади як фактор ризику захворюваності й смертності від серцево-судинних захворювань. Депресія є незалежним фактором підвищення ризику як виникнення серцево-судинного захворювання [76], так і прогресування існуючої патології коронарних судин [77]. За даними van Melle et al. [73], що ґрунтуються на аналізі 22 досліджень кінцевих точок ІМ, депресія більше, ніж у два рази збільшує загальну смертність і смертність від серцево-судинних захворювань, а також частоту виникнення серцево-судинної патології.

В аналогічному огляді, що включав аналіз 20 досліджень кінцевих точок ішемічної хвороби ризик смертності від серцево-судинних захворювань, обумовлених депресією, протягом 2-х років був після виявлення депресії вищим, ніж у перші 6 місяців [9].

Незважаючи на різноманітні методологічні від-

мінності, результати практично всіх досліджень дають підстави вважати, що депресія є фактором ризику як розвитку, так і прогресування серцево-судинних захворювань [29, 30].

Хоча помірні депресивні розлади підвищують смертність, більш важкі форми депресії її суттєво збільшують. На «дозозалежний» ефект вказують численні дослідження [24, 77], і навіть мінімальні симптоми депресії підвищують рівень смертності хворих у післяінфарктному періоді [13].

Існують тісні кореляційні зв'язки між тяжкістю депресивних симптомів і летальним результатом протягом 6 місяців. Незважаючи на те, що вплив депресії на серцеву недостатність вивчався рідко, є підтверджені дані, які свідчать про незалежний вклад депресії в ризик смертності [26].

Небагато відомо про патофізіологічні механізми, які лежать в основі зв'язку між виникаючою після розвитку гострого інфаркту міокарда депресією, і збільшенням захворюваності та смертності для того, щоб пояснити цей зв'язок і запропонувати профілактичні та інші заходи, що включають: поведінкові фактори ризику (тютюнопаління, малорухливий спосіб життя), недотримання режиму терапії, підвищення рівнів запальних цитокінів, активацію тромбоцитів.

Депресивні розлади в післяінфарктному періоді. Депресія збільшує імовірність смерті пацієнтів, що перенесли інфаркт більше, ніж у три рази впродовж подальших 6 місяців [35, 63].

До нинішнього часу лише в небагатьох серцево-судинних центрах кардіологи проводять цілеспрямоване виявлення депресії, що супроводжує інфаркт міокарда, хоча великий депресивний розлад виникає у 15-30% хворих із гострим коронарним синдромом. За даними Frasure-Smith et al. (1995) [28], великий депресивний розлад у постінфарктних хворих істотно підвищує ризик смерті в перші 6 місяців.

Існують переконливі докази того, що наявність депресивних симптомів є чинником, який підвищує ризик смертності в післяінфарктному періоді (протягом подальших 18 місяців) [14, 29, 32, 69-72]. Депресія також у три рази збільшує ймовірність того, що пацієнт із будь-яким хронічним захворюванням, протягом трьох місяців перестане дотримуватися режиму терапії [42]. За даними мета-аналізу [73], депресія в постінфарктному періоді у 2,5 рази підвищує ризик загальної смертності, а також ризик появи серцево-судинної патології [64, 65]. Крім того, депресія у таких хворих є основною причиною неповного одужання, зниження якості життя, відтермінованого повернення на роботу, недотримання режиму терапії та зневажання реабілітаційними заходами [46].

Вважається, що приблизно кожен п'ятий пацієнт у постінфарктному періоді страждає на депресію.

Тільки половина з усіх хворих на депресію отримує якусь терапію, і лише в п'ятій частині хворих вона є ефективною. Нелікована депресія часто стає причиною неефективності терапії хронічних соматичних захворювань і, зокрема, патології серця [42].

Пацієнти, а також лікарі первинної медичної мережі, які протягом багатьох років допомагають їм справлятися з хронічними захворюваннями, потребують ефективних стратегій для запобігання депресії.

Таким чином, депресія є незалежним фактором ризику розвитку різноманітних проявів кардіальної патології та взаємно обтяжуючим синдромом. Вона вносить суттєвий вклад у розвиток коронарних подій і швидкості просування пацієнтів по складових серцево-судинного континууму.

Своєчасна діагностика депресивних розладів і їхня корекція є складовою успішної терапії пацієнтів із серцево-судинними ризиками на всіх етапах – починаючи від розвитку захворювання до його термінальної стадії.

Список використаної літератури

1. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда// Психиатрия и психофармакотерапия.-2003.-V.5. - P.195-198.
2. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депресией после перенесенного инфаркта миокарда// Кардиология. - 2003. - №1. - С. 24-29.
3. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування/ За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - К: МО-РІОН, 2011. - 407 с.
4. Чазов Е.И. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. - 2007. - №3. - С. 28-37.
5. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H. et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment// Psychiatry Res. - 2002. - V.113. - P. 139-149.
6. Alexopoulos G. Vascular disease, depression, and dementia// J. Am. Geriatr. Soc. - 2003. - V.51. - P. 1178-1180.
7. Amin A.A., Jones A.M.H., Nugent K. et al. The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome// Am. Heart J. - 2006. - V.152. - P. 928-934.
8. Baldwin R., O'Brien J. Vascular basis of late - onset depressive disorder// Br. J. Psychiatry. - 2002. - V.180. - P. 157-160.
9. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta analysis// Psychosom. Med. - 2004. - V.66. - P. 802-813.
10. Bruce E.C., Musselman D.L. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease// Psychosom. Med. - 2005. - V.67. - Suppl 1. - S. 34-S36.
11. Brundtland G.H. Mental health in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization. - 2000. - V.78. - P. 411.
12. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction// Psychosom. Med. - 2006. - V. 68. - P. 51-57.
13. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V. et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment No. 123. (Prepared by

- the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.)AHRQ Publication No. 05-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism // *J. Psychosom. Res.* - 2002. - V. 53. - P. 897-902.
 15. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease// *Psychosom. Med.* - 2005. - V.67. - Suppl 1. - S. 29-S33.
 16. Carney R.M., Freedland K.E. et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease// *Am. J. Med.* - 1993. - V.95. - P. 23-28.
 17. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study // *Circulation.* - 2003. - V.108. - P. 2317-2322.
 18. Chapagain G., Rajbhandari K.C., Sharma V.D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction// *Nepal Med. Coll. J.* - 2003. - V.5. - P. 92-94.
 19. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V. et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction// *Clinical Science.* - 2003. - V.104. - P. 241-245.
 20. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease// *N.Engl. J. Med.* - 2004. - V.350. - P. 1387-1397.
 21. Dickens Ch., Percival C., McGowan L. et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients// *Psychol. Med.* - 2004. - V.34. - P. 1083-1092.
 22. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment// *Arch Intern Med* 2000;160: 2101-2107.
 23. Dijkstra J.B., Strik J.J.M.H. et al. Atypical cognitive profile in patients with depression after myocardial infarction// *J. Affect Disord.* - 2002. - V.70. - P.181-190.
 24. Drago S., Bergerone S., Anselmino M. et al. Depression in patients with acute myocardial infarction: Influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five - year follow - up study// *Int. J. Cardiol.* - 2007. - V. 115. - P. 46-51.
 25. Jacobson L., Sapolsky R.M. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis// *Endocr. Rev.* 1991. - V.12. - P. 118-134.
 26. Junger J., Schellberg D., Muller T. et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure// *Eur. J. Heart Fail.* - 2005. - V.7. - P. 261-267.
 27. Eaker E.D. Tension and anxiety and the predictor the 10-years incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study / E.D.Eaker, L.M.Sullivan, M.Kelly-Hayes // *Psychosom. Med.* - 2005. - № 67. - P. 692-696.
 28. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction// *Circulation.* - 1995. - V.91. - P. 999-1005.
 29. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction// *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2003. - V.60. - P. 627-636.
 30. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor// *Psychosom. Med.* - 2005. - V.67. - S 19-25.
 31. Fouad F.M., Tarazzi R.C., Gerrario C.M. et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method// *Am. J. Physiol.* - 1984. - V.246. - P. 838-853.
 32. Freedland K., Rich M., Skala J. et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure// *Psychosom. Med.* - 2003. - V.65. - P. 119-128.
 33. Gillespie Ch.F., Nemeroff Ch.B. Hypercortisolemia and depression// *Psychosom. Med.* - 2005. - V.67. - Suppl 1. - S. 26-S28.
 34. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S. et al. Smoking, smoking cessation, and major depression// *JAMA.* - 1990. - V.264. - P. 1546-1549.
 35. Glassman A., Shapiro P. Depression and the course of coronary artery disease// *Am. J. Psychiatry.* - 1998. - V.155. - P. 4-11.
 36. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction// *Am. Fam. Physician.* - 2001. - V.64. - P. 641-664.
 37. Gottdiener J.S. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and in subjects without cardiovascular disease / J.S.Gottdiener, W.J.Kop, E.Hausner // *Amer.J. of Cardiol.* - 2003. - № 92. - P. 687-691.
 38. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology// *Circulation.* - 1996. - V.93P. - P. 1043-1065.
 39. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review// *Psychol. Bull.* - 1993. - V.113. - P. 472-486.
 40. Huffman J.C., Smith F.A., Blais M.A. et al. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* - 2006. - V.98. - P. 319-324.
 41. Kaumann A.J. Gs protein-coupled receptors in human heart. In: Kenakin T., Angus J.A., editors. *The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems.* Berlin: Springer-Verlag, 2000. - P. 73-116.
 42. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Study Replication (NCS R)// *JAMA.* - 2003. - V.289. - P. 3095-3105.
 43. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease// *Psychosom. Med.* - 2005. - V.67. - Suppl 1. - S 37-S41.
 44. Kuijpers P.M., Hamulyak K., Strik J.J. et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in postmyocardial infarction patients with major depression// *Psychiatry. Res.* - 2002. - V.109. - P. 207-210.
 45. Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G. et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease// *Biol. Psychiatry.* - 1997. - V.42. - P. 290-295.
 46. Lane D., Carroll D., Ring C. et al. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction // *J. Psychosom. Res.* - 2001. - V.51. - P. 497-501.
 47. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region// *Science.* - 1996. - V.274. - P. 1527-1531.
 48. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E. et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature// *Diabetes Care.* - 2000. - V.23. - P. 934-942.
 49. Markovitz J.H., Matthews K.A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanism// *Psychosom Med* 1991;53: 643-68.
 50. Schins A., Honig A., Crijns H. et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link// *Psychosom. Med.* - 2003. - V.65. - P. 729-737.
 51. Martens E.J., Denollet J., Pedersen S.S. et al. Relative lack of depressive cognitions in post-myocardial infarction depression// *J. Affect. Disord.* - 2006. - V.94. - P. 231-237.
 52. Matthews K.A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease / K.A. Matthews, K.F. Harris // *Psychosom. Med.* - 2004. - № 66. - P. 153-164.
 53. Meltzer H., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer H., editor// *Psychopharmacology: the third generation of progress.* New York: Raven Press. - 1987. - P. 513-526.
 54. McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L. et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction// *Am. Heart J.* - 2001. - V.142. - P. 617-623.
 55. Musselman D.L., Marzec U., Davidoff M. et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression compared to patients with atherosclerosis or renal dialysis treatment// *Depression.* - 2002. - V.15. - P. 91-101.

56. Nakatani D., Sato H., Sakata Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction// *Am. Heart J.* - 2005. - V.150. - P. 652-658.
57. Ovigstad E., Bratteli T., Sjaastad I. et al. Appearance of a ventricular 5-HT₄ receptor-mediated inotropic response to serotonin in heart failure // *Cardiovasc. Res.* - 2005. - V.65. - P. 869-878.
58. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure// *Psychosom. Med.* - 2003. - V.65. - P. 181-193.
59. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr. Clin. North Am.* - 1998. - V.21. - P. 293-307.
60. Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D. et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes// *Am. Heart J.* - 2006. - V.152. - P. 922-227.
61. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2002. - V.50. - P. 817-822.
62. Rosengren A. Interheart investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the Interheart study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu // *Lancet.* - 2004. - №364. - P. 953-962.
63. Roy A., Pickar D., De Jong J. et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1988. - V.45. - P. 849-857.
64. Rudisch B., Nemeroff C. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression // *Biol. Psychiatry.* - 2003. - V.54. - P. 227-240.
65. Rugulies R. Depression as a predictor of coronary heart disease// *Am.J.Prev. Med.* - 2002. - V.23. - P. 51-61.
66. Schleifer S.J., Macari-Hinson M.M., Coyle D.A. et al. The nature and course of depression following myocardial infarction// *Arch. Intern. Med.* - 1989. - V.149. - P. 1785-1789.
67. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I. et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. The Sertraline ntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy // *Circulation.* - 2003. - V.108. - P. 939-944.
68. Sheps D.S., Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice // *Psychosom. Med.* - 2005. - V. 67. - Suppl 1. - S 2-S5.
69. Spijkerman T.A., de Jonge P., van den Brink R.H.S. et al. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes// *Gen. Hosp. Psychiatry.* - 2005. - V.27. - P. 411-417.
70. Spijkerman T.A., van den Brink R.H.S., Jansen J.H.C. et al. Who is at risk of postMI depressive symptoms// *J. Psychosom. Res.* - 2005. - V.58. - P. 425-432.
71. Strik J.J.M.H., Honig A., Lousberg R. et al. Clinical correlates of depression following myocardial infarction // *J. of Psychiatry in Medicine.* - 2001. - V.31. - P. 255-264.
72. The ENRICHD Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after a myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial // *JAMA.* - 2003. - V.289. - P. 3106-3116.
73. Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B. et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality // *Am. J. Cardiol.* 1994. - V.73. - P. 653-657.
74. Van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A. et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis// *Psychosom. Med.* - 2004. - V.66. - P. 814-822.
75. Williams R.B., Marchuk D.A., Gadde K.M. et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom. Med.* - 2001. - V.63. - P. 300-305.
76. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C. et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - V.352. - P. 539-548.
77. Wulsin L., Singal B. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review // *Psychosom. Med.* - 2003. - V.65. - P. 201-210.
78. Wulsin L.R. Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence // *Harv. Rev. Psychiatry.* - 2004. - V.12. - P. 79-93.
79. Young E.A., Haskett R.F., Murphy-Weinberg V. et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1991. - V.48. - P. 693-699.
80. Ziegelstein R.C., Kim S.Y., Kao D. et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom. Med.* - 2005. - V.67. - P. 393-397.

DEPRESSION AS AN INDEPENDENT FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK AND ITS ROLE ON DIFFERENT STAGES OF THE CARDIOVASCULAR CONTINUUM

I.P. Katerenchuk, V.M. Zhdan, O.I. Katerenchuk

Summary

The article discusses the importance of depression as a cardiovascular risk factor at different stages of the cardiovascular continuum. Attention is paid to the well-timed identification of the various manifestations of depression and to the well-timed correction of depressive disorders.

Keywords: cardiovascular continuum, cardiovascular risk, depression.

О.М. Радченко, О.Я. Королюк

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОЗИЛЬОВА- НОГО ГЕМОГЛОБІНУ – МЕТАБОЛІЧНОГО МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ

(огляд літератури та власні дослідження)

Резюме

Описаны многочисленные повреждающие свойства продуктов гликозилирования. Определение гликозилированного гемоглобина (ГГ) рекомендовано всем больным с целью оценки риска метаболических нарушений и острых сердечно-сосудистых осложнений. По нашим данным, увеличение ГГ $\geq 5,7\%$ у больных с ишемической болезнью сердца является маркером инсулинорезистентности, атерогенных изменений липидов крови, активации системного воспаления и симпатической нервной системы, что проявляется большей длительностью ишемии и атипичной клиникой. Перспективным является изучение условий уменьшения процессов гликозилирования.

Ключевые слова

Гликозилированный гемоглобин, метаболический маркер, сердечно-сосудистые осложнения, инсулинорезистентность.

Повільний, постійний і незворотний процес неферментативного глікозилювання – приєднання молекул глюкози чи фруктози до вільних аміногруп протеїнів – відбувається під час звичайного метаболізму та значно прискорюється в умовах високого рівня глюкози. Глікозильовані протеїни зі зміненими властивостями можуть реагувати з іншими білками та утворювати з ними стійкі зв'язки через карбонілові групи, що призводить до появи великих нерозчинних агрегатів – глікотоксинів або залишкових кінцевих продуктів глікозилювання (advanced glycosylation end products, AGE). Також глюкоза вільно проникає в еритроцити людини, де утворює глікозильований гемоглобін (ГГ) – HbA_{1c} [16]. Хоча ГГ вважається маркером якості метаболічного контролю у хворих на цукровий діабет (ЦД), його роль і значення остаточно не встановлені, а деякі факти є контроверсійними [5]. Так, підвищення ГГ спостерігалось у деяких осіб із нормальною регуляцією глюкози (НРГ) та у четвертині хворих із високим рівнем глюкози [15], а у хворих із високим рівнем ГГ судинні ураження були менш виражені, ніж у пацієнтів із незначним підвищенням [17]; у хворих на ЦД вміст ГГ був не пов'язаним із рівнем пульсового тиску [10].

Тому метою нашого дослідження стало визначення діагностичної та прогностичної цінності ГГ й огляд наукових даних із цієї проблеми.

Матеріали та методи

Досліджували результати клініко-лабораторного обстеження 116 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із НРГ (51 жінка, 65 чоловіків, медіана віку 63 роки), порушенням глюкози натще (ПГН), порушенням толерантності до глюкози (ПГТ) та їх комбінацією (КПП), уперше виявленим ЦД. Визначали чутливість, специфічність і діагностичну ефективність виявлення ГГ. До групи контролю увійшло 20 практично здорових осіб (10 жінок, 10 чоловіків, медіана віку 42,5 роки) із НРГ.

Встановлено, що серед хворих на ІХС значення ГГ перевищували преддіабетичний рівень ($\geq 5,7\%$) у 16,7% осіб із НРГ, тоді як у контролі – лише в 5%. Натомість, у 70,6% осіб із порушенням гомеостазу глюкози та 37,5% із ЦД вміст ГГ був нормальним ($< 5,7\%$). Діагностична ефективність визначення ГГ виявилась нижчою, ніж перорального глюкозо-толерантного тесту (ПГТТ). Навіть під час одночасного використання вмісту ГГ із рівнем глюкози натще його діагностична ефективність не перевищувала 60% для ЦД та 50% для передіабету, тому пріоритетним методом діагностики залишається ПГТТ. Однак хворі зі значеннями ГГ $\geq 5,7\%$ мали суттєві особливості. У них виявлялись не тільки вищі показники глікемії, але й знижені індекси чутливості до інсуліну та відповіді інсуліну на глюкозу, що супроводжувалось нижчим вмістом холестерину

ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ), більшими значеннями коефіцієнта атерогенності та відношення тригліцериди/ХС-ЛПВГ, вищим рівнем високочутливого С-реактивного протеїну, прискоренням ритму серця та більшим індексом симпатичної активності. Також такі пацієнти частіше мали ЦД у сімейному анамнезі. Клінічно це проявлялось тривалішими ангінозними нападами, частими атиповими проявами ІХС. Вміст ГГ $\geq 5,5\%$ також виявився предиктором інсулінорезистентності, що важливо враховувати в клініці, оскільки у хворих на ІХС зниження чутливості тканин до інсуліну випереджує гіперглікемію.

Рівень ГГ у хворих на ІХС виявився чутливим прогностичним маркером високого ризику діабету впродовж найближчих 3 років. Наші дослідження [2, 4, 12] показали, що прогноз суттєво відрізнявся в групах із різним вмістом ГГ ($\chi^2=14,89$, $df=2$, $p=0,0006$). Діабет виник у 18,8% осіб із ГГ $< 5,7\%$, 60,0% із ГГ $= 5,7-6\%$ та 61,1% із ГГ $> 6\%$. Кумулятивні частки виживання склали 72,7%, 0% та 37,1% відповідно (тест Кокса: $p_{1-2} = 0,056$, $p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} > 0,05$; тест Гехана-Віллкосона: $p_{1-2} = 0,083$, $p_{1-3} = 0,0002$, $p_{2-3} > 0,05$) (рис.). Отже, підвищення рівня ГГ навіть до переддіабетичних значень підвищує ризик діабету.

Результати та їх обговорення

Роль глікотоксинів у патогенезі серцево-судинних хвороб та їх ускладнень дотепер не встановлена. Описано, що накопичення продуктів глікозилювання відбувається в субендотеліальному просторі [1]. Глікозильовані окиснені ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), які накопичуються в інтимі судин, мають високу здатність з'єднуватись із білками оточуючого матриксу, що ще більше прискорює процеси подальшого глікозилювання та окиснення, підвищує проникність ендотелію, посилює адгезію клітин крові, активує хемотаксис моноцитів/макрофагів в артеріальну стінку

та проліферацію гладеньких м'язів [1, 13]. Пряма кореляція між рівнем ГГ та судинним ендотеліальним фактором росту, який підвищується паралельно з ендотеліном-1, пояснює судинні ураження та гіпертензію [18]. Високий рівень ГГ порушує ендотеліальну релаксацію судин через пригнічення дії оксиду азоту та порушення вазодилатуючих властивостей еритроцитів [11, 20]. Саме тому у хворих у нашому дослідженні напади стенокардії були більш тривалими та часто атиповими.

Виявлені нами проатерогенні зміни можна пояснити тим, що внаслідок глікозилювання змінюється структура аполіпопротеїну-В, який приймає участь у захопленні рецепторами ЛПНГ. Тому частинки ЛПНГ розпізнаються вже не класичними рецепторами макрофагів, а так званими рецепторами-сміттярами, гліко-окси-ЛПНГ посилено захоплюються, але недостатньо розпадаються, що призводить до утворення з макрофагів пінистих клітин, які збільшують агрегацію тромбоцитів та адгезію молекул до ендотелію [6, 1, 13]. Водночас, не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем ГГ і концентрацією ліпопротеїну-А, який регулюється генетично [14].

Продукти глікозилювання стимулюють апоптоз, що призводить до надмірної загибелі клітин, збільшують експресію генів, які залучені до хронічних запальних реакцій [8]. Важливим є те, що в процес глікозилювання залучаються протеїни не тільки в еритроцитах, але й в нейронах, ендотеліоцитах, білки колагену, еластину, ферментів, імунопротеїнів. Так, у хворих на ЦД колаген стає глікозильованим, що порушує функцію клітинних мембран, призводить до зміни проникності клітин, підвищення їх адгезії [3]. Глікозилювання колагену IV типу – основного компонента базальної мембрани клубочків нефронів – призводить до зміни ультраструктури базальної мембрани та втрати її пропускної здатності [7]. Накопичені остаточні кінцеві продукти глікозилювання зв'язуються з мезангіальними клітинами, що призводить до підвищення утворення фібронектину та інших змінених білків [6]. Отже, глікозилювання зумовлює прогресування діабетичної нефропатії.

Слід пам'ятати, що продукти глікозилювання зумовлюють не тільки ускладнення ЦД та атеросклероз, а й пригнічення імунітету та підвищення ризику злоякісних пухлин, артеріальну гіпертензію, хворобу Альцгеймера, катаракту, старіння, втрату м'язової маси, зменшення когнітивних функцій [6, 3, 1, 16, 9]. Більш високий рівень ГГ був виявлений у курців [19] та в осіб, які зловживають алкоголем, що може бути проміжною ланкою між цими станами та серцево-судинними хворобами. Хибне збільшення ГГ може бути

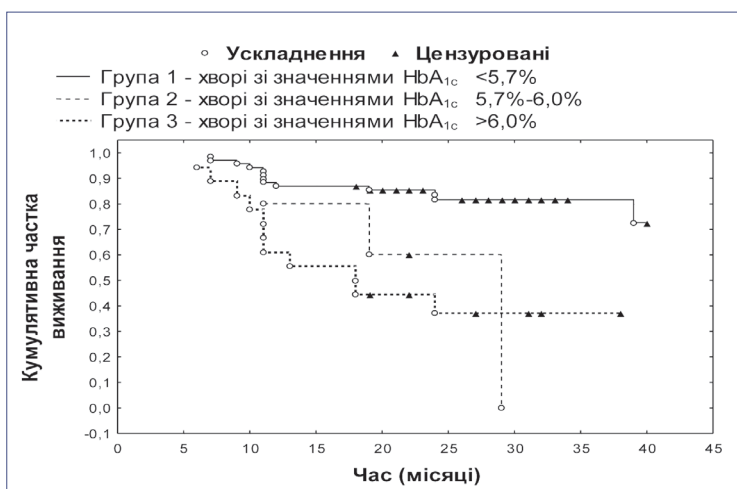


Рис. Криві виживання без ЦД (за методом Каплана-Мейєра) у хворих на ІХС залежно від вмісту глікозильованого гемоглобіну

за умов зловживання оплатами та аспірином, отруєння свинцем, уремії, алкоголізму.

Отже, збільшення рівня ГГ є маркером зростання остаточних продуктів глікозилювання, патогенетичні ефекти яких включають: 1) стимуляцію продукції вільних радикалів і пошкодження тканин внаслідок хронічного окиснення та окисної модифікації ліпідів та протеїнів; 2) пригнічення процесів транспорту в клітинах; 3) активацію прозапальних цитокінів та імунних реакцій; 4) мутагенну дію; 5) підвищення активності молекул адгезії; 6) зменшення швидкості деградації протеїнів; 7) пригнічення клітинної проліферації, що підвищує ризик виникнення дегенеративних хвороб.

Висновки

Численні пошкоджувальні властивості продуктів глікозилювання вимагають подальшого вивчення їх патогенетичної ролі. Визначення ГГ рекомендовано усім хворим на ІХС із метою оцінки ризику метаболічних порушень і серцево-судинних ускладнень. Зростання ГГ $\geq 5,7\%$ у хворих на ІХС є маркером інсулінорезистентності, атерогенних змін ліпідів крові, активації системного запалення та симпатичної нервової системи, що проявляється більшою тривалістю ішемії та атипovими клінічними проявами. Перспективним є вивчення умов зменшення процесів глікозилювання.

Список використаної літератури

1. Демидова Т.У., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2004. - № 2. - С. 31-43.
2. Королюк О. Предиктори інсулінорезистентності у хворих на ішемічну хворобу серця // Вісник проблем біології та медицини. - 2012. - №2. - С.95-98.
3. Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Сало В.И. Патогенетические и метаболические аспекты сосудистой патологии при сахарном диабете // Врачебная практика. - 2001. - № 3. - С. 76-80.
4. Особливості діагностики вперше виявленої гіперглікемії у хворих на ішемічну хворобу серця / Королюк О.Я., Радченко О.М., Горбач Л.О., Горбач М.О. // Кровообіг та гемостаз. - 2011. - № 3-4. - С. 23-28
5. Радченко О.М. Глікозильований гемоглобін - метаболічний маркер пошкодження // Проблеми ендокринної патології. - 2008. - № 1.
6. Соуэрс Д.Р., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Международ. мед. журнал. - 1999. - № 11-12. - С. 35-49.
7. Analogy between endothelial/mesangial cell and endothelial/vascular smooth muscle cell interactions: role of growth factors and mechanotransduction / Bacris G.L., Pedant C.E., Walsh M.F., Sowers J.R. // Endocrinology of the Vasculature. - Humana Press, 1996. - P. 341 - 355.
8. Bright J., Khar A. Apoptosis: programmed cell death in health and disease // Bioscience Reports. - 1994. - V. 14. - P. 67-81.
9. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults. A 4-year prospective study of the Rancho Bernardo Study Cohort / Kanaya A.M., Barret-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K. // Arch.Int.Med. - 2004.-V. 74. - P. 1327-1333.
10. Evaluation of endothelial function and extracellular matrix turnover in type 2 diabetic patients with elevated ambulatory blood pressure / Ugalde-Canitrot A., Bajo-Martinez A., Bernal E. et al. // 18th International Diabetes Federation Congress. - France, 2003. - Poster Display - № 2703.
11. Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation by Increasing Percentages of Glycosylated Human Hemoglobin. Possible Mechanisms Involved / Angulo J., Sanchez-Ferrer C.F., Peiro C. et al. // Hypertension. - 1996. - V. 28. - P. 583-592.
12. Korolyuk O. Predictors of future diabetes in patients with coronary artery disease / O. Korolyuk // Scientific program and abstracts of the 5th Annual Scientific Meeting of the European Primary Care Cardiovascular Society «Cardiovascular Disease 2012 Clinical Master Class» - Athens, 2012. - P. 14.
13. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo / Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // Proc. Nation. Acad. Scien. USA. - 1993. - V. 90. - P. 6434 - 6438.
14. Lipoprotein(a) levels in children and adolescent with diabetes / Torres-Tamayo M., Zamora-Gonzales J., Bravo-Rios L.E. et al. // Rev. Invest. Clin. - 1997. - V. 49. - P. 437-443.
15. Murray L., Jimenez-Navarrete A., Francisco M. Calidad del control glicemico segun la hemoglobina glicosidada vs la glicemia en ayunas; analisis en una poblacion urbana y otra rural de diabeticos costarricenses // Acta med. costarric. - 2004. - V. 46. - P. 139-144.
16. Review Criteria for Assessment of Glycohemoglobin (Glycated or Glycosylated) Hemoglobin In Vitro Diagnostic Devices. - 1997. - 13 p.
17. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della hiperinsulinemia-insulinoreistenza // Acta Med. Medit. - 1997. - № 13. - P. 125-136.
18. The relationship between glycaemic control and plasma VEGF and ET-1 concentration in diabetic patients / Itoh M., Kazikawa H., Itoh Y. et al. // 18th International Diabetes Federation Congress. - France, 2003. - Poster Display - № 2704.
19. Urberg M., Shammass R., Rajdev K. The effects of cigarette smoking on glycosylated hemoglobin in nondiabetic individuals // Journal of Family Practice. - 1989. - № 5. - P. 1125 - 1129.
20. Vasorelaxation by Red Blood Cells and Impairment in Diabetes .Reduced Nitric Oxide and Oxygen Delivery by Glycated Hemoglobin / James P.E., Lang D., Tufnell-Barret T. et al. // Circulation Research. - 2004. - V. 94. - P. 976 - 982.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF GLYCATED HEMOGLOBIN – METABOLIC MARKER OF DAMAGE (LITERATURE REVIEW AND OWN INVESTIGATIONS)

O.M. Radchenko, O.Ya. Koroliuk

Summary

Multiple deleterious properties of advanced glycation end-products have been described, but it is required further investigation of their pathogenic role. Measuring of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level is recommended for all patients to estimate the risk of metabolic disorders and acute cardiovascular complications. Our findings suggest that in patients with coronary artery disease, HbA_{1c} level $\geq 5.7\%$ is a marker of insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, activation of both inflammatory response and sympathetic nervous system that is associated with longer duration of ischemic episodes and more frequent atypical presentations. Further investigations are needed to study conditions that may decrease or prohibit process of glycation.

Keywords: glycated hemoglobin, metabolic marker, cardiovascular complications, insulin resistance

К.О. Зуєв, Д.Г. Козут

Український науково-практичний
центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних
органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

ЧИ ЗАВЖДИ ЛІПІДОГРАМА ДАЄ ВІДПОВІДЬ НА ЗАПИТАННЯ ЛІКАРЯ ТА ПАЦІЄНТА?

Резюме

У статті викладено основні положення Рекомендацій із ведення пацієнтів із дисліпідеміями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу 2012 р. щодо оцінки серцево-судинного ризику пацієнтів за допомогою шкали SCORE. Також у статті наведено цільові показники для групи пацієнтів із надто високим серцево-судинним ризиком. Висвітлено проблеми впровадження основних положень сучасних клінічних рекомендацій щодо гіполіпідемічної терапії в Україні. Особливу увагу приділено проблемі невідповідності референтних значень, вказаних у бланках ліпідогам у багатьох лабораторіях в Україні й у світі, тим цільовим показником, яких належить досягати в пацієнтів високого та надто високого серцево-судинного ризику. Показано, що невідповідність бланків ліпідогам сучасним клінічним рекомендаціям створює передумови для неадекватної гіполіпідемічної терапії.

Ключові слова

Ліпідограма, референтні значення, ліпіди крові, шкала SCORE, серцево-судинний ризик, гіполіпідемічна терапія.

На думку світових експертів з оцінки серцево-судинного ризику, Україна разом із практично всіма пострадянськими країнами належить до країн із надто високим ризиком серцево-судинної смертності. До таких країн належать країни з рівнем смертності від серцево-судинних причин, яка перевищує 500 випадків серед чоловіків і 250 випадків серед жінок на 100 тисяч населення впродовж 10 років [1]. Саме тому для жителів України необхідно якнайшвидше впроваджувати розроблені світовими медичними товариствами заходи, спрямовані на зниження серцево-судинного ризику.

У 2012 році побачили світ нові об'єднані Рекомендації Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology – ESC) та дев'яти інших товариств із превентивної кардіології щодо профілактики кардіологічних захворювань [1], а на рік раніше світу було представлено об'єднані Рекомендації ESC та Європейського товариства з атеросклерозу (European Atherosclerosis Society – EAS) щодо лікування дисліпідемій [2]. У цих документах наводяться ґрунтовні рекомендації, спрямовані на профілактику серцево-судинної смертності та інвалідизації від ускладнень атеросклеротичного ураження артерій. Упровадження цих рекомендацій у багатьох європейських країнах уже сьогодні призвело до істотного зменшення частоти серцево-судинних подій. Особлива увага в цих клінічних керівництвах приділяється оцінці ризику серцево-судинної смертності, а також профілактиці й лікуванню дисліпідемій у групах ризику шляхом широкого використання ліпідознижувальної терапії.

Досягненням терапевтичної науки минулого століття стало визначення ролі гіперліпідемії та дисліпідемії як провідних чинників появи й прогресування атеросклеротичного ураження артерій. Подальші дослідження із використання гіполіпідемічної терапії для первинної та вторинної профілактики серцево-судинної захворюваності й смертності довели високу ефективність цього підходу [3, 4].

Незважаючи на те, що використання ліпідознижувальної терапії є добре розробленим напрямком у превентивній кардіології, а також на доступність гіполіпідемічних препаратів натеper, на жаль, в Україні існують дуже великі проблеми з імплементацією цього підходу в реальній клінічній практиці. На це впливає багато чинників, які стосуються як практикуючих лікарів, так і пацієнтів.

Серед причин рідкісного призначення гіполіпідемічних препаратів лікарями можна вказати на багато чинників. Це й недооцінка дисліпідемії як вирішального чинника появи атеросклеротичного ураження. Практично не зустрічаються пацієнти з явною ішемічною хворобою серця (ІХС), які б не отримували нітрата (або сідніміні), у той час як надто часто зустрічаються пацієнти з ІХС (яка, власне, і є наслідком атеросклерозу вінцевих артерій), що не отримують гіполіпідемічних препаратів.

Також нерідко в лікарів існує переоцінка вираженості побічних ефектів на фоні призначення гіполіпідемічних препаратів. Відомо, що рабдоміоліз або міопатія, гіпертрансаміназемія є дуже рідкісними ускладненнями терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статидами). Частота цих усклад-

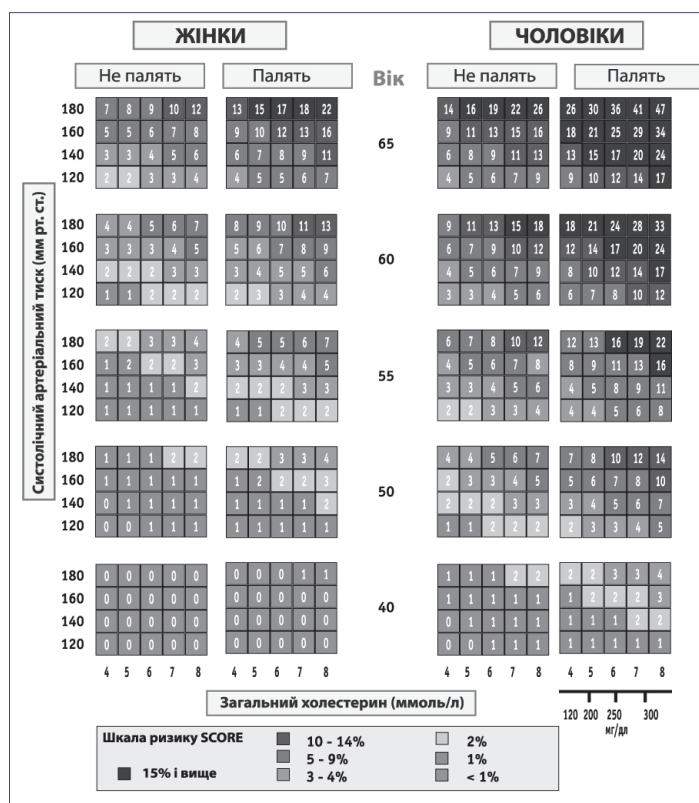
вень статинотерапії є порівняною із групою плацебо (один випадок на 10 000 пацієнтів), в основному, за умов комбінації з певними лікарськими засобами, що заборонені інструкцією до використання препарату [5, 6].

Частою проблемою на теренах України є також переоцінка ролі так званої метаболічної терапії в пацієнтів із симптомним атеросклерозом, у т.ч. з ІХС. Наприклад, надто часто доводиться бачити хворих на ІХС, що отримують один або кілька метаболічних препаратів із недоведеною ефективністю, які взагалі не зустрічаються в сучасних клінічних керівництвах як препарати вибору, водночас, у того ж хворого в призначеннях відсутні гіполіпідемічні препарати, бета-блокатори тощо, життєзберігаючі засоби. Ми говоримо про фінансову обмеженість наших пацієнтів і водночас не звертаємо уваги на те, що препарати, які є сумнівними з точки зору доказової медицини, несуть за собою не тільки тягар побічних ефектів, але й не виправдані з точки зору витрат хворого і/або його родини.

Існує також немало проблем, пов'язаних із сприйняттям необхідності прийому гіполіпідемічних препаратів і дотриманням хворими рекомендацій лікаря щодо регулярності й тривалості їх прийому. Справді, нерідко є великою проблемою пояснити безсимптомному або малосимптомному пацієнту необхідність прийому гіполіпідемічних препаратів для попередження або лікування атеросклерозу артерій у той час, коли він «не відчуває проблеми», коли ще «не болить». Нерідко серед хворих також мають місце побоювання негативного впливу статинотерапії на стан печінки та інших внутрішніх органів. У цих умовах лише обґрунтована відповідь високомотивованого лікаря про великі переваги від прийому ліпідкоригуючої терапії над її недоліками може покращити комплайнс пацієнта. На жаль, часто лікар «йде» за пацієнтом, погоджуючись із небезпекою такої терапії і, тим самим, сприяючи «перервам» у прийомі препарату, а іноді й повній відміні нібито «небезпечних» ліків. І надалі хворий лишається, так би мовити, практично озброєним перед грізним вбивцею – атеросклерозом.

Серед багатьох проблем ініціації та подальшого супроводження гіполіпідемічної терапії в Україні, а, можливо й у світі, хотілося б звернути увагу ще на одну. Можливо, ця проблема й не є визначальною, але, на нашу думку, є дуже важливою й такою, що потребує нагального вирішення. Мова йде про лабораторні бланки, де друкуються або куди вписуються результати аналізу на ліпіди крові, а точніше референтні значення для ліпідів крові, які в цих бланках зазначено. У переважній більшості клінічних лабораторій при наданні результатів ліпідограми хворого наводяться референтні

Таблиця 1. Шкала SCORE для оцінки 10-річного ризику фатальної кардіоваскулярної події в популяції осіб високого серцево-судинного ризику



значення, які або не відповідають сучасним клінічним рекомендаціям, або стосуються пацієнтів низького серцево-судинного ризику.

У Рекомендаціях ESC/EAS видання 2011 р. щодо лікування дисліпідемій зазначено, що превентивні втручання, у т.ч. призначення ліпідознижувальної терапії, показані всім пацієнтам із груп надто високого й високого серцево-судинного ризику. Автори цих рекомендацій вважають, що визначення індивідуального ризику смерті від серцево-судинних ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда, раптової коронарної смерті або іншої патології внаслідок артеріальної оклюзії) слід проводити, враховуючи кілька чинників ризику, основними з яких є систолічний артеріальний тиск, рівень загального холестерину, вік, статева приналежність і статус тютюнопаління за допомогою шкали SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) – див. табл. 1.

Застосування цієї шкали пояснює, чому в певних категоріях пацієнтів, незважаючи на їх «безсимптомний» характер перебігу атеросклеротичного ураження судин, комбінація кількох чинників ризику може змінювати показник за шкалою SCORE таким чином, що ризик фатальних серцево-судинних ускладнень може бути високим, а тому потребувати нагального превентивного втручання лікаря. Так, наприклад, чоловік віком 65 років, який не палить, із рівнем загального холестерину крові близько 4 ммоль/л і рівнем систолічного ар-

Таблиця. 2. Групи серцево-судинного ризику

Групи ризику	Ознаки
Дуже високий ризик	Пацієнти, які мають одну з таких ознак: - документовані шляхом інвазивних або неінвазивних процедур (ангіографії, радіологічної візуалізації, стресехокардіографії, виявлення атеросклеротичних бляшок при ультразвуковому обстеженні) серцево-судинні захворювання, пацієнти з перенесеним раніше інфарктом міокарда (ІМ), гострим коронарним синдромом, коронарною реваскуляризацією (черезшкірною ангіопластикою, шунтуванням коронарних артерій) та ін. процедурами з реваскуляризації, ішемічним інсультом, оклюзивним захворюванням периферичних артерій; - пацієнти з цукровим діабетом 2 типу й пацієнти з цукровим діабетом 1 типу з ознаками ураження органів-мішеней (таких як мікроальбумінурія); - пацієнти з помірною або важкою хронічною хворобою нирок (ХХН) (зі швидкістю клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); - розрахунковий 10-річний ризик за шкалою SCORE $\geq 10\%$
Високий ризик	Пацієнти, які мають одну з таких ознак: - значно підвищений ризик внаслідок наявності сімейної дисліпідемії або важкої артеріальної гіпертензії; - розрахунковий 10-річний ризик фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE $\geq 5\%$ та $\leq 10\%$
Помірний ризик	Пацієнти з розрахунковим ризиком за шкалою SCORE $\geq 1\%$ і $\leq 5\%$ впродовж наступних 10 років. До цієї категорії належать багато пацієнтів середнього віку. Ризик може збільшуватись при наявності у хворого сімейного анамнезу ранніх серцево-судинних подій, наявності абдомінального ожиріння, фізичної інактивності, низького рівня ЛПВЩ і апо А, підвищеного рівня тригліцеридів, чутливого С-реактивного протеїну, фібриногену, гомоцистеїну, апо В і приналежності до певного соціального класу
Низький ризик	Пацієнти з ризиком за шкалою SCORE < 1%

теріального тиску ≥ 160 мм рт.ст. буде мати більш ніж 5% ризику смерті від серцево-судинних захворювань у найближчі 10 років і, таким чином, незважаючи на нормальний показник загального холестерину крові, буде потребувати ліпідознижувальної терапії. Розподіл пацієнтів на групи ризику за допомогою застосування шкали SCORE та за іншими клінічними ознаками наведено в табл. 2.

Проте, в умовах реальної клінічної практики в Україні з різних причин шкала SCORE не є достатньо використаною. Особливу небезпеку це несе особам із груп високого й надто високого серцево-судинного ризику. До таких, у першу чергу, належать пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [1]. У багатьох епідеміологічних дослідженнях було доведено, що ускладнення атеросклерозу у вигляді смертельних інфарктів міокарда (ІМ) та інсультів виникають у хворих на ЦД 2 типу в більш молодому віці та мають важчий перебіг і прогноз [7]. ЦД 2 типу в 21 сторіччі переважною більшістю дослідників розглядається як кардіологічне захворювання [8, 9], оскільки:

- при ЦД 2 типу ризик ІМ є порівняним із хворим без ЦД, який раніше переніс ІМ;
- ризик раптової смерті в чоловіків із ЦД 2 типу в 1,5 рази вищий, а в жінок із ЦД 2 типу в 3 рази вищий, ніж в осіб без діабету;
- інсульт у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) виникає у 2 рази частіше, ніж у пацієнтів з АГ без діабету;
- при ЦД 2 типу ризик серцевої недостатності у 2-3 рази вищий, ніж без діабету.

Саме тому зниження при ЦД 2 типу рівня холестерину й нормалізація артеріального тиску при АГ мають проводитись більш агресивно порівняно з пацієнтами без діабету. Слід також зауважити, що

додаткову перевагу щодо зниження частоти серцево-судинних ускладнень мають пацієнти з ЦД 2 типу при зниженні АТ не до 140/90, а до ще більш низького рівня – < 130/80 [10].

Що стосується цільового рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), то в усіх пацієнтів із ЦД необхідним є зниження його до 2,5 ммоль/л, а при наявності ЦД у поєднанні з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурією, протеїнурією, захворюваннями серцево-судинної системи або хронічною хворобою нирок) цільовий рівень ЛПНЩ становить менше 1,8 ммоль/л [1]. Таким чином, при будь-якому початковому рівні холестерину атерогенність плазми крові у хворого на ЦД буде завжди високою, а тому питання про призначення гіполіпідемічної терапії хворим на ЦД з АГ і/або з ІХС полягає не в тому, при якому висхідному рівні холестерину призначати статини цій групі пацієнтів, а в тому, у якій дозі життєво необхідно призначити його не тільки для попередження інсульту та ІМ, а й для подовження життя.

Одним із найбільш призначуваних статинів у світі є симвастатин [11]. Упродовж останніх років симвастатин є єдиним статином, який внесено експертами ВООЗ до переліку життєво необхідних препаратів [12]. Субаналіз пацієнтів із ЦД 2 типу в найбільшому на сьогоднішній день дослідженні, у якому вивчалася ефективність терапії статинами, – дослідженні Heart Protection Study (HPS) – було виявлено високо вірогідне зниження серцево-судинних ускладнень на 21% незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, який оцінювався за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c} < 7% або > 7%) [4]. Цікаво й те, що в тому ж дослідженні HPS призначення симваста-

тину в дозі 40 мг на добу виявляло протективний ефект щодо зниження кардіоваскулярних ускладнень незалежно від початкового рівня холестерину та С-реактивного протеїну [13]. Упродовж усього дослідження HPS була продемонстрована гарна переносимість симвастатину в дозі 40 мг, при цьому кількість побічних ефектів на фоні застосування симвастатину не перевищувала цього показника в групі плацебо [14]. Доведено, що симвастатин у дозі 40 мг на добу знижує рівень холестерину ЛПНЩ у середньому на 40% [7], чого достатньо для більшості пацієнтів, у тому числі для пацієнтів із ЦД.

Економічний бік питання має дуже важливе значення для будь-якого пацієнта, зокрема для хворого на діабет, якому одночасно призначаються 4-6 препаратів різних груп для корекції вуглеводного обміну, підвищеного артеріального тиску, для розрідження крові (деагрегант або антикоагулянт) і зниження підвищеного рівня ліпідів крові (статин). Із позиції медицини, яка ґрунтується на доказах, таке становище не є поліпрагмазією, а є життєзберігаючою поліфармакотерапією. При цьому вартість терапії є одним із чинників, який, з огляду на обмежені можливості хворого, може призводити до самовільного припинення ним лікування [15]. Тому не менш важливим чинником при виборі статину, який призначається хворому на довгі роки, є його вартість. Симвастатин (Вабадін®) виробництва Берлін-Хемі є одним із найчастіше призначуваних статинів хворим із ЦД, що є виправданим, зокрема з фармако-економічних позицій.

Таким чином, призначення статину пацієнтам із високим серцево-судинним ризиком, зокрема з ЦД, має ґрунтуватися на визначенні наявного поєднання чинників ризику та супутніх захворювань серцево-судинної системи.

Але, на превеликий жаль, у нашій країні в процесі вирішення питання про застосування гіполіпідемічної терапії в конкретного хворого практикуючі лікарі частіше звертають увагу на показники ліпідограми, без порівняння з іншими чинниками ризику. Тому дуже часто рішення про доцільність призначення гіполіпідемічних препаратів приймається з огляду на відповідність показників аналізу крові на ліпіди референтним межах, наведеним у лабораторному бланку.

Нами було проаналізовано бланки кількох локальних, загальнодержавних і міжнародних лабораторій на відповідність сучасним нормам ліпідів крові (рис. 1-5). Ми навмисно не наводили назви установ і лабораторій, у яких робилися аналізи, оскільки це не має значення: проблема є «системною».

Загальний холестерин крові, згідно з сучасними рекомендаціями, є важливим показником для визначення серцево-судинного ризику (за шкалою SCORE, Фремінгемською шкалою та ін.) і другорядним показником для визначення необхідності призначення ліпідокоригуючої терапії, а також її корекції. У лабораторних бланках кількох лабораторій було отримано референтні значення для цього показника від 3,87 до 7,53 ммоль/л. Таким

чином, якщо в лабораторії, у якій проводився аналіз крові на загальний холестерин, значення показника становило, наприклад, 6 ммоль/л, то при верхній межі норми в 7,8 ммоль/л лікарі могли прийняти рішення про недоцільність ліпідокоригуючої терапії. Або в іншій ситуації, коли хворий вже приймає гіполіпідемічний препарат, взяття до уваги таких референтних значень могло призвести до несвоєчасного збільшення (або взагалі незбільшення) дози для досягнення цільового значення загального холестерину.

Водночас, згідно з міжнародними рекомендаціями, навіть показник загального холестерину на рівні 5,2 ммоль/л, уведений у клінічну практику після публікації у 2001 році III звіту експертів NCEP з виявлення, оцінки й терапії підвищеного рівня холестерину в дорослих (Adult Treatment Panel III) [16], є цільовим не для всіх категорій хворих із підвищеним серцево-судинним ризиком. Наприклад, в об'єднаних Рекомендаціях ESC/EASD (European Association for the Study of Diabetes

ФДП №12				
Тригліцериди	7,82*	ммоль/л	<1,7	
Холестерин	5,64*	ммоль/л	<5	<5 для загальної популяції <4,5 для пацієнтів ІХС, цукровим діабетом
Холестерин Липопротеїди	0,97*	ммоль/л	>1,0	
Високої щільності				
Холестерин Липопротеїди	0,89	ммоль/л	<3	
Низької щільності				
Холестерин Липопротеїди Дуже	3,59*	ммоль/л	0,26-1,04	
Низької щільності				
Індекс атерогенності	4,81*		2-3	

Рисунок 1

LIPID PROFILE				
Cholest	3.80	L	4.42-7.53 mmol/L	✓ []
HDL-C	1.23		0.96-2.38 mmol/L	
LDL Chol	1.80	L	2.28-5.20 mmol/L	✓ []
Triglycer	1.69		0.59-2.96 mmol/L	

Рисунок 2

18. С _г загальний		4,2 – 4,55	ммоль/л
19. Фосфор неорг.		0,81 – 1,45	ммоль/л
20. Холер (C _г)		97 – 108	ммоль/л
21. Холестерин	5,79	3,87 – 6,71	ммоль/л
22. Тригліцериди	2,14	ж. 0,46–1,68 ч. 0,68–1,88	ммоль/л
23. В-ліпопротеїди		0,35 – 0,55	Од. опт. щільн.
24. Ліпопротеїди високої щільності	1,3	1,03 – 1,55	ммоль/л
25. Ліпопротеїди низької щільності	3,3	2,6 – 4,2	ммоль/л
26. С-неактивний білок		до 1,0	mg/dl

Рисунок 3

Біохімічний аналіз крові:
Холестерин 5,1 ммоль/л
Тригліцериди 2,3 ммоль/л
Креатинин 0,052 ммоль/л
ЛПВЩ альфа-холестерин 0,86 (0,78-1,95)
ЛПНЩ бета-холестерин 3,7 (1,71-4,62)
АЛАТ – 22 АСАТ – 18
Тимолова проба 3,0 (0-4 од.)

Рисунок 4

LIPID PANEL			
Cholesterol	3.78		3.37-5.18 mmol/L
HDL-C	1.01	L	1.04-2.07 mmol/L
LDL-C (calculated)	1.30		0.00-3.37 mmol/L
Triglycerides	3.22	H	0.51-2.83 mmol/L

Рисунок 5

(EASD) – Європейське товариство з вивчення діабету) ще 2007 року зазначено, що для дорослих хворих на цукровий діабет 2 типу без серцево-судинних захворювань необхідно розглянути призначення статину в разі, якщо рівень загального холестерину $> 3,5$ ммоль/л [17]. Тобто міжнародними експертами підкреслюється необхідність призначення статинів практично переважній більшості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, бо це є пацієнти надто високого серцево-судинного ризику.

Така ж картина в нашій країні з референтними значеннями в бланках аналізів одного з провідних чинників серцево-судинної смертності – рівня холестерину ЛПНЩ. Серед кількох лабораторій, бланки яких ми вивчили, діапазон референтних значень для ЛПНЩ коливався від 2,28 до 5,2 ммоль/л. У Рекомендаціях ESC/EAS (2011) щодо лікування дисліпідемій для осіб, які належать до групи високого й надто високого серцево-судинного ризику, наведено такі цільові рівні холестерину ЛПНЩ крові (табл. 3). Тобто, у категорії хворих із важкою серцево-судинною патологією необхідно тримати рівень ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л, що істотно відрізняється від зазначених у лабораторних бланках референтних значень.

Також у досліджуваних лабораторних бланках не відповідали встановленим сучасним цілям референтні значення для показників вторинної ліпідної профілактики, а саме: показники рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові. Так, референтні значення для тригліцеридів коливалися від 0,46 до 2,96 ммоль/л, а для холестерину ЛПВЩ – від 0,96 до 2,38 ммоль/л. Ці референтні значення також не відповідали сучасним рекомендаціям. За Рекомендаціями ESC/EAS 2011 року щодо профілактики кардіологічних захворювань цільовим рівнем для тригліцеридів у плазмі крові вважається $< 1,7$ ммоль/л. Цільове значення холестерину ЛПВЩ визначено в тих самих Рекомендаціях ESC 2012 року на рівні $> 1,0$ ммоль/л для чоловіків і $> 1,2$ ммоль/л для жінок [1, 2].

Таким чином, орієнтація лікаря на такі референт-

ні значення без взяття до уваги сучасних клінічних рекомендацій нерідко призводить до жаклих наслідків: непризначення ліпідознижувальної терапії хворим, які її потребують, або до невчасної корекції дози препаратів у тих пацієнтів, які вже отримують гіполіпідемічну терапію та внаслідок цього не досягають цільових безпечних рівнів холестерину.

Існує й інший бік проблеми. З точки зору пацієнта, мотивація якого щодо прийому гіполіпідемічного препарату й так невисока, отримання ним результатів власних аналізів крові на ліпіди, які «вписуються» в референтні значення, викликає свідомий спротив прийому цього лікарського засобу. Такі хворі вважають недоцільним приймати ліки від нібито неіснуючої проблеми. Лікаря в цьому випадку доводиться докладати неабияких зусиль, аби пояснити пацієнту, що проблема атеросклерозу все ж таки існує й потребує негайного вирішення за допомогою призначення ліпідознижувального препарату. Ті ж проблеми супроводжують пацієнта в разі необхідності корекції дози гіполіпідемічного препарату – референтні значення в лабораторних бланках не несуть належної «виховної» ролі.

Минуле сторіччя надало сучасним лікарям дуже широкі можливості щодо впливу на раніше безперспективні хвороби серцево-судинної системи за допомогою терапії гіполіпідемічними препаратами. Існуючі сьогодні препарати практично порівняні з точки зору безпеки, проте відрізняються за своєю ефективністю. Оцінка ступеня ефективності цих препаратів неможлива без порівняння їхніх ефектів відносно цільових значень ліпідів крові. Водночас прогрес у впровадженні ефективніших ліпідознижувальних препаратів виглядає безглуздим, якщо не визначено кінцеві цілі ліпідознижувальної терапії.

Зрозуміло, що наведені цільові рівні ліпідів крові (табл. 4) стосуються перш за все хворих надто високого ризику серцево-судинної смертності, а для всіх інших категорій пацієнтів вони не є настільки «жорсткими». Проте, здається, усе-таки більш доцільним є внесення в лабораторні бланки саме цільових значень, спрямованих на най-

Таблиця 3. Цільові рівні ліпопротеїдів низької щільності крові згідно з Рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS 2011)

Рекомендація	Клас доказовості	Рівень доказовості
У пацієнтів із надто високим серцево-судинним ризиком (наявне серцево-судинне захворювання, ЦД 2 типу, ЦД 1 типу із наявністю ознак ураження органів-мішеней, помірною або важкою хронічною хворобою нирок, або показником за шкалою SCORE $\geq 10\%$) цільовим значенням холестерину ЛПНЩ є $< 1,8$ ммоль/л і/або зниження рівня ЛПНЩ на 50% від вихідного значення, якщо цільового рівня ЛПНЩ не було досягнуто	I	A
У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком (значно підвищений якийсь один чинник ризику, із показником за шкалою SCORE $\geq 5\%$ але $\leq 10\%$) цільовим значенням холестерину ЛПНЩ є $< 2,5$ ммоль/л	IIa	A
У пацієнтів із помірним серцево-судинним ризиком (із показником за шкалою SCORE $\geq 1\%$ але $\leq 5\%$) цільовим значенням холестерину ЛПНЩ є $< 3,0$ ммоль/л	IIa	C

Таблиця 4. Цільові значення ліпідів крові для осіб надто високого серцево-судинного ризику [1, 2]

Показник	Значення (ммоль/л)	
ЛПНЩ	< 1,8	
Тригліцериди	< 1,7	
ЛПВЩ	Для чоловіків > 1,0	Для жінок > 1,2
Загальний холестерин	< 4,5	

важчу категорію хворих із найбільшим серцево-судинним ризиком, бо саме вони в першу чергу потребують нашої допомоги.

Отже, питання про необхідність призначення ліпідознижувальної терапії має ґрунтуватися не на оцінці референтних значень у конкретній лабораторії, а на визначенні ступеня ризику в конкретного хворого. Саме індивідуалізація лікувальної тактики на підставі сучасних клінічних рекомендацій щодо профілактики серцево-судинної захворюваності й смертності та запропонованих у них цільових значеннях ліпідів крові, рівня артеріального тиску, глюкози крові, антропометричних даних та інших важливих чинників ризику призведе до істотного покращання прогнозу пацієнтів високого серцево-судинного ризику вже сьогодні.

Список використаної літератури

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). // *Eur Heart J.* - 2012. - 33(13). - P. 1635-1701.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). // *Eur Heart J.* - 2011. - 32(14). - P. 1769-1818.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). // *Lancet.* 1994. - 344 (8934). - P. 1383-1389.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet.* - 2002. - 360. - P. 8-22.
5. Gaist D., Rodriguez L.A., Huerta C. et al. Lipid-lowering drugs and the risk of myopathy: a population-based follow-up study. // *Epidemiology.* - 2001. - 12. - P. 565-569.
6. Graham D.J., Staffa J.A., Shatin D. et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. // *JAMA.* - 2004. - 292. - P. 2585-2590.
7. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. // *Circulation.* - 2004. - 13. - 110(2). - P. 227-239.
8. Materials of IDF 2012.
9. http://internist.ru/sessions/video/2012-10-01-2/2012-10-01-2_1477.html
10. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. // *Lancet.* - 1998. - 351. - P. 1755-1762.
11. IMS report 2011 data.
12. WHO Model List of Essential Medicines 17th list (March 2011).
13. Heart Protection Study Collaborative Group C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. // *Lancet.* - 2011. - Vol. 377. - Issue 9764. - P. 469-476.
14. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - Issue 9326. - P. 7-22.
15. Dusing R. Adverse events, compliance and changes in therapy. // *Curr Hypertens Rep.* - 2001. - 3. - P. 488-492.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // *Circulation.* - 2002. - 106(25). - P. 3143-3421.
17. Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // *Eur Heart J.* - 2007. - 28(1). - P. 88-136.

DOES LIPID PROFILE ALWAYS ANSWER THE QUESTIONS OF DOCTORS AND PATIENTS?

K.O. Zuiev, D.H. Kohut

Summary

The article explains the main topics of Guidelines for the management of dyslipidemias (2012) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) in the estimation of cardio-vascular risks with SCORE system. In the paper, it is stated that modern goal of lipid-lowering therapy in patients with very high level of cardio-vascular risks. The authors ascribe some problems of implementation statements of these Guidelines in Ukraine. Particular attention is paid to the problem of discrepancy of lipid-lowering goals for patients with high and very high level of cardio-vascular risks in blank forms of lipid profile in Ukraine and abroad.

In the article, it is elucidated that discrepancies of lipid-lowering goals in blank forms of lipid profile are creating conditions for inadequate lipid-lowering treatment both from the doctor and from the patient.

Keywords: lipid profile, referent value, blood lipids, SCORE scale, cardio-vascular risks, hypolipidemic therapy.

А.И. Фролов

ГУ ННЦ «Институт кардиологии
им. академика Н.Д. Стражеско»
НАМНУ, г. Киев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Резюме

У статті в наочній формі наведено причини виникнення, методи діагностики й лікування порушень ритму серця. Акцент зроблено на метаболічному підході до терапії, зокрема з використанням цитопротектора Мексикор®.

Ключові слова

Аритмії, діагностика, лікування, цитопротектор, Мексикор®.

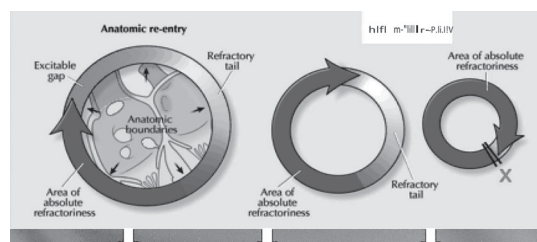
Аритмия сердца – нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца.

Термин «нарушения ритма сердца» (сердечные аритмии) – обобщающее понятие.

Им объединяют длинный ряд состояний, характеризующийся изменениями в частоте, регулярности и источнике генерации электрических импульсов сердца из-за нарушения процессов их возникновения и/или проведения.

По определению рабочей группы экспертов ВОЗ, нарушения ритма сердца – это любые отклонения от нормального синусового ритма.

Механизм повторного входа – “Re-entry”



- АВ-узловая тахикардия
- Атриовентрикулярные при синдроме WPW
- Мономорфная желудочковая
- Трепетание предсердий I
- Трепетание предсердий II
- Мономорфная желудочковая
- Фибрилляция предсердий

Аритмии проявляются большим количеством симптомов

Головокружение

Сердцебиение

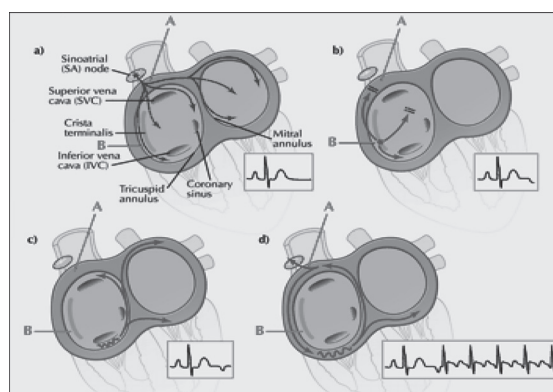
Синкопе

Одышка

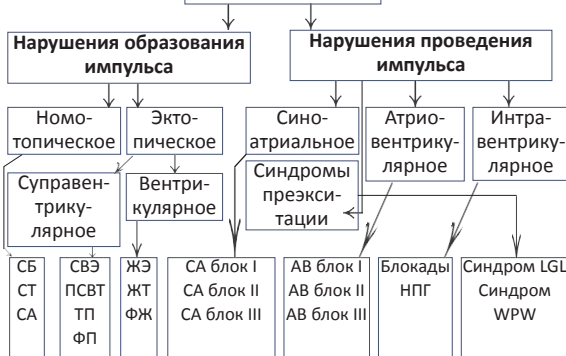
Усталость

Боль в груди

*ФП может быть бессимптомной
ACC/AHA/ESC 2006 guidelines Eur Heart J 2006;27(16):1979–2030



Аритмии сердца



Минимальный объем обследования пациентов с аритмией

Анамнез и физикальное исследование

- Клиническая форма аритмии (пароксизмальная, хроническая или недавно возникшая)
- Наличие и происхождение симптомов
- Начало первого симптоматического эпизода и/или дату, когда впервые установлен диагноз аритмии
- Частота, длительность (наиболее короткий и наиболее длительный эпизоды), запускающие факторы и способ прекращения симптомных пароксизмов (спонтанное купирование либо персистирование)

Электрокардиограмма

- Оценка ритма
- Гипертрофия левого желудочка
- Продолжительность и морфология зубцов P во время синусового ритма
- Признаки преэкситации
- Блокады ножек пучка Гиса
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Другие предсердные аритмии
- Продолжительность RR, QRS, интервала QT с учетом антиаритмической терапии

Преимущества ХМ-ЭКГ перед поверхностной ЭКГ

Поверхностная ЭКГ

- Длительность записи от 1 до 5 минут
- Анализ включает около 50 комплексов PQRS
- Положение больного в покое

ХМ-ЭКГ

- Длительность непрерывной записи 1440 минут
- Анализ около 100 тыс. комплексов PQRS
- Возможность регистрации ЭКГ в условиях естественной суточной активности

N.B! Длительность наблюдения за сердечной деятельностью при ХМ-ЭКГ в 1500 раз больше, чем при регистрации обычной ЭКГ

Эхокардиография

- Поражение клапанного аппарата сердца
- Размеры левого и правого предсердия
- Размер и функция левого желудочка
- Максимальное давление в правом желудочке (легочная гипертензия)
- Гипертрофия левого желудочка
- Тромбы в левом предсердии (низкая чувствительность)
- Заболевания перикарда

Длительное мониторирование ЭКГ позволяет (1):

- Оценить взаимосвязь аритмий и клинической симптоматики, в том числе синкопальные состояния
- Выявить пароксизмальные нарушения ритма у пациентов с соответствующей клинической симптоматикой
- Зарегистрировать моменты возникновения и купирования пароксизмов, которые способствуют определению механизмов возникновения аритмий и проведению дифференциальной диагностики

Оценка функции щитовидной железы (определение в крови уровней гормонов)

- При впервые выявленном эпизоде ФП
- При затрудненной коррекции частоты желудочковых сокращений
- При ФП, рецидивирующей сразу после кардиоверсии
- При применении кордарона

Рентгенография

(при наличии клинических предпосылок)

- Исключить легочные васкулиты
- Исключить заболевания паренхимы легких

Длительное мониторирование ЭКГ позволяет (2):

- Осуществить количественную и качественную оценку аритмий, необходимую для стратификации риска
- Установить зависимость возникновения аритмий от недостаточности коронарного кровообращения
- Количественно оценить эффективность и безопасность медикаментозного лечения аритмий
- Оценить функционирование имплантируемых устройств

Дополнительные обследования

1. Нагрузочный тест:

- для контроля ЧСС у больных с постоянной и пароксизмальной формой ФП;
- индукция ФП при проведении теста;
- исключение ишемии перед назначением препаратов 1 класса.

2. Холтеровское мониторирование ЭКГ:

- при неуточненном виде аритмии;
- оценка средней частоты желудочковых сокращений.

3. ЭФИ:

- для уточнения механизма тахикардии с широкими комплексами QRS;
- возможность определения предшественников ФП, таких как трепетание предсердий или пароксизмы СВТ;
- для определения зоны абляции или деструкции/модификации АВ-соединения.

Классификация желудочковых экстрасистол по Lown-Wolff

Класс	Морфологическое описание
0	Без экстрасистол
1*	<30 экстрасистол в час
2*	>30 экстрасистол в час
3	Полифазные экстрасистолы
4a	Парные экстрасистолы
4в	>3 последовательных экстрасистол
5	Экстрасистолы типа "R на T"

Characterization	Signs	ECG tracing	Lown grade
No VPMs	QRS QRS QRS		0
Occasional premature VPMs (< 30/hr)	QRS QRS QRS		I
Frequent premature VPMs (> 30/hr)	QRS QRS QRS		II
Multifocal premature VPMs	QRS QRS QRS		IIIa
Bigeminy	QRS QRS QRS		IIIb
Couplets (> 2 pairs = 4 VPMs)	QRS QRS QRS		IVa
Runs (3 or more = 3 VPMs)	QRS QRS QRS		IVb
VPM occurring in the vulnerable phase of ventricular repolarization (R on T)	QRS QRS QRS		V

* обозначает число VE 30 в час, дающее основу для разделения на I и II классы и относится к частоте регистрации VE в одном критическом часе, а не к среднему значению за 1 час

Оценка эффективности лечения антиаритмическими препаратами у больных с желудочковыми нарушениями ритма

- Уменьшение общего количества VE на 50-75%
- Уменьшение парных и ранних VE на 90%
- Исчезновение эпизодов ЖТ
- При полиморфной ЖТ – уменьшение количества морфологических типов VE до 1-2

N.B! Необходимо учитывать влияние антиаритмических препаратов на синусовый ритм и проводимость

Сравнительная оценка диагностической ценности различных методов исследований (продолжение)

Имплантированные мониторы	55-87%	До 14 месяцев
Tilt тест	26-87%	-
ЭФИ при органическом поражении сердца	49%	-
ЭФИ без органического поражения сердца	11%	-
Обследование невропатолога (компьютерное обследование, Допплер каротид)	0-4%	-

Инструментальные методы обследования:

- 24-часовое амбулаторное мониторирование (Holter)
- Tilt test (если подозреваются вазовагальные синкопе)
- Наружные рекордеры (если приступы возникают <30 дней)
- Имплантируемые рекордеры (если приступы преходящие или редкие >30 дней)
- Электрофизиологическое исследование сердца (при подозрении или наличии органического заболевания сердца)

Специальные методы обследования в диагностике приступов потери сознания

Выявление аритмии

- ХМ ЭКГ
- Велоэргометрия
- Чреспищеводная электрокардиостимуляция
- Внутрисердечное ЭФИ

Другие методы при необходимости

- Неврологическое обследование
- Психиатрическое обследование
- Указание на прием некоторых медикаментозных препаратов

Роль ЧпЭКС и ВЭМ при обследовании больных с аритмиями

ЧпЭКС

- Диагностика синдрома слабости СУ
- Индукция наджелудочковых тахикардий

ВЭМ

- Индукция желудочковых и наджелудочковых тахикардий
- Индукция вазовагальных обмороков (быстрая остановка)

Сравнительная оценка диагностической ценности различных методов исследований

Исследования	% выявления синкопе	Продолжительность исследования
Анамнез, первичный врачебный осмотр	49-85%	-
ЭКГ	<5%	-
Холтеровское мониторирование	2%	1-3 дня
Наружные мониторы	20%	1 месяц

Роль внутрисердечного ЭФИ при обследовании больного с аритмиями

- Индукция желудочковых тахикардий
- Индукция наджелудочковых тахикардий
- Оценка функции проводящей системы сердца

Классификация аритмий по клинической значимости (модифицировано по Bigger T., 1984)

- Доброкачественные аритмии (не влияют на жизненный прогноз)
- Потенциально злокачественные аритмии (отягощают жизненный прогноз)
- Злокачественные аритмии (угрожают жизни)

Факторы, определяющие значимость аритмий

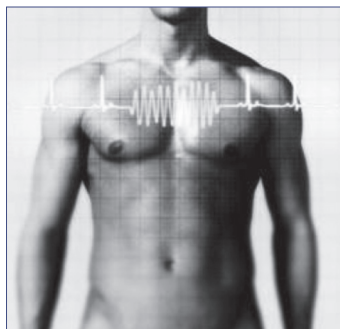
- Характер аритмии
- Морфологические изменения сердца
- Нарушение гемодинамики

Показания к лечению аритмий

- Аритмия угрожает жизни и отягощает жизненный прогноз
- Негативное влияние аритмии на гемодинамику
- Плохая субъективная переносимость аритмии

Аритмии

Метаболический
подход



Модель формирования ишемически- зависимых аритмий ИШЕМИЯ

↓
истощение энергетических ресурсов миокарда

- креатин
- фосфокреатин
- аденозинтрифосфат
- деятельность ионных насосов и АТФ-азы

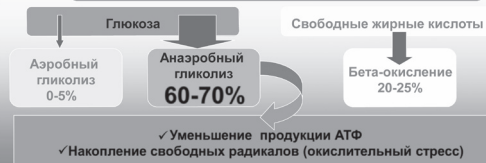
↓
формирование гетерогенности миокарда

↓
Эктопия или нарушение проведения
импульса (re-entry)

Энергопродукция в миокарде в норме



Энергопродукция в миокарде в условиях ишемии



Причины развития аритмий

- Сдвиги нейрогенной, эндокринной (гуморальной) регуляции, изменяющие течение электрических процессов в специализированных или сократительных миокардиальных клетках
- Болезни миокарда, его аномалии, врожденные или наследственные дефекты с повреждением электрогенных мембран или с разрушением клеточных структур
- Сочетанные регуляторные и органические заболевания сердца

Принципиальные возможности оптимизации энергопродукции в ишемизированном миокарде



Факторы, вызывающие развитие аритмий

- Электролитный дисбаланс
- Воспаление
- Ишемия, некроз, апоптоз
- Оксидантный стресс
- Дистрофия и кардиосклероз

Преимущества метаболических цитопротекторов:

- Не обладают аритмогенным эффектом
- Воздействуют на факторы метаболического дисбаланса
- Не влияют на системную и коронарную гемодинамику
- Потенцируют действие антиаритмических препаратов, снижают выраженность их побочных эффектов
- Хорошо переносятся пациентами

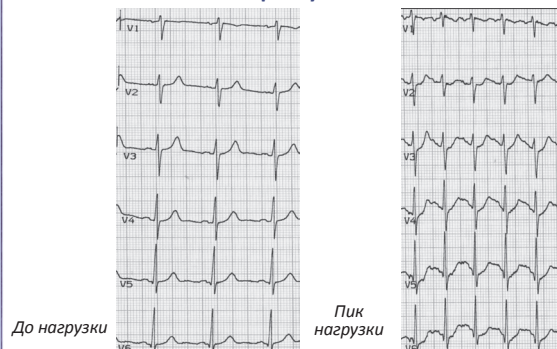


Мексикор®

Основные компоненты:

- Янтарная кислота (сукцинат) – субстрат для образования АТФ – энергопротекция в условиях ишемии
- Эмоксипин – «ловушка» свободных радикалов – коррекция оксидантного стресса

Нагрузочная проба на фоне лечения Мексикором у больного В. 49 лет



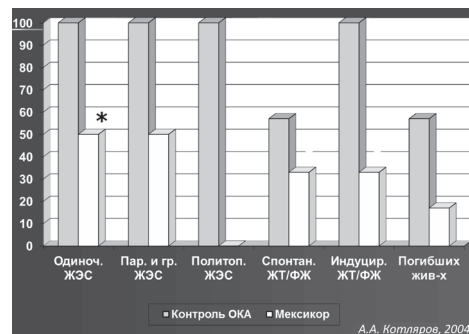
Антигипоксическое действие Мексикора

СУКЦИНАТ (янтарная кислота)



Янтарная кислота (сукцинат) в составе Мексикора является универсальным противогипоксическим метаболитом. Это продукт 5-й и субстрат 6-й реакции в цикле Кребса. Превращение янтарной кислоты в организме обеспечивает продукцию энергии, без участия кислорода, что становится крайне важным моментом в условиях гипоксии. Мощность системы энергопродукции, которую обеспечивает сукцинат, в сотни раз превышает все другие системы энергообразования организма. (Кондрашова М.Н., 1971, 1976)

Противоаритмическая активность Мексикора при острой окклюзии коронарной артерии



Антиоксидантное действие Мексикора ЭМОКСИПИН

Эмоксипин – синтетический антиоксидант, работающий по принципу «сквенджера» – ловушки для свободных радикалов



Эмоксипин является «прямым» антиоксидантом

Не влияя на процессы образования и работу собственной антиоксидантной системы, эмоксипин связывает и выводит свободные радикалы из организма

Ампулы:

- 10 ампул по 2 мл. в 1 упаковке
- 100 мг в ампуле

Капсулы:

- 20 капсул в упаковке
- 100 мг в капсуле

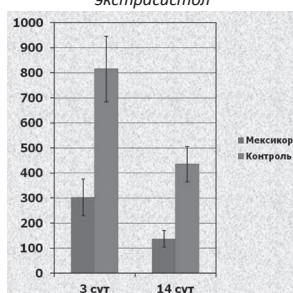


Способ применения:

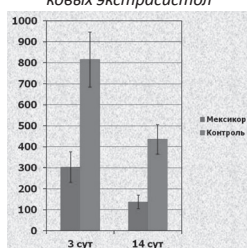
- Внутривенно капельно 200 мг 3 раза в сутки (медленно, на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы в объеме 100-150 мл, в течение 30-90 минут) – 14 дней
- Внутривенно струйно медленно (не менее 5 минут) 200 мг 3 раза в сутки – 14 дней
- Внутримышечно 200 мг 3 раза в сутки – 14 дней
- Перорально – по 1 капсуле 3 раза в день – 2 месяца

Динамика частоты желудочковых extrasystoles у больных ИМ при лечении Мексикором

Частота желудочковых extrasystoles



Частота групповых желудочковых extrasystoles



Влияние Мексикора на течение аритмий

- Действие на основные патогенетические механизмы возникновения аритмий
- Купирование ишемически-зависимых нарушений ритма
- Потенцирование действия антиаритмических препаратов
- Сокращение времени на купирование аритмического эпизода
- Профилактический эффект от 3 до 6 месяцев

Х.М. Крус-Фернандес¹, Л. Лопес-Бескос², Д. Гарсия-Дорадо³, В. Лопес-Гарсия-Аранда¹, А. Кабадес⁴, Л. Мартин-Хардаке⁵, Х.А. Веласко⁶, А. Кастро-Бейрас⁷, Ф. Торрес⁸, Ф. Марфил⁹, Е. Наварро¹⁰ и исследователи трифлузала при инфаркте миокарда (TIM)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРИФЛУЗАЛА И АСК ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹Кафедра кардиологии, университетская больница Вирхен де ла Макарена, Севилья; ²Кафедра кардиологии, университетская больница Хетафе, Мадрид; ³Кафедра кардиологии, больница Валь Д'Эрбон, Барселона; ⁴Кафедра кардиологии, больница Ла Фе, Валенсия; ⁵Кафедра кардиологии, больница Ла Пас, Мадрид; ⁶Кафедра кардиологии, Главная Больница, Валенсия; ⁷Кафедра кардиологии, больница Хуан Каналехо, Ла Корунья; ⁸Лаборатория биостатистики и эпидемиологии, факультет медицины, Автономный Университет Барселоны, Барселона; ⁹Кафедра кардиологии, больница Торрекреденас, Алмерия; ¹⁰Кафедра кардиологии, больница Мигель Сервет, Сарагоса, Испания.

Резюме

В этом двойном слепом, многоцентровом последовательном исследовании пациенты в течение 24 ч после начала симптомов острого инфаркта миокарда были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала 600 мг трифлузала, а вторая – 300 мг АСК раз в день на протяжении 35 дней.

Трифлузал и АСК одинаково эффективны для профилактики дальнейших сердечно-сосудистых событий после острого инфаркта миокарда, однако трифлузал продемонстрировал лучшие показатели безопасности. Трифлузал достоверно снижал количество нефатальных цереброваскулярных событий по сравнению с АСК.

Ключевые слова

Трифлузал, АСК, сердечно-сосудистые события, цереброваскулярные события, острый инфаркт миокарда.

Введение. АСК демонстрирует значительную клиническую пользу, снижая количество сердечно-сосудистых событий после острого инфаркта миокарда [1]. Исследование ISIS-2 впервые предоставило весомое свидетельство терапевтической роли раннего лечения АСК, причем риск смерти от сосудистого события в течение первых 5 недель острого инфаркта миокарда уменьшался на 23% по сравнению с плацебо. Количество нефатальных сердечно-сосудистых событий также достоверно снижалось [2].

Трифлузал (Дисгрэн®, Уриах, Испания) – это препарат, по структуре напоминающий АСК, но имеющий несколько заметных различий в своем механизме действия. Трифлузал оказывает множественный эффект на агрегацию тромбоцитов [8]. Хотя трифлузал необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов таким же образом как и АСК [9], он ингибирует эндотелиальную циклооксигеназу незначительно, так что синтез простагличина при этом снижается недостоверно [10]. Кроме того, трифлузал ускоряет синтез оксида азота в нейтрофилах, в результате увеличивая вазодилаторный потенциал [14]. Следовательно, можно предположить, что трифлузал оказывает антитромботическое действие [11].

Трифлузал продемонстрировал эффективность при ряде сердечно-сосудистых заболеваний,

включая нестабильную стенокардию [15], заболевания периферических сосудов [16], инсульт [17, 18], тромбозы венозных сосудов [19, 20], а также коронарную ангиопластику и шунтирование [22]. Клинические данные предполагают, что трифлузал может быть эффективнее, чем АСК в таких показаниях, и что возникновение кровотечений может быть более редким, чем при лечении АСК [17, 19, 20, 22]. Тот факт, что трифлузал – более слабый ингибитор циклооксигеназы, чем АСК, частично объясняет это различие [10].

Данное исследование было проведено для того, чтобы определить, эффективнее ли трифлузал, чем АСК для профилактики сосудистых осложнений (смерть, повторный инфаркт и т.п. после острого инфаркта миокарда, и чтобы определить показатели безопасности препаратов.

Методы. Двойное слепое, рандомизированное, последовательное исследование в параллельных группах было проведено у пациентов с подтвержденным острым инфарктом миокарда в течение 24 часов после начала симптомов. Исследование было проведено в 29 центрах трех стран (Испания, Португалия, Италия), в период с февраля 1993 по март 1997. Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие перорально 600 мг трифлу-

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Критерии включения:	Критерии исключения:
- Пациенты обоих полов, возраст от 18 до 80 лет - Признаки и симптомы ОИМ, появившиеся не меньше чем за 24 часа до включения и хотя бы 1 из 2 следующих критериев: - Подъем ST > 1 мм в двух отведениях ЭКГ от конечностей, или > 2 мм в двух последовательных грудных отведениях, или Q-волна или новая Q-волна (длиннее, чем 0,04 с или длиннее, чем 25% QRS) как минимум в одной ЭКГ, проведенной в течение первых 24 часов с момента появления симптомов, или - Повышение креатинфосфокиназы сыворотки как минимум вдвое больше верхней границы нормы в течение 24 часов с момента появления симптомов. - Информированное согласие пациента в письменном виде.	- Принятие препаратов с антиагрегантным действием в предыдущие 15 дней. - Невозможность перорального приема препарата. - Начало симптомов более чем за 24 часа до включения. - Анамнез и/или наличие активной язвы желудка или патологических изменений крови. - Патология печени или почек. - История цереброваскулярного кровотечения. - Наличие в истории болезни гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов в общем, и к салицилатам в частности. - Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое артериальное давление > 115 мм рт.ст). - Беременность, кормление грудью или женщины, не использующие надежные контрацептивы. - Ожидаемая продолжительность жизни меньше 1 года по причинам, не связанным с исследованием. - Патологические процессы, которые требуют длительного применения НПВП. - Зависимость от препаратов в анамнезе. - Пациенты со СПИДом (СПИД-ассоциированный комплекс или известная ВИЧ-инфекция). - Участие в других клинических исследованиях в течение предыдущих 3 месяцев. - Любой признак отклонения от норм протокола.

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

зала и 300 мг АСК, один раз в день в течение 35 дней. Препарат принимали во время основной еды в одинаковых капсулах для того, чтобы обеспечить «слепое» исследование.

Среди разрешенных препаратов сопутствующей терапии – те, которые обычно назначают при остром инфаркте миокарда, включая тромболитики. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов во время исследования было запрещено.

Оценка эффективности и безопасности. Первичной конечной точкой исследования был составной показатель, отражающий смертность или случаи не фатального инфаркта миокарда или не фатальных цереброваскулярных событий в течение 35 дней после острого инфаркта миокарда. Наличие любого из компонентов этой конечной точки считалось неудачным результатом.

Нефатальный повторный инфаркт определялся как повторение в период лечения признаков и симптомов острого инфаркта миокарда, подтвержденного электрокардиограммой и/или ферментным анализом в последующие 72 ч. Цереброваскулярное событие было определено как обнаруженное неврологическое отклонение от нормы по причине ишемического или геморрагического церебрального события, подтвержденно-го компьютерной томографией.

Вторичные конечные точки определялись индивидуально: случаи смерти, нефатальный повторный инфаркт, не фатальные цереброваскулярные события и срочная реваскуляризация в течение первых 35 дней острого инфаркта миокарда.

Также была оценена переносимость и безопасность препарата, принимая во внимание возникновение кровотечений. Безопасность оценивалась на основе сообщенных побочных эффектов,

которые классифицировали согласно с их природой, степенью тяжести, продолжительностью и результатом. Кроме того, переносимость оценивалась с помощью опроса пациентов касательно известных признаков и симптомов какого-либо лечения. Все побочные эффекты, определенные с помощью опроса, считались связанными с лечением.

Пациентов оценивали на каждом из трех визитов: в день включения в исследование, на 15-й день или в день выбывания из исследования (в зависимости от того, что происходило раньше) и на 35-й день. При включении в исследование острый инфаркт миокарда был подтвержден ЭКГ и определением креатинфосфокиназы, также пациенты проходили медицинский осмотр, который акцентировался на сердечно-сосудистой системе, биохимии крови и рентгенографии грудной клетки. Клиническая история и детали текущего события также были зафиксированы. На втором и третьем визите были проведены клинический опрос, медицинский осмотр и ЭКГ, была оценена эффективность, переносимость и безопасность препарата, а также были подсчитаны капсулы для подтверждения комплаенса. Прерывание лечения на ≥ 3 день считалось отклонением от протокола и требовало выбывания пациента из исследования.

Результаты. Популяция, вошедшая в исследование: 4340 пациентов из 6615 не были включены в исследование. Наиболее частыми причинами непригодности для исследования были: текущее лечение препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов, возраст > 80 лет и задержки в диагнозе острого инфаркта миокарда > 24 часов после начала симптомов. Критериям включения соответствовали 2275 пациентов, которых рандомизировали на группы, получавшие АСК (1140 пациентов) или трифлузал (1135 пациентов). Оценка

безопасности и переносимости была проведена у 2270 пациентов, которые приняли как минимум одну дозу исследуемого препарата. Комитет по надзору исключил из последовательного мониторинга пациентов с существенным нарушением протокола (146 человек), оставив утвержденную популяцию 2124 пациентов.

Исходные характеристики популяции пациентов резюмированы в табл. 2 и 3. Пациенты женского пола были значительно старше, чем пациенты мужского пола (в среднем 66,82 vs 59,52 года; $P < 0,0001$). Между двумя группами не было достоверных различий в исходных характеристиках.

В общем, 441 пациент, утвержденный для участия в исследовании, не завершил 35-дневный период лечения по иным причинам, кроме смерти.

Эффективность. Всего в исследование было набрано 2124 пациента. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 105 из 1068 пациентов, получавших АСК и у 99 из 1056 пациентов, принимавших трифлузал, учитывая скорректированную оценку отношения шансов [95% ДИ] для неудачного результата 0,882 [0,634 – 1,227] ($P=0,582$) (табл. 4). Риск нефатальных цереброваскулярных заболеваний был достоверно ниже у трифлузала, чем у АСК ($P=0,03$). Значимых различий между методами лечения относительно риска смерти, нефатального инфаркта миокарда или процедуры реваскуляризации не было.

Таблица 2. Исходные характеристики утвержденных пациентов*

Характеристики	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)
Средний возраст +/- (СО)	60,96 +/- 11,67	60,74 +/- 11,65
Мужской пол (%)	80,99	82,67
Средняя масса +/- (кг)	74,81 +/- 10,84	74,69 +/- 11,26
<i>Клиническая картина (%)</i>		
Боль, свидетельствующая об ОИМ	95,6	96,78
Креатинфосфокиназа > 2 верхняя граница нормы	95,01	96,2
Новая Q-волна на ЭКГ	73,3	73,11
Подтвержденный диагноз ОИМ	100	100
<i>Факторы риска (%)</i>		
Курящие на момент исследования	56,42	53,89
Гиперхолестеринемия	38,5	37,02
Диабет	21,44	22,57
Гипертензия	39,32	37,25
<i>Предшествующее сердечно-сосудистое заболевание (%)</i>		
Инфаркт миокарда	6,14	5,63
Сердечная недостаточность	6,5	6,92
Стенокардия	40,42	39,9
Цереброваскулярное событие	2,53	2,75
Реваскуляризация	0,47	0,66
<i>Локализация ОИМ (%)</i>		
Передний	35,02	35,7
Нижний	48,5	49,05
Другой	6,55	7,2
Не Q-волна	9,93	8,05

Примечания. ОИМ-острый инфаркт миокарда, СО-стандартное отклонение, * - значимой разницы между группами АСК и Трифлузала в любой исходной характеристике нет

Таблица 3. Сопутствующие сердечно-сосудистые препараты

Лечение	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)
Гепарин	88,01	88,92
Нитраты	79,21	80,21
Фибринолитики	70,79	70,74
β-адреноблокаторы	41,99	40,91
Ингибиторы АПФ	30,65	27,18
Антиаритмические препараты	22,4	21,12
Диуретики	18,46	16,67
Блокаторы Са-каналов	11,38	11,84
Негликозидные инотропные препараты	9,09	7,48
Гликозиды напестянки	5,82	4,45

Переносимость. Побочные явления, возможные связанные с исследуемыми методами лечения, были зафиксированы у 771 пациентов. Учитывая все побочные эффекты, связанные с лечением, наиболее часто поражаемые системы организма были: желудочно-кишечный тракт (главным образом, диспепсия, запор, метеоризм), центральная и периферическая нервные системы, частота случаев в обеих группах была одинакова (табл. 4). Однако, трифлузал вызывал достоверно меньше кровотечений, относящихся к ЦНС ($P=0,033$), и недостоверную тенденцию относительно уменьшения частоты кровотечений во всех органах ($P=0,090$) – см. табл. 4.

Всего 60 пациентов выбыли из исследования из-за побочных эффектов (34 пациента в группе АСК, 26 пациентов в группе трифлузала). У двадцати шести пациентов (14 в группе АСК и 12 в группе трифлузала) наблюдались серьезные побочные эффекты, возможно связанные с исследуемым препаратом с точки зрения временной последовательности.

Дискуссия. Самым эффективным способом ограничить размер инфаркта является быстрое восстановление проходимости сосуда, полностью (TIMI 3 полная перфузия) и без реокклюзии. Обычно это достигается с помощью внутривенного фибринолиза и все чаще с помощью первичной пластики сосудов. Во всех случаях наиболее важными были лечение антитромбином и антиагрегантами. Многие клинические исследования были проведены с целью исследования различных комбинаций препаратов для увеличения реперфузии, однако интенсивность лечения всегда была ограничена повышенным риском геморрагических осложнений, особенно церебральных кровотечений.

По результатам исследования ISIS-2 [2], АСК сейчас широко используется в таких методах лечения. Однако, на сегодняшний день опубликованы клинические исследования, сравнивающие эффективность АСК и других антиагрегантных препаратов непосредственно во время острой фазы острого инфаркта миокарда.

Данное исследование было проведено с целью сравнить эффективность и переносимость трифлузала и АСК в этом контексте, и оно показало

Таблица 4. Число первичных и вторичных конечных точек у пациентов, принимавших 300 мг АСК или 600 мг трифлузала раз в день

Переменная	Число		Соотношение (ДИ 95%) ^a		Отношение шансов (ДИ 95%) ^c	P
	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)	АСК	Трифлузал		
Первичная конечная точка ^b	105	99	10,15 [8,72 -11,54]	9,06 [7,64 -10,49]	0,882 [0,634-1,227]	0,582
Вторичные конечные точки						
Смерть	79	69	7,62 [6,44-8,77]	6,31 [5,15 -7,50]	0,816 [0,564-1,179]	0,278
Нефатальный ОИМ	18	30	1,77 [1,20-2,41]	2,76 [2,11 -3,34]	1,577 [0,873-2,848]	0,131
Нефатальное цереброваскулярное событие	14	5	1,31 [0,94-1,55]	0,48 [0,23 -0,85]	0,364 [0,146-1,908]	0,030
Реваскуляризация	105	91	9,83 ^d	8,62 ^d	0,864 [0,664-1,161]	0,334

Примечание. ^a – скорректированное для последовательного анализа, ^b – комбинированная конечная точка, включающая смерть, нефатальный ОИМ или нефатальное цереброваскулярное событие, ^c – Трифлузал по сравнению с АСК, скорректированное с помощью оценки максимального правдоподобия, ^d – нескорректированное для последовательного анализа; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ДИ – доверительный интервал

Таблица 5. Число побочных эффектов, возможно, связанных с лечением

Побочные эффекты	Количество пациентов (%)		P
	АСК (n=1139)	Трифлузал (n=1131)	
Любые	386 (33,89)	385 (34,04)	-
Желудочно-кишечный тракт	285 (25,02)	303 (26,79)	> 0,05
Центральная и периферическая нервная система	94 (8,25)	101 (8,93)	> 0,05
Тело в целом	62 (5,44)	62 (5,48)	> 0,05
Дыхательная система	41 (3,60)	43 (3,80)	> 0,05
Нарушения свертывания крови, функции тромбоцитов	22 (1,93)	16 (1,41)	> 0,05
Кожа и придатки	21 (1,84)	17 (1,50)	> 0,05
Нарушения слуха и вестибулярные нарушения	13 (1,14)	14 (1,24)	> 0,05
Кровотечения			
Любое кровотечение*	41 (3,60)	27 (2,39)	> 0,05
Желудочно-кишечный тракт	17 (1,49)	10 (0,88)	> 0,05
ЦНС	11 (0,97)	3 (0,27)	0,03
Кожа	10 (0,88)	7 (0,62)	> 0,05
Мочевыделительная система	4 (0,35)	2 (0,18)	> 0,05

Примечания. Не достоверный: (P > 0,05). * - у четырех пациентов в группе АСК и одного пациента в группе Трифлузала наблюдалось 2 эпизода кровотечения

ло, что после острого инфаркта миокарда достоверного различия в комбинированных первичных конечных точках (смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда или нефатальные цереброваскулярные события) между группами, получавшими АСК и трифлузал на 35-й день не было. Скорректированное соотношение частоты конечных точек (9,06% для трифлузала и 10,15% для АСК) соответствовало скорректированному снижению риска на 11,8% при лечении трифлузалом. Однако, риск нефатального цереброваскулярного события у трифлузала был на 63% ниже, чем у АСК (0,5% vs 1, 3%). Между группами не было достоверной разницы в отношении трех вторичных конечных точек: смерти, нефатального острого инфаркта миокарда и реваскуляризации.

Популяция пациентов, включенная в данное исследование, в основном состояла из пациентов, переживающих первый острый инфаркт миокарда (94,1%). Ожидалось, что эти пациенты будут иметь меньше осложнений, лучший прогноз, чем типичная популяция с инфарктом. На самом деле, сравнение популяции исследований TIM и RESCATE, которое имело специальные ограничения для пациентов с первым острым инфарктом миокарда [26], выявило близкое сходство в отношении гендерного баланса, случаев возникновения предыдущих сердечно-сосудистых заболеваний и индивидуальных факторов риска. Ограничение популяции исследования TIM по возрасту (до 80 лет), главным образом с первым инфарк-

том миокарда выявило больше однородности, ожидалось, что это улучшит точность оценки повышенного риска.

Безопасность и переносимость обоих препаратов была хорошей: только 2, 64% пациентов были из исследования из-за побочных явлений, причем количество случаев серьезных побочных эффектов было незначительным. Наиболее частыми побочными эффектами были эффекты, поражающие желудочно-кишечный тракт, центральную и периферическую нервную систему. Число кровотечений, относящихся к ЦНС, у АСК было более чем в три раза выше, чем у трифлузала; кровотечения в других органах также были реже при применении трифлузала, чем при применении АСК.

Выводы. Исследование TIM продемонстрировало, что лечение трифлузалом в острой фазе инфаркта миокарда имеет аналогичную эффективность с лечением АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальное цереброваскулярное событие). Однако, применение трифлузала вызывало достоверно меньшее количество нефатальных цереброваскулярных событий и церебральных кровотечений. Трифлузал на сегодняшний момент составляет достойную альтернативу АСК в острой фазе острого инфаркта миокарда, особенно у пациентов с повышенным риском инсульта или кровотечения.

По материалам: Eur Heart J, том 21, издание 6, март 2000 г. Перечень литературы – в редакции.

В.И. Пашковский, Т.В. Юдина

*КУ «Днепропетровская
областная клиническая больница
им. И.И. Мечникова»,
ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МЗО Украины»*

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИТАКСОН® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЯМИ

Резюме

Целью исследования было определение влияния витаминов группы В (препарат Витаксон®) в комплексном лечении болевого синдрома при полинейропатиях. Показано, что у пациентов, в комплексной терапии которых присутствовали большие дозы витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}), существенно отличались показатели скорости проведения импульса по нервным волокнам, от пациентов, в терапии которых комплекс витаминов группы В отсутствовал.

Ключевые слова

Полинейропатии, витамины группы В, Витаксон®, комплексное лечение.

Полинейропатия – одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Являясь системным заболеванием периферической нервной системы, полинейропатии вызывают сложный и вариабельный комплекс двигательных, сенсорных и вегетативных нарушений и имеют характерную динамику клинических проявлений, которая проявляется не только особенностями их этиологии и патогенеза, но и закономерностями организации периферической нервной системы.

Полинейропатии могут проявляться двигательными, чувствительными и вегетативными симптомами, которые возникают при поражении соответствующего типа волокон.

Большинство полинейропатий вовлекают все три типа волокон, что проявляется комбинированной сенсорной, моторной и вегетативной симптоматикой.

В зависимости от характера и глубины поражения нервных волокон симптомы могут быть как негативными («симптом выпадения»), так и позитивными («симптом раздражения»). Дебютными проявлениями полинейропатии часто служат позитивные сенсорные симптомы, к которым в последующем могут присоединиться двигательные и вегетативные симптомы.

Только выявление причины полинейропатии открывает путь для специфической, а следовательно, и наиболее эффективной терапии. Хотя за последние годы возможности терапии полинейропатии значительно расширились, но в силу разных

причин они не всегда применяются на практике.

К сожалению, нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда потенциально курабельную полинейропатию длительное время без всякого эффекта лечат средствами из хорошо известного «джентельменского набора» врача-невролога.

Основными лечебными мероприятиями при полинейропатиях являются:

- поддержание жизненно важных функций организма;
- устранение возможных токсических факторов;
- коррекция системных метаболических нарушений;
- восполнение дефицита витаминов и питательных веществ;
- при идиопатических воспалительных нейропатиях и васкулитах – назначение иммунофоновой терапии;
- адекватный контроль болевого синдрома;
- коррекция вегетативной дисфункции и предупреждение соматических осложнений;
- активная поэтапная реабилитация;
- психологическая поддержка больного.

Целью исследования, проведенного в условиях КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», было исследование влияния витаминов группы В (Витаксон®) в комплексном лечении болевого синдрома при полинейропатиях.

При хронической боли любого происхождения следует воздействовать, прежде всего, на этиоло-

гические и патогенетические процессы, а также на все возможные факторы, способствующие развитию или усилению боли.

Следует отметить, что нейропатическая боль, в отличие от ноцицептивной боли, плохо поддается лечению обычными анальгетиками и НПВС. Более того, их длительный прием у некоторых категорий больных может быть опасен.

Материалы и методы

Нами были отобраны 2 группы пациентов с диабетической и алкогольной полинейропатиями. Количество больных в каждой группе составило 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте 30-55 лет.

В I группе пациенты получали этиотропную терапию (для пациентов страдающих сахарным диабетом), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), прегабалин; во II группе – к аналогичной терапии были добавлены витамины группы В (инъекционно препарат Витаксон® в дозе 2 мл в/м 2 р/день в течение 2 недель, затем в виде таблеток по 1 таб. 2 р/день до 2 месяцев).

Результаты и их обсуждение

Оценку динамики сенсорных расстройств производили путем анализа скоростных сенсорных показателей при проведении ЭНМГ, а также путем определения уровня боли при помощи VAS (визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности боли) и NRS (числовая шкала оценки интенсивности боли).

Показатели скорости проведения импульса по сенсорным волокнам, VAS и NRS у пациентов обеих клинических групп в начале лечения приведены в табл. 1

Эти же показатели после двухмесячного курса терапии см. в табл.2.

Таким образом, в ходе нашего наблюдения мы определили, что у пациентов, в комплексной те-

Таблица 1. Скорости проведения импульса по сенсорным волокнам и уровни боли по шкалам VAS и NRS у пациентов обеих клинических групп в начале лечения

№ группы	Скорость проведения импульса	VAS	NRS
I	33,8 ± 0,12 м/с	8,4 ± 0,15 см	7,3 ± 0,43
II	35,4 ± 0,09 м/с	8,2 ± 0,17 см	7,5 ± 0,31

Таблица 2. Скорости проведения импульса по сенсорным волокнам и уровни боли по шкалам VAS и NRS у пациентов обеих клинических групп после двухмесячного курса терапии

№ группы	Скорость проведения импульса	VAS	NRS
I	34,1 ± 0,09	5,2 ± 0,13	4,1 ± 0,73
II	43,7 ± 0,13	4,3 ± 0,11	3,4 ± 0,89

рапии которых присутствовали дозы витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) существенно отличались показатели скорости проведения импульса по нервным волокнам от пациентов, в терапии которых комплекс витаминов группы В отсутствовал. Также отмечено тенденцию к уменьшению болевых ощущений (более существенно у пациентов II группы, в сравнении с I).

На наш взгляд данные различия связаны с тем, что в развитии полинейропатий различной этиологии присутствуют некоторые универсальные механизмы, связанные с нарушением метаболических процессов в теле нейронов и их аксонов (в частности, окислительным стрессом), расстройством аксоплазматического тока, дефицитом трофических факторов. Так, экспериментально доказана важная роль нарушения окислительно-восстановительных процессов в развитии столь этиологически разных состояний, как диабетическая, печеночная или порфиридная полинейропатия. В связи с этим для лечения полинейропатий могут применяться препараты патогенетического действия, способные повлиять на эти универсальные процессы. Например, бенфотиамин, превращаясь внутри нейрона в тиаминпирофосфат, может оптимизировать окислительное фосфорилирование и утилизацию глюкозы клеткой. Аналогичные механизмы применены и к другим кофакторам (препаратам, относящимся к группе витаминов группы В). В нашем случае – применился препарат Витаксон® производства ПАО Фармак из расчета соотношения «цена – качество».

Выводы

Применение данного вида терапии показало свою состоятельность и позволило существенно улучшить качество жизни пациентов, страдающих некоторыми видами полинейропатий.

Список использованной литературы

1. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11:592-597.
2. Thomas P.K. Metabolic neuropathy. *J Roy Coll Phys Lond* 1973; 7:154.
3. Zeigler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A.: for the KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. *The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care* 31:464-469, 2008.
4. Zeigler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A.: for the KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in

- survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. *The KORA Myocardial Infarction Registry. Eur J Pain* 2009;13:582-587.
5. Zeigler D., Rathmann W., Dickhaus T., Mielck A.; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance. *The MONICA/ KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Med* 2009; 10:393-400.
 6. Daosi C., Bendow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *DiabetMed* 2006;23:1021-1024.
 7. Lauria G., Cornblath D.R., Johansson O., McArthur J.C., Mellgren S.I., Nolano M., Rosenberg N., Sommer C.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005; 12:747-758.
 8. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto I., Shigeta Y. Long – term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1538-1544.
 9. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., Lindstrom P., Juntti-Berggren L., Norrby A., Berne C., Arnqvist H.J., Bolinder J., Wahren J. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30:71-76.
 10. Ziegler D., Pritchett Y.L., Wang F., Desai D., Robinson M.J., Hall J.A., Chappell A.S. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007; 30:664-669, 2007.

ADMINISTRATION OF THE DRUG VITAXON® IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH POLYNEUROPATHIES

V.I. Pashkovskyi, T.V. Yudina

Summary

The article presents the definition of polyneuropathy, its classification, and the main therapeutic measures in this disease. The aim of the study is to determine the effect of vitamin B complex (the drug Vitaxon®) in the treatment of pain in polyneuropathies. It is shown that patients who got more doses of vitamin B complex (B₁, B₆, B₁₂) presented significantly different rates of speed of impulse along nerve fibers from patients in whom vitamin B complex therapy was absent.

Keywords: polyneuropathy, vitamin B complex, Vitaxon®, comprehensive treatment.

Є.Х. Заремба, О.М. Голик, Н.О. Рак

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ВИПАДОК РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ IV СТАДІЇ З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

Резюме

У статті описаний клінічний випадок та основні аспекти перебігу раку прямої кишки й сучасні методи діагностики цього захворювання.

Ключові слова

Рак прямої кишки, метастази, клінічний випадок.

Хворий Г., 1945 р.н., поступив у кардіологічне відділення КМКЛШМД м. Львова 30.05.2013 р. зі скаргами на підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт.ст., що супроводжується боєм голови в потиличній ділянці, головокружінням, шумом у голові, вухах, задишку, загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності, важкість і дискомфорт в епігастральній ділянці та в правому підребер'ї, часті рідкі випорожнення з домішками слизу та свіжої крові протягом 2-х місяців, схуднення на 15 кг.

Вважає себе хворим ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою (ГХ) протягом останніх 5 років, коли вперше встановлено підвищення АТ до 180/100 мм рт.ст. Гіпотензивні препарати регулярно не приймав, стаціонарно не лікувався. Протягом останнього місяця стан хворого поступово погіршився, наростали описані вище скарги, з приводу яких звернувся в кардіологічне відділення КМКЛШМД для діагностики та лікування.

Ріс і розвивався в задовільних соціально-побутових умовах. Спадковий та алергологічний анамнези не обтяжені. Працює слюсарем у шкідливих умовах. Шкідливі звички: алкоголь вживав періодично, курив до 20 сигарет на день. Виразкова хвороба шлунка з 2008 року, близько 20 років тому проведена флектомія.

Об'єктивний огляд: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Будова тіла правильна, конституція нормостенічна. Шкірні покриви чисті, блідо-рожевого кольору, слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, набряки відсутні. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно, периферичні лімфатичні вузли не збільшені, не болючі й не спаяні з оточую-

чими тканинами. М'язовий тонус і сила знижені. Кістково-суглобова система без особливостей.

Серцево-судинна система: ділянка серця не змінена. Патологічної пульсації судин ший не спостерігається. Верхівковий поштовх пальпується в V міжребер'ї на 1,5 см від лівої середньо-ключичної лінії площею 1,5 см. Границі відносної серцевої тупості: права – 1 см назовні від правого краю грудни, ліва – на 1,5 см від лівої середньо-ключичної лінії, верхня – нижній край III ребра. Аускультативно: тони серця ритмічні, дещо ослаблені, акцент II тону над аортою, ЧСС – 72 уд/хв, пульс – 72 уд/хв, задовільного наповнення та напруження, АТ – 150/90 мм рт.ст.

Дихальна система: дихання носом вільне. Грудна клітка симетрична, при пальпації не болюча, еластична, резистентна. Над- і підключичні ямки виражені помірно, міжреберні проміжки не втягнені. Перкуторно над легеньками ясний легеневий звук. Аускультативно: везикулярне дихання з жорстким відтінком у нижніх відділах легень, частота дихання – 18/хв.

Травна система: язик сухий, обкладений білим нальотом, зів не гіперемований. Живіт округлої форми, при пальпації м'який, чутливий в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, пальпаторно відчувається щільна, збільшена в розмірах печінка з множинними тугоеластичними утвореннями. Печінка виступає на 4-5 см з-під краю реберної дуги. Селезінка та підшлункова залоза не пальпуються. Випорожнення часті (4-5 разів на добу), рідкі зі слизом і незміненою кров'ю.

Сечовидільна система: ділянка нирок не змінена, симптом Пастернацького (-) з обох сторін, діурез достатній.

Лабораторні методи обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 158 г/л, еозинофіли – 10%, палички – 0%, лімфоцити – 16%, моноцити – 3%, тромбоцити – 341×10^9 в 1 л, ШОЕ – 39 мм/год. Дослідження ліпідного обміну: загальний холестерин – 5,44 ммоль/л, холестерин ЛПНЩ – 3,71 ммоль/л, коефіцієнт атерогеності – 3,22. Коагулограма: протромбіновий час – 18, загальний фібриноген – 7,8 г/л.

Додаткові методи обстеження та консультації спеціалістів.

1. Комп'ютерна томографія з контрастуванням (30.05.2013 р.). Легенева тканина без об'ємних утворень, лімфовузли середостіння не збільшені, плевральні синуси вільні, на плеврі зліва в S10 – кальцинат до 10 мм.

У печінці множинні гіподенсивні утворення накопичують контрастну речовину по периферії, селезінка – не збільшена, без вогнищевих змін, підшлункова залоза – без об'ємних утворень, в обох нирках множинні кисти, чашко-мискова система, наднирники – без об'ємних утворів, за очереви́ні лімфовузли не збільшені.

У дистальних відділах стінка прямої кишки потовщена, інтенсивно накопичує контрастну речовину, зовнішній контур нечіткий за рахунок невеликої інфільтрації параректальної клітковини, зліва збільшені параректальні лімфовузли (2) до 10 мм., простата збільшена в розмірах з кальцинатами (аденома).

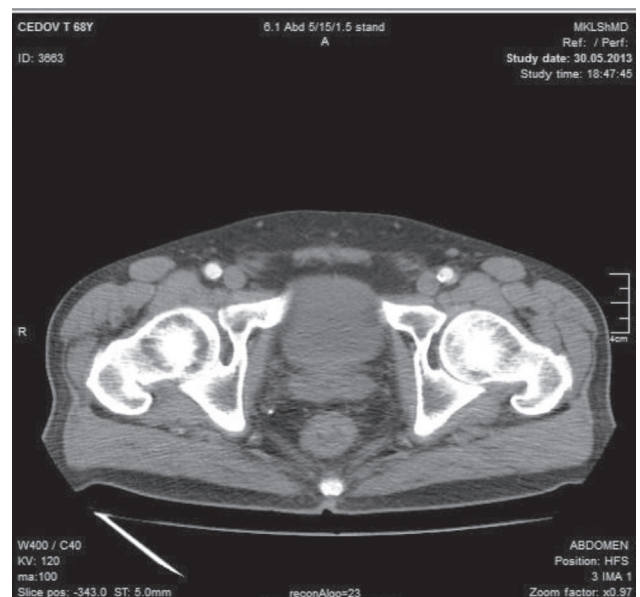
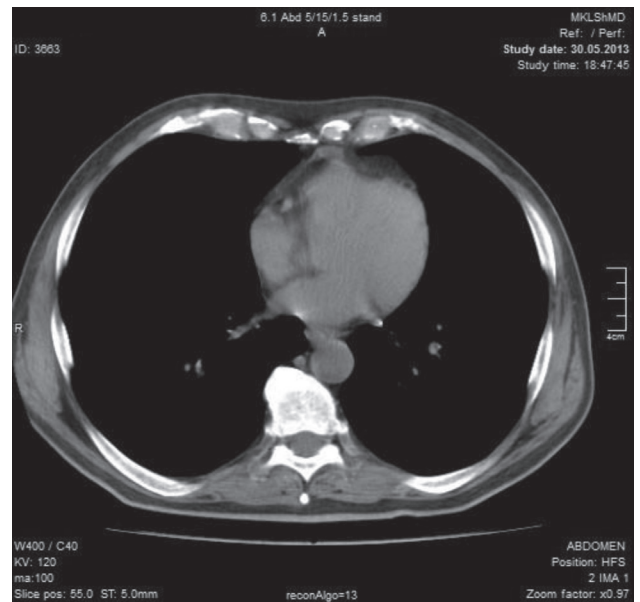
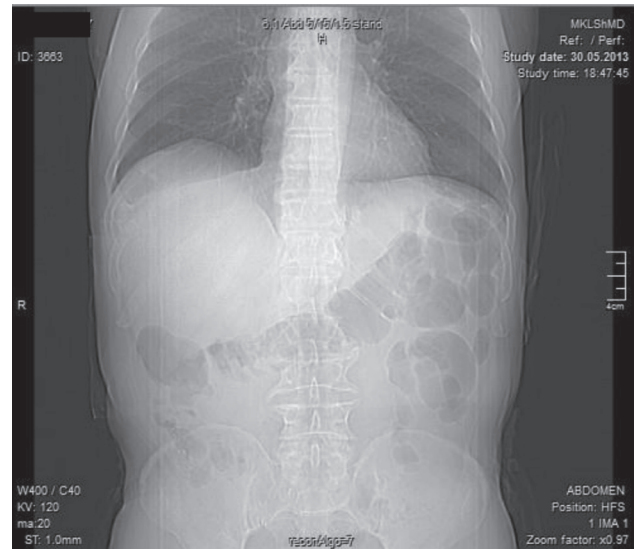
Кістково-деструктивних змін не виявлено. При обстеженні головного мозку об'ємні утворення не візуалізуються.

Висновок: КТ зміни характерні для раку прямої кишки, mts ураження печінки.

2. УЗД-обстеження внутрішніх органів (30.05.2013 р.). Печінка значно збільшена (185 мм), структура – грубозерниста, підвищена ехогенність, жовчеві протоки та судини не розширені, наявні об'ємні множинні тканинні утвори. Холедох не розширений. Жовчевий міхур нормальних розмірів, стінка в нормі, конкрементів не виявлено. Підшлункова залоза – розміри нормальні, структура дифузно неоднорідна. Об'ємних утворень не виявлено, дещо підвищена ехогенність. Нирки розміщені типово. Права – розміри нормальні, кірковий шар 10 мм, ехогенність підвищена. Затримка сечі – у мисочці, конкременти – солі. Об'ємних утворень не виявлено. Ліва – розміри нормальні, кірковий шар 13 мм, ехогенність підвищена, ЧМС розширена, затримка сечі – у мисочці та у верхній третині сечоводу. Конкременти – солі. Об'ємних утворень не виявлено. Селезінка – розміри й структура в нормі.

Сечовий міхур не наповнений.

Заключення: множинні mts печінки, пієлоектазія обох нирок.



Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням

3. Фіброезофагогастродуоденоскопія (30.05.2013 р.). Стравохід вільно прохідний. Хіатус змикається щільно на 43 см від різців, на рівні z-лінії та на початку шлункових складок. У шлунку слиз, слина, складки еластичні, слизова набрякла, препілорично – ерозії. Воротар – вільно прохідний. Цибулина запальна, по задній стіні виразка до 9 мм, постбульбарний відділ без патології.

Висновок: виразка цибулини 12-палої кишки, ерозії антруму.

4. Консультація хірурга (30.05.2013).

Висновок: У хворого с-г прямої кишки IV ст. Ознак триваючої кровотечі немає. Наявна виразка цибулини 12-палої кишки.

Клінічний діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруги II ФК. Постінфарктний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ступінь, ризик дуже високий (IV). СН I ст. ФК III ст. Виразкова хвороба шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки, в стадії загострення. Рак прямої кишки, IV ст. Множинні метастази печінки. Пієлоектазія обох нирок.

Проведене лікування:

- Режим I, II, III;
- Дієта №10;
- Sol. Analgini 50% – 2,0 в/м 2 р/д.;
- Sol. Dimedroli 1% – 1,0
- Sol. Glucosae 5% – 200,0
- Insulini 4 ОД в/в крап. 1 р/д;
- Sol. Asparcam 10,0
- Tab. Lisinopryli 5 mg. по 1 таб. 1 р/д.;
- Tab. Pantoprasoli 40 mg. по 1 таб. 2 р/д.

Хворий неодноразово консультований хірургом центру шлунково-кишкових кровотеч, онкологом. Проведено ректороманоскопію з біопсією утвору. Результат обстеження: пухлина прямої кишки на 10 см вище анального отвору. Дані біопсії: помірно диференційована аденокарцинома. Хворий для подальшого лікування скерований у спеціалізований онкологічний стаціонар.

Рак прямої кишки займає по частоті 6-7 місце серед інших локалізацій пухлин, складаючи близько 4-5% усіх ракових захворювань. Серед локалізацій у кишечнику раку прямої кишки належить перше місце (70-80% усіх випадків раку кишечника).

Найбільш часто рак прямої кишки діагностують у віці 40-60 років, однак він може виникати й у більш молодому віці (20-30 років), причому навіть частіше, ніж інші форми раку. Жінки й чоловіки хворіють з однаковою частотою.

До передракових захворювань, з якими пов'язують виникнення пухлини прямої кишки,

відносять хронічні запальні процеси в прямій кишці (проктити, виразки), ускладнення тривало існуючого геморою – тріщини, свищі, а також поліпи та поліпоз прямої кишки.

Рак прямої кишки відповідно до локалізації пухлини розділяють на такі форми:

а) високий супраампулярний рак, найчастіше щільний скір, який кільцеподібно звужує просвіт кишки й швидко призводить до стенозу;

б) ампулярний рак, найчастіше зустрічається у вигляді аденокарциноми, росте у вигляді екзофітної (вибухаючої) пухлини або у вигляді кратероподібної виразки, яка кровоточить, з інфільтрованою підставою;

в) анальний рак, що виникає безпосередньо над анальним отвором у вигляді щільної пухлини або виразки й нерідко має плоскоклітинну будову.

Слід зазначити, що в прямій кишці виникають й інші форми пухлин – злоякісна меланома та саркоми. За клінічним перебігом й методами лікування вони мало відрізняються від інших ракових процесів.

Рак прямої кишки метастазує лімфогенним шляхом у лімфатичні вузли брижі, у навколокишківкову тазову клітковину та лімфатичні вузли по ходу аорти. Гематогенні метастази проникають найчастіше в печінку, хоча спостерігають також і ураження кісток. При низько розташованому анальному раку метастази можуть уражати пахові лімфатичні вузли й тоді лікування доповнюють ще однією операцією – видаленням цієї групи лімфатичних вузлів. Найчастіші ускладнення: проростання пухлини в сусідні органи й стінку малого таза, гнійно-запальні процеси в ділянці пухлини (гнійний парапроктит, флегмона клітковини малого таза та заочеревинного простору), кровотеча з прямої кишки, обтураційна кишкова непрохідність.

Прогноз при операбельних формах раку прямої кишки більш сприятливий порівняно з іншими локалізаціями раку органів шлунково-кишкового тракту. Стійке п'ятилітнє вилікування перевищує 50%.

Профілактичні заходи: диспансерному спостереженню у хірурга-проктолога з оглядами не рідше одного разу на рік підлягають хворі групи ризику (що страждають поліпами й поліпозом прямої кишки, хронічними запальними процесами в прямій кишці, ускладненнями довгостроково існуючого геморою – тріщинами, норицями й ін.). Важливою профілактичною мірою є нормалізація харчування, зменшення в раціоні вмісту м'ясних продуктів, боротьба із запорами.

A CASE OF RECTAL CANCER STAGE IV WITH MULTIPLE LIVER METASTASES

Ye.Kh. Zaremba, O.M. Holyk., N.O. Rak

Summary

The article describes a clinical case and the main aspects of current colorectal cancer and advanced methods of diagnosis of this disease.

Keywords: colorectal cancer, metastasis, clinical case.

М.В. Зяблицева

*Донецкое областное
клиническое территориальное
медицинское объединение*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФАРМАСУЛИН® В БАЗИСНО-БОЛЮСНОМ РЕЖИМЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Резюме

В исследовании проведена оценка эффективности инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме с применением препарата Фармасулин®. Показано, что применение интенсивной инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме приводило к улучшению общего состояния больных с СД и существенно снижало показатели утренней и вечерней гликемии.

Ключевые слова

Инсулинотерапия, базисно-болюсный режим, Фармасулин®.

Интенсивная инсулинотерапия сахарного диабета (СД) на сегодняшний день занимает все более лидирующие позиции среди других видов сахароснижающей терапии [1-3]. Применяются различные схемы введения инсулина, из которых наиболее приемлемым, на наш взгляд, является базисно-болюсный режим. При этом инсулинотерапия моделирует работу нормальной поджелудочной железы: пролонгированный инсулин помогает создать базальную инсулинемию (из расчета по 1 ЕД инсулина в час) [4, 6]. Таким образом базальный инсулин назначается в дозе 10-24 ЕД/сут. В противоположность этому инсулин короткого действия вводится для создания постпрандиальных пиков секреции инсулина. Потребность в нем составляет 1,4 ЕД на 12 г углеводов (одна хлебная единица). Кроме этого, если тощаковый уровень глюкозы в крови выше 9 ммоль/л, то необходимо к общей дозе инсулина короткого действия добавить еще по 1 ЕД инсулина на каждый «лишний» ммоль/л глюкозы.

Важным моментом является правильное информирование больного, который при переходе на базисно-болюсный режим инсулинотерапии должен уметь рассчитывать свое меню в хлебных единицах и самостоятельно определять уровень глюкозы в крови перед введением инсулина короткого действия.

Цель исследования – оценка эффективности инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме с применением всех видов препарата Фармасулин®.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 142 пациента с СД, которых в зависимости от диагноза, наличия осложнений диабета и сопутствующих заболеваний разделили на 4 группы.

1-я группа представлена 16 больными с впервые выявленным СД 1 типа. Из них 8 мужчин и 8 женщин в возрасте 24-53 года ($39,4 \pm 3,7$ лет); стаж заболевания не более 1 года. Среди осложнений диабета у этих пациентов обнаруживали по 8 случаев (50,0%) диабетической ретинопатии и полинейропатии, и в 2 случаях (12,5%) – диабетическую ангиопатию. У 10 больных (62,5%) манифестация сахарного диабета (СД) сопровождалась кетоацидозом. Обоснованием для назначения инсулина в этой группе явился установленный диагноз впервые выявленного СД 1 типа. Все больные выписаны из стационара через $11,25 \pm 0,53$ суток с диагнозом СД 1 типа, средней тяжести, стадия субкомпенсации.

2-я группа включала 62 больных с СД 2 типа, средней и тяжелой степени тяжести в стадии декомпенсации. Среди пациентов было 18 мужчин и 44 женщины в возрасте 38-76 лет ($58,3 \pm 1,7$) со стажем заболевания от 1 года до 25 лет ($9,3 \pm 1,4$). Перевод на инсулинотерапию был осуществлен в связи с развитием осложнений. При этом ретинопатия была диагностирована у 58 (93,5%) больных, ангиопатия и полинейропатия у 52 (83,9%), катаракты и энцефалопатии – у 18 (29,0%), нефропатии – у 16 (25,8%), артериальная гипертен-

зия – у 4 (6,5%), стеатогепатоз, остеоартропатия и миокардиодистрофия – у 2 (3,2%). Пациенты были выписаны на амбулаторное лечение спустя $11,86 \pm 0,45$ суток с диагнозом СД 2 типа (на инсулине), средней и тяжелой степени тяжести, в стадии субкомпенсации.

В 3-ю группу были включены 36 больных с СД 2 типа, средней и тяжелой степени тяжести в стадии декомпенсации. Группа включала 12 мужчин и 24 женщины в возрасте от 39 до 74 лет ($58,3 \pm 4,8$ лет), болеющих диабетом на протяжении от 1 года до 2 лет ($1,3 \pm 0,1$ лет). Структура диабетических осложнений была следующей: в 30 случаях (83,3%) диагностирована ангиопатия, в 28 (77,8%) – ретинопатия и полинейропатия, в 6 – (16,7%) – энцефалопатия, и по 2 случая (5,5%) были обнаружены катаракта и стеатогепатоз. Показанием для назначения инсулинотерапии в этой группе было наличие у пациентов сопутствующей патологии на фоне осложненного СД. Больные были выписаны из эндокринологического отделения через $14,67 \pm 2,37$ суток с диагнозом: СД 2 типа, средней тяжести, в стадии субкомпенсации.

4-я группа – 28 больных с СД 2 типа, средней тяжести, в стадии декомпенсации. Из них 10 мужчин и 18 женщин в возрасте 43-59 лет ($52,1 \pm 1,2$ лет) со стажем болезни от 1 года до 11 лет ($5,0 \pm 0,8$ лет). У этих пациентов были обнаружены следующие диабетические осложнения: по 20 (71,4%) случаев ангиопатий и полинейропатий, 14 (50,0%) – ретинопатий и 8 (28,6%) – энцефалопатий. Перевод на инсулинотерапию был осуществлен в связи со стойким отсутствием компенсации углеводного обмена при использовании пероральных сахароснижающих препаратов. После лечения в течение $11,79 \pm 0,58$ суток больные были выписаны с диагнозом СД 2 типа (на инсулине), средней тяжести, стадия субкомпенсации.

У всех больных в начале и в процессе лечения проводили мониторинг уровня глюкозы в крови (натощак, перед обедом и вечером перед

ужином), а также гликозилированного гемоглобина и микроальбуминурии [5].

Интенсивную инсулинотерапию в базисно-болюсном режиме проводили следующим образом. Для лечения использовали препараты производства ПАО «Фармак» (Украина): короткого действия – Фармасулин®Н, средней продолжительности действия – Фармасулин®HNP и микс-инсулин – Фармасулин®30/70 из расчета суточной дозы 30% короткого действия и 70% – средней продолжительности действия. Введение короткого инсулина проводили перед завтраком, обедом и ужином за 30 мин. до еды, а инсулина средней продолжительности действия – перед завтраком и на ночь в 21^{00} или 22^{00} . Микс-инсулин вводили в 8^{00} и в 20^{00} у больных в возрасте от 50 до 75 лет в суточной дозе от 40 до 50 ЕД. Кроме того, у ряда больных применяли смешанную терапию – пероральные сахароснижающие препараты (метформин в дозе 850 мг или 1000 мг два раза в сутки) в сочетании с инсулином средней продолжительности действия (утром и вечером или только на ночь); доза и кратность введения подбирались индивидуально каждому больному.

Результат исследования и их обсуждение

Как следует из данных, представленных в таблице, наибольший уровень микроальбуминурии был отмечен у больных 3-й группы, что было связано, видимо, с высоким процентом осложнений диабета и сопутствующей патологией.

По уровню гликозилированного гемоглобина больные выделенных групп существенно не отличались – у всех этот показатель существенно, в 2-3 раза превышал норму. Показатели утренней гликемии были максимальными у больных 3-й и 4-й групп, хотя статистически значимой разницы между ними выявлено не было. Та же ситуация была отмечена и при анализе показателей обеденной и вечерней гликемии.

После назначения инсулинотерапии у всех

Таблица. Показатели микроальбуминурии и углеводного обмена у больных различных групп на первые и последние сутки госпитализации

Период	Показатели	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
1-е сутки госпитализации	Микроальбуминурия (мг/сут.)	$4,42 \pm 1,43$	$13,58 \pm 2,73$	$29,67 \pm 3,05$	$15,07 \pm 2,12$
	Гликозилированный гемоглобин (%)	$11,30 \pm 0,52$	$9,73 \pm 0,32$	$9,96 \pm 0,47$	$11,98 \pm 0,57$
	Глюкоза утром натощак (8^{00}) (ммоль/л)	$11,27 \pm 0,36$	$12,51 \pm 0,74$	$14,18 \pm 0,94$	$13,47 \pm 0,63$
	Глюкоза перед обедом (12^{00}) (ммоль/л)	$13,13 \pm 0,68$	$14,50 \pm 0,97$	$15,37 \pm 1,07$	$17,21 \pm 1,24$
	Глюкоза перед ужином (17^{00}) (ммоль/л)	$12,32 \pm 1,21$	$12,89 \pm 0,64$	$14,53 \pm 1,09$	$15,30 \pm 1,29$
Последние сутки госпитализации	Глюкоза утром натощак (8^{00}) (ммоль/л)	$6,07 \pm 0,52^*$	$7,09 \pm 0,29^*$	$7,27 \pm 0,50^*$	$7,86 \pm 0,50^*$
	Глюкоза перед обедом (12^{00}) (ммоль/л)	$6,25 \pm 0,61^*$	$7,39 \pm 0,38^*$	$7,84 \pm 0,62^*$	$7,52 \pm 0,51^*$
	Глюкоза перед ужином (17^{00}) (ммоль/л)	$6,52 \pm 0,57^{**}$	$7,63 \pm 0,25^*$	$8,39 \pm 0,36^*$	$7,38 \pm 0,43^*$

Примечание:

* статистическая значимость различий по критерию t в сравнении с 1-ми сутками госпитализации в соответствующей группе $p < 0,0001$;

** статистическая значимость различий по критерию t в сравнении с 1-ми сутками госпитализации в соответствующей группе $p < 0,003$.

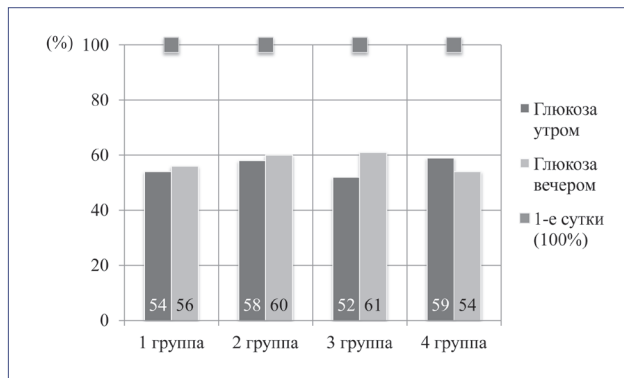


Рисунок. Снижение показателей содержания глюкозы в крови под влиянием интенсивной инсулинотерапии соответственно группам наблюдения (в %). Показатели глюкозы, зарегистрированные в 1-е сутки госпитализации, приняты за 100%

больных было выявлено значимое двух-трехкратное снижение показателей утренней, обеденной и вечерней гликемии. При этом необходимо отметить (рис.), что несколько более высокие

цифры были отмечены во 2-й и 3-й группах (при наличии осложнений диабета и сопутствующих заболеваний).

Клинически больные отмечали улучшение общего состояния: уменьшение общей слабости и повышение работоспособности в течение дня, исчезновение сухости во рту, жажды и частого мочеиспускания, улучшение зрения, прибавки массы тела на 1-2 кг, улучшение сна, существенное снижение ощущения боли в ногах.

Таким образом, в данном исследовании показано, что применение интенсивной инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме приводило к улучшению общего состояния больных с СД, и существенно снижало показатели утренней и вечерней гликемии. В дальнейшем у данных больных планируется провести исследование состояния углеводного обмена (уровень гликозилированного гемоглобина), распределения структуры и динамики осложнений и сопутствующих заболеваний с целью определения отдаленных эффектов интенсивной инсулинотерапии.

Список использованной литературы

1. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений / А. С. Ефимов [и др.] // Журн. АМН України. - 2000. - Т. 6, № 3. - С. 471-484.
2. Барна О.Н. Новости диабетологии: от сердечно-сосудистого контроля и профилактики до интенсивной инсулинотерапии / О.Н. Барна, В.В. Полторак, Н.А. Кравчук // Ліки України. - 2011. - № 8. - С. 78-82.
3. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П. Инсулинотерапия сахарного диабета / <http://m-l.com.ua/?aid=496#>
4. Исследование A1chieve®: глобальные проблемы компенсации сахарного диабета 2-го типа / В.И. Паньків [и др.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2012. - № 2. - С. 19-28.
5. Маньковский Б.Н. Лабораторная диагностика в диабетологии: что, когда, как? / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України XXI сторіччя. - 2012. - Тематич. № 2/3 Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. - С. 14-15.
6. Паньків В.І. Нові можливості в лікуванні цукрового діабету 2 типу / В.І. Паньків, Н.А. Бігун // Здоров'я України XXI сторіччя. - 2012. - № 9. - С. 20-21.

EFFECTIVENESS OF THE DRUG FARMASULIN® IN THE BASAL-BOLUS REGIMEN OF INSULIN THERAPY

M.V. Ziablitseva

Summary

The study assesses the effectiveness of insulin in a basal-bolus regimen with application of the drug Farmasulin®. It is shown that the use of intensive insulin therapy in a basal-bolus mode has resulted in better overall condition of patients with diabetes and significantly reduced the rates of morning and evening glycemia.

Keywords: insulin therapy, basal-bolus regimen, Farmasulin®.

Львівський Медичний форум

17-19 квітня у Львівському Палаці мистецтв (вул. Коперника, 17), відбувся Львівський медичний Форум, XIX медична виставка „ГалМЕД: Здоров'я та довголіття” та IV спеціалізована виставка „Стоматологічний ярмарок”.

Організатором цих заходів виступив ПрАТ „Гал-ЕКСПО”.

Цьогорічний форум поставив за мету привернути увагу фахівців до важливості проблеми здоров'я, розвитку медичної галузі, сучасних медичних технологій, надав можливість ознайомитися із сучасним медичним та стоматологічним обладнанням, методами діагностики та профілактики захворювань.

Із кожним роком форум наповнюється дедалі яскравішими подіями – це місце зустрічі провідних фахівців, які мають можливість поділитися своїми ідеями та думками в рамках проведення майстер-класів, науково-практичних конференцій. Багатовекторні напрямки форуму роблять його привабливим і цікавим для спеціалістів медичної галузі не лише з усієї України, а й з-за кордону.

Учасниками цьогорічного форуму виступили близько 100 компаній-виробників і постачальників товарів медичного призначення практично з усіх областей України та представництва з-за кордону.

Під час Форуму було проведено ряд наукових заходів, а саме:

- Науково-практична конференція „Сучасні аспекти перинатальної медицини. Телемедицина в практиці світової та української медичної спільноти”
- Круглий стіл „Хіміорезистентний і ВІЛ-асоційований туберкульоз: актуальні питання протидії на рівні первинної медико-санітарної допомоги”
- Науково-практична конференція „Профілактика та рання діагностика соціально-небезпечних захворювань в практиці сімейного лікаря”
- Презентація центру трансплантації кісткового мозку на базі клініки ДУ „Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”
- Семінар „Нові методи лабораторних досліджень”
- Українсько-польський симпозіум „Досвід, реалії та перспективи розвитку систем охорони здоров'я”.



Детальну інформацію про виставку та заходи, які проводились в її рамках, Ви можете отримати на <http://www.galexpo.com.ua/> та <http://guoz.lviv.ua/>

І.Г. Палій*, К.В. Баранніков**

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

** Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

Резюме

В оглядовій статті показано еволюцію терміну «диспепсія» за останні десятиліття, визначені основні причини виникнення захворювання, проаналізовані найбільші вітчизняні та світові дослідження в цьому напрямку, в яких доведено, що лікування функціональної диспепсії має бути комплексним, включати дієтичні рекомендації, рекомендації з режиму та способу життя, медикаментозну терапію. Одним із таких препаратів є препарат із фіксованою комбінацією рослинних компонентів Іберогаст®. Препарат Іберогаст® володіє широким спектром дії, завдяки якому призначення препарату є доцільним для лікування функціональних гастроінтестинальних розладів, у першу чергу – функціональної диспепсії.

Ключові слова

Диспепсія, функціональна диспепсія, комплексне лікування, Іберогаст®.

Диспепсія як симптом більшості функціональних та органічних захворювань органів травлення є приводом для звернення до фахівців первинної ланки охорони здоров'я в 78% випадків.

Визначення терміну «диспепсія» за останні десятиліття зазнало значної еволюції. Традиційно під диспепсією у вітчизняній медицині розуміли так звану аліментарну диспепсію (від грецьк. δυσπεψία – порушення перетравлення), тобто невідповідність можливостей травних ферментів обсягу і/або складу прийнятої їжі. Поняття «аліментарна диспепсія» найбільш часто використовувалося в педіатричній практиці стосовно дітей першого року життя, проте, є правомірним для опису стану пацієнтів будь-якого віку.

У кінці ХХ століття у вітчизняній літературі з'явилося нове, таке, що прийшло із західної практики, розуміння диспепсії.

Синдром диспепсії сьогодні – це поняття, що використовується на початкових етапах діагностики або при неможливості проведення поглибленого діагностичного пошуку. У разі подальшого обстеження він може бути розшифрований в органічну диспепсію, тобто гастрит, виразкову хворобу і т.д., або в диспепсію функціональну, яка відноситься до функціональних порушень органів травлення. По суті, на цей час під функціональною диспепсією розуміють ті випадки диспепсії, коли при ретельному гастроентерологічному обстеженні її причину встановити не вдається [1, 3].

Частота синдрому диспепсії (uninvestigated dyspepsia) в дорослого населення в різних країнах

світу варіює від 7% до 41% і становить у середньому близько 25% [11, 24, 31, 35, 38].

Однак, по всій імовірності, наведені в літературі цифри навряд чи можуть відображати дійсну картину захворюваності на функціональну диспепсію (ФД). По-перше, існують відмінності у визначенні ФД, опитувальники не уніфіковані, що унеможливує коректне зіставлення результатів епідеміологічних досліджень. По-друге, до лікарів звертається лише частина таких хворих – більшість їх або ігнорує симптоми, або лікується самостійно. Це підтверджують отримані в Новосибірську дані про те, що майже 40% осіб із часто виникаючою диспепсією ніколи не зверталися за медичною допомогою.

У літературі є суперечливі відомості про поширеність ФД у чоловіків і жінок. Превалює думка про більшу частоту виникнення диспепсії в жінок, при цьому в них же частіше відзначають блювання, раннє насичення, абдомінальні болі й запори [25]. Інші дослідження демонструють відсутність статевих відмінностей. У 2006 р. систематичний огляд досліджень встановив, що жодне з них не підтвердило різниці в ступені поширеності ФД серед чоловіків і жінок [19]. Думка про переважання ФД у жінок, мабуть, пояснюється більшою їх схильністю до звернення за медичною допомогою.

Серед дорослих осіб спостерігається тенденція до збільшення числа випадків функціональної диспепсії з віком: 7,7% у віці 15-17 років, 17,6% – 18-24 років, 18,3% – 25-34 років, 19,7% – 35-44 років, 22,8% – 45-54 років, 23,7% – 55-64 років,

24,4% – 65 років і старше, $p < 0,0005$ [23].

Вважається, що в розвитку захворювання можуть мати значення такі фактори:

- гіперсекреція соляної кислоти;
- аліментарні погрішності;
- психогенні чинники;
- порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (стравохідно-шлунковий рефлюкс, уповільнення евакуації зі шлунка, порушення антродуоденальної координації);
- зниження порогу чутливості стінки шлунка до розтягування;
- інфекція *Helicobacter pylori* [19].

Існують публікації, що асоціюють ФД із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), тютюнопалінням, стресовими чинниками, а також і з такими, здавалося б, «нетрадиційними» факторами, як низький освітній рівень, оренда житла, відсутність центрального опалення, спільний сон (у сибсів), наявність гелікобактеріозу в інших членів сім'ї [3].

Функціональні захворювання травного тракту, не представляючи безпосередньої загрози для життя пацієнта, значно знижують якість життя хворих, вимагають великих витрат на медичне обслуговування та лікування.

Основною причиною появи більшості симптомів ФД вважають порушення рухової функції шлунка та 12-палої кишки. Переважають такі моторно-евакуаторні порушення:

- гастропарез – ослаблення моторики антрального відділу шлунка з уповільненням евакуації вмісту – спостерігається в 50% хворих із ФД;
- порушення акомодатії шлунка – зниження здатності проксимального відділу розслаблятися після прийому їжі під дією наростаючого тиску вмісту на його стінки (при нормальній акомодатії після прийому їжі відбувається збільшення об'єму шлунка без підвищення внутрішньошлункового тиску);
- порушення ритму перистальтики (шлункова дисритмія) – розлад антродуоденальної координації, розвиток перистальтики шлунка по брадикастритичному (частіше), тахігастритичному або змішаному типу.

Дослідження із застосуванням баростату, сцинтиграфії, ультрасонографії, комп'ютерної томографії свідчать про наявність порушеної акомодатії в більше ніж 40% пацієнтів із ФД. Простежено зв'язок порушеної шлункової акомодатії не тільки з симптомом раннього насичення, але й зі зменшенням маси тіла [4, 29].

Існує припущення, що вісцеральна гіперчутливість також є одним з основних патофізіологічних механізмів при ФД. Встановлено, що пацієнти з

ФД мають підвищену чутливість до ізобаричного розтягування шлунка [39]. Був зроблений висновок, що гіперчутливість шлунка пов'язана з симптомами постпрандіального болю, відрижки, втрати маси тіла. Відчуття шлункового розтягування є наслідком активації механорецепторів, що реагують на зростання напруги всередині стінки шлунка.

Змінена реакція на інформацію, що надходить із периферії по аферентних шляхах під час розтягування шлунка, також вносить важливий внесок у виникнення вісцеральної гіперчутливості. У пацієнтів із гіперчутливістю активація кортикальних зон відбувалася при набагато меншому розтягненні шлунка, і не спостерігалось активації острівця і передньої поясної звивини головного мозку [40].

Довгий час усі симптоми диспепсії пояснювали запаленням слизової оболонки шлунка [8]. Сучасні дослідження показали, що немає ніякої кореляції між ступенем запальних змін і вираженістю диспепсичних скарг, а зменшення активності гастриту лише в небагатьох випадках сприяє зменшенню таких скарг [8]. Крім того, більшість хворих із гістологічними ознаками хронічного гастриту взагалі не пред'являють ніяких скарг.

Між *H. pylori*-позитивними та *H. pylori*-негативними пацієнтами достовірних відмінностей у поширеності і тяжкості диспепсичних симптомів, рівні шлункової евакуації, релаксації шлунка у відповідь на надходження їжі і ступеня чутливості до розтягування шлунка виявлено також не було [30].

Як показали численні дослідження, *H. pylori* не причетний до виникнення синдрому ФД, і його ерадикація порівняно рідко (у 1 з 17 хворих) веде до зникнення скарг [20]. Однак, згідно з рішеннями консенсусу «Маастріхт-III», проведення його ерадикації у хворих із ФД у країнах із високою поширеністю даної інфекції (а наша країна до таких належить) виправдано, оскільки в такому випадку знижується ризик виникнення виразкової хвороби та раку шлунка [32].

Останні кілька років активно проводяться популяційні дослідження, які вивчають роль генетичних факторів у формуванні ФД, оскільки є дані про більш високий ризик розвитку ФД у родичів першого ступеня споріднення порівняно з подружжям. Одним із таких факторів є генетичний поліморфізм g-протеїну, який впливає на центральну нервову систему та місцеву нервову регуляцію на рівні кишки, а також альфа-2-адренорецепторів, що впливають на моторику. На цей момент немає однозначних доказів, що підтверджують роль генетичних факторів у розвитку ФД.

Серед можливих причин виникнення ФД називають інфекцію, виділяючи постінфекційну ФД, яка була запропонована як можлива клінічна категорія під час проведення масштабного ретроспективного дослідження в спеціалізованому медичному центрі. Результати продемонстрували,

що в групі пацієнтів із ФД була в анамнезі згадка про появу симптомів диспепсії після перенесеної кишкової інфекції [21]. Було показано зв'язок виникнення симптомів ФД із гострим гастроентеритом, викликаним сальмонелою та лямбліями. Порівняно з пацієнтами з ідіопатичною ФД у пацієнтів з імовірною постінфекційною ФД більш часто відзначалися почуття раннього насичення, втрата маси тіла, нудота і блювання, відмічалась значно більш висока поширеність зниженої акомодатції проксимального відділу шлунка за рахунок дисфункції нейронів [21]. У патогенез постінфекційної ФД, на думку авторів, можуть бути залучені гістамін, 5-гідрокситриптамін, що вивільняються з головних та ентерохромафінних клітин на фоні гастроентериту. Однак для підтвердження цієї думки необхідні додаткові дослідження.

Результати дослідження показали, що біль і печіння в епігастрії значно частіше зустрічалися в пацієнтів із ФД при наявності явної вегетативної дисфункції [34].

Психосоціальні фактори, на думку дослідників в області функціональних розладів ШКТ, визначають і поведінку хворого, і реакцію на хворобу, і особливості клінічної картини. Дослідження, проведені в цій області, підтвердили зв'язок диспепсичних симптомів у загальній популяції з психосоціальними факторами, такими як соматизація, тривога і життєві стресові події. Набір симптомів, що складається з нудоти, блювання, раннього насичення, втрати маси тіла, був пов'язаний із жіночою статтю, частими відвідинами лікаря і больовою поведінкою [12, 28]. Водночас, у ряді досліджень не виявилось зв'язку клінічних проявів ФД із життєвими подіями. Існують дані, що недавні або віддалені епізоди насильства є неспецифічним чинником ризику розвитку ФД.

Виявлено, що пацієнти з симптомами ФД більше схильні до іпохондричних страхів, до більш негативної оцінки життєвих подій і турботи про причини свого захворювання, що служить основною причиною їх звернення до лікарів.

Розробкою діагностичних критеріїв функціональної гастроентерологічної патології з 1988 р. займається міжнародна група з вивчення функціональних розладів шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Римські критерії I (1988 р.), Римські критерії II (1999 р.) [27] і Римські критерії III (2006 р.) [22] послідовно переглядали і уточнювали визначення ФД і включені в нього симптоми.

Залежно від переважання в клінічній картині тих чи інших скарг виділяють два основних клінічних варіанти функціональної диспепсії: синдром болю в епігастрії (ЕБС) і постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС).

Про синдром болю в епігастрії прийнято говорити в тих випадках, коли у хворого, щонайменше один раз на тиждень, відзначаються помірні

або виражені болі або відчуття печіння в епігастральній ділянці. При цьому болі не носять постійного характеру, пов'язані з прийомом їжі або виникають натще, не локалізуються в інших відділах живота, не зменшуються після дефекації і не супроводжуються ознаками дисфункції жовчного міхура або сфінктера Одді. Синдром болю в епігастрії може поєднуватися з постпрандіальним дистрес-синдромом.

У свою чергу, про постпрандіальний дистрес-синдром можна вести мову в тих ситуаціях, коли у хворого, щонайменше кілька разів на тиждень, після їди при прийомі звичайного обсягу їжі виникають відчуття переповнення в епігастрії або раннє насичення [6, 26, 37].

Діагноз функціональних захворювань ставиться на підставі клінічних даних (у т.ч. ретельно зібраного анамнезу) і додаткового лабораторного та інструментального обстеження. Основна складність у діагностиці функціональних порушень полягає в необхідності виключити всю можливу органічну патологію. Лише після цього можна з упевненістю говорити про функціональний характер захворювання. Додатково можуть застосовуватися методи обстеження моторики органів травлення, які не є рутинними в практиці більшості лікувальних установ (периферична електроентерографія, манометрія, функціональна МРТ та інші) [14, 18].

Говорячи про клінічні і лабораторні симптоми, слід зазначити так звані «симптоми тривоги», за наявності яких функціональне порушення представляється малоймовірним і потрібно серйозне обстеження для виявлення їх причини.

До «симптомів тривоги» відносяться:

- лихоманка;
- невмотивоване схуднення;
- дисфагія;
- блювання кров'ю;
- кров у калі;
- анемія;
- лейкоцитоз;
- збільшення ШОЕ [1].

При проведенні диференціального діагнозу у хворих із синдромом ФД слід мати на увазі, що коло захворювань, що перебігають із симптомами диспепсії і потрапляють, таким чином, до групи «органічної диспепсії», досить широке. До нього входять виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, медикаментозні ураження шлунка (наприклад, при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів), злоякісні пухлини шлунка, хронічний панкреатит і захворювання жовчовидільної системи, глютеніди ентеропатія, ураження шлунка при цукровому діабеті (діабетичний гастропарез), гіпо- або гіпертиреозі, гіперпаратиреозі, хронічний наднирковий недостатності, інфільтративні ураження шлунка при амліої-

дозі, саркоїдозі, системній склеродермії, хворобі Менетріє, конгестивна (застійна) гастропатія при хронічній серцевій недостатності або синдромі портальної гіпертензії та ін.

Вважається, що лікування ФД має бути комплексним і включати дієтичні рекомендації, рекомендації з режиму та способу життя, медикаментозну терапію і, за необхідності, психотерапевтичні методи [9, 13].

ФД нерідко пов'язують із характером і порушенням режиму харчування. Є дані про погану переносимість жирної їжі, молочних продуктів, кави. Однак доцільним є виключення тієї їжі, зв'язок якої з виникненням диспепсичних симптомів є абсолютно переконливим. Тютюнопаління та алкоголь вважаються чинниками ризику ФД, тому їх обмеження є виправданим.

Медикаментозну терапію прийнято проводити залежно від клінічного варіанту ФД і провідних диспепсичних симптомів, але, враховуючи доведену роль дискінезії шлунка і ДПК (в основному по гіпокінетичному типу) у виникненні симптомів ФД, обов'язковим компонентом лікування при будь-яких клінічних формах диспепсії вважаються прокінетики [10, 14]. Прокінетики призначаються, у першу чергу, пацієнтам із переважанням таких симптомів, як почуття переповнення, швидкого насичення після їжі, здуття живота.

При наявності епігастрального болю широко застосовуються антисекреторні препарати – інгібітори протонної помпи (ІПП) та антагоністи H_2 -рецепторів. Мета-аналіз контрольованих рандомізованих досліджень з ІПП при ФД не виявив переваги цієї групи препаратів перед плацебо при лікуванні. До того ж хороший ефект ІПП спостерігається лише в пацієнтів з епігастральним болем і рефлюксними симптомами, але не із симптомами, залежними від прийому їжі (відрижка, здуття живота) [7].

Антагоністи H_2 -рецепторів, незважаючи на те, що вони часто використовуються в лікуванні ФД, по своїй ефективності ненабагато перевершують плацебо і також діють лише стосовно епігастрального болю.

Дослідження, що оцінювали вплив антацидів на зменшення болю в епігастрії, здуття і нудоти, не показали їх переваги перед плацебо [33].

Питання про призначення антигелікобактерної терапії при лікуванні ФД є, мабуть, одним із самих складних. Є дані про позитивний вплив ерадикаційної терапії на зменшення вираженості симптомів при ФД і поліпшення якості життя пацієнтів. Однак ряду дослідників не вдалося виявити переваги ерадикації *H. pylori* порівняно з плацебо або антисекреторними препаратами. Навіть проведені мета-аналізи не змогли прояснити наявні розбіжності в результатах клінічних досліджень і демонстрували в одному випадку відсутність симп-

томатичного поліпшення, в іншому – зменшення вираженості клінічних проявів у 11-38% хворих із ФД або невелике, але статистично достовірну, перевагу антигелікобактерної терапії над плацебо. Ряд досліджень показали, що проведення ерадикаційної терапії сприяє зникненню симптомів ФД у 9-25% хворих [38].

Що ж робити в тих випадках, коли, навіть незважаючи на комбіноване застосування лікарських препаратів, диспепсичні розлади зберігаються?

Численні дані свідчать про доцільність застосування в лікуванні функціональних розладів комбінованих рослинних препаратів, що містять активні інгредієнти з множинною дією. Одним із таких препаратів є Іберогаст®, який успішно використовується в Німеччині близько 50 років. В Україні Іберогаст® зареєстрований у 2007 р.

Фіксована комбінація рослинних компонентів – препарат Іберогаст® – містить 15 мл екстракту іберійки гіркої (1:2, екстрагент етанол 50%) і екстракти (1:3, екстрагент етанол 30%) кореня дягелю лікарського (10 мл), розторопші плямистої (10 мл), плодів кмину звичайного (10 мл), чистотілу травневого (10 мл), ромашки аптечної (20 мл), солодки голої (10 мл), меліси лікарської (10 мл) і м'яти перцевої (5 мл) на 100 мл розчину.

Відомо, що за допомогою композицій рослинних екстрактів можна досягати більш ефективної дії, ніж застосуванням великих доз окремого лікарського засобу. Крім того, завдяки малим дозам окремих компонентів ризик побічних ефектів може бути значно знижений або повністю усунутий. Такий підхід об'єднує сучасна концепція багатоцільової терапії, яка є обґрунтованою при лікуванні поліетіологічних за своєю природою функціональних гастроінтестинальних розладів, таких як ФД [16].

Крім того, препарат має високу біодоступність, забезпечує швидке засвоєння всіх активних речовин.

Мішенями реалізації регулюючої дії препарату є серотонінові, а також частково мускаринові та опіїдні рецептори ШКТ. Завдяки вибіркової дії на мускулатуру шлунка Іберогаст® нормалізує знижену моторну активність шлунка [15].

Препарат має здатність пригнічувати ріст окремих штамів *Helicobacter pylori* та деяких інших умовно-патогенних бактерій.

Численні клінічні випробування довели, що застосування Іберогасту призводить до нормалізації моторики та кислотності шлунка і вираженого зниження запальних явищ. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показано, що він підвищує концентрацію простагландинів і муцинів, які захищають слизову оболонку, а також знижує концентрацію лейкотрієнів. Зазначені властивості дозволяють використовувати Іберогаст® як допоміжний засіб для симптоматичного лікування гастриту, а також пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [36].

Завдяки збалансованому складу й натуральному походженню всіх компонентів застосування Іберогасту можливе не тільки в дорослих, але й у дітей із 3 років. Результати досліджень підтверджують добру переносимість, відсутність токсичності (у тому числі ембріотоксичності) при використанні доз, що перевершують рекомендовані до 1200 разів, а також відсутність мутагенних та тератогенних впливів [2].

Спеціальні токсикологічні дослідження, проведені в Німеччині з метою перевірки безпеки всіх лікарських засобів рослинного походження у зв'язку з можливим впливом забруднення навколишнього середовища, підтвердили безпеку Іберогасту для застосування в клінічній практиці для пацієнтів будь-яких вікових груп [15].

Препарат має велику доказову базу, що дозволяє класифікувати його як один із найбільш вивчених лікарських засобів. Було проведено 12 клінічних досліджень, із них 5 плацебоконтрольованих, 2 мета-аналізи, в яких взяли участь як дорослі пацієнти, так і більше 40 тисяч дітей. У всіх дослідженнях показано, що при функціональних патологіях ШКТ Іберогаст® статистично значимо перевершує плацебо по ступеню ефективності і викликає стійку ремісію в більшості пацієнтів.

Клінічно доведено, що цей препарат так само ефективний у лікуванні функціональної диспепсії та синдрому роз'ятреного кишечника, як цизаприд та метоклопрамід [17], але має значно меншу кількість побічних ефектів.

Підвищену чутливість ШКТ (вісцеральну гіперсенситивність) розглядають як один з основних патофізіологічних механізмів виникнення симптомів функціональних шлунково-кишкових захворювань. Її наслідком є те, що пацієнт сприймає як хворобливі або неприємні і такі подразнення з верхнього відділу ШКТ, які в здорових не призводять до подібного сприйняття. Після введення Іберогасту відзначали значне зменшення аферентної імпульсації з верхнього відділу ШКТ, спровокованої хімічними (серотонін, брадикінін) або меха-

нічним (розтягнення порожньої кишки) подразниками. Цими механізмами дії Іберогасту також пояснюють причини терапевтичної ефективності препарату в пацієнтів із ФД [5, 17].

Основними фармакологічними властивостями препарату Іберогаст® є [2]:

- специфічна дія на моторику шлунка: у проксимальних відділах викликає тривале і зворотне зниження тонусу, а в дистальному значно підвищує фазову активність і амплітуду скорочень, що допомагає нормалізувати як порушену акомодацию, так і знижену моторну активність або уповільнене спорожнення шлунка;
- здатність знижувати вісцеральну гіперчутливість ШКТ;
- взаємодія з рецепторами ентеральної нервової системи;
- антиульцерогенна (гастропротекторна) і антисекреторна дія;
- протизапальні та антиоксидантні ефекти;
- бактеріостатична дія відносно *Helicobacter pylori*;
- здатність до швидкої абсорбції, хороша біодоступність.

Таким чином, препарат Іберогаст® володіє широким спектром дії, завдяки якому призначення препарату є доцільним для лікування функціональних гастроінтестинальних розладів, у першу чергу – ФД.

Клінічна ефективність, хороша переносимість і безпека застосування Іберогасту підтверджена численними дослідженнями, проведеними у відповідності до критеріїв доказової медицини. Ці результати дозволяють рекомендувати Іберогаст® як препарат першого вибору при лікуванні функціональних захворювань ШКТ та їх окремих симптомів.

Список використаної літератури

1. Бельмер С.В. Современное понимание функциональной диспепсии / С.В. Бельмер // Лечащий врач. - 2011. - № 6. - С. 30-35.
2. Бовбель Н.Э. Иберогаст® в лечении функциональной диспепсии и хронического гастрита у детей и подростков / Н.Э. Бовбель, В.Ю. Малугин // Современная педиатрия. - 2011. - № 3 (37). - С. 110-114.
3. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. - 2007. - № 1. - С. 50-54.
4. Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. - Москва, 2008. - 39 с.
5. Механизм действия препарата STW 5 (Иберогаст®): связывание с серотониновыми, мускариновыми М3 и опиоидными рецепторами / У. Симмен, О. Келбер, С.Н. Окпаны и др. // РМЖ. - 2012. - № 20. - С. 1054-1058.
6. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, С.С. Кашеварова, Н.Н. Шептак // РМЖ. - 2012. - № 15. - С. 778-781.
7. Осьодло Г.В. Сучасні аспекти діагностики і лікування функціональної диспепсії / Г.В. Осьодло, Т.В. Куц, С.М. Прокопчук // Здоров'я України XXI сторіччя (тематичний номер по гастроентерології). - 2010. - С. 44-45.
8. Пахарес-Гарсія Х. Геликобактерный гастрит с диспепсией или без диспепсии: морфологическая или клиническая единица? / Х. Пахарес-Гарсія // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2002. - № 6. - С. 76-81.
9. Передерий В.Г. Диагностический поиск и ведение пациентов при неисследованной диспепсии / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский // Су-

- часна гастроентерологія. - 2007. - № 2 (34). - С. 4-7.
10. Передерій В.Г. Сучасні підходи до лікування хворих функціональною диспепсією з точки зору доказової медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 4-7.
 11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко и др. // РЖГГК. - 2012. - Т. 22, № 3. - С. 80-92.
 12. Степанов Ю.М. Психосоматические аспекты и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / Ю.М. Степанов // Здоров'я України. - 2008. - № 19 (1). - С. 32-33.
 13. Ткач С.М. Ведение больных с диспепсией: какая стратегия предпочтительна для Украины? / С.М. Ткач // Здоров'я України. - 2007. - № 4. - С. 50-51.
 14. Функціональна диспепсія: сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / О.Я. Бабак, І.С. Чекман, Ю.М. Степанов та ін. // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4. - С. 102-105.
 15. Харченко Н.В. Иберогаст - европейские традиции на страже здоровья / Н.В. Харченко // Здоров'я України. - 2008. - № 10. - С. 51.
 16. Щербинина М.Б. Иберогаст: клиническая эффективность в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств / М.Б. Щербинина // Практикуючий лікар. - 2012. - № 2. - С. 19-22.
 17. Юрьев К.Л. Иберогаст: доказательная фитотерапия при функциональных желудочно-кишечных расстройствах / К.Л. Юрьев // Український медичний часопис. - 2007. - № 5 (61). - С. 43-62.
 18. Ющенко Л.О. Тактика ведення пацієнтів з функціональною диспепсією / Л.О. Ющенко // Biomedical and Biosocial Antropology. - 2008. - № 10. - С. 324.
 19. Ahlawat S.K. Gender-related differences in dyspepsia: a qualitative systematic review / S.K. Ahlawat, M.T. Cuddihy, G.R. Locke // Gender Medicine. - 2006. - Vol. 3, № 1. - P. 31-42.
 20. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews / P. Moayyedi, J. Deeks, N.J. Talley et al. // American Journal of Gastroenterology. - 2003. - Vol. 98. - P. 2621-2626.
 21. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia / J. Tack, I. Demedts, G. Dehondt et al. // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 122. - P. 1738-1747.
 22. Drossman D.A. Rome III: the new criteria / D.A. Drossman // Chinese Journal of Digestive Diseases. - 2006. - Vol. 7, № 4. - P. 181-185.
 23. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings / H. Piessevaux, B. De Winter, E. Louis et al. // Neurogastroenterology & Motility. - 2009. - Vol. 21, № 4. - P. 378-388.
 24. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial / P. Moayyedi, R. Feltbower, J. Brown et al. // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 1665-1669.
 25. Flier S.N. Is functional dyspepsia of particular concern in women? A review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and management / S.N. Flier, S. Rose // American Journal of Gastroenterology. - 2006. - Vol. 101, № 12. - P. 644-653.
 26. Functional gastroduodenal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri et al. // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130. - P. 1466-1479.
 27. Functional gastroduodenal disorders / N.J. Talley, V. Stanghellini, R.C. Heading et al. // Gut. - 1999. - Vol. 45, № 11. - P. 1137-1142.
 28. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia / B. Fischler, J. Tack, V. De Gucht et al. // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 124. - P. 903-910.
 29. Kindt S. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia / S. Kindt, J. Tack // Gut. - 2006. - Vol. 55. - P. 1685-1691.
 30. Lopez Gaston A. Dispepsia funcional e infección por Helicobacter pylori: no exist relacion causal / A. Lopez Gaston, A. Andrusch, P. Catuogno // Acta Gastroenterologica Latinoamericana. - 2003. - Vol. 33, № 1. - P. 13-21.
 31. Mahadeva S. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective / S. Mahadeva, K.L. Goh // World Journal of Gastroenterology. - 2006. - Vol. 12, № 17. - P. 2661-2666.
 32. O'Morain C. Indications for Helicobacter pylori infection eradication revisited pylori / C. O'Morain // Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection: 13 United European Gastroenterology Week. - Copenhagen, 2005.
 33. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks et al. // Cochrane Database Systematic Reviews. - 2006. - № 4. - CD001960.
 34. Role of autonomic dysfunction in patients with functional dyspepsia / D.I. Park, P.L. Rhee, Y.H. Kim et al. // Digestive and Liver Disease. - 2001. - Vol. 33, № 6. - P. 464-471.
 35. Shaib Y. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States / Y. Shaib, H. El-Serag // American Journal of Gastroenterology. - 2004. - Vol. 99, № 11. - P. 2210-2216.
 36. STW 5, a Phytopharmakon for Patients With Functional Dyspepsia: Results of a Multicenter, Placebo-Controlled Double-Blind Study / U. von Arnim, U. Peitz, B. Vinson et al. // American Journal of Gastroenterology. - 2007. - Vol. 102. - P. 1268-1275.
 37. Suzuki H. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification / H. Suzuki, T. Nishizawa, T. Hibi // Journal of Gastroenterology. - 2006. - Vol. 41. - P. 513-523.
 38. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks et al. // BMJ. - 2000. - Vol. 321. - P. 659-664.
 39. Tack J. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia / J. Tack, R. Bisschops, G. Sarnelli // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 127. - P. 1239-1255.
 40. Tominaga K. Comparison of gastrointestinal symptoms and psychological factors of functional dyspepsia to peptic ulcer or panic disorder patients / K. Tominaga, K. Higuchi, T. Iketani // Inflammopharmacology. - 2007. - Vol. 15, № 2. - P. 84-89.

MODERN VIEW ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA

I.H. Paliy, K.V. Barannikov

Summary

The review article shows the evolution of the term «dyspepsia» in the last decade, studies the basic causes of the disease, and analyses the largest domestic and international research in this area, which proved that the treatment of functional dyspepsia should be comprehensive, include dietary advice, advice on treatment and lifestyle, drug therapy. One of these drugs is a drug with fixed combination of herbal ingredients - Iberogast®. The drug Iberogast® is abroad-spectrum agent, and that is why prescription of the drug is appropriate for the treatment of functional gastrointestinal disorders, and first of all - functional dyspepsia.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, comprehensive treatment, Iberogast®.

С.А. Ласачко

Донецкий региональный центр
охраны материнства и детства

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ: ЧЬЯ ЗОНА ОТВЕТСТВЕННОСТИ?

Резюме

В данное время Украина имеет хороший опыт улучшения показателей ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ) и создания нормативной базы в этой сфере. Методология и принципы деятельности по выявлению и лечению РМЖ проиллюстрировано на примере работы Донецкого регионального центра охраны материнства и детства (ДРЦОМид). Определены зоны ответственности врача общей практики-семейной медицины и акушера-гинеколога.

Ключевые слова

Маммология, ранняя диагностика рака молочной железы, мастодиния, лечение, Мастодинон®.

Последние 15 лет рак молочной железы прочно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости, что составляет более 50% среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. РМЖ является лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин Европы и Северной Америки. В Украине, как и во всем мире, темп роста заболеваемости РМЖ составляет 2-3% в год, что значительно опережает злокачественные новообразования других локализаций. Заболеваемость раком молочной железы по Украине представлена на рис. 1 [1, 2].

Постсоветское наследие оставило Украине массу нерешенных вопросов в скрининге, диагностике и диспансеризации пациенток с различными как злокачественными, так и с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Традиционно, в течение многих десятилетий в Украине,

наблюдением и лечением таких женщин занимались онкологи или хирурги. При этом создавалась ситуация, когда большинство пациенток с РМЖ попадают к онкологу с уже запущенным РМЖ, 15 лет назад доля рака III-IV стадии составляла 42%, а смертность при этом заболевании – 50%, в то время как в развитых европейских странах эти показатели составляли соответственно 5-10% и 15-18%. Кроме того, известно, что от 25 до 60% женщин страдают доброкачественными дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ). В онкологии и гинекологии нет более распространенной проблемы, затрагивающей практически каждую вторую семью и объединяющей эти две специальности необходимостью теснейшего сотрудничества. Однако, отсутствие четкой системы взаимодействия и нормативной базы оставляло этих пациенток практически без полноценной медицинской реабилитации.

За годы независимости в Украине достигнут существенный прогресс в решении всех этих как организационных, так и юридических вопросов, что привело к существенному улучшению ситуации. Среди стран СНГ Украина является пионером и имеет самый передовой опыт по улучшению показателей ранней диагностики РМЖ и созданию нормативной базы. В последние годы значительно улучшилась выявляемость рака ранних стадий (I-II). Согласно данным 2003 года, впервые выявленные случаи I-II стадии составили 73%, а к 2009 году, показатель увеличился на 5,1%, что составило 78,1%. В свою очередь, показатель летальности до 1 года снизился на 1% в 2010 году, в



Рис. 1. Заболеваемость раком молочной железы (на 100 тыс. населения) в 2010 году

сравнении с 2003 годом. Однако, до европейских показателей еще далеко.

В современных условиях считается, что для успешного лечения РМЖ имеют значение 2 основных фактора:

- ранняя диагностика (профилактические осмотры + маммографический скрининг после 40 лет)
- высокий уровень оказания специализированной онкологической помощи.

В вопросах скрининга, диагностики, лечения и профилактики заболеваний МЖ и определения тактики ведения чрезвычайно важно взаимодействие и взаимопонимание врачей разных специальностей: онкологов, акушеров-гинекологов, хирургов, а также семейных врачей. Во многих странах существуют государственные программы скрининга заболеваний МЖ, целью которого является ранняя диагностика заболеваний и формирование групп риска с проведением в последующем профилактических мероприятий. Национальная программа скрининга заболеваний МЖ существует и в Украине, она регламентируется приказами МЗ № 676 от 31.12.2004 и № 728 от 27.08.2010 г., а также приказом № 417 от 15.07.2011 г. В соответствии с этими нормативными документами, в Украине для женщин до 40 лет рекомендовано ежемесячное самообследование, клинический осмотр врачом 1 раз в год; для женщин старше 40 лет – ежемесячное самообследование, клинический осмотр врачом 1 раз в год и маммография 1 раз в 2 года. Как дополнительный метод обследования используется ультразвуковое исследование молочных желез (в любом возрасте) [7, 8, 9].

В условиях реформирования системы здравоохранения и усиления роли семейной медицины значительная доля ответственности в аспекте скрининга и ранней диагностики заболеваний молочных желез отводится именно семейному врачу. Это отражено в протоколе, принятом приказом МЗ № 816 от 23.11.2011 г., в котором приведен комплекс мероприятий по раннему и своевременному выявлению РМЖ, а также по оказанию медицинской помощи пациенткам после окончания специализированного лечения. В приказе подчеркивается, что первичный уровень медицинской помощи – врачи общей практики-семейной медицины играют ключевую роль в организации раннего (своевременного) выявления бессимптомного рака, привлечении женщин к участию в скрининговых обследованиях.

Учитывая, что существуют доказательства решающего влияния генетических факторов на возникновение некоторых форм рака, включая РМЖ, врачу общей практики-семейной медицины предписывается составление и ведение реестра женского населения с 18 лет и проведение анкетирования с целью оценки генетического риска. На базе реестра женского населения также про-

водится учет больных РМЖ (сверка с районным онкологом 1 раз в квартал). Все женщины должны получать от своего врача информацию про факторы риска РМЖ, связанные с образом жизни, должны быть обучены самообследованию МЖ.

Большинство эпидемиологических исследований продемонстрировало следующие факторы риска заболеваний молочных желез:

1. Возраст старше 35 лет.
2. Наследственный фактор.
3. Гормональный фактор (эндокринные заболевания, прием гормональных препаратов).
4. Гинекологические заболевания.
5. Отягощенный репродуктивный анамнез:
 - отсутствие родов, первые роды после 30 лет;
 - бесплодие, многократные попытки стимуляции овуляции, ЭКО;
 - большое число аборт;
 - прерванная беременность, аборт после 35 лет;
 - менархе до 12 лет;
 - менопауза после 55 лет.
6. Работа в ночные смены, трансмеридианные перелеты.
7. Короткая или проблемная лактация.
8. Заболевания печени и щитовидной железы.
9. Маститы и травмы МЖ.
10. Диетические факторы, ожирение.
11. Злоупотребление алкоголем, курение.
12. Психоневрогенный фактор.

Из всех вышеперечисленных факторов риска считаются основными 1, 2, 5, а также гиперпролиферативные заболевания органов малого таза. Женщины с высокой степенью риска должны быть под наблюдением маммолога или районного онколога (второй уровень медицинской помощи), который определяет характер и кратность профилактических обследований.

Приказ МЗ № 816 также вносит следующие изменения в существовавшую ранее скрининговую программу: женщины до 50 лет без жалоб и семейных случаев рака могут выполнять профилактическую маммографию 1 раз в 3 года.

Маммография является «золотым стандартом» диагностики доклинического, непальпируемого РМЖ. Чувствительность метода составляет 92-98%. Только при помощи маммографии можно выявить опухоль диаметром до 1 см, рак *in situ* или атипическую гиперплазию. С целью морфологической верификации таким женщинам выполняется прицельная стереотаксическая биопсия. Ранняя диагностика при помощи скрининговой маммографии не только существенно улучшает показатели выживаемости больных с РМЖ, но и позволяет выполнять онкологам органосохраняющие операции с удовлетворительным эстетическим результатом, экономит средства на лечение.

При подозрении на опухоль после клинического осмотра и/или маммографии пациентки в

течение недели должны быть направлены для проведения уточняющей диагностики к онкологу-маммологу. Это касается прежде всего женщин с жалобами на боль, узловое одиночное уплотнение в МЖ, выделения из сосков, втяжение соска, изменения кожи МЖ. Специализированные маммологические кабинеты предназначены для проведения уточняющей диагностики и определения показаний для направления в онкодиспансер. Они являются своеобразным «фильтром дифференциальной диагностики» и способствуют более охотному обращению женщин для обследования, если расположены вне стен онкологического диспансера.

Диагноз РМЖ устанавливается в онкологическом учреждении на основании гистологического (цитологического) заключения по материалу морфологического исследования биопсии (исследование послеоперационного материала или трепан-биопсии). Процесс диагностики основан на принципе «тройного диагноза»: 1) клинический; 2) рентгенологический, ультразвуковой; 3) морфологический (цитологический, гистологический). В среднем, эффективность каждого метода составляет 85%, 80% и 90% соответственно. В сочетании (комплексном обследовании) частота установления правильного диагноза возрастает до 95% [1, 6, 13].

При диагностировании дисгормональных заболеваний и после оперативного лечения по поводу доброкачественных узловых процессов проводится обследование и реабилитация у акушера-гинеколога. На наш взгляд, создание маммологической службы непосредственно в стенах акушерско-гинекологической клиники, где концентрируются пациентки группы риска, позволяет сделать оказание такого вида помощи более эффективным и доступным [11].

В 1995 году в Донецком региональном центре охраны материнства и детства впервые в Украине был создан кабинет диагностики и лечения заболеваний молочных желез, в котором прием ведет акушер-гинеколог, прошедший дополнительные курсы тематического усовершенствования по онкологии, ультразвуковой диагностике и эндокринной гинекологии. В дальнейшем сфера деятельности маммологической службы постепенно расширялась, и в настоящее время задачи этой службы в акушерско-гинекологической клинике следующие:

- повышение показателей ранней диагностики путем проведения скрининга и других методов диагностики;
- диагностика диффузных ДЗМЖ, обследование пациенток, диспансерное наблюдение, лечение и реабилитация;
- реабилитация женщин после оперативного лечения по поводу узловых доброкачественных поражений молочной железы;
- профилактика заболеваний молочных желез, в т.ч. непланируемой беременности и гинекологиче-

ских заболеваний у больных и женщин группы риска, поддержка грудного вскармливания;

- повышение информированности и онкологической настороженности медицинских работников и населения [13].

Кроме того, ведется активная методическая и просветительская работа как в рамках курсов повышения квалификации, так и путем организации специальных тематических мероприятий (научно-практических конференций, совещаний, выездных лекций, «круглых столов», выступления по радио.

Эти мероприятия осуществляются при тесном взаимодействии структурных подразделений ДРЦОМид: акушерских и гинекологических отделений и амбулаторных кабинетов, образовательного центра, центра по поддержке грудного вскармливания, кабинета планирования семьи и других специализированных кабинетов, лаборатории (включая возможность гормонального и цитологического обследования), смежных специалистов (эндокринолога, невропатолога, психолога и т.д.).

Востребованность маммологической службы в ДРЦОМид оказалась настолько высока (рис. 2), что количество обращений за несколько лет возросло более чем в 4 раза. В связи с этим в 2008 году маммологический кабинет был трансформирован в амбулаторное маммологическое отделение с кабинетами УЗИ, маммографии, цитологической лабораторией.

С 2010 года в нашей клинике внедрена скрининговая маммография. Выявлено 11 случаев РМЖ на доклинической стадии (T1N0M0). Большинство (9) пациенток были в возрасте от 40 до 55 лет.

МЖ является органом-мишенью для более чем 20 гормонов, в первую очередь, пролактина, стероидных гормонов яичников и гормонов щитовидной железы [3,4]. Многочисленные исследования показали, что развитие и состояние МЖ находится в непосредственной зависимости от регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, состояния репродуктивной системы женщины, изменяется с возрастом, во время беременности, после родов и зависит от фазы менструального цикла [12]. Следовательно, МЖ также является частью репродуктив-

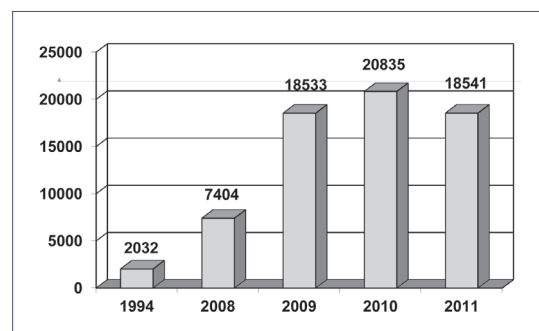


Рис. 2. Количество посещений маммолога-гинеколога в ДРЦОМид

ной системы женщины. Среди гинекологических больных заболевания МЖ встречаются в 2-3 раза чаще, чем среди здоровых женщин. В структуре заболеваний МЖ наибольший удельный вес имеют диффузные формы дисплазии (мастопатии) – около 50%, узловые формы дисплазии – 20%. В соответствии с определением ВОЗ (1984), мастопатия (по терминологии МКБ-10 – дисплазия МЖ) или фиброзно-кистозная болезнь, – это комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы и нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, а также образованием в МЖ изменений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера, которые часто (но не обязательно) сосуществуют.

И хотя патогенез развития как опухолевых, так и ДЗМЖ до конца не ясен, считается, что нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально зависимых органах, в том числе и в тканях МЖ, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина (ПРЛ), плацентарных гормонов и, опосредованно, для гормонов других эндокринных желез организма. Решающая роль отводится гиперэстрогенным состояниям, как абсолютной, так и «относительной» гиперэстрогении: нарушению соотношения между эстрогенами (Э) и прогестероном (Пг). Избыточное влияние Э вызывает пролиферацию долькового и протокового эпителия, а также соединительной ткани в МЖ. Медиаторами действия эстрогенов являются факторы роста (ФР). Под влиянием Э увеличивается число рецепторов к ПРЛ в эпителиальных клетках МЖ.

Пг обладает антипролиферативным действием, усиливает апоптоз. Под влиянием Пг в лютеиновую фазу в ткани железы уменьшается число и активность эстрогеновых рецепторов (ЭР). Пг также способствует повышению уровня и активности фермента сульфотрансферазы и конверсии более биологически активных форм Э (эстрадиол) в менее активные (эстрадиола сульфат). Однако действие Пг на эпителий МЖ характеризуется также и усилением пролиферации альвеолярного эпителия (увеличение числа митозов в лютеиновую фазу), отеком стромы (физиологическое предменструальное нагрубание МЖ).

Под влиянием ПРЛ увеличивается число и чувствительность ЭР в ткани железы, кроме того, гормон обладает прямым стимулирующим действием на эпителий. Имеют также значение нарушения овуляции с формированием недостаточности лютеиновой фазы и относительным преобладанием Э, вторичная гиперандрогения, возникающие как следствие гиперпролактинемии [5].

Учитывая, что мастодиния (боль в МЖ) является

частым симптомом, сопровождающим объективно определяемые патологические изменения в МЖ при таких состояниях, как дисплазия, галакторея, воспалительные процессы и т.д., важно отличать «мастодинию» как диагноз: согласно МКБ-10, – это боль в МЖ при отсутствии объективно определяемых при клиническом, ультразвуковом и рентгенологическом исследовании патологических изменений [12].

Около 10% здоровых женщин испытывают умеренное предменструальное нагрубание МЖ и дискомфорт. Среди пациенток с гинекологическими заболеваниями, предменструальным синдромом этот процент увеличивается до 30-50. Также болезненное нагрубание МЖ может в 30-40% случаев сопровождать начало приема гормональных препаратов, например, эстрогенсодержащих контрацептивов, за счет отека, возникающей как следствие эстрогензависимой задержки жидкости. Во всех этих ситуациях с целью профилактики и лечения мастодинии с успехом используются фитопрепараты, содержащие экстракт прутняка, обладающий мягким дофаминэргическим действием. Фитопрепарат компании «Бионорика», содержащий специальный экстракт BNO 1095, стандартизированный по содержанию трициклических BNO – дитерпенов плодов прутняка (*Fructus Agni casti*), – Мастодион® является наиболее изученным и обладающим обширной доказательной базой при лечении указанных нарушений среди растительных препаратов. За последние несколько десятилетий в странах Западной Европы были проведены многочисленные плацебо-контролируемые исследования, отвечающие современным стандартам GCP, которые убедительно продемонстрировали эффективность препарата при дисгормональных заболеваниях МЖ, мастодинии, при ПМС. В научных документах также отмечается, что полученные данные справедливы только для специального экстракта BNO 1095 и не могут быть автоматически экстраполированы на другие экстракты из того же ботанического вида, поскольку на содержание дитерпенов влияет как сорт и условия выращивания растительного сырья, так и особенности технологических процессов приготовления экстракта. [15, 16]. По этой причине, в настоящее время, Мастодион® входит в официальные протоколы лечения мастопатии и циклической мастодинии в Украине и ряде других стран. Мы считаем, что Мастодион® является препаратом выбора при лечении таких ДЗМЖ, как мастодиния, мастопатия, галакторея.

Учитывая, что любое оперативное вмешательство на органах малого таза и молочной железы приводит к стресс-индуцированному повышению пролактина и мастодинии, с целью профилактики развития ДЗМЖ целесообразно применять Мастодион® не только после аборта и выкидыша,

но, в том числе после операций на матке и придатках (миома, кисты яичников, эндометриоз, внематочная беременность), а также МЖ (эстетическая хирургия, секторальная резекция). Согласно данным Косей Н.В., применение Мастодинона в комплексной терапии ДЗМЖ у пациенток с лейомиомой матки после проведения эмболизации маточных артерий приводило к уменьшению мастодинии у 89,2% и уменьшению отежности МЖ у 83,8% женщин после трехмесячного курса лечения [5].

Отдельно следует сказать о профилактике. Доказано, что в профилактике заболеваний МЖ грудное вскармливание имеет основное значение. К факторам, оказывающим защитный эффект, относятся роды в возрасте 20-25 лет, кормление грудью, количество родов (более двух) с полноценной лактацией. Считается, что снижение риска РМЖ составляет 7% на каждые роды (без учета эффекта лактации). Риск РМЖ снижается на 5% на каждый дополнительный месяц лактации. При суммарной длительности лактации 24 месяца и дольше, защитный эффект наблюдался даже через 50 лет после последней лактации [2].

Кроме того, профилактика незапланированной беременности, популяризация современных и безопасных методов контрацепции имеют неоценимое значение, как для сохранения репродуктивного здоровья женщины, так и в аспекте профилактики заболеваний МЖ. Также основой профилактики заболеваний МЖ является лечение и профилактика гинекологических заболеваний согласно протоколам МЗО с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки и ее репродуктивных планов. В то же время профилактикой ДЗМЖ, как и других онкозаболеваний, является соблюдение принципов здорового образа жизни, отказ от

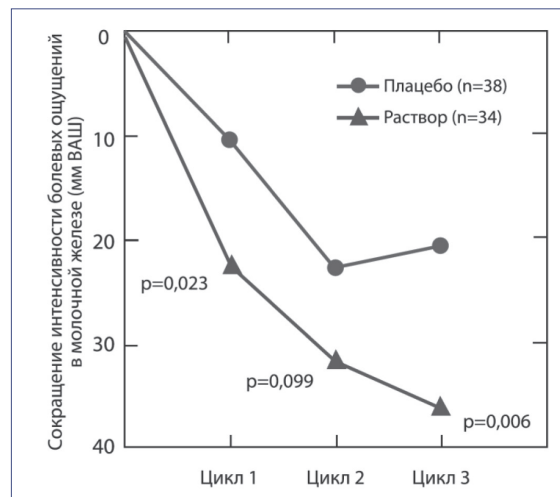


Рис. 3. В течение каждого месяца после терапии препаратом Мастодинон® наблюдалось статистически и клинически значимое снижение показателей по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [16]

курения, рациональное питание, дозированная физическая активность [14].

Таким образом, диагностика и лечение заболеваний МЖ должны проводиться при взаимодействии врачей разных специальностей с четким соблюдением протоколов и этапности. В условиях реформирования системы здравоохранения в Украине основная доля ответственности за скрининг, раннюю диагностику РМЖ и своевременное направление пациенток к онкомаммологу ложится на врача общей практики-семейного врача. В вопросах ведения пациенток с дисгормональными заболеваниями ключевая роль отводится акушеру-гинекологу, а в вопросах профилактики — акушеру-гинекологу и семейному врачу.

Список использованной литературы

- Бондарь Г.В. Эпидемиология рака молочной железы в Донецкой области / Г.В.Бондарь, Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков // Медико-социальные проблемы семьи. - 2009. - Т.14. № 4. - С.12-15.
- Чайка В.К. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В.К. Чайка, С.А. Ласачко, А.А. Трегубенко // Медико-социальные проблемы семьи. - 2009. - Т. 14, №4. - С.4-7.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М.: МИА, 2001. - С. 556-574.
- Ласачко С.А., Яшина Е.Г., Квашенко В.П. Клинический опыт применения внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы у пациенток с дисгормональными заболеваниями органов малого таза и молочных желез // Здоровье женщины. - №2(30) - /2007. - С. 151-157.
- Косей Н.В. Фитотерапія в лікуванні дисгормональних доброякісних захворювань молочних залоз у жінок з лейоміомою матки // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - № 4(38). - С. 171-173.
- Колз А. Рак молочной железы: заболеваемость растет, выбор лечения ограничен // Точка зрения - 2002. - Т.19, №4. - С.1-8.
- Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги / МОЗ України (Наказ № 676 від 31.12.2004 р.).
- Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні / (Наказ № 417 от 15.07.2011 р.).
- Про диспансеризацію населення / МОЗ України (Наказ № 728 от 27.08.2010 р.).
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при раку молочної залози. Первинна та вторинна медична допомога (Наказ № 816 от 23.11.2011 р.).
- Ласачко С.А., Гукова Д.Ю., Ганжий И.Ю., Кушніренко Д.А. Изучение осведомленности населения и медицинских работников о заболеваниях молочных желез и мерах профилактики // Медико-социальные проблемы семьи. - 2011. - Т.16. № 4. - С. 35-38.
- Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., Ефименко О.А. и др. Мастодиния в структуре предменструальных нарушений // Здоровье женщины. - 2006. - № 1(25). - С. 116-118.
- Чайка В.К., Квашенко В.П. Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. - Донецк, ООО «Лебедь». - 2003 - С. 141-153; 195-203.
- Matthews C.E., Fowke J.H., Dai Q., Leon Bradlow H., Jin F., Shu X.O., Gao Y.T., Longscope C., Hebert J.R., Zheng W. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. Cancer Causes Control (Netherlands) Jun 2004;15(5):473-481.
- Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8:, 175-181.
- Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57:, 569-574.

М.Б. Щербинина*Українська асоціація по
изучению заболеваний печени*

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СИРИН У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Резюме

В статье даны современные представления о постхолецистэктомическом синдроме, механизмы клинических изменений состояния пациентов, возникающие после удаления желчного пузыря. Показан благоприятный спектр терапевтического действия Сирина на печень, благодаря разнообразным механизмам и точкам приложения компонентов препарата. В этой связи применение препарата у пациентов, перенесших холецистэктомию, является целесообразным.

Ключевые слова

Хронические диффузные заболевания печени, Сирин, гепатопротекторы, холецистэктомия

Во второй половине XX столетия отмечено быстрое увеличение распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ), преимущественно в промышленно развитых странах [1]. Так, в это время среди взрослого населения Европы и США холелитиаз выявляется в пределах 10-15% и становится одним из наиболее часто встречаемых и самых финансово затратных для лечения заболеваний пищеварительной системы, требующих госпитализации [2].

Важно подчеркнуть выраженную тенденцию к увеличению количества пациентов с ЖКБ: за последние 40 лет заболеваемость в мире в среднем удваивалась каждые 10 лет [3]. Так, за этот период по данным аутопсии число больных холелитиазом выросло в Великобритании в 3,4 раза; в Японии – в 5,6; в России – в 2,8 [4]. По мнению ведущих специалистов, ЖКБ в России является одним из самых распространенных заболеваний, достигая 40% [5].

По мнению экспертов ВОЗ, наиболее важными причинами роста распространенности ЖКБ являются ежегодное увеличение потребления табака и алкоголя, повышенный уровень холестерина крови, избыточная масса тела, недостаточное употребление фруктов и овощей, малоподвижный образ жизни [6].

В Украине эпидемиологические исследования ЖКБ не проводились, что усложняет оценку состояния здоровья населения. С целью установления реальной распространенности ЖКБ и ее отдельных стадий нами были обследованы 273 сотрудника медицинского учреждения [7]. Из них у 123 лиц диагностировали ЖКБ разных стадий (82 – билиарный сладж, 25 – желчные камни, 16 – состояние после холецистэктомии). Согласно полученным результатам распространенность ЖКБ в

популяции, выбранной для изучения, составила 45,1%. Экстраполяция данных исследования на генеральную совокупность (население Украины) с учетом гендерных показателей определяет показатель распространенности ЖКБ в Украине 42,4%, что в абсолютных числах составляет более 19,4 млн человек. Соотношение пациентов с проведенной холецистэктомией к пациентам с желчными камнями составляет 2:3, следовательно, каждые два из трех пациентов в будущем будут прооперированы.

Постоянно возрастающая в отношении ЖКБ хирургическая активность привела к тому, что операции на желчных путях количественно превосходят любые другие абдоминальные вмешательства (включая аппендэктомию) во многих странах. Например, в США ежегодно более, чем у 1 млн человек впервые диагностируют ЖКБ, и приблизительно 700 тыс. пациентам выполняют холецистэктомию [2].

К сожалению, в медицинских кругах укрепилось мнение, что «выполненная по показаниям своевременная плановая холецистэктомия в условиях высококвалифицированного хирургического стационара приводит к полному выздоровлению и полному восстановлению трудоспособности и качества жизни у большинства пациентов» [8]. Следовательно, пациенты, перенесшие холецистэктомию, не нуждаются в какой-либо дальнейшей медикаментозной «вспомогательной коррекции», т.е. само по себе удаление желчного пузыря «автоматически» устраняет факторы, способствующие развитию и прогрессированию заболевания. И все же чаще удаление желчного пузыря не только не решает проблему, но и приводит к ряду патологических процессов, которые

требуют медикаментозной коррекции.

Необходимо подчеркнуть, что течение ЖКБ имеет комплексный характер. В патологическом процессе образования желчных камней, кроме билиарной системы, активная роль принадлежит печени и кишечнику. Продолжает изучаться связь холецистэктомии с увеличением риска развития рака желудка и толстой кишки. Как показывают исследования, холецистэктомия нередко усугубляет атрофические изменения в слизистой оболочке антрального отдела желудка, у $\frac{1}{3}$ пациентов формируются очаги кишечной метаплазии, наблюдается пилоризация фундальных желез, сопровождающаяся секреторной недостаточностью желудка. Выявлено повышение пролиферативной активности колоноцитов, повышение содержания ТФР- β в клетках стромы и экстрацеллюлярном матриксе при нарастании процессов атрофии и склероза в слизистой оболочке толстой кишки. Резко снижается число ЕС-клеток, продуцирующих серотонин, что приводит к формированию моторных нарушений кишечника.

Примерно у 40% пациентов после холецистэктомии сохраняются или через какое-то время возникают нарушения работы пищеварительной системы, прямо или косвенно связанные с самой операцией, а также заболевания, прогрессирующие в результате операции, что связывают, с так называемым, постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). Несмотря на то, что ПХЭС включен в современную классификацию болезней МКБ-10 (шифр K91.5), точного понимания сути этого синдрома до настоящего времени нет. Этот термин считают собирательным понятием, объединяющим многие патологические состояния, развившиеся в различные сроки после холецистэктомии. Выделяют по меньшей мере 4 группы основных причин, обуславливающих клиническую симптоматику после хирургического вмешательства: 1) диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе во время обследования пациента и/или во время операции; 2) технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции; 3) функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря; 4) обострение или прогрессирование существовавших до операции заболеваний, в первую очередь гепатопанкреатобилиарной зоны, а также развитие новых патологических состояний, обусловленных адаптационной перестройкой органов пищеварения в связи с холецистэктомией. Первые две группы причин затрагивают в основном хирургические аспекты проблемы. Для терапевта, который сталкивается с пациентом, уже перенесшим операцию, важно понимание характера патофизиологических нарушений, обусловленных холецистэктомией, что позволяет правильно оценить характер клинической симптоматики и подобрать наиболее оптимальную терапию для коррекции выявленных нарушений [9].

Многочисленными исследованиями доказано, что именно моторная дисфункция сфинктера

Одди (ДСО) является одной из причин формирования острой или хронической абдоминальной боли и диспепсического синдрома после холецистэктомии. В этой связи Римским консенсусом по функциональным расстройствам органов пищеварения II-III (1996, 2006 гг.) сужено понятие ПХЭС, которым принято обозначать ДСО, обусловленную нарушением его сократительной функции, препятствующим нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий. При формулировке диагноза вместо «ПХЭС» рекомендуется использовать термин «ДСО» с указанием типа расстройства (билиарный или панкреатический).

Дисфункция сфинктера общего желчного протока приводит к билиарной гипертензии, холестазу и сопровождается болями в подложечной области и правом подреберье. При преобладании дисфункции сфинктера панкреатического протока появляется клиническая картина, характерная для патологии поджелудочной железы. Однако полиморфизм клинической симптоматики не всегда позволяет однозначно выделить тип нарушений. У части пациентов ДСО в виде гипертонуса может носить временный или постоянный характер и проявляется чаще в первые месяцы после операции. В ряде случаев, наоборот, преобладает недостаточность сфинктера Одди. При поражении гепатоцитов или наличии холестаза, существовавших до операции, что отмечается, например, при ЖКБ с длительным камненосительством, билиарная недостаточность сохраняется и после удаления желчного пузыря [9].

Хорошо известно, что у пациентов после холецистэктомии ведущим в клинике является астенический синдром, который проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением физической и умственной трудоспособности, похудением. Этот синдром может быть выражен в разной степени, однако имеет место у каждого пациента. Большинство пациентов также беспокоит ряд диспептических нарушений: ощущение тяжести и/или периодически возникающей тупой боли в правом подреберье и подложечной области, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение горечи во рту утром после сна и в течение дня после употребления пищи. Из объективных изменений часто наблюдаются гепатомегалия, гипербилирубинемия, гипертрансаминаземия, повышение уровней щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы. При этом обычно имеются изменения липидного обмена в виде повышения фракций общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности.

Особое место среди медикаментов, применяемых для профилактики и лечения заболеваний печени, занимают лекарственные средства, препятствующие разрушению клеточных мембран и стимулирующие регенерацию гепатоцитов. Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения ак-

тивности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), способствуют восстановлению ее функций при различных повреждениях [10].

Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические препараты, действие которых направлено на улучшение метаболических процессов в организме. Одним из таких препаратов является Сирин (АРМ, Австралия). Это комбинированный препарат в виде таблеток, в состав которых входят экстракты плодов расторопши пятнистой (50 мг в перерасчете на силибин), листьев артишока полевого (4,6 мг), плодов лимонника китайского (40 мг), инозит (40 мг), холина битартрат (30 мг), DL-метионин (20 мг) и таурин (20 мг). Эффект препарата обусловлен действием отдельных компонентов лекарственного средства. Эти компоненты подобраны в соотношении, оказывающем многостороннее регулирующее воздействие на организм в целом, и, в частности, на печень, что обусловлено участием ингредиентов препарата в метаболизме белков, жиров и углеводов.

Фармакологические свойства растительных

компонентов Сирина наиболее значимые с клинической точки зрения представлены в таблице.

Необходимо отметить, что растительные компоненты представляют комплекс родственных соединений, которые влияют на организм человека гораздо мягче, чем синтетические средства, лучше переносятся, как правило, не накапливаются и значительно реже вызывают побочные аллергические реакции. Комплекс веществ, входящих в состав лекарственных растений придает им дополнительные полезные свойства, которые у индивидуальных соединений, выделенных из тех же растений, отсутствуют. Так, например, существенные преимущества имеет естественный комплекс микроэлементов, т.к. в растениях микроэлементы находятся в органически связанной, т.е. наиболее доступной и усвояемой, форме, а также наборе, свойственном живой природе в целом. В последние годы появились сообщения, что для нормального функционирования печени необходим селен. Этот микроэлемент является важным компонентом антиоксидантной системы организма. Входит в состав активного центра антиоксидантного фермента - глутатионпероксидазы, которая

Таблица. Состав и фармакологические свойства растительных компонентов Сирина

Название компонента	Основные химические компоненты	Фармакологические эффекты	Механизмы, лежащие в основе фармакологического действия
Экстракт плодов расторопши пятнистой	биогенные амины (тирамин, гистамин); флавонол-лигнаны (силибин – включает 3 основных изомера), флавоноиды, медь, высокая концентрация селена	мембраностабилизирующий, антигепатотоксический	Прямой мембраностабилизирующий эффект гепатоцитов вследствие ингибирования активности цАМФ [10]. Восстановление баланса лецитина и фосфатидил-этаноламина в основной обменной реакции между серином и эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге. Конкурентное преимущество перед токсинами (α -amanitin, phalloidin) [11]
		антиоксидантный, цитопротекторный в желудке и печени	Снижение уровня перекисного окисления липидов, повышение активности антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-редуктазы. Увеличение содержания глутатиона в печени на 50%. Результатом этих эффектов является уменьшение повреждения структур желудочных эпителиоцитов и гепатоцитов [11]
		антифибротический	Уменьшение продукции воспалительных медиаторов (липоксигеназы, лейкотриенов), активности клеток Купфера и клеток Ито, отвечающих за синтез коллагена [12].
		регенеративный	Активация синтеза белка: увеличение содержания ядерной и цитоплазматической РНК в гепатоцитах. Не влияет на репликацию и транскрипцию в измененных клетках, что обеспечивает невозможность стимуляции опухолевого роста [11]
Экстракт листьев артишока полевого	кофеилхинные кислоты (производные кофейной кислоты, в частности, цинарин), флавоноиды и горечи	антигепатотоксический, желчегонный, диуретический	Повышение аргиназы крови, увеличение холереза и диуреза [11]
		антиоксидантный	Снижение концентрации малонового диальдегида, повышение активности супероксиддисмутазы [11].
		липотропный	Снижение синтеза холестерина, увеличение продукции желчных кислот, уменьшение явлений жировой дистрофии печени [11].
Экстракт плодов лимонника китайского	лигнаны, сесквитерпеноиды (схизандрин, схизандрол), органические кислоты (лимонная, яблочная, винная), витамины С, Р, Е, молибден, марганец, высокая концентрация селена	адаптогенный, антигепатотоксический	Антагонисты лекарственных средств, подавляющих активность ЦНС (в т.ч. барбитуратов, транквилизаторов, противоэпилептических, седативных, нейролептиков). Усиление действия психостимуляторов и аналептиков (в т.ч. кофеина, камфоры, фенамина), повышение возбудимости ЦНС, стимуляция дыхательного аппарата и работы сердца. Повышение синтеза гликогена в печени, стимуляция регенерации гепатоцитов [13].

осуществляет защиту клеток от повреждающего действия перекисей и гидроперекисей липидов. В этой связи предполагается его антиканцерогенное действие. Как видно из таблицы, в препарате Сирина представлены растения-концентраторы селена, что, вероятно, усиливает позитивный суммарный лечебный эффект.

Известно, что печень является органом, в котором создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Неоспоримое значение имеет детоксикационная роль печени. Любой патологический процесс в печени сопровождается в той или иной степени выраженности нарушением ее функций, что находит свое отражение, прежде всего, в повреждении наружных клеточных мембран, а также мембран органелл гепатоцитов. Наиболее вероятная основа стеатоза печени связана с повреждением мембран митохондрий. В нормальных условиях в митохондриях сгорают жиры (триглицериды), обеспечивая клетку энергией. При разрушении мембран митохондрий, гепатоциты утрачивают способность адекватно метаболизировать жиры. В результате внутри гепатоцитов скапливаются триглицериды, препятствуя реализации различных ферментативных реакций [14].

Метионин, холин и инозит, входящие в состав Сирина, принимают участие в синтезе фосфатидилхолинов, из которых на 65% состоят клеточные мембраны. Увеличение количества фосфатидилхолинов способствует нормализации клеточных структур, а, следовательно, и выведению триглицеридов, накапливающихся в печеночных клетках при ее жировой инфильтрации. Освобождение гепатоцитов от излишков липидов делает возможной восстановление цитопротекторного и антиоксидантного механизмов, происходит опти-

мизация метаболизма углеводов.

И, наконец, таурин, входящий в состав Сирина, принимает участие в метаболизме желчных кислот, обладает холеретическим действием, способствует устранению билиарной недостаточности [10].

Компоненты Сирина характеризуются хорошей биодоступностью, что объясняет быстрое начало действия препарата. Основные фармакологические свойства Сирина обеспечивают реализацию взаимодополняющих механизмов, которые воздействуют на несколько ключевых этиопатогенетических факторов изменения состояния пациентов после холецистэктомии. О безопасности Сирина свидетельствует его хорошая переносимость.

Клиническая эффективность Сирина показана в ряде исследований, проведенных в Украине. Так, хороший эффект был получен у пациентов с сочетанными алкогольно-вирусными поражениями печени вне фазы репликации вируса [15]. Достигнут высокий клинический эффект при неалкогольном стеатогепатите в сочетании с хроническим бескаменным холециститом [16] и при метаболическом синдроме [17]. Это подтверждают изменения лабораторных показателей, среди которых необходимо отметить некоторое снижение уровня билирубина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы. Важно отметить также факт определенного гипогликемического эффекта без дополнительного увеличения дозы сахароснижающих препаратов.

Таким образом, Сирин обладает благоприятным спектром терапевтического действия на печень. При этом позитивный клинический эффект достигается благодаря разнообразным механизмам и точкам приложения. В этой связи применение препарата у пациентов, перенесших холецистэктомию, считается целесообразным.

Список использованной литературы

1. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2010. - Vol.39 (2). - P. 157-169.
2. Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States // *Gastroenterology*. - 2002. - Vol.122. - P. 632-639.
3. Решетников О.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г. и др. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патологоанатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика // *Тер. архив*. - 2004. - № 1. - С. 45-48.
4. Максимов В., Цицеров В.И., Чернышев А.Л. и др. Распространенность холелитиаза по данным вскрытия // *Практикующий врач*. - 1997. - № 10 (3). - С. 12-13.
5. Дорофеев М.Е., Сухарева Г.В. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2006. - №4. - С. 37-42.
6. Щербиніна М.Б., Закревська О.В., Скороход Т.О. та ін. Поширеність та клінічні особливості перебігу жовчнокам'яної хвороби серед співробітників медичної установи // *Сімейна медицина*. - 2011. - №1. - С.61-64.
7. ВОЗ за 60 лет: хронология основных событий в области общественного здравоохранения. - Женева: ВОЗ, 2008. - 5 с.
8. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: Издательский дом Видар-М, 2000.
9. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // *Гастроэнтерология*. - Т.08, №2. - 2006. - <http://www.consilium-medicum.com/article/7320>
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под общ. ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Литтерра, 2003. - 1046 с.
11. Скакун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н.П. Скакун, В.В. Шманько, Л.М. Охримович. - Тернополь: Збруч, 1995. - 272 с.
12. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом // *Ліки України*. - 2002. - № 11. - С. 2-5.
13. Зориков П.С. Основные лекарственные растения Приморского края. - Владивосток: Дальнаука, 2004. - 129 с.
14. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* - 1995. - Vol. 22. - P. 696-699.
15. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольно-вирусное поражение печени: эффективность нового комплексного гепатопротектора «Сирин» // *Сімейна медицина*. - №2. - 2006. - С. 58-61.
16. Губергіч Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Лукашевич Г.М. Перспективи застосування сучасного натурального гепатопротектора при неалкогольному стеатогепатиті у поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом // *Практикующий лікар*. - 2012. - №4. - С. 40-50.
17. Палій І.Г., Заїка С.В., Ліфанов А.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці // *Медицинский часопис*. - 4(90), VII/VIII. - 2012.

*М.Б. Щербинина, Т.В. Майкова**

*Украинская ассоциация по
изучению заболеваний печени,
*Медицинский центр
амбулаторного обслуживания
детей и взрослых,
г. Днепропетровск*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ REAL-TIME ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Резюме

Сьогодні в медичній практиці великого значення набуває непряма ультразвукова еластографія печінки, яка з високою достовірністю верифікує зміни структури печінки як при первинному обстеженні, так і в подальшому спостереженні. У статті обговорені можливості real-time еластографії, її переваги перед іншими методиками у визначенні фіброзу та диференціюванні осередкових утворень. Наведені клінічні приклади, що розкривають діагностичне значення real-time еластографії.

Ключові слова

Печінка, фіброз, осередкові утворення, диференціювання, real-time еластографія.

В настоящее время особую актуальность приобретает совершенствование методов диагностики фиброза печени (ФП), а также дифференцирование очаговых образований ее ткани. Введение полвека назад в клиническую практику пункционной биопсии печени с последующим гистологическим изучением полученного образца впервые позволило прижизненно оценить морфологическое состояние органа. И сегодня это исследование принято считать золотым стандартом диагностики заболеваний печени различного генеза. Вместе с тем, пункционная биопсия печени является инвазивным методом, сопряженным с определенными трудностями, особенно в случаях повторного проведения, связана с рядом неблагоприятных событий со стороны пациента [1], сложностями отбора пациентов для процедуры и ошибками в ее исполнении [2, 3], различными подходами специалистов-гистологов в интерпретации полученных данных [4].

Однако выявление ФП на ранних стадиях, уточнение характера очагового образования, определение особенностей течения процессов играет решающую роль для стратификации диагноза, объема лечения и структурирования представлений о прогнозе хронических болезней печени вне зависимости от их этиологии. Для решения задачи оценки плотности ткани печени в количественном эквиваленте (кПа) в начале 2000 гг. была разработана непрямая ультразвуковая эластометрия с использованием аппарата Fibroscan француз-

ской фирмы Echosens, именуемая в специальной литературе «transient elastography» (ТЕ). ТЕ является узкоспециализированной методикой и используется только для оценки выраженности ФП.

На основании многолетнего опыта использования ТЕ сделаны следующие выводы (подробно изложены в докладе на ресурсе www.elsevier.ru/WNH). ТЕ на аппарате Fibroscan, по-видимому, позволяет получить объективную оценку при значительном ФП. При отсутствии такового результаты могут значительно искажаться за счет сопутствующих факторов, а именно: воспаления, тканевого отека, холестаза, застойной гиперемии, гипербилирубинемии. Результаты ТЕ существенно зависят от индекса массы тела и степени гепатостеатоза. Интерпретация ТЕ на аппарате Fibroscan не может применяться в отрыве от использования доплерографии портальной системы с изучением градиента давления в ее различных отделах. Экстраполируя диагностические возможности данного метода, большинство зарубежных авторов указывают на адекватные показатели метода в границах F2-F3 по шкале Metavir.

Метод неинвазивной оценки плотности ткани печени продолжил свое развитие путем объединения возможности визуализации в серошкальном В-режиме и цветового картирования участков ткани различной плотности. Методика реализована в синхронном выполнении этих режимов: исследователь в В-режиме видит обычную ультразвуковую картину зоны интереса и параллельно в

режиме эластографии может оценить плотность этой зоны в режиме цветового картирования. При этом различают два вида эластографии: эластографию сдвиговой волны (acoustic radiation force impulse (ARFI) – акустическая импульсно-волновая эластография [5], и статическую, реализуемую путем простой компрессии датчика, или, как принято ее обозначать в зарубежной литературе, real-time elastography (RTE) – real-time эластография.

Развитием методики ARFI заняты европейские производители ультразвукового оборудования (Siemens, SuperSonix). Методике RTE отдают предпочтение ведущие производители ультразвукового оборудования США и Японии (Hitachi, Toshiba, Ultrasonix, GE). Принципиальным отличием методик ARFI, RTE и ТЕ является использование двумя первыми прямой визуализации предмета исследования. Этого лишена методика ТЕ, выполняющаяся путем «слепого» наведения сигнала. Кроме того, и ARFI, и RTE позволяют изучать не только диффузные поражения печени, но и с успехом решать вопросы ее очаговой патологии, а также других органов брюшной полости (поджелудочной железы и почек, надпочечников, органов малого таза).

Применение RTE для исследования эластических свойств глубоко расположенных органов является относительно новым. Что касается печени, принцип RTE обосновывается с позиции физической «модели пружины» [6]. Доказано, что измерять жесткость печени возможно без компрессии датчиком. Это обусловлено тем, что печень, как и другие внутренние органы, сама по себе подвергается ритмичным компрессионным воздействиям вследствие сократительной работы сердца и передаточной пульсовой волны в крупных артериальных сосудах. Отраженные эхо-сигналы используются для вычисления перемещения участка ткани печени, и, таким образом, распределения деформации.

Выполняя методику RTE, сканер отображает цветовую кодировку эластографии, наложенную на В-режим изображения в реальном времени. При этом плотностные качества ткани печени оцениваются одновременно двумя параметрами: самой цветовой кодировкой, оцениваемой по шкале Tsukuba Elasticity Score pattern и количественными расчетными показателями относительной жесткости ткани – elastic strain ratio (ESR), которые выполняются исследователем во множестве точек, так называемых «зонах интереса» – region of interest (ROI).

Коэффициент упругости (ESR) является отношением распределения деформации в двух выбранных ROI: участка паренхимы печени и расположенной рядом контрольной точки, как правило, участка печеночной вены. Референтные значения печеночных вен выбраны потому, что их эластичность не меняется с возрастом. Печеночные вены

также не подвержены трансформациям, связанным с повышением или понижением плотности стенки, например, при артериосклерозе, и на всем протяжении болезни печени, даже при фибротической трансформации ее паренхимы [6]. По результатам исследования высчитывается наиболее важный для врача-клинициста показатель среднего значения – ESR mean. На данный показатель врач ориентируется, проводя лечение больного с хроническим заболеванием печени.

По мнению зарубежных ученых, методика RTE легко воспроизводима, не зависит от ограничений по состоянию пациентов, как ТЕ, и что наиболее ценно – показатели RTE имеют четкую корреляцию с морфологическими стадиями шкалы Metavir.

Согласно общепринятой шкале Metavir, проводится следующая морфологическая оценка стадии ФП. Стадия F0 – отсутствие фиброза, F1 – расширение портальных трактов без формирования септ, F2 – портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 – портальный фиброз в сочетании с множественными септами без ложных долек, F4 – цирроз печени. Повышение уровня ESR позитивно коррелирует с повышением плотности печени по данным пункционной биопсии ($r = 0,82$, $p = 0,001$), и соотносится с распределением стадий фиброза по шкале Metavir. Результаты соответствия данных RTE и степени фиброза по шкале Metavir выглядят следующим образом: F1 – среднее значение 2,21 (диапазон 1,94-2,70); F2 – среднее значение 2,69 (диапазон 2,29-2,97); F3 – среднее значение 3,42 (диапазон 3,07 - 3,65); и F4 – среднее значение 4,66 (диапазон: 4,40-4,93). Также данные, полученные с помощью ESR, коррелируют с данными оценки фиброза с помощью исследований показателей гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, APRI – индекса (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index), FibroIndex, лабораторных методик Forns score и Hepascore соответственно: 0,95, 0,32, 0,73, 0,76, 0,76, 0,87 и 0,70. При этом, оценка стадии фиброза F1 методом RTE выявила большую чувствительность по сравнению с серологическим методом [6].

В случае выявления в В-режиме очагового поражения печени врач-сонолог с помощью RTE оценивает очаг с позиции «доброкачественное / злокачественное образование», проводит предположительную оценку гистоструктуры очага и определяет область биопсии при наличии показаний. Это связано с тем, что высокая плотность или жесткость новообразования является показателем его злокачественности. Такая дополнительная диагностическая возможность RTE также выгодно отличает ее от ТЕ (фибросканирования).

Таким образом, методика RTE дает четкую оценку степени фиброза/цирроза печени по шкале Metavir. Принципиально важным является определение ранних стадий заболевания, а так-

же фиксирование показателя среднего значения «ESR mean», изменения которого при последующих исследованиях дает возможность оценить положительную или отрицательную динамику состояния паренхимы печени, а также оценить эффективность проводимого лечения.

Ниже приводим описание нескольких клинических случаев собственных наблюдений. RTE печени проведено по стандартной методике [7] на ультразвуковом сканере Premium-класса Ultrasonix Touch, канадской компании Ultrasonix (e-mail: doctrina@ua.fm).

При исследовании наличия ФП и его стадии оценивали индекс упругости (ESR). При выявлении очагов печени наряду с количественным параметром ESR оценивали цветовой паттерн: однородность окраски, распределение по цветовой шкале (в данном аппарате максимальная жесткость представлена красным цветом).

Клинический случай 1. Пациент К., 44 г., 6 лет назад прошел противовирусную терапию (пегинтрон+ребетол) по поводу хронического вирусного гепатита С (HCV), генотип 1b. Показатели общеклинических анализов, печеночного комплекса, данные УЗИ органов брюшной полости – в пределах нормы.

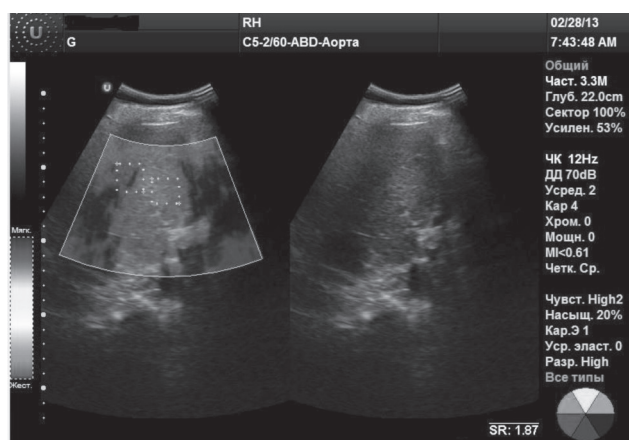


Рис. 1. RTE: степень фиброза F0-F1

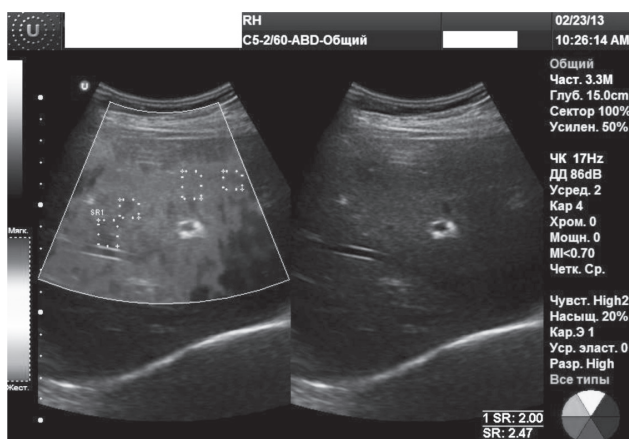


Рис. 2. RTE: степень фиброза F2-F3

Заключение RTE (рис. 1): диапазон колебаний индекса ESR 0-1,5, ESR mean 1,5, что соответствует степени фиброза F0-F1 по шкале Metavir.

Итак, показателем полной эрадикации вируса гепатита С, или устойчивого вирусологического ответа, является отсутствие РНК вируса (уровень РНК в крови ниже 50 МЕ/мл) при выполнении полимеразной цепной реакции на 24-й неделе после завершения курса терапии. Достижение устойчивого вирусологического ответа приравнивается к излечению от HCV-инфекции у пациентов с неосложненным гепатитом. Таким образом, поскольку устранен этиологический фактор, после достижения стойкой вирусологической ремиссии поражение печени не прогрессирует, что подтверждено RTE.

Клинический случай 2. Женщина, 52 г., с астеническим синдромом многократно обследовалась без установления точного диагноза. Показатели общеклинических анализов, печеночного комплекса в течение нескольких последних лет всегда соответствовали норме. Данные УЗИ органов брюшной полости в динамике без особенностей.

Заключение RTE (рис. 2): диапазон колебаний индекса ESR 2,3-2,8, ESR mean 2,47, что соответствует степени фиброза F2-F3 по шкале Metavir.

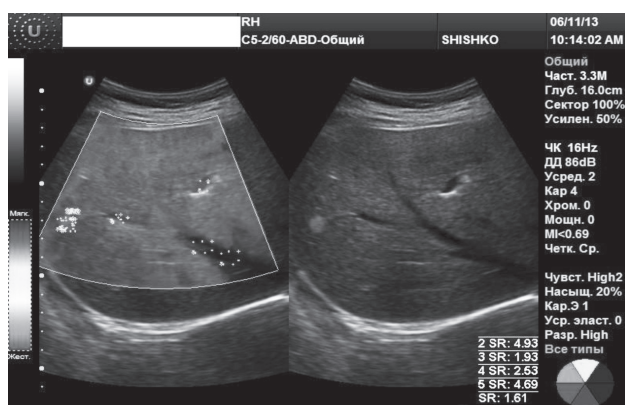


Рис. 3. RTE очагового образования: гемангиома правой доли печени

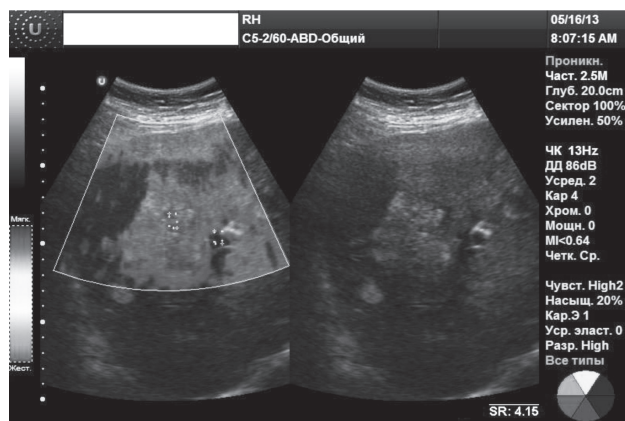


Рис. 4. RTE очагового образования: метастазы печени

Направлена на исследование крови по поводу хронических вирусов гепатита. Выявлено наличие РНК – HCV, генотип 1b, вирусная нагрузка $2,1 \times 10^6$ копий/мл ($7,7 \times 10^5$ МЕ/мл).

По мнению экспертов EASL, всех пациентов с компенсированным HCV, ранее не получавших лечения, которые желают лечиться и не имеют противопоказаний, следует рассматривать как кандидатов на противовирусную терапию, независимо от исходного уровня трансаминаз (АЛТ). Лечение рекомендовано пациентам с выраженным фиброзом (оценка по шкале Metavir F3-F4) и строго рекомендовано пациентам с умеренным фиброзом (F2 по шкале Metavir).

Таким образом, хронический вирусный гепатит С протекал без изменения лабораторных и ультразвуковых данных. Выявление степени фиброза F2-F3 по шкале Metavir позволило заподозрить эту инфекцию, назначить целенаправленное исследование, установить диагноз и начать антивирусную терапию.

Клинический случай 3. Женщина, 28 лет, с диагнозом лимфогранулематоз (локализация лимфоузлов в средостении и печени). Прошла 7 курсов химиотерапии. Состояние стабилизировалось. При УЗИ печени из 6 очагов, выявленных в начале лечения, сохранялся 1, что заставляло выбрать дальнейшую тактику лечения. Четко дифференцировать очаг при УЗИ печени не удавалось.

Заключение по RTE (рис. 3): выявлено объемное образование размером 12x8 мм в 5-м сегмен-

те, однородным типом цветового картирования с преобладанием паттерна синего цвета (blue-color). ESR образования составил 1,61. Комплексный анализ RTE с учетом характера цветового паттерна и индекса жесткости выявленного образования позволили сделать заключение о кавернозной гемангиоме правой доли печени.

Клинический случай 4. Женщина, 46 лет, при УЗИ печени обнаружены множественные очаги, подозрительные на метастатический процесс. При выполнении RTE (рис. 4) выявленные очаги характеризовались неоднородным типом цветового картирования с преобладанием красного цвета, индекс ESR в образовании составил 4,15-10,67, что позволило установить злокачественный характер образований и рекомендовать проведение биопсии.

Таким образом, первый опыт использования RTE позволяет считать эту методику необходимой в диагностике ФП, определении его стадии и прогнозировании течения заболеваний, особенно при невозможности проведения биопсии. Анализ параметров RTE является особенно полезным в динамике наблюдения за пациентами. Проведение дополнительного ультразвукового исследования в режиме RTE целесообразно для дифференциальной диагностики очаговых образований печени для точного представления об их характере и планирования дальнейшей врачебной тактики.

Список использованной литературы

1. Cadranet J.F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32 (3): 477-481.
2. Pagliaro L., Rinaldi F., Craxi A. et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis: a prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (1): 39-43.
3. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (10): 2614-2618.
4. Roussellet M.C., Michalak S., Dupré F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41 (2): 257-264.
5. Rifai K., Cornberg J., Bahr M., Mederacke I., Potthoff A., Wedemeyer H., Manns M., Gebel M. / ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for the detection of portal hypertension. / *Ultraschall Med.* 2011 Dec; 32 Suppl 2:E24-30. doi: 10.1055/s-0031-1281771. Epub 2011 Dec 22.
6. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E. et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188 (3): 758-764.
7. Koizumi Y., Hirooka M., Kisaka Y. et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography-establishment of the method for measurement. *Radiology* 2011; 258: 610-617.

FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF REAL-TIME ELASTOGRAPHY AT THE DISEASES OF LIVER OF DIFFERENT GENESIS M.B. Shcherbinina, T.V. Maykova

Summary

The large claimed is acquired by an online ultrasonic elastography liver, allowing with the high degree of authenticity to verify the change of structure a liver both at a primary inspection and subsequent supervision. Possibilities of real-time elastography are discussed in the article, its advantages before other methods in determination of degree of liver fibrosis and embryonation of hearth educaions. Clinical examples, exposing the diagnostic value of real-time elastography are resulted.

Keywords: liver, fibrosis, focal formation, differentiation, real-time elastography.

М.І. Дземан

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця

ТЕРНИСТА ДОЛЯ УКРАЇНСЬКИХ ЛІКАРІВ. ПОКОЛІННЯ ВТРАЧЕНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ: БРАТИ ЮРІЙ ТА ОЛЕКСАНДР ВОРОНИ (частина 2)

Резюме

У статті подано дані історичної розвідки щодо постатей українських хірургів Юрія та Олександра Вороних.

Ключові слова

Юрій Юрійович Вороний, перша у світі трансплантація кадаверної нирки, Олександр Юрійович Вороний, біофізична концепція пухлинної хвороби, трудовий табір Томасинлаг НКВД СРСР.

На початку 30-х років Юрій Юрійович Вороний – уже лікар із широким діапазоном знань і глибоким клінічним мисленням. Як висококваліфікований хірург він здатний у будь-який час виконувати оперативні втручання різної складності. Його самовіддана практична та наукова робота дедалі більше привертає до себе увагу хірургічної спільноти. Потрібно зважати на те, що то був час, коли проблема гострого дефіциту медичних кадрів набула загрозливого характеру. Це був законмірний результат братовбивчої громадянської війни, «червоних» і «білих» терорів проти всіх і всього, потоплення в крові національно-визвольних рухів і знищення земської медицини. У 30-х роках для вирішення глобальної проблеми дефіциту медичних кадрів на базі лікувальних установ і медичних інститутів починають створюватися виробничі медичні інститути. У них без відриву від роботи молодші медичні працівники отримують вищу освіту. З'являється термін «ВИШ-Лікарня». За таких обставин самовіддана наукова робота Юрія Юрійовича не залишається непоміченою і в урядових колах. У травні 1931 року НКОЗ України видає наказ №43: «Народний Комісаріат Охорони Здоров'я України, відзначаючи велику цінність науково-дослідних робіт асистента хірургічної клініки, лікаря Ю.Ю. Вороного у галузі вивчення імунобіологічних властивостей організму при трансплантаціях, а також у справі вдосконалення техніки судинного шва, преміює (тут і далі цитування наказів – орфографія того часу зі спробами запровадити діловедення рідною мовою) лікаря Ю.Ю. Вороного науковим відрядженням до Ле-

нінграду для удосконалення та поглиблення своїх знань»[1].

У квітні 1931 року за ініціативи й під безпосереднім керівництвом професора В.М. Шамова в Харкові створюється Інститут гематології й переливання крові (згодом — Всеукраїнський інститут невідкладної хірургії й переливання крові). Це був захід, безпосередньо спрямований на наближення кваліфікованого хірургічного лікування до населення. У різних містах України відкривається мережа опірних пунктів цього закладу. Ю.Ю. Вороний отримує призначення на посаду старшого наукового співробітника цього інституту. Із вересня 1931 року він починає працювати в його Херсонському опірному пункті. По Харківському медичному інституту було видано наказ про те, що асистентів хірургічної клініки Ю.Ю. Вороному «надається відпустка без утримання на 1 рік для завідування відділенням і всією Радлікарнею міста Херсона з 01.09.1931 по 01.09.1932 р.» [2]. Ю. Вороний разом із сім'єю переїжджає до Херсона й обіймає посаду головного лікаря та завідувача хірургічного відділення в Першій радянській міській лікарні (сьогодні це Обласна клінічна лікарня) [3, с.140-141, 4]. У 1920 році цю лікарню було створено на базі однієї з найстаріших херсонських лікарень – Богоугідного закладу. Дружня родина Вороних мешкала в окремому будинку серед чудового яблуневого саду безпосередньо на території міської лікарні. Разом з Юрієм Юрійовичем та Вірою Йосипівною проживали і їхні діти – син В'ячеслав і дочка Галина. У будинку, окрім житлових кімнат на першому поверсі, було обладнано

спортивну кімнату та лабораторію, у якій доктор Вороний проводив свої дослідження. Тож із вересня 1931 до кінця 1936 року організаторська, професійна та творча діяльність Ю.Ю. Вороного тісно пов'язана з Херсоном.

Як енергійний організатор Юрій Юрійович багато часу приділяє питанням забезпечення лікарні інвентарем, медичним устаткуванням і медикаментами. У його полі зору постійно перебували ремонт будівель, приміщень відділень і служб, заготівля очерету та дрів у плавнях гирла Дніпра для опалення лікарні, заготівля фуражу для худоби лікарняної ферми. Особливе місце в діяльності доктора Вороного займає санітарно-просвітницька робота. Цікавим документом того часу є Наказ №93 від 16.10.1932 р. по Всеукраїнському інституту невідкладної хірургії та переливання крові [5], яким завідувачеві опірним пунктом інституту в м. Херсоні лікарю Ю.Ю. Вороному «за проведену зразкову роботу в частинах Миколаївського гарнізону» оголошувалася подяка. Із доданого до нього листа дивізійного лікаря 15 стрілецької Сиваської дивізії дізнаємося, що «под опытным руководством д-ра Вороного с врачами частей проведены занятия по определению группы крови, операции взятия крови у донора и переливания ее, а также обучение методике взятия крови от трупа». Але основним для Ю. Вороного залишається його фахова праця хірургом. Він в умовах херсонської клініки нерідко виконує складні оперативні втручання, а у віваріумі освоює нові операції на органах грудної та черевної порожнини й продовжує вдосконалювати техніку кругового судинного шва.

У 1933 році й у Херсоні відкривається вечірній виробничий медичний інститут із підготовки студентів для подальшого навчання у вишах Одеси та Харкова. У ньому розпочинаються заняття з фельдшерами та медсестрами, що мали досвід роботи в сільській місцевості й певний стаж роботи в лікарні. Директором цього інституту призначається Ю.Ю. Вороний [5]. За сумісництвом на нього також було покладено обов'язки завідувача кафедри то-



У Херсонському вечірньому виробничому медичному інституті (Ю.Ю. Вороний крайній зліва)

[<http://format.ua/index.php?go=Articles&in=5&id=109>]

пографічної анатомії та оперативної хірургії.

Звичайно, за обставин маніакальної пильності до класового ворога та активного пошуку проявів українського буржуазного націоналізму «друзі» Ю. Вороного сипали на нього доноси як на «ворога народу» в усі можливі інстанції. Але в Херсоні молодий амбітний хірург завоював собі незаперечний авторитет лікаря та педагога й фактично був незамінним. І все ж ситуація на фоні шовіністичної істерії була непростою. Справа дійшла до того, що 14 грудня 1934 року бюро Херсонського міськпарткому та президія міськради приймають Ухвалу «Про захист тов. Вороного» [3, с.144-145].

Напружена організаторська, лікарська та викладацька праця Юрія Юрійовича в Херсоні час від часу переривається тривалими відрядженнями в Харків до головної установи. Там, у хірургічній клініці Всеукраїнського інституту невідкладної хірургії та переливання крові, він продовжує фахово самовдосконалюватись і виконує роботи з вивчення стану лімфи під час шоку та отримання цитолізину [6]. У 1934 році директору вечірнього Херсонського медичного інституту Ю.Ю. Вороному присвоюється звання старшого наукового співробітника Херсонського науково-опорного пункту Всеукраїнського інституту невідкладної хірургії й переливання крові [7]. Центральна кваліфікаційна комісія Наркомздор'я УРСР 2 січня 1936 року заслухала ухвалу Київського медичного інституту від 10 грудня 1935 року й присудила йому вчений ступінь кандидата медичних наук без захисту дисертації [4]. Восени 1936 року Юрій Юрійович обирається за конкурсом завідувачем кафедри загальної хірургії Харківського стоматологічного інституту та Наказом НКОЗ України від 31.11.1936 року переводиться на роботу до Харкова [7]. До початку Великої Вітчизняної війни продовжується його напружена та самовіддана викладацька, наукова й лікувальна діяльність. Він обирається секретарем Всесоюзного з'їзду хірургів (1938-1939 рр.) і членом правління спілки хірургів міста Харкова (1936-1941 рр.) [8].



На світлині Ю.Ю. Вороний зі співробітниками хірургічного відділення Радлікарні міста Херсона

[http://www.i-r.ru/show_arhive.php?year=2007&month=1&id=1419]



Ю.Ю. Вороний у передньому ряду крайній зліва

[http://voronuy.at.ua/publ/statti/jurij_jurijovich_voroniy_pioner_klinichnoji_transplantologii_ch1/2-1-0-45]

Повертаючись до дискусії про встановлення престижу дати й міста України щодо здійснення першої у світі трансплантації нирки, то вже виходячи із викладеного вище (у тому числі й у першій частині статті), автор візьме на себе сміливість висловити такі припущення. По-перше, за умов такої надзвичайно насиченої та кипучої діяльності Юрій Вороний міг у першій половині 30-х років за наявності належної матеріальної бази здійснити трансплантацію нирки в будь-якій хірургічній клініці України. Цілком можливо, що ним у цей період було здійснено кілька пересадок нирок. По-друге, перша пересадка нирки була здійснена Юрієм Юрійовичем швидше за офіційно оприлюднену дату (через кон'юнктурні обставини він не міг повідомити про неї [5]). По-третє, за відсутності первинних медичних документів встановлення пріоритетності престижу міста України й дати здійснення Ю.Ю. Вороним першої у світі трансплантації нирки є дуже складною проблемою й вимагає ретельної та клопіткої роботи дослідників.

Із позиції викладеного фактажу (та й про-



Брати О.Ю і Ю.Ю. Вороні із сім'ями (1936 р.) [[http://voronuy.at.ua/\[http://voronuy.at.ua/publ/statti/jurij_jurijovich_voroniy_pioner_klinichnoji_transplantologii_ch1/2-1-0-45](http://voronuy.at.ua/[http://voronuy.at.ua/publ/statti/jurij_jurijovich_voroniy_pioner_klinichnoji_transplantologii_ch1/2-1-0-45)]

сто здорового глузду) також зауважимо таке. На тернистій життєвій дорозі Юрія Вороного відсутні навіть натяки на авантюрний підхід. Навпаки, його особистості властиві розважливий підхід, неймовірна працездатність, непохитність і воля до досягнення мети. Неймовірно, щоб він на перше оперативне втручання такого рівня зважився спонтанно. Дочка Юрія Юрійовича Галина Юріївна наполягає на тому, що її батько здійснив першу у світі пересадку нирки в 1933 році під час наукового відрядження [3, с.134-135] у Харків у клініці Всеукраїнського інституту невідкладної хірургії й переливання крові. Про факт здійснення трансплантації нирки із серйозною підготовкою свідчить і надрукована в травні 1933 року в газеті «Наддніпрянська правда» стаття директора цієї клініки професора А.А. Бельца «Важливий дослід лікарів тов. Ю.Ю. Вороного» [3, с. 165]. У листопаді 1937 року цього директора клініки Всеукраїнського інституту невідкладної хірургії й переливання крові заарештовують «як польського шпіона». У лютому 1938 року професора А.А. Бельца розстрілюють «за допущення антигуманних операцій», а в липні 1959 року помертвено реабілітують [9].

Визначена самим Юрієм Юрійовичем назва першого повідомлення у відкритому друці «До питання про блокаду ретикуло-ендотеліального апарату в людини при деяких формах отруєння сулемою й про вільну пересадку цілої нирки, узятій від трупа, як метод лікування анурій при цьому отруєнні» [10] чітко засвідчує мету операції. Цей особисто вперше поданий у цій статті детальний опис підготовки та ходу самої трансплантації, перебігу раннього післяопераційного періоду свідчать, що доктор Вороний діє зовсім не у ситуації, яка виникла вперше. Із цитуванням цього опису можна легко ознайомитись в інтернет-повідомленнях [1, 7], і сенсу наводити його в цій публікації немає. А ось глибину розуміння клінічної ситуації та винятково вдале практичне застосування Ю.Ю. Вороним отриманих у наукових дослідженнях результатів потрібно відмітити. Так, зважаючи на тривалий термін отруєння сулемою та на крайню занедбаність цього випадку, хірург Юрій Вороний без вагань відмовляється від декапсуляції нирок. Ставлячи собі за мету максимально розвантажити від інтоксикації отруєний організм із ураженими нирками, він у безвихідній ситуації йде на трансплантацію кадаверної нирки. Зважаючи на тривалість імуносупресивного ефекту при отруєнні сулемою та на тимчасовість функціонування трансплантата Юрій Юрійович не боїться імунологічної несумісності.

Незважаючи на переїзд Юрія Вороного із сім'єю з Києва до Харкова, а згодом і в Херсон, брати Вороні бережуть родинні стосунки. Про це свідчить хоча б їхнє родинне фото 1936 року. Провідіння вберегло їхні сім'ї від усепожираючого Голодомору 1932-1933 років, і обидва брати наполегливо про-

довжували працювати над актуальними проблемами медицини. У цьому відношенні особистість старшого брата Юрія Юрійовича, Олександра Юрійовича, викликає особливу повагу та захоплення.

На початку 1930-х років Олександр Вороний працює в Яготинській лікарні хірургом і багато займається науковими дослідженнями [1]. Зокрема, він активно розробляє проблему етіології ракових захворювань. За свідченнями сучасників, О.Ю. Вороний мав прекрасну власну бібліотеку з іноземними першоджерелами та постійно дбав про її поповнення. У трагічні часи Голодомору він обіймає посаду головного лікаря Яготинської районної лікарні. Його сім'я уникла голодної смерті завдяки тому, що просто на території лікарні влада не забороняла вирощувати городину. За його особистим розпорядженням члени його сім'ї підгодовували особливо ослаблених хворих. Для них, незважаючи на те, що в сім'ї на утриманні було 8 осіб, Олександр Юрійович увів за правило готувати кожен ранок «гоголь-моголь» із восьми яєць. Більше виділити просто не було змоги. Неймовірно, але саме за таких умов О.Ю. Вороний наполегливо працював і писав наукову роботу «Теорія імовірності та рак» [3, с.124]. У ній він не тільки сформулював біофізичний механізм виникнення злоякісних пухлин, а й, базуючись на ньому, запропонував лікування пухлинної хвороби. Ось так – не менше і не більше. Звичайно, такий креативний підхід забезпечила спадкоємність наукових традицій родини Вороних. Закладений батьком світогляд сприяв розумінню Олександром Юрійовичем біологічних процесів із позицій математичного світосприйняття. Він стверджував: «Рак - це зменшення електричних сил, з якими поєднані життєві процеси в клітинах людського організму... Ракова клітина утворюється з нормальної. Усе в ній – таке ж як і в нормальній, тільки життєві процеси проходять не з такою інтенсивністю. Для ліквідації росту злоякісних новоутворень потрібно підвищити величину діелектричної постійної...». Так досконалі знання з математики дозволили амбітному О.Ю. Вороному успішно працювати в умовах районної лікарні під Києвом над важливою медико-соціальною надпроблемою. Виходячи зі сформованої концепції, він застосовує в лікуванні хворих певні хімічні сполуки для підвищення величин діелектричної постійної біоструктур. Препарати мали кодову назву. Результати клінічних спостережень вражали. Із 460 пацієнтів лише в п'ятьох не відбулось покращення стану. Його робота, надрукована в ювілейному (1935 р.) збірнику, одразу викликала зацікавленість та дискусії серед фахівців. Усі визнавали, що фізико-хімічна концепція лікаря Олександра Вороного є оригінальною. У 1936 році в збірнику праць Українського інституту експериментальної медицини було поміщено статтю О.Ю. Вороного «До питання про біофізичну інтерпретацію механізму

виникнення бластомотозного росту в ракових новоутворах». Його доповідь «Про новий принцип у теорії злоякісних новоутворів» на I з'їзді онкологів УРСР наприкінці травня 1938 року привернула ще більшу увагу до лікаря з периферії. У книзі «XX років радянської медицини на Україні» у розділі «Патоморфологія» академік М.Ф. Мельников-Розведенков відзначав, що серед інших важливих справ і починань розвиток біофізичної інтерпретації механізму виникнення раку, розроблюваної яготинським районним лікарем О. Вороним, можна вважати особливо поворотним у розвитку української патоморфології. Більшість фахівців схилились до думки, що шлях, яким він іде, може призвести до з'ясування важливих питань однієї з найскладніших проблем медицини.

На жаль, Олександру Юрійовичу не судилось завершити розробку свого оригінального підходу в лікуванні пухлинної хвороби. Його спіткала доля багатьох вітчизняних учених періоду сталінських репресій за трагічною схемою: наклеп – арешт – трудовий (концентраційний) табір. 12 липня 1938 року його заарештовують за необґрунтованою підозрою в контрреволюційній діяльності. Є версія [11], що безпосередньою причиною арешту була його категорична відмова функціонерам від науки щодо їх співавторства в його наукових здобутках. Спроба лікаря Олександра Вороного опублікувати отримані результати у відкритому друці за кордоном настільки їх злякала, що спонукала до такої підлості. І, власне, спроба опублікувати результати своїх клінічних спостережень за кордоном стала доказовим фактом для його арешту [12]. На сьогоднішній день розуміємо, що опублікування Юрієм Вороним в італійському журналі «*Vinerva Chirurgica*» в 1934 році статті і забезпечило неможливість заперечення його пріоритетності в трансплантації нирки. О.Ю. Вороний спробував опублікувати свої дані в тому ж італійському журналі, де опублікував повідомлення його молодший брат. На питання, чому саме в Італії й саме в цьому журналі, зазначимо таке. Зачитана в Римі на 1-му Міжнародному конгресі з переливання крові у вересні 1935 року доповідь В.М. Шамова (сам він на конгресі, на жаль, не був) з наукового обґрунтування доцільності переливання кадаверної (фібринолізної) крові в клінічній практиці викликала гостру дискусію. М.Б. Мирский [13], пишучи про неї, відзначає, що один із видних італійських професорів заявив, що «це – богохульство, на яке не зважиться жоден італієць». Цю заяву підтримала низка вчених, а католицька церква висловила жорсткі застереження проти впровадження цього методу. Зрозуміло, що за таких обставин для керівництва країни Рад, яке сповідувало засади воєнничого атеїзму, проблема пересадки кадаверних тканин одразу набула політичної доцільності. Тому науковим публікаціям із цієї проблематики за кордоном перешкод не

було. А ось спробу О.Ю. Вороного опублікувати за кордоном результати успішного лікування пухлинної хвороби вже було визнано за прояв контрреволюційної діяльності.

Два роки Олександр Юрійович утримувався у в'язниці в Києві. Родичі робили все можливе й неможливе, і навіть звернулись за допомогою до Президента НАН УРСР О.О. Богомольця. Але доля О.Ю. Вороного вже була визначена. Згідно з постанови особливої наради при НКВС СРСР від 17 січня 1940 року, його відправляють для відбування покарання (5 років позбавлення волі) у трудовому таборі Томасинлаг НКВД СРСР [3, с.123]. Відбував Олександр Юрійович покарання поблизу Сиктивкару. На місце відбування покарання він прибуває етапом 20 березня 1940 року і починає працювати за спеціальністю в табірній лікарні на станції Шаусам. Відтак, і за таких умов він уперто намагався продовжувати свою роботу з лікування онкологічної патології. Є інформація, що з табору його під конвоем возили в Москву до хворих членів радянського уряду [11]. Після звільнення із трудового табору Олександр Вороний продовжує відбувати покарання на поселенні. Через рік за підозрілих обставин він помирає. У книзі реєстрації актів про смерть поселення Аікіно Устьвільського району республіки Комі зроблено запис за №9, що громадянин Вороний Олександр Юрійович помер 18 лютого 1946 року у віці 54 років від крововилив у мозок. Повідомлення про його реабілітацію «за отсутствием состава преступления» надійшло аж у вересні 1960 року. За свідченнями родичів, до них неодноразово звертались фахівці з онкологічної патології, які безрезультатно здійснювали активний пошук журналів його клінічних досліджень [3, с.126]. Проте, більша їх частина безслідно зникла.

Незважаючи на самовіддану плідну працю, доля Юрія Юрійовича Вороного за обставин реальності 40-х років готує йому особливі випробування. 1941 рік, грізні гуркоти Другої світової війни швидко докочуються і до Харкова. Останній було визначено місцем відправки в евакуацію медичних інститутів усієї України. Коли німецько-фашистські загарбники підходять до Харкова, із незрозумілих причин Наказом по НКОЗ України №120 від 26.09.1941 року (підписаний Наркомом тов. Овсієнком) Ю. Вороний звільняється з посади завідувача кафедри хірургії стоматологічного інституту [7]. Цим же наказом у нього було відібрано евакуаційні документи і... Юрій Юрійович був залишений на тимчасово окупованій території. Після евакуації з Харкова медичних інститутів, Ю.Ю. Вороний надходить у розпорядження міськздраввідділу. Він надає медичну допомогу хворим і пораненим мешканцям міста у 12-й лікарні на Холодній горі аж до її спалення 23 лютого 1942 року [5]. Такими безглуздими діями совітських бюрократів медичній службі Червоної армії було

завдано непоправних втрат. На цей період Юрій Юрійович Вороний досягнув піку своєї хірургічної майстерності. Саме у 12-й лікарні Харкова він зробив унікальну пластичну операцію дівчині з майже повністю відірваною вибухом правою рукою. Через роки, напередодні Нового 1956 року, його розшукає лист врятованої ним у 1941 р. Надії Дижевської, яка, дякуючи йому за все, напише: «Пишу Вашою правою рукою» [1]. Як бачимо, пацієнти шанували доктора Вороного.

У лютому Юрій Юрійович усе ж потрапляє в поле зору каральних служб окупаційної влади й змушений із родиною терміново покинути окупований Харків [5]. На можливій версії розшуку його окупаційною владою ми зупинимось дещо нижче. Із 23.02.1942 по 13.02.1943 роки він працює сільським лікарем у селі Нова Водолага Харківської області [1]. Під час рейду Червоної Армії 13 лютого 1943 року доктор Юрій Вороний починає працювати хірургом у складі медсанбату 8-ї гвардійської дивізії генерала Суржакова [7]. Під час раптового відступу дивізії він оперує поранених червоноармійців і, виконуючи свій лікарський обов'язок, змушений був залишитися з пацієнтами. Під наглядом Ю.Ю. Вороного було залишено понад 70 поранених бійців і командирів. Тринадцять днів і ночей він за допомогою колективу лікарні переховує поранених під виглядом «заразно» хворих. 26 лютого 1943 року почався наступ радянських військ, і німці, відступаючи, заарештовують доктора Ю. Вороного й вивозять у невідомому напрямку [1]. За однією з версій [8, 14], він до кінця 1943 року перебував у полоні під суворим наглядом німців у пересувному німецькому лазареті у становищі ув'язненого санітара, що виконував усю тяжку чорну роботу. Лише 25 грудня, коли лазарет перебував у Житомирі, Ю.Ю. Вороному і ще одному полоненому пощастило втекти. За допомогою місцевого мешканця вони подалися в ліси в пошуках партизанів. За іншою версією [6, 15, 16], він був депортований за кордон. Давайте більш детально зупинимось на цій версії.

Зважаючи на викладені в першій частині нашої статті дані про особисті контакти Володимира Миколайовича Шамова з Нобелівським лауреатом Алексісом Каррелем і співробітництво останнього з Академією наук СРСР, такий розвиток подій не є таким уже й неймовірним. На жаль, під кінець свого життя палкий французький патріот Алексіс Каррель стає прихильником уряду колаборантів Віші [17], який у період окупації гітлерівською Німеччиною активно співпрацює з фашистами. Звичайно, Каррель не міг не звернути уваги на факт успішно здійсненої пересадки кадаверної нирки. Поінформованості Каррелля, окрім його особистих контактів, сприяла й закордонна публікація Ю.Ю. Вороного 1934 року про успішну трансплантацію кадаверної нирки. Цілком імовірно, що в якійсь високопоставленій особі в окупованій Єв-

ропі виникла нагальна потреба в унікальному хірургічному хисті Юрія Вороного. У той час здатного виконати оперативне втручання такого рівня, окрім Юрія Юрійовича, не було. Алексіс Каррель не мав клінічного досвіду трансплантолога, та й на той час йому вже було 70 років. Зрозуміло, що він не міг здійснити хірургічного втручання такого рівня, але він знав, хто може це зробити. У всякому разі гітлерівці в кінці 1942 року здійснюють активний пошук Ю.Ю. Вороного в Харкові. Власне тому, він разом із сім'єю й покидає його та виїжджає в Нову Водолагу. А щодо першої версії, то значимо таке. Дивним (і дяка Господу Богу за це) є те, що заарештований гітлерівцями за лікування в госпіталі поранених червоноармійців і спробу видати їх за «заразних» і контагіозно небезпечних хворих, Юрій Вороний не був розстріляний «на місці». Іще більш дивним є те, що за обставин відступу німці беруть його в полон і при цьому, незважаючи на його високий професійний рівень, змушують працювати санітаром. У всякому разі, і цей період життя Ю.Ю. Вороного потребує ретельного вивчення.

1 січня 1944 року Юрій Юрійович виходить у розташування 273 полку Червоної Армії в районі села Янушевичі Житомирської області. Із 25.01.1944 року йому дозволяють працювати тільки в лікувальних установах міста Житомира [6]. Виникає парадоксальна, щоб не сказати безглузда, ситуація: фахівцю такого рівня забороняється займатись викладацькою (а фактично, й науковою) діяльністю. Між іншим, багато пересічних і непересічних постатей радянської медицини, що, за незалежних від них обставин, опинились на окупованій території (чи в полоні), уже в 1944 році відновили викладацьку роботу й брали активну участь у відновленні функціонування повернених з евакуації медичних вишів України. Пікантності ситуації з Ю.Ю. Вороним надавав факт нагородження його за беззастережно самовіддану та безкорисну роботу хірурга під час війни двома урядовими нагородами: 30.12.45 р. він нагороджується медаллю «За доблестный труд в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг.», а 05.04.46 р. - «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.».

Практична охорона здоров'я Житомирщини, дякуючи такій парадоксальній ситуації, отримала безцінного фахівця. Спочатку Юрій Юрійович працює консультантом, а згодом завідувачем урологічного відділення Житомирської міської, а потім і обласної лікарень. Одночасно він головний хірург евакошпиталю, а потім і шпиталю інвалідів Великої Вітчизняної війни, виконує обов'язки обласних уролога та травматолога [8]. Ю.Ю. Вороний вельми шанований у колі професіоналів фахівців. Навіть працюючи практичним хірургом, він уперто продовжує активно вдосконалюватись в алотрансплантації нирки. Підтримує він стосунки



Академік В.М. Шамов (перший ряд у центрі) зі своїми харківськими учнями. Ю.Ю. Вороний у другому ряді перший зліва, 1948 рік.

[http://alumni.univer.kharkov.ua/wp-content/univerokukrcom/2008_3.pdf]

і зі своїми соратниками в Харкові. Бачимо його на світліні академічної школи дійсного члена АМН СРСР, заслуженого діяча науки СРСР генерал-лейтенанта м/с Збройних Сил професора Володимира Миколайовича Шамова 1948 року. Працюючи в Житомирській обласній лікарні, Ю.Ю. Вороний у цьому ж році, рятує життя хворим із важким хронічним нефритом, виконує ще 4 операції з пересадки трупної нирки (із терміном консервації від 12 до 28 днів) [8]. У 1950 році з'являються його наукові публікації з повідомленням про 5 успішних операцій із пересадження трупної нирки при важких нефрологічних захворюваннях [18].

У травні 1950 року Ю.Ю. Вороному запропоновано очолити відділення експериментальної хірургії в Інституті експериментальної біології й патології Міністерства охорони здоров'я України. За однією з версій [8, 14], цьому посприяв П.Л. Шупик (міністр МОЗ УРСР 1952–1954; 1956–1969 років). Платон Лукич на той час уже працював у Міністерстві охорони здоров'я УРСР і добре знав Ю.Ю. Вороного як випускник Харківського медичного інституту 1931 року, а в подальшому і співробітник кафедри урології ХМІ.

У 1952 році Юрію Юрійовичу Вороному присвоюється ступінь доктора медичних наук [1]. Його дисертація на здобуття ступеня доктора медичних наук була присвячена дуже важливій проблемі патогенезу та терапії травматичного шоку й мала гриф «секретно». Основу дисертаційної роботи склали матеріали експериментальних досліджень, які Ю.Ю. Вороний виконував протягом 1925–1951 років. У передмові до дисертації він особисто зазначає, що робота була виконана в 1-й хірургічній клініці Харківського медичного інституту, у відділі фармакології Українського інституту експериментальної медицини, у хірургічній клініці Харківського стоматологічного інституту, а також на клінічній базі евакошпиталів і шпиталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни Житомир-

ського облздороввідділу. Ю.Ю. Вороний у своїх дослідженнях приділив особливу увагу проблемі розробки специфічної патогенетичної терапії. Потрібно зауважити, що й сьогодні проблема травматичного шоку є однією з найактуальніших не тільки для військової, але й для хірургії мирного часу. Здійснені Ю.Ю. Вороним дослідження дали можливість обґрунтувати та запропонувати практичній охороні здоров'я зовсім новий засіб лікування шоківих станів шляхом введення в організм хворого окислювача – марганцево-кислого калію. Тут ми знову бачимо, що закладене батьком, Георгієм (Юрієм) Феодосійовичем, математичне світосприйняття дозволило Юрію Юрійовичу (як і його брату Олександру Юрійовичу) знайти оригінальний підхід до підвищення ефективності лікування важкої патології шляхом зміни діелектричної складової біоструктур. Цікаво також, що переведення Юрія Вороного в Київ, у науково-дослідний інститут, відбувається після трагічної смерті в заслання його брата та втрати журналів його дослідів. Це відбувається, власне, на четвертий рік, коли настійні пошуки журналів із результатами лікування пухлинної хвороби шляхом зміни діелектричної складової уражених біоструктур закінчились безрезультатно.

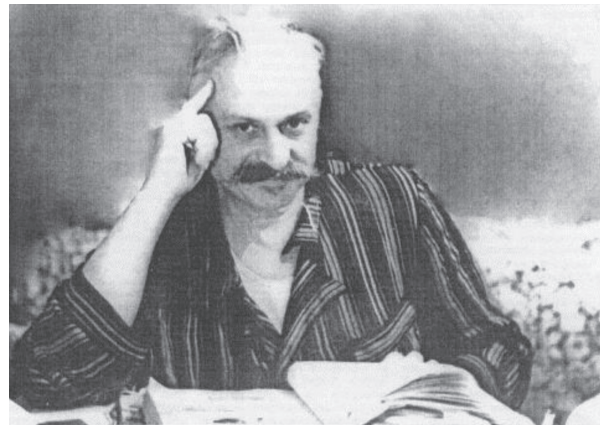
Результати докторської роботи Ю.Ю. Вороного мали важливе значення й були високо оцінені медичною спільнотою. Для Юрія Юрійовича принципово важливим і приємним було визнання дійсного члена АМН СРСР, заслуженого діяча наук СРСР генерал-лейтенанта м/с професора В.М. Шамова та члена-кореспондента АМН СРСР, заслуженого діяча науки УРСР професора О.І. Черкеса [8]. Обидва академіки зазначали, що ця робота є дуже цінною, особливо для військової медицини та клініки невідкладних станів, де боротьба із шоківим станом хворого є одним із найважчих завдань лікаря.

У 1953 році в результаті злиття Інституту експериментальної біології й патології Міністерства охорони здоров'я Української РСР та Інституту клінічної фізіології Національної академії наук (НАН) засновується Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН. Тому Ю.Ю. Вороний переходить на роботу в Київський інститут гематології й переливання крові МОЗ України. У цьому науково-дослідному інституті (із 1953 по 1961 рік) він продовжує займатися проблемами трансплантології, зокрема питаннями імунології, крові та кровозамінників, функціонування центральної нервової системи за трансплантації органів і тканин. Раптовий напад коронарного захворювання припиняє його звичайну життєву ходу 13 травня 1961 року. Помер Ю.Ю. Вороний просто біля Бесарабського ринку, йдучи з Олександрівської лікарні додому, на вулицю Городецького. Похований Юрій Юрійович на Байковому цвинтарі, недалеко від тих, із ким у буреломні роки національно-визвольних змагань початку XX століття мріяв про країну – Україну.



Олександр Юрійович Вороний

[http://voronuy.at.ua/index/starshij_syn_voronogo_g_f/0-26]



Юрій Юрійович Вороний

[http://voronuy.at.ua/publ/statti/jurij_jurijovich_voronij_pioner_klinich-noji_transplantologiji_ch1/2-1-0-45]

Лікарі від Бога брати Олександр та Юрій Вороні творили швидше всупереч обставинам, ніж за їх сприяння. Зрештою, тоталітаризм у реаліях радянської імперії сформував не одне покоління творчих особистостей втрачених можливостей. Відтак, за таких обставин багато українських учених-лікарів не мали можливостей зробити свій внесок у розвиток світової медичної науки. У цьому відношенні, м'яко кажучи, некоректними та відверто нещирими та заангажованими є висловлювані натеper думки [19] про сприяння совіцької влади діяльності Юрія Юрійовича Вороного. Олександр Вороний просто був знищений фізично. Юрію Вороному, на щастя, провидіння дарувало справжніх наставників, які зуміли вберегти його в той непростий час. Решту зробили його інтелект і неймовірна працездатність. Йому належить подвійний світовий пріоритет у трансплантології [20]. По-перше, він, застосовуючи круговий судинний шов, першим у світі здійснив успішну клінічну пересадку людської нирки. По-друге, до нього ніхто

навіть не намагався здійснити пересадку цілого органа від трупа. Але хоча Юрій Юрійович і на декілька десятиліть випередив світову практику клінічної трансплантології, він, на жаль, через кон'юнктурні обставини не мав змоги заснувати власну школу та клініку трансплантології. Між тим, перші успішні пересадки нирки будуть виконані в США та Франції тільки в 60-х, а в СРСР у 70-х роках. У подальшому визначальним для суттєвого прогресу в трансплантології стало удостоєне Нобелівської премії відкриття основного комплексу гістосумісності в людини Jean Dausset (Франція), Baruj Benacerraf та George Davis Snell (США). Дослідження, здійснені Jean-Francois Borel (1972) у Швейцарії та David White і Sir Roy Calne (1976) у Великій Британії, дозволили створити селективний імуносупресант циклоспорин А. Це відкрило перспективу можливості здійснення ефективної профілактики відторгнення трансплантатів. Натеper пересадки різних внутрішніх органів хворим із важкими захворюваннями стали доступними в багатьох

спеціалізованих клініках світу. Утім, і на сьогодні ці оперативні втручання залишаються одними з найскладніших. Ну, а ми змушені констатувати, що становлення трансплантології як окремого розділу сучасної медицини відбулось практично без участі української медичної науки.

Роздумуючи над тернистою долею братів Олександра та Юрія Вороних, розумієш, що за сприятливих обставин їхній інтелект і самовіддана праця могли спричинити суттєвий поступ у розвитку світової медицини та забезпечити престиж української наукової думки. Їхні наукові дослідження не потребували якихось грандіозних проєктів чи значного фінансування. Не судилося... Кон'юнктурні обставини, зумовлені, м'яко кажучи, неефективністю суспільних відносин за умов совітської імперії, жорстко виключили найменшу можливість їх перспективи. І ось уже сучасне покоління українських лікарів із натугою переживає хронічний синдром безнадійного запізнення та відставання й організаційної недовгого вітчизняної медицини.

Список використаної літератури

1. Лесовой В.Н., Перцева Ж.Н. «Юрий Юрьевич Вороной – пионер отечественной трансплантологии» / «Universitates». – 2008. - №3. - С. 66-71. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://alumni.univer.kharkov.ua/wp-content/univerokukrcm/2008_3.pdf
2. Піонер клінічної трансплантології. Ч. 1. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://voronuy.at.ua/publ/statii/jurij_jurijovich_voronij_pioner_klinichnoji_transplantologii_ch1/2-1-0-45
3. Георгій Вороний та його родине оточення. Крізь терни – у вічність. Відновимо імена – відновимо Україну. Збірник матеріалів і публікацій. – Чернігів: Десна Поліграф. - 2012. – 608 с.
4. Константинова С. Рискованная операция хирурга Вороного. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://www.i-r.ru/show_arhive.php?year=2007&month=1&id=1419
5. Юрій Юрійович Вороний. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/486>
6. Кляп С.И. Ю.Ю.Вороной и его роль в становлении трансплантологии почки. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://voronuy.at.ua/index/mladshij_syn_voronogo_g_f/0-27
7. Король І.Є. Сторінки життя Ю.Ю. Вороного (правда і вигадка). [Електронний ресурс] // І.Є. Король, І.І. Полюх, С.Ю. Волченко. Режим доступу: <http://format.ua/index.php?go=Articles&in=5&id=109>
8. Юрійович Вороний Піонер клінічної трансплантології. Ч. 2. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://voronuy.at.ua/publ/statii/jurijovich_voronij_pioner_klinichnoji_transplantologii_ch2/2-1-0-47
9. Гарри Зубрис. Харьков, а не Херсон. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.proza.ru/2010/12/24/1388>
10. Вороной Ю.Ю. К вопросу блокады ретикуло-эндотелиального аппарата у человека при некоторых формах отравления сулемой и о свободной пересадке целой почки, взятой от трупа, как метод лечения анурий при этом отравлении / Труды Всеукраинского института неотложной хирургии и переливания крови. Днепропетровск. – 1934. - Т.1. - С. 221-233.
11. Самойленко И. Почти детективная версия трагедии врача А.Г. Вороного (Статья из газеты «Яготинская правда»). [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://voronuy.at.ua/index/starshij_syn_voronogo_g_f/0-26
12. Шендеровський Василь. Юрій Вороний [Текст] / В кн.: «Нехай не гасне світ науки». - Київ: Видавничий дім «Простір». - 2011. - Книга третя. - С. 54-60.
13. Мирский М.Б. Владимир Шамов и переливание крови. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://med-books.info/istoriya-meditsiny/751/vladimir-shamov-perelivanie.html>
14. Жизнь и невероятные приключения доктора Вороного, первого в мире трансплантолога. Ч. 1. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://second-doctor.livejournal.com/31738.html?thread=68602>
15. Вороний Ю.Ю. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://famous-ua.livejournal.com/>
16. Вороний Ю.Ю. [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://ru.wikipedia.org/wiki/Вороной,_Юрий_Юрьевич
17. История медицины и хирургии: учебное пособие для студентов учреждений высш. проф. образ. / М. Б. Мирский - М. : ГЭОТАР-Медиа. - 2010. - 528 с.
18. Вороной Ю.Ю. Пересадка консервированной трупной почки, как метод биостимуляции при тяжелых нефритах / Врачебное дело. - №9. - 1950. - С. 813-816.
19. Жизнь и невероятные приключения доктора Вороного, первого в мире трансплантолога. Ч. 2. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://second-doctor.livejournal.com/30896.html>
20. Никула Тарас. Українська нефрологія: науковий поступ упродовж сторіч. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=205>

THORNY FATE OF UKRAINIAN DOCTORS FROM THE GENERATION OF LOST OPPORTUNITIES: BROTHERS YURIY AND OLEKSANDR VORONYI (2ND PART)

M.I. Dzeman

Summary

The article sets out the data from historical research regarding Yuriy and Oleksandr Voronyi – Ukrainian surgeons.

Keywords: Yuriy Yuriyovych Voronyi, the world's first cadaveric kidney transplantation, Oleksandr Yuriyovych Voronyi, bio-physical concept of malignant disease, forced labor Tomasynlah NKVD USSR.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16-19 квітня 2013 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза», м. Київ, вул. Салютна, 2-Б відбулася масштабна подія для фахівців галузі охорони здоров'я України –

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ»

- 380 компаній
- 18 країн
- 14 000 спеціалістів
- 60 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації
- 800 доповідачів-експертів галузі охорони здоров'я України

Уже вчетверте з 16 по 19 квітня 2013 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» гостинно відчинив свої двері Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації», який із роками набув статусу масштабного комплексного заходу інноваційного спрямування галузі охорони здоров'я України, що об'єднав потужну науково-практичну програму, школи, виставки та спеціалізовані експозиції, створивши інформаційну платформу для обміну досвідом і підвищення кваліфікації фахівців охорони здоров'я.

Організатори Форуму – Національна академія медичних наук України, Національна академія наук України, Компанія LMT за підтримки Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та при сприянні медичних асоціацій і громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів України, соціальних фондів.

Одночасно з Форумом відбулась II Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness –

Healthcare Travel Expo, учасниками якої стали провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні заклади, SPA&Wellness курорти Австрії, Ізраїлю, Латвії, Литви, Туреччини, Фінляндії, Чехії, Польщі, Болгарії, Малайзії, Словаччини, Куби, Швейцарії, Хорватії, Німеччини, Угорщини, Йорданії, Казахстану, Росії, України та інші.

У церемонії відкриття IV Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації» та II Міжнародної виставки медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo яка відбулась 16 квітня, взяли участь: Олександр Качур – перший заступник міністра охорони здоров'я України; Віталій Цимбалюк – академік, віце-президент Національної академії медичних наук України; Володимир Мачулін – головний вчений секретар, член президії Національної академії наук України; Інна Демченко – перший заступник голови Державної служби України з лікарських засобів; Юрій Вороненко – ректор Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Микола Маринов – перший заступник



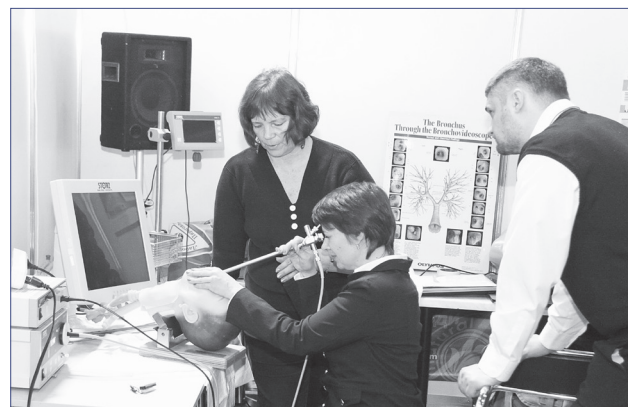
міністра курортів і туризму АР Крим; Анджей Грабовський – Радник-посланник Посольства Республіки Польща в Україні; представники медичних асоціацій, громадських фондів, компаній-виробників медичної техніки та інші. Серед почесних гостей: Ернесто Антоніо Сенті Даріас – Надзвичайний і Повноважний Посол Республіки Куба в Україні; Павло Страхілов – радник з економічних питань Посольства Болгарії в Україні; Берат Йилдиз – аташе з питань культури та інформації Посольства Республіки Турція; Анатолій Заболотний – директор Благодійного фонду Ріната Ахметова «Розвиток України»; Лариса Самойлович – аташе з туризму Представництва міністерства туризму Ізраїлю в Україні; Чуа Теонг Бан – Надзвичайний та Повноважний Посол Малайзії в Україні; Юрій Чорний – почесний консул Посольства Грузії в Україні; Генріх Собішевський – керівник європейського офісу «Toshiba Medical Systems».

Як зазначив перший заступник міністра охорони здоров'я України О. Качур, питання підвищення ефективності заходів щодо збереження здоров'я нації мають загальнодержавне значення та є пріоритетними в стратегії соціально-економічного розвитку України. Завдяки Форуму співпраця органів влади з професійними організаціями науковців, лікарів, об'єднаннями суб'єктів господарювання має значний потенціал для переходу вітчизняної охорони здоров'я на новий якісний рівень. Важливу роль у цьому процесі відіграє Міжнародний медичний конгрес, покликаний сприяти розвитку системи державних гарантій

медичної допомоги та сучасних підходів до організації охорони здоров'я, підвищенню суспільного престижу медичної професії та пропагуванню цінностей здорового способу життя.

Основна мета Форуму – створення широкої міждисциплінарної платформи для конструктивного діалогу науковців, практикуючих лікарів, спеціалістів, виробників, постачальників та споживачів медичної техніки та послуг, охопивши усі напрямки даної області від теоретичних до практичних аспектів. Для лікарів суміжних спеціальностей – це можливість підвищити рівень кваліфікації, отримати нові знання, обмінятися досвідом, розширити та вдосконалити практичні й теоретичні навички, дізнатись про нові методи й методики в лікуванні, а також ознайомитись з інноваційними технологіями, професійним сучасним обладнанням, новими фармацевтичними препаратами.

Уся науково-практична програма базувалась на II МІЖНАРОДНОМУ МЕДИЧНОМУ КОНГРЕСІ «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», який внесений до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, котрі відбудуться у 2013 році (розділ «Конгреси», № 5, стор. 10). У програму Конгресу увійшли 60 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації: організація та управління охороною здоров'я, лабораторна медицина, медична радіологія, терапія та сімейна медицина, гастроентерологія, онкологія, кардіологія, ендокринологія, урологія й нефрологія, акушерство й гінекологія, хірургія та





нейрохірургія, анестезіологія, неврологія, медична та лабораторна генетика, гематологія й трансфузіологія, екстрена медична допомога, травматологія та ортопедія, фізіотерапія і реабілітація, дерматологія й дерматовенерологія, епідеміологія та інфекційні захворювання, отоларингологія, фтизіатрія та пульмонологія, біомедична інженерія, геронтологія, стоматологія, медичний туризм, заходи для спеціалістів фармацевтичного ринку.

Традиційні заходи, що відбулися в рамках Конгресу: практична конференція для приватних медичних закладів, спеціальні програми з медичної радіології та лабораторної медицини, науково-практична конференція досягнень в нейрохірургії, заходи по медичній та фізичній реабілітації, заходи для терапевтів та сімейних лікарів, семінари для гастроентерологів та інші. Вперше відбулися науково-практичні заходи, присвячені актуальним проблемам кардіології. Цього року в рамках спеціального проекту MEDZoom було проведено Українську лабораторну школу, Школу ультразвукової та функціональної діагностики, Школу екстреної медичної допомоги, Міжнародну школу з реабілітаційної терапії, Українську школу медсестринства.

Експозиційна частина Форуму об'єднала Міжнародну виставку охорони здоров'я – MEDICAEXPO та Міжнародну фармацевтичну виставку – PHARMAEXPO. Генеральний партнер Форуму – Представництво Toshiba Medical Systems в Україні. Уперше, у статусі Офіційного Партнера Форуму виступила компанія «Авто Капітал» – Mercedes-Benz. У статусі Соціального Партнера Форуму виступив Благодійний фонд Ріната Ахметова «Розвиток України», спеціальним дарунком якого для усіх відвідувачів Форуму стала можливість безкоштовної комплексної діагностики репродуктивної системи у жінок в пересувному медичному комплексі «Мобільна жіноча консультація».

Серед Партнерів Форуму: АТ «УМТ», «Хімлаборреактив», ТОВ Центр реабілітації «Медіо-Груп», ТОВ «Мед Ексім», ТОВ «ЗРО «Квант», ТОВ «Поліпромсинтез», ТОВ «Інтеро», Tokyo Boeki Technology Ltd., ТОВ «ДіаВерітас», ТОВ «ТехМед-Контракт», ТОВ «CINEBO Україна», ТОВ «НВК «КРАС», OСТANORM Україна.

Традиційно у Форумі взяли участь: ТОВ «ДІА-МЕБ», ТОВ «Вектор-Бест-Україна», НВО «Телеоптик», ДП «БіоЛайн Україна», ТОВ «Модем 1», «Рош Діагностікс», «Абботт Лабораторізі», Фірма «Радмір», КВО «МЕДАПАРАТУРА», ТОВ «Медігран», ТОВ «Біонікс Лаб», ТОВ «НІЦ «Сканер», ТОВ «Здраво», ТОВ «МедХауз - Україна», MedPack Swiss GmbH, ТОВ «Вілан медікал», ТОВ «Нью Медікал Технолоджіс», ТОВ «Медімекс-Україна», ТОВ «НВЛ «Гранум», ПАТ «Гемопласт» та інші.

Серед нових учасників: Представництво SAMSUNG-MEDISON, ТОВ «Профімед-Сервіс», Medonica Co. Ltd., ПП «МЕДРАМ», ТОВ «ДЮСО», ТОВ «Дана», ТОВ «Організація Медичного Бізнесу», Фірма «Балтон», Компанія «ЗМ Україна», IKA-Werke GmbH&Co. KG, ТОВ «Шерл» і багато інших.

Захід супроводжується масштабною рекламною кампанією у ЗМІ. Генеральним стратегічним партнером Форуму є ВД «Заславський»; Генеральним інформаційним партнером виставки PHARMAEXPO – щотижневик «АПТЕКА»; Генеральним інформаційним партнером – журнал «Управління закладом охорони здоров'я»; Офіційними інформаційними партнерами - Медична газета «Здоров'я України», «Український Медичний Часопис», Видавництво «Медкнига», журнал «Фармацевтичний Кур'єр»; Спеціалізованим партнером – ТОВ «МЕДІАСЕРВІС»; Генеральним Інтернет-партнером – Медичний портал України ZDOROV-INFO.COM.UA та багато інших інформаційних та Інтернет партнерів.

Оргкомітет IV МІЖНАРОДНОГО МЕДИЧНОГО ФОРУМУ «Інновації в медицині – здоров'я нації» щиро дякує співорганізаторам, партнерам, учасникам, відвідувачам і запрошує з 15 по 17 квітня 2014 року прийняти участь і відвідати V Ювілейний МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «Інновації в медицині – здоров'я нації»

Додаткова інформація:

Оргкомітет Форуму

Тел.: +380 (44) 526-90-25, +380 (44) 361-07-21

marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

10 МИНУТ ДЛЯ ЖИЗНИ КИЕВЛЯН

15 мая в украинской столице прошла акция «10 минут для жизни», приуроченная ко Дню борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эта инициатива была призвана повысить осведомленность киевлян о правилах оказания первой помощи при внезапной остановке сердца (ВОС).

Начало акции ознаменовалось масштабным велопробегом, участие в котором приняли организаторы события: представители Ассоциации кардиологов Украины, Ассоциации аритмологов Украины, врачи Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», представители фармацевтической Корпорации «Артериум», а также журналисты. После велопробега участники и все желающие смогли посетить мастер-класс в столичном парке им. Т.Г. Шевченко, где врачи продемонстрировали на манекенах, как правильно помочь человеку, пострадавшему от внезапной остановки сердца. Каждый желающий мог попрактиковаться в непрямом массаже сердца и искусственном дыхании под опытным руководством специалистов Института кардиологии, кафедры анестезиологии университета им.Т.Г. Шевченко, Киевского центра экстренной помощи. Желающие также могли сделать электрокардиограмму и измерить давление.

«Проблема ВОС одна из самых острых для современного украинского общества. Около 66% украинцев умирают из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Данная инициатива призвана информировать общественность о проблеме и в дальнейшем инициировать государственную программу борьбы с внезапной остановкой сердца», – отметил Олег Сычев, профессор, Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины.

Все, кто посетил в этот день парк им. Т.Г. Шевченко, получили листовки с простой схемой-инструкцией помощи и советами о профилактике внезапной остановки сердца. Врачи в футболках с логотипом события помогали украинцам обучиться правилам первой помощи на специальных медицинских манекенах, инструктировали о том, как понять, нужна ли помощь, определить в сознании ли человек, распределить задачи для максимально оперативной помощи пострадавшему.

В велопробеге приняли участие 52 активиста, а в мастер-классах – более 300 человек.

«Знания о правилах оказания первой помощи повышают шансы на выживание при внезапной остановке сердца в разы. Сотрудничество с общественными организациями и образование широких слоев населения снижает смертность от ВОС, это доказано опытом европейских стран. Мы поддерживаем эту важную инициативу и призываем каждого украинца заботиться о себе, вести здоровый образ жизни. Мы создали ролик, в котором все советы от врачей продемонстрированы в простой и понятной форме. Найдите 10 минут для жизни и будьте здоровы!», – сказала Ирина Олійник, директор направления неврологических, кардиологических и гастроэнтерологических препаратов Корпорации «Артериум».





Реєстр «ТОП 100 в медицині» – щорічний незалежний загальнонаціональний реєстр кращих лікарів, адміністраторів, викладачів, ректорів і середнього медичного персоналу, навчальних і лікувально-профілактичних установ та організацій системи охорони здоров'я України.

Реєстр створюється Міжнародним благодійним **фондом «Здоров'я українського народу»** - благодійною неприбутковою організацією, яка є співорганізатором конкурсу «Національна Медична Премія».

Реєстр «ТОП100 в медицині – 2012» формується протягом 2012 року за результатами подання кандидатів трудовими колективами лікувально-профілактичних закладів, професійними державними та незалежними організаціями системи охорони здоров'я в Україні та за її межами, фахівцями сфери охорони здоров'я найвищого професійного рівня, а також голосування практикуючих лікарів.

До Реєстру може потрапити будь-який працівник системи охорони здоров'я, лікувально-профілактичний або навчальний заклад системи охорони здоров'я, який відповідає критеріям реєстру «ТОП100 в медицині» та за результатами опитування набрав необхідну кількість голосів Експертів у межах регіональних квот, встановлених Оргкомітетом конкурсу.

Створення Реєстру «ТОП100 в медицині» реалізується в межах **Конкурсу «Національна Медична Премія»**. Реєстр є основою для визначення кандидатів на відзначення Національною Медичною Премією – найвищою недержавною відзнакою для кращих представників галузі охорони здоров'я.

Подання кандидатів Експертами до Реєстру, включення кандидатів до Реєстру та участь у Конкурсі для Лауреатів Реєстру є безкоштовними.

Критерії відбору кандидатів до Реєстру «ТОП100 в медицині – 2012»

Кожен із лікарів – кандидатів до Реєстру повинен мати не менше 5 років трудового стажу від моменту отримання свідоцтва, мати високий рівень професіоналізму, постійно виявляти чуйне та уважне відношення до пацієнтів, мати відмінну репутацію в колі професіоналів, постійно вдосконалювати свій професійний рівень, володіти новітніми медичними знаннями та техніками, вести наукову діяльність (останній критерій є бажаним, але не обов'язковим).

Кожен із адміністраторів закладів системи охорони здоров'я України або ректорів медичних навчальних закладів – кандидатів до Реєстру повинен працювати на своїй посаді не менше 5 років, мати високий рівень професіоналізму, постійно виявляти чуйне та уважне відношення до підлеглих, студентів, мати відмінну репутацію в колі професіоналів, постійно вдосконалювати свій професійний рівень, володіти новітніми медичними знаннями та техніками, вести наукову діяльність (останній критерій є бажаним, але не обов'язковим).

Кожен із викладачів вищих та середніх навчальних закладів – кандидатів до Реєстру повинен мати не менше 5 років викладацького стажу, мати високий рівень професіоналізму, постійно виявляти чуйне та уважне відношення до студентів, мати відмінну репутацію в колі професіоналів, постійно вдосконалювати свій професійний рівень, володіти новітніми медичними знаннями та техніками, вести наукову діяльність (останній критерій є бажаним, але не обов'язковим).

Кожен із закладів системи охорони здоров'я – кандидатів до Реєстру повинен здійснювати медичну діяльність не менше 3 років з моменту отримання ліцензії, мати високий рівень професіоналізму своїх співробітників, постійно виявляти чуйне та уважне відношення до пацієнтів, мати відмінну репутацію в колі професіоналів, його працівники мають постійно вдосконалювати свій професійний рівень, володіти новітніми медичними знаннями та техніками, вести наукову діяльність (останній критерій є бажаним, але не обов'язковим).

Кожен із медичних навчальних закладів – кандидатів до Реєстру повинен здійснювати навчальну діяльність не менше 10 років з моменту отримання ліцензії, а його випускники 2005-2011 років, мати найкращу підготовку до роботи в медичній галузі.

Учасник ТОП100	Посада	Назва закладу ОЗ	Місто (селище)
Астапов Юрій Миколайович	Начальник клініки психіатрії (з палатами для наркологічних хворих)	Головний військово-медичний центр "ГВКГ" МО України	Київ
Бідованець Юліан Ярославович	Лікар-онкоуролог	Тернопільський обласний онкодиспансер	Тернопіль
Білозерська Марина Миколаївна	Лікар-офтальмолог	Обласна дитяча клінічна лікарня, консультативна поліклініка	Полтава
Біляс Микола Антонович	Лікар-анестезіолог	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Близнюк Олександр Федорович	Лікар-хірург	Херсонська обласна клінічна лікарня	Херсон
Бліхарський Зеновій Володимирович	Лікар-хірург	Жовківська центральна районна лікарня	Жовква Львівської обл.

Брідко Віктор Володимирович	Головний лікар	КРУ "Центр здоров'я МОЗ АР Крим"	Сімферополь
Буяльський Олександр Станіславович	Зав. відділення інтенсивної терапії для новонароджених	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Вдовіченко Юрій Петрович	Перший проректор	НМАПО ім. Шупика	Київ
Вельма Ігор Васильович	Зав. відділення хіміотерапії	КЛ "Феофанія"	Київ
Веселовський Віктор Вікторович	Медичний директор	Клініка репродуктивної медицини "Надія"	Київ
Вишпінський Ігор Манолійович	Зав. хірургічного відділення №2	Житомирська обласна дитяча лікарня	с. Станишівка Житомирської обл.
Віцина Ірина Георгіївна	Лікар-невролог	6-та міська клінічна лікарня	Запоріжжя
Власов Олексій Олександрович	Зав. відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Воробйова Людмила Іванівна	Зав. науково-дослідницьким відділом онкогінекології	Національний інститут раку МОЗ України	Київ
Вохмінцев Микола Михайлович	Зав. відділом	КРУ "Центр здоров'я МОЗ АР Крим"	Сімферополь
Гічун В'ячеслав Сафонович	Заступник начальника центру	Центр психіатричної допомоги та професійно-психологічного відбору МВС України	Київ
Гнедушкін Юрій Миколайович	Зав. травматологічним відділенням	КЗОЗ "Балаклійська центральна клінічна районна лікарня" Балаклійської районної ради	Балаклія Харківської обл.
Головченко Юрій Іванович	Зав. кафедри неврології	НМАПО ім. Шупика	Київ
Голубева Ольга Вікторівна	Лікар-санолог	Ялтинський міський центр здоров'я	Ялта, АР Крим
Горбач Михайло Михайлович	Лікар-гінеколог	Жовківська центральна районна лікарня	Жовква Львівської обл.
Грималюк Наталія Василівна	Лікар-ревматолог	КУ "Тернопільська університетська лікарня"	Тернопіль
Гришко Наталія Степанівна	Лікар	КРУ "Центр здоров'я МОЗ АР Крим"	Сімферополь
Груба Валентина Борисівна	Лікар	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Гулько Іван Павлович	Лікар-офтальмолог	Госпіталь ВС України	Київ
Гунченко Людмила Валентинівна	Лікар-дерматовенеролог	Київський міський шкірвендиспансер	Київ
Данилюк Світлана Олексіївна	Лікар пологового відділення	Центральна міська лікарня №1	Житомир
Донець Валентина Євгенівна	Лікар-гінеколог	Центральна міська лікарня №1	Житомир
Дорошенко Сергій Васильович	зав. інфекційного відділення	Центральна міська лікарня	Рівне
Дресва Людмила Павлівна	Лікар	УОЗ м. Сімферополь	Сімферополь
Дробич Світлана Олегівна	Лікар-неонатолог	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Дунаєва Діана Дмитрівна	Зав. ендокринологічним відділенням	КРУ КТМО "Університетська клініка"	Сімферополь
Дяченко Віктор Вікторович	Начальник клініки пульмонології	Головний військово-медичний центр "ГВКГ" МО України	Київ
Єрміличев Олексій Олексійович	Начальник хірургічного відділення	Центральний госпіталь МВС України	Київ
Жилінська Тетяна Олександрівна	Лікар-санолог	Червоногвардійський районний кабінет здоров'я	сmt. Червоногвардійське, АР Крим
Жулай Тетяна Станіславівна	Асистент кафедри клінічної фармакології	Національний фармацевтичний університет	Харків
Жупан Богдан Богданович	Начальник клініки офтальмології	Головний військово-медичний центр "ГВКГ" МО України	Київ
Жученко Павло Іванович	Лікар	Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги	Київ
Завгородній Анатолій Андрійович	Лікар-кардіолог	Центральна міська лікарня №1	Житомир
Калмикова Тетяна Микитівна	Заступник генерального директора по терапевтичній службі, Головний невролог Донецького управління здоров'я	Комунальна лікувально-профілактична установа "Донецьке обл. клінічне територіальне медичне об'єднання"	Донецьк
Клименко Олександр Віталійович	Доцент кафедри неврології	НМАПО ім. Шупика	Київ
Козуб Микола Іванович	Головний лікар	Спеціалізований міський пологовий будинок №5	Харків
Корендович Володимир Степанович	Лікар-гастроентеролог	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Косаковський Анатолій Лук'янович	Проректор	НМАПО ім. Шупика	Київ
Кравчук Галина Володимирівна	Сімейний лікар	Поліклініка лікарів загальної практики-сімейної медицини Центральної міської лікарні №2	Житомир
Криклиць Людмила Сергіївна	Лікар-ревматолог	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир

Кутній Олег Іванович	Зав. кардіологічним відділенням	Центральна міська лікарня №2	Житомир
Лацинська Світлана Анатоліївна	Лікар-педіатр	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Лашко Леонід Васильович	Лікар-санолог	КРУ "Центр здоров'я МОЗ АР Крим"	Сімферополь
Левашова Лариса Олексіївна	Лікар-санолог	Керченський міський центр здоров'я	Керч
Лисенко Григорій Іванович	Декан факультету загальної практики – сімейної медицини	НМАПО ім. Шупика	Київ
Литвиненко Тамара Іванівна	Лікар-терапевт	Обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського	Полтава
Лінський Ігор Володимирович	Завідувач відділом невідкладної психіатрії та наркології	ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України"	Харків
Ліщина Лілія Іванівна	Лікар-лаборант	КУ "Тернопільська університетська лікарня"	Тернопіль
Лозинський Віктор Семенович	Лікар-санолог	Київський міський центр здоров'я	Київ
Македонський Ігор Олександрович	Головний лікар	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Макієнко Костянтин Борисович	Лікар-кардіолог	КЗ ХОР "Обласний кардіологічний диспансер"	Херсон
Мальона Людмила Дмитрівна	Експерт з медичних питань	БО "Лікарняна каса столичної міліції"	Київ
Мамчур-Козар Борис Олександрович	Лікар-стоматолог	ДЗ "Спеціалізований (спеціальний) санаторій "Ірпінь"	Ірпінь Київської обл.
Мартинюк Олена Степанівна	Лікар-нефролог	КУ "Тернопільська університетська лікарня"	Тернопіль
Мищеряков Ігор Володимирович	Зав. відділення	Обласний онкологічний диспансер	Житомир
Мороз Сергій Володимирович	Лікар-анестезіолог дитячий, відділення інтенсивної терапії для новонароджених	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Мороз Тетяна Вікторівна	Лікар-ревматолог, ординатор	Обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського	Полтава
Морочковська Галина Василівна	Заступник головного лікаря	Обласна інфекційна лікарня	Луцьк
Москаленко Олег Вікторович	Лікар-кардіолог	КЗ ХОР "Обласний кардіологічний диспансер"	Херсон
Непомнящий Віктор Геннадійович	Лікар	Севастопольська міська лікарня №9	Севастополь
Окул Тетяна Іванівна	Лікар-пульмонолог дитячий	Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня	Запоріжжя
Олесків Світлана Іванівна	Сімейний лікар	Добросинська лікарська амбулаторія загальної практики-сімейної медицини	с. Добросин Львівської обл.
Олініченко Геннадій Дмитрович	Зав. відділення травматології та ортопедії	Севастопольська міська лікарня №9	Севастополь
Орлова Олена Василівна	Лікар-ортопед-травматолог	ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України"	Київ
Островський Костянтин Володимирович	Лікар-гінеколог	Пологовий будинок №3	Запоріжжя
Паламарчук Володимир Іванович	Декан хірургічного факультету	НМАПО ім. Шупика	Київ
Панкратов Сергій Михайлович	Зав. відділення нейроінфекцій	Обласна інфекційна лікарня №2	Херсон
Парамуд Ярослав Петрович	Сімейний лікар	Зібоклівська лікарська амбулаторія загальної практики-сімейної медицини	с. Зібоклі Львівської обл.
Парахіна Тетяна Володимирівна	Лікар-ортопед-травматолог	ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України"	Київ
Петровська Тетяна Юріївна	Лікар-невролог	Центральна міська лікарня №1	Житомир
Поздняков Микола Михайлович	Лікар-терапевт	КЛ "Феофанія"	Київ
Поліщук Валерій Тимофійович	Лікар-хірург	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Прилипка Микола Іванович	Лікар-нефролог	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Рязанцева Наталя Миколаївна	Головний лікар	КЗОЗ "Балаклійська центральна клінічна районна лікарня" Балаклійської районної ради	Балаклія Харківської обл.
Садовий Валерій Іванович	Зав. відділення інвазивної кардіології та ангіології	КРУ КТМО "Університетська клініка"	Сімферополь
Самоваров Леонід Степанович	Лікар-хірург дитячий хірургічного відділення	КЗ "Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф. Руднева" Дніпропетровської облради	Дніпропетровськ
Сапожніков Артур Ратмирович	Начальник відділення ревматології	Головний військово-медичний центр "ГВКГ" МО України	Київ
Свінціцький Валентин Станіславович	Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології	Національний інститут раку МОЗ України	Київ

Семицький Ярослав Володимирович	Зав. анестезіологічним відділенням	КЗ «Луцька міська клінічна лікарня»	Луцьк
Славушевич Анатолій Петрович	Начальник кардіологічного відділення	Головний військово-медичний центр "ГВКГ" МО України	Київ
Слободяник Олег Янович	Лікар-гінеколог	Київський міський пологовий будинок № 7	Київ
Соколова Любов Костянтинівна	Провідний науковий співробітник відділення клінічної діабетології	Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України	Київ
Соловйова Світлана Петрівна	Лікар-офтальмолог дитячий	Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня	Запоріжжя
Стаховська Вікторія Павлівна	Зав. ендокринологічним відділенням	Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського	Житомир
Степанчук Борис Іванович	Лікар-кардіолог	Тернопільська міська лікарня	Тернопіль
Танчук Юлія Вадимівна	Завідувач відділення	КЗОЗ Обласна клінічна інфекційна лікарня	смт. Пісочин Харківської обл.
Тимошенко Сергій Вікторович	Науковий співробітник	ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"	Київ
Ткачова Тетяна Максимівна	Завідувач цитогенетичної лабораторії	КЗОЗ Харківський спеціалізований медико-генетичний центр	Харків
Трофімов Микола Володимирович	Доцент кафедри загальної хірургії	Дніпропетровська медична академія	Дніпропетровськ
Троцька Ірина Олександрівна	Заступник головного лікаря з мед. частини	Обласна інфекційна клінічна лікарня ім. З.Й. Красовицького	Суми
Троцюк Степан Йосипович	Зав. анестезіологічним відділенням для новонароджених та недоношених дітей №2	Обласне дитяче територіальне медичне об'єднання	Луцьк
Удовиченко Владислав Валерійович	Зав. діагностичним відділенням	Універсальна клініка "Оберіг"	Київ
Українець Лариса Василівна	Лікар-інфекціоніст	КУ "Нікопольська міська лікарня № 1"	Нікополь Дніпропетровської обл.
Уліганець Людмила Миколаївна	Лікар	Коростенська центральна міська лікарня	Коростень Житомирської обл.
Урсуленко Михайло Григорович	Зав. педіатричним відділенням №1	Житомирська обласна дитяча лікарня	с. Станишівка Житомирської обл.
Філіпчук Віктор Васильович	Провідний науковий співробітник	ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"	Київ
Філоненко Анатолій Федорович	Зав. урологічним відділенням	Обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського	Полтава
Фурман Валентина Григорівна	Зав. онкогематологічним відділенням	Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня	Вінниця
Хілінський Михайло Михайлович	Лікар-дерматовенеролог	Київський міський шкірвендиспансер	Київ
Хмиз Світлана Анатоліївна	Лікар-педіатр	Новогуйвинська лікарська амбулаторія загальної практики-сімейної медицини	смт. Новогуйвинське Житомирської обл.
Цимбал Валерій Петрович	Зав. відділення анестезіології та реанімації	КП "Цюрупинська центральна районна лікарня"	Цюрупинськ Херсонської обл.
Цюзь Наталія Леонідівна	Заступник головного лікаря з лікувальної роботи	Бердичівська центральна районна лікарня	Бердичів Житомирської обл.
Чакмазова Олена Миколаївна	Лікар ендокринолог дитячий	Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня	Запоріжжя
Чмир Галина Степанівна	Завідувач неврологічного відділення, ГПС зі спеціальності "неврологія" Управління охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА	Івано-Франківська обласна клінічна лікарня	Івано-Франківськ
Шимків Оксана Дмитрівна	Заступник головного лікаря з експертизи тимчасової непрацездатності, лікар-невропатолог	Київська міська клінічна лікарня №11	Київ
Шостак Олександр Леонтійович	Головний лікар	Лікарська амбулаторія загальної практики/сімейної медицини	с.Старий Чарторийськ Волинської обл.
Шунько Єлизавета Євгенівна	Декан педіатричного факультету	НМАПО ім. Шупика	Київ

Детальна інформація за посиланнями:
www.healthup.org.ua – Національна Медична Премія
www.nmp.org.ua – Реєстр "ТОП100 в медицині"

ПЕРШІ ЧИТАННЯ ТА МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ», присвячені 100-річчю з дня народження професора А.П. ПЕЛЕЩУКА

26-27 вересня 2013 року на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відбудуться Перші читання та Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», присвячені 100-річчю з дня народження заслуженого діяча науки УРСР, лауреата Державної премії УРСР, доктора медичних наук, професора А.П. Пелешчука.

До участі в наукових форумах запрошуються представники різних спеціальностей: терапевти, кардіологи, гастроентерологи, ревматологи, пульмонологи, нефрологи, ендокринологи, гематологи, алергологи, лікарі загальної практики, клінічні фармакологи, а також молоді вчені та студенти.

Основні напрями роботи читань та конференції:

1. Внесок професора А.П.Пелешчука в розвиток терапевтичної науки і практики.
2. Теоретичні та експериментальні розробки в клініці внутрішніх хвороб.
3. Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів.
4. Коморбідність у клініці внутрішньої медицини.
5. Нові освітні технології в підготовці лікарів-інтерністів на до- та післядипломному етапах.
6. Етичні та правові засади діяльності лікарів у сучасних умовах.

Форми участі в читаннях та конференції:

1. Усна доповідь і публікація статті/тез.
2. Стендова доповідь і публікація статті/тез.
3. Публікація статті/тез.

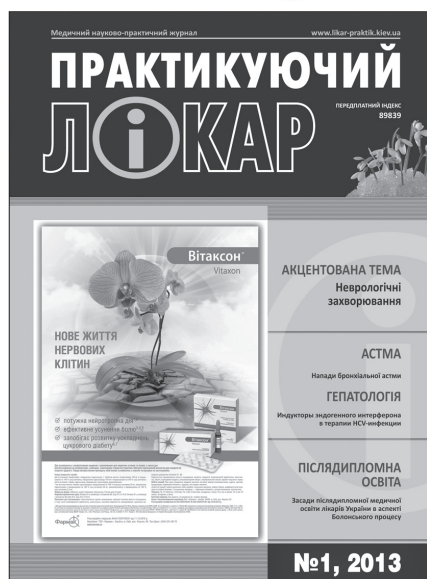
Робочі мови читань та конференції: українська, російська, англійська

Для участі в наукових форумах необхідно до 1 липня 2013 року надіслати заявку та матеріали для друку на e-mail: peleshchuk.conference@gmail.com. Роботи, які відповідають вимогам, будуть опубліковані в журналі «Практикуючий лікар».

Контактні дані організаційного комітету: м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського 9, ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №3 НМУ ім. О.О. Богомольця. e-mail: peleshchuk.conference@gmail.com
Телефон: + 38 (097) 902-43-52 (Свінціцький Ігор Анатолійович – відповідальний секретар організаційного комітету).

Передплата через Каталог видань України на 2013 рік журналу «ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР»

Шукайте в Каталозі
видань України за
передплатним
індексом 89839



Зазначте в купоні Ваші дані
для передплати

Державний комітет зв'язку та інформатизації України		ф. СП-1				
ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ						
<table border="1" style="width: 100px; height: 40px; margin: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;">п/б</td> <td style="width: 33%;">місце</td> <td style="width: 33%;">літер.</td> </tr> </table>	п/б	місце	літер.	На <u>газету</u> 89839 журнал		
п/б	місце	літер.				
Журнал «Практикуючий лікар» найменування видання						
Вартість	передплата переадресування	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів			
На 20__ рік по місяцях						
1	2	3	4			
5	6	7	8			
9	10	11	12			
Поштовий індекс Код вулиці <table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 33%;">буд.</td> <td style="width: 33%;">корп.</td> <td style="width: 33%;">кв.</td> </tr> </table>		буд.	корп.	кв.	місто _____ село _____ область _____ район _____ вулиця _____ Прізвище, ініціали _____	
буд.	корп.	кв.				

Відріжте і заповніть купон, зверніться до будь-якого відділення «Укрпошти»