

КАРДІОЛОГІЯ

<i>А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.Е. Зайцева, М.В. Хоменко, Е.А. Багрий, В.Г. Яковенко.</i> Эффективные подходы вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: медикаментозный контроль основных показателей (лекция 3).....	5
---	---

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<i>А.Ю. Серватинська.</i> Сучасні принципи діагностики та лікування синдрому подразненої кишки.....	12
---	----

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

<i>Н.А. Кравчун.</i> Место гликлазида в современной стратегии лечения сахарного диабета 2-го типа	21
---	----

ГЕПАТОЛОГІЯ

<i>Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко.</i> L-орнитин-L-аспартат в лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением с признаками метаболического синдрома	25
---	----

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

<i>Д.О. Дерев'ягін.</i> Вибір стартової терапії при синдромі сухого ока	32
---	----

НЕВРОЛОГІЯ

<i>В.Ю. Шандюк.</i> Особливості неврологічного та когнітивного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом залежно від стану системи фібринолізу	37
<i>З.І. Заводнова.</i> Нейропатичний біль: основні аспекти діагностики та лікування (огляд)	42
<i>С.Г. Бурчинский.</i> Новые подходы к фармакотерапии и фармакопрофилактике астено-невротических состояний.....	45

РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>О.А. Радомський.</i> Порівняльне вивчення знеболювальної дії препарату Напрофл і парацетамолу в поєднанні з хондропротекторами при лікуванні остеоартрозу	49
<i>A.S. Svintsitsky.</i> Acute rheumatic fever: current diagnostic and therapeutic considerations	53

ОНКОЛОГІЯ

<i>Є.Х. Заремба, О.В. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.М. Вірна, І.Д. Матвіїв.</i> Клінічний випадок раку легень із метастатичним ураженням кісткової тканини.....	59
--	----

ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ

<i>М.І. Дзедман.</i> Традиція триєдності лікувального процесу в українській медицині (частина 1)	63
--	----

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

<i>В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка, Н.В. Тарченко.</i> Історія благодійництва на території України Великої княгині Олександри Петрівни Романової.....	74
--	----

РЕЦЕНЗІЇ

<i>Л.А. Пиріг.</i> Рецензія на монографію професора В.Я. Березовського «Природна та інструментальна оротерапія»	80
--	----

ПОСТ-РЕЛІЗ	81
-------------------------	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	83
----------------------------	----

CONTENTS

CARDIOLOGY

A.I. Diadyk, A.E. Bagrii, O.Ye. Zaitseva, M.V. Khomenko, Ye.A. Bagrii, V.G. Yakovenko. Effective approaches in the secondary prevention of cardiovascular diseases: medical monitoring of the main indicators (lecture 3)..... 5

GASTROENTEROLOGY

A.Yu. Servatynska. Modern principles in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome 12

ENDOCRINOLOGY

N.A. Kravchun. Gliclazide place in the modern treatment strategy for type 2 diabetes.....21

HEPATOLOGY

L.V. Zhuravleva, T.A. Moiseenko. L-ornithine-L-aspartate in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with obesity and metabolic syndrome symptoms 25

OPHTHALMOLOGY

D.O. Dereviahin. Choice of the initial therapy in the treatment of dry eye syndrome32

NEUROLOGY

V.Yu. Shandiuk. Features of the neurological and cognitive deficits in patients with ischemic stroke depending on the fibrinolytic system state 37

Z.I. Zavodnova. Neuropathic pain: the basic aspects of diagnosis and treatment (review) 42

S.G. Burchinskii. New approaches to the pharmacotherapy and pharmacoprevention of asthenoneurotic states ...45

RHEUMATOLOGY

O.A. Radomskyi. Comparative study of the analgesic endpoint of the drug Naproff and paracetamol in combination with cartilage protectors in the osteoarthritis treatment49

A.S. Svintsitskyi. Acute rheumatic fever: current diagnostic and therapeutic considerations53

ONCOLOGY

Ye.Kh. Zaremba, O.V. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, M.M. Virna, I.D. Matviiv. Medical case of the lung cancer with metastatic osseous lesion59

TRADITIONS OF MEDICINE

M.I. Dzeman. The tradition of trinity treatment process in Ukrainian medicine (Part 1)63

HISTORY OF MEDICINE

V.A. Moiseenko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko. The history of philanthropy in Ukraine of the Grand Duchess Alexandra P. Romanova74

REVIEWS

L.A. Pyrih. The review of the monograph by Professor V.Ya. Berezovskyi Natural and instrumental orotherapy80

POST-RELEASE 81

MEDICAL EVENTS 83

А.И. Дядык, А.Э. Багрий,
О.Е. Зайцева, М.В. Хоменко,
Е.А. Багрий, В.Г. Яковенко

Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца,
г. Киев
Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького

ЭФФЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (лекция 3*)

Резюме

В обзорной лекции приведены результаты анализа проблем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально для Украины: в нашей стране вопросы сердечно-сосудистой, сосудисто-мозговой и периферической сосудистой протекции остаются непринятыми большинством как врачей, так и пациентов. Именно в реальном воплощении профилактических подходов у широких масс населения большинство экспертов видят наиболее эффективный путь к улучшению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире.

Анализируются вопросы вторичной профилактики у лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, а именно: должных целевых уровней показателей (в том числе артериального давления), контроля частоты сердечных сокращений, антигипертензивной (анти-АГ) терапии, гипер- и дислипидемии, а также гликемии.

Ключевые слова

Сердечно-сосудистые заболевания, лица высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, профилактика.

Пациенты с **ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ кардиоваскулярным риском**, помимо настойчивых рекомендаций относительно модификации образа жизни, включающей рациональное питание, отказ от курения и увеличение физических нагрузок, **должны проводить эффективную профилактику особенно жестко («агрессивно»)** с целью снижения риска возникновения таких осложнений, как: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий атеросклеротической природы. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий у таких пациентов исходно в 5-7 раз выше, чем у практически здоровых лиц, а при отсутствии лечения риск последующих событий составляет 10% в первый год и нарастает на 5% в каждый последующий год.

Адекватную профилактику в группе лиц с высоким и очень высоким риском обеспечивают медикаментозные средства, контролирующие частоту сердечных сокращений (ЧСС), артери-

альную гипертензию (АГ), гипердислипидемию и гликемию.

Должные **ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ** у пациентов **ВЫСОКОГО кардиоваскулярного риска (риск 3):**

- АД <130/80 мм рт.ст.;
- общего ХС <4,5 ммоль/л, а лучше 4 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л;
- глюкозы в крови натощак <6,0 ммоль/л и HbA_{1c} <6,5%.

У лиц с **ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ кардиоваскулярным риском (риск 4)**, помимо вышеприведенных целевых уровней АГ и гликемии, следует достигать **МАКСИМАЛЬНО ЖЕСТКИХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и/или снижения на 50% от исходного уровня при невозможности достижения целевого уровня** [1-4].

КОНТРОЛЬ ЧСС. Повышение ЧСС является одним из ключевых факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде: укорочение диастолы при тахикардии сопровождается ухудшением перфузии, развитием ишемии миокарда и повышением риска повреждения атеросклеротической бляшки [4].

Повышение ЧСС более 80-85 ударов в минуту в состоянии покоя ассоциируется с увеличением риска: 1) смерти от всех причин; 2) развития ожирения (в 2 раза); 3) инсулинорезистентности и СД

* Попередні лекції — див. журнал «Практикуючий лікар» № 2-3, 2015
© А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.Е. Зайцева, М.В. Хоменко, Е.А. Багрий, В.Г. Яковенко

(в 5 раз!), особенно у мужчин. У больных ИБС ЧСС более 70 уд./мин коррелирует с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ, урежение ЧСС на 10 уд./мин сопровождается уменьшением летальности на 20% [5].

Уровень ЧСС коррелирует также с жесткостью сосудов и скоростью пульсовой волны [6]. Полагают, что параллельно росту ЧСС возрастает механический стресс артериальной стенки, что способствует развитию атеросклероза за счет нарушения межклеточных контактов, увеличения проницаемости tunica intima для атерогенных частиц [7].

Основными средствами контроля ЧСС являются β -АБ — конкурентные ингибиторы β -адренергических рецепторов. Позитивные эффекты β -АБ у лиц высокого КВР не исчерпываются только контролем ЧСС. Этот класс препаратов приводит к снижению сердечного выброса и уменьшению высвобождения ренина в почечных структурах, что уменьшает АД, некоторые из них также обладают самостоятельными вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол). Фармакологические особенности некоторых β -АБ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Фармакологические особенности некоторых β -АБ (А.Э. Багрий, 2014)

Препарат	β -селективность	α -адрено-блокирование	Вазодилатация	Липидорастворимость	Дополнительные свойства
Метопролол	++	-	-	++	
Бисопролол	+++	-	-	+	
Небиволол	++	-	+	++	Антиоксидант, влияние на оксид азота (NO)
Бетаксолол	++	-	-	-	
Карведилол	-	+	+	+++	Антиоксидант

Дозировки и кратность применения некоторых β -АБ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Дозировки и кратность применения некоторых β -АБ (ISH/ASH, 2013)

Название	Дозы (мг/сут)		Кратность приема
	Низкая	Обычная	
Метопролола сукцинат	25	50-100	1
Метопролола тартрат	По 25 мг 2 раза в сутки	По 50-100 мг 2 раза в сутки	2
Бисопролол	2,5	5-10	1
Небиволол	2,5	5-10	1
Бетаксолол	5	10-20	1
Карведилол	По 3,125 мг 2 раза в сутки	По 6,25-25 мг 2 раза в сутки	2

В обычно используемых дозах (табл. 2) все β -АБ обладают сравнимой по выраженности антигипертензивной эффективностью; β -АБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) могут в такой же степени снижать центральное аортальное давление, как ингибиторы АПФ, сартаны и блокаторы кальциевых каналов (у других β -АБ

эта способность менее выражена). β -АБ являются эффективными антиангинальными препаратами и используются в качестве лекарственных средств 1-й линии в лечении больных со стабильной стенокардией. Они должны быть назначены пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (бисопролол, карведилол, метопролол, пропранолол), лицам, имеющим хроническую сердечную недостаточность со сниженной систолической функцией левого желудочка (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол).

β -АБ также находят применение у лиц с гипертрофической кардиомиопатией; с выраженной митральной регургитацией; мигренью и тремором (предпочтительны — некардиоселективные); тревожностью.

Важно помнить, что резко отменять β -АБ не следует во избежание синдрома отмены (у лиц с АГ он может проявиться увеличением уровней АД вплоть до развития гипертензивного криза, а у лиц со стенокардией — усилением ангинозного синдрома). Развитие синдрома отмены связывают с тем, что при длительном применении β -АБ на клетках-мишенях увеличивается количество β -адренорецепторов (что обозначают термином «up-regulation»). При резкой отмене препаратов симпатическая стимуляция этого увеличенного количества остающихся незаблокированными рецепторов и становится причиной «гиперадренергических тканевых эффектов», отмеченных выше. Постепенная отмена β -АБ состоит в уменьшении их дозы в 2 раза, а затем через 2-3 дня — еще в 2 раза, спустя еще 2-3 дня возможна их полная отмена. При необходимости темп отмены может быть еще более плавным [9].

Недавно созданный новый класс препаратов — ингибиторы If-каналов синусового узла (**ивабрадин**) показал достаточно выраженный эффект контроля ЧСС, особенно в ночное время. В настоящее время использование этого препарата ограничено больными, которым противопоказаны β -АБ или которые не могут принимать β -АБ из-за побочных эффектов. Однако имеются данные о возможном усилении антиишемического эффекта β -АБ при добавлении ивабрадина при безопасности этой комбинации.

КОНТРОЛЬ АГ. Важнейшим подходом к коррекции АГ является модификация образа жизни (ограничение поваренной соли, алкоголя, коррекция физической активности), однако **высокая и очень высокая степень кардиоваскулярного риска служит основанием для назначения антигипертензивной (анти-АГ) терапии**, эффективность которой доказана в большом количестве рандомизированных исследований. Ключевые позиции анти-АГ терапии у **пациентов с высоким и очень высоким риском**:

1. **Необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее в течение 4 недель.**
2. **В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до**

130/80 мм рт.ст. и менее с нижней границей САД 110 мм рт.ст. и ДАД 70 мм рт.ст.

3. Предпочтительно использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме.
4. Необходимо следить, чтобы в процессе лечения у пожилых пациентов **не происходило увеличения пульсового АД (главным образом за счет снижения ДАД)**.
5. Снижение кардиоваскулярного риска прямо пропорционально длительности анти-АГ терапии, так что медикаментозное лечение должно проводиться неопределенно долго [10].

Для лечения АГ рекомендованы **пять основных классов АГП**:

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).
3. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК).
4. β -адреноблокаторы (β -АБ).
5. Диуретики.

В качестве **дополнительных классов** для комбинированной анти-АГ терапии могут использоваться α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов.

К рациональным комбинациям анти-АГ терапии относят:

- ИАПФ или БРА+диуретик (на фоне приема БРА чаще развивается гиперкалиемия);
- ИАПФ или БРА+БКК;
- дигидропиридиновый БКК+ β -АБ;
- БКК+диуретик.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

У больных с нарушением толерантности к углеводам (НТГ)/сахарным диабетом (СД) средствами 1-й линии должны быть ИАПФ/БРА (кардио- и нефропротективное действие доказано во многих контролируемых исследованиях). Недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем), а также амлодипин предпочтительны в комбинациях с ИАПФ/БРА по сравнению с тиазидовым диуретиком (исследования HOT и Syst-Eur VALUE, ACCOMPLISH и ASCOT) [10-15].

КОНТРОЛЬ ГИПЕР- И ДИСЛИПИДЕМИИ. Лицам с низким или умеренным уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуются целевые уровни общего ХС <5,0 ммоль/л и ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (уровень доказательности I/A).

У пациентов высокого и очень высокого риска медикаментозное лечение дислипидемии следует назначать сразу, независимо от уровня ХС, сочетая его с липидснижающей диетой, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и фитостеринами, что позволяет дополнительно снижать уровни общего ХС и ХС ЛПНП ~ на 10% [15-17].

У пациентов **ВЫСОКОГО** и **ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО** кардиоваскулярного риска **контроль гиперлипидемии требует АГРЕССИВНОГО РЕЖИМА** гиполипидемической терапии с **жестким** достижением **целевых уровней ХС ЛПНП: <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно и/или снижением его на 50% от исходного уровня при невозможности достичь целевых значений** (уровень доказательности I/A).

Рекомендуют также шире использовать показатель ХС не-ЛПВП, характеризующий уровень ХС общих атерогенных классов липопротеинов — ЛПНП и ЛПОНП (вычисляется как разность между общим ХС и ХС ЛПВП). **Целевые уровни не-ЛПВП** для лиц с очень высоким и высоким риском составляют соответственно <2,6 ммоль/л и <3,3 ммоль/л; **целевые уровни аполипопротеина В** — соответственно <80 ммоль/л и <100 ммоль/л; **целевые уровни ТГ** — $\leq 1,7$ ммоль/л.

Поскольку суммарный кардиоваскулярный риск значительно ниже у людей с высоким ХС ЛПВП, с семейной историей долгожительства, **уровень ЛПВП введен в модифицированную версию шкалы SCORE для мужчин и женщин**, а также в ее электронные версии — см. табл. 3 [18-20].

Таблица 3. Целевые уровни ХС ЛПВП

<1,03	Низкий холестерин ЛПВП, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний
1,03-1,52	Средний уровень ЛПВП
>1,55	Высокий уровень ЛПВП, протективный против развития сердечно-сосудистых заболеваний

Статины являются основой современной гиполипидемической терапии. Они, бесспорно, лидируют среди гиполипидемических препаратов ввиду значимых благоприятных эффектов на липидный профиль, хорошей переносимости и наличия доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, полученных в многочисленных очень крупных РКИ. Все статины уменьшают синтез холестерина в печени путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы. Вследствие этого они эффективно снижают уровни в крови общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), умеренно повышают ХС ЛПВП; все это способствует замедлению прогрессирования АСССЗ и снижает риск их развития. Считают, что наряду с перечисленными липидными эффектами статины обладают также комплексом позитивных нелипидных действий (обозначаемых как плеiotропные), включая локальное противовоспалительное, возможно, антитромботическое и некоторые др. [21-23].

Следует помнить, что применение статинов НЕ ДОЛЖНО БЫТЬ единственным компонентом профилактических мероприятий у лиц с высоким риском развития АССС, а дополнением к диете (ограничение пищевого ХС, насыщенных ЖК и транс-ЖК), а также другим нефармаколо-

гическим подходам, обсуждавшимся в сообщениях 1 и 2 [24-26].

Польза от применения статинов явно превосходит риск у лиц:

- 1) с уже имеющимся клинически значимым АСССЗ;
- 2) без клинически значимого АСССЗ с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л;
- 3) в возрасте 40-75 лет без клинически значимого АСССЗ, но с СД и ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л;
- 4) без клинически значимого АСССЗ и без СД, с ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л и индексом риска SCORE $\geq 7,5\%$.

Лицам, не имеющим клинически значимого АСССЗ и СД, с исходным ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л индекс риска SCORE рекомендуется определять каждые 4-6 лет для СВОЕВРЕМЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ!

Таблица 4. Низкие, умеренные и высокие дозы различных статинов [14]

Низкие дозы снижают ХС ЛПНП менее чем на 30%	Умеренные дозы снижают ХС ЛПНП на 30-50%	Высокие дозы снижают ХС ЛПНП на 50% и более
Симвастатин 10 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Питаваастатин 1 мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20-40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Флувастатин по 40 мг 2 раза в день Питаваастатин 2-4 мг	Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20 (40) мг

Рекомендации АСС/АНА (2013) предлагают следующую тактику назначения статинов и выбора их дозовых режимов — см. табл. 4 [16-29]:

- 1) оценить наличие противопоказаний к статинам и факторов высокого риска развития их побочных эффектов;
- 2) при клинически значимом АСССЗ независимо от возраста следует назначить высокие, а если нельзя — умеренные дозы статинов;
- 3) пациентам в возрасте 40-75 лет без клинически значимых АСССЗ, но с СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л следует начать (или продолжать) умеренные дозы статинов (I/A), а при индексе SCORE $\geq 7,5\%$ желательнее использовать высокие дозы статинов (IIa/B);
- 4) пациенты в возрасте 40-75 лет без клинически значимых АСССЗ и СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л при уровне индекса SCORE $\geq 7,5\%$ должны получать умеренные или высокие дозы статинов (I/A), при уровне индекса SCORE 5-7,5% — умеренные дозы статинов (IIa/B);
- 5) пациентам в возрасте ≥ 21 года (до 40 лет) с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л или с ТГ $\geq 5,65$ ммоль/л необходимо исключить причины вторичных гиперлипидемий (I/B);
- 6) пациентам с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л следует назначить статины без

подсчета индекса SCORE: при отсутствии противопоказаний — использовать высокие дозы статинов, при невозможности — максимально переносимую дозу статина (I/B) до снижения ХС ЛПНП не менее чем на 50%, при необходимости — добавить другой гиполипидемический препарат (IIb/C);

- 7) достижение уровня ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л не является показанием к снижению дозы статина; о снижении дозы статинов можно думать, если в 2 последовательных анализах уровни ХС ЛПНП составляют $< 1,0$ ммоль/л (IIb/C);
- 8) пациентам в возрасте > 75 лет для решения вопросов о начале, продолжении или интенсификации терапии статинами следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIa/C).

Статины высокостойки. По данным масштабных РКИ, проведенных с участием многих десятков тысяч пациентов, частота отмены статинов по причине развития побочных эффектов (ПЭ) близка к таковой у плацебо. Как переносимость, так и благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц пожилых возрастных групп (имеются данные для больных в возрасте > 65 , > 75 и > 80 лет) аналогичны тем, что представлены для более молодых пациентов. Статины (даже при снижении уровней ХС ЛПНП до $\approx 1,1$ ммоль/л) не повышают риск онкологических заболеваний и не влияют на эректильную/репродуктивную функцию. При использовании статинов не выявлено такого уровня ХС ЛПНП, ниже которого увеличивался бы риск каких-либо ПЭ (с углублением снижения ХС ЛПНП лишь увеличивается вазопротекция). В этой связи авторам очень импонирует образное выражение одного из крупнейших кардиологов мира Е.М. Antman [17]: «**Статины экстремально безопасны. Наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)**».

Статины не следует использовать при беременности и лактации: если женщина планирует беременность, ей рекомендуют прекратить прием статина за 6 мес. до предполагаемого зачатия [17-29].

Для лечения детей с семейными гиперхолестеринемиями разрешены аторвастатин (возраст 10-17 лет, дозы 10-20 мг/сут), симвастатин и розувастатин.

Рекомендации (АСС/АНА, 2013) предлагают ключевые практические подходы, обеспечивающие безопасность статинотерапии.

I. Обязательная оценка факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов:

- наличие множественных или серьезных сопутствующих заболеваний, в том числе нарушение функции почек или печени;
- данные анамнеза об имевшихся ранее непереносимости статинов или заболеваниях мышц;

- необъяснимое повышение уровней АЛТ >3 ВГН;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- азиатское происхождение.

II. Рутинные подходы к оценке уровней АЛТ до начала терапии статинами (I/V) и в ходе терапии статинами:

- повышение уровней АСТ/АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) является противопоказанием к назначению статинов (IIa/C);
- при назначении статинов в отсутствие противопоказаний рекомендуют оценку АСТ/АЛТ через 12 нед., а затем каждые полгода. Если уровни трансаминаз >3 ВГН в 2 последовательных анализах, следует существенно снизить дозу статина (например, до очень низких доз — 10 мг 1-3 раза в неделю).

III. Оценка креатинкиназы рутинно не проводится, однако может требоваться у лиц, имеющих данные о непереносимости статинов или заболевания мышц. В ходе терапии статинами оценивать уровни креатинкиназы целесообразно у лиц с мышечными симптомами, включая боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa/C). При повышении креатинкиназы $>5-10$ ВГН статин следует отменить. При исчезновении мышечных симптомов следует возобновить прием статина в прежней или в уменьшенной (очень низкой) дозе для установления причинной связи между приемом статина и мышечными симптомами. Если причинная связь установлена, этот статин следует отменить; после устранения мышечных симптомов — использовать низкую дозу другого статина. Если установлено, что персистирующие мышечные симптомы не связаны с проведением терапии статином, следует возобновить статин в прежней дозе.

Если целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП монотерапией статинами достичь не удастся, добавляю второй гиполипидемический препарат.

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб) — единственный имеющийся в широкой практике представитель этого класса — является селективным ингибитором абсорбции ХС и некоторых фитостеролов эпителиальными клетками щеточной каймы тонкого кишечника (путем воздействия на NPC1-L1-протеин). Вследствие этого уменьшается поступление ХС из кишечника в печень, что снижает запасы ХС в печени и тем самым способствует увеличению выведения его из крови (на абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов не влияет).

Основные эффекты на липидный спектр для стандартной дозы 10 мг/сут: (1) снижение общего ХС (на 12%) и ХС ЛПНП (на 18%); (2) умеренное уменьшение уровня триглицеридов и аполипопротеина В (апо В); (3) умеренное увеличение ХС ЛПВП. При сочетанном применении гиполипидемические эффекты эзетимиба и статинов суммируются, что увеличивает вероятность достижения целевых

уровней ХС ЛПНП. В Украине представлен в виде фиксированной комбинации (таблетки по 10 мг эзетимиба и 20 мг симвастатина и по 10/40 мг соответственно), прием 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. За рубежом имеются таблетки эзетимиба без сочетания со статином.

Секвестранты желчных кислот (СЖК) [17-29] связываются с желчными кислотами и способствуют их секреции в толстый кишечник. При этом увеличивается преобразование ХС в желчные кислоты в печени и его выведение, что, в свою очередь, обуславливает повышение количества рецепторов ХС ЛПНП в печени, ускорение связывания с ними ХС ЛПНП крови и в результате снижение уровней общего ХС и ХС ЛПНП крови.

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение общего ХС и ХС ЛПНП (на 10-15%); (2) небольшое повышение ХС ЛПВП; (3) возможно компенсаторное транзитное повышение уровня ТГ (иногда требует комбинации с фибратами). В Украине представлен холестирамин в виде пакетиков по 4,0 г действующего вещества. Используется 1-2 раза в день (следует развести содержимое пакетика в воде, молоке или фруктовом соке). Требуется разрыв в приеме при совместном применении с другими препаратами (их принимать не менее чем за 1 час до или через 4-6 ч после приема холестирамина).

Лечение комбинированной дислипидемии (повышение ХС и ТГ, часто со снижением ХС ЛПВП) также следует начинать с назначения статинов. При достижении целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, но сохранении высокого уровня ТГ и сниженного ЛПВП может быть рассмотрена возможность комбинации статина с **фибратом** (наиболее безопасно — микронизированного фенофибрат), или препаратом никотиновой кислоты (в Украине не зарегистрированы), или ω -3-ПНЖК.

Фибраты (агонисты нуклеарного транскрипционного фактора, именуемого как рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами- α (peroxisomeproliferator-activatedreceptor- α — PPAR- α) стимулируют синтез ферментов окисления жирных кислот (ЖК) [17-29].

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение уровней ТГ на 30-50% (обычно более значительное в сравнении со статинами); (2) повышение уровней ХС ЛПВП (на 10-25%); (3) увеличение размера малых плотных частиц ЛПНП; (4) уменьшение уровня ХС ЛПНП на 10-25% (менее выражено, чем у статинов).

В Украине имеется фенофибрат микронизированный — покрытые оболочкой таблетки по 145 мг, прием 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, и фенофибрат — капсулы по 250 мг, прием 1 раз в сутки во время еды.

Менее доказательной альтернативой назначению фибратов могут служить препараты

ω-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω-3-ПНЖК). Основные эффекты на липидный спектр: в дозе 4,0 г/сут снижают уровни триглицеридов на 10-25%. В Украине имеются ω-3-ПНЖК в капсулах по 1,0 г, принимать 1-2 раза в сутки во время еды (в РКИ, оценивавших влияние на прогноз, использовалась доза 1,0 г/сут) [17-29].

КОНТРОЛЬ ГИПЕРГЛИКЕМИИ. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе модификация образа жизни позволяет предотвратить или задержать развитие сахарного диабета. Адекватный метаболический контроль у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 предупреждает развитие микрососудистых осложнений и может способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Больные сахарным диабетом типа 1 нуждаются в инсулинотерапии и диете. У больных сахарным диабетом типа 2 лечение начинают с немедикаментозных методов (диета, снижение избыточной массы тела и увеличение физической активности) [1].

Если эти меры не приводят к необходимому снижению гипергликемии, добавляют сахароснижающие средства. Рекомендуемые цели лечения сахарного диабета типа 2 приведены в табл. 5.

Таблица 5. Цели лечения больных сахарным диабетом

НbA _{1c} (DCCT)	НbA _{1c} (%)	≤6,1
Глюкоза плазмы	Натощак/преприандиальная	
		≤6,0 ммоль/л
Гликемия при самостоятельном мониторинговании	Натощак/преприандиальная	
		4,0-5,0 ммоль/л
	Постприандиальная	4,0-7,5 ммоль/л
АД		<130/80 мм рт.ст.
Общий холестерин		<4,5 ммоль/л
Холестерин ЛПНП		<2,5 ммоль/л

В РКИ представлены убедительные доказательства того, что микрососудистые осложнения СД снижаются при тщательном контроле гликемии, что ведет к небольшому, но все-таки значимому влиянию на ССЗ, которое становится отчетливым спустя многие годы. Интенсивный контроль гликемии, комбинированный с эффективным контролем АД и липидемии, показал положительное влияние на частоту сердечно-сосудистых событий [30].

Препараты для контроля гликемии можно разделить на три группы:

- 1) инсулин и его модификаторы** (инсулин, сульфонилмочевина, меглитины, агонисты рецептора GLP-1, подобного глюкагону, ингибиторы дипептилпептидазы-4 [DPP-4]);
- 2) препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину** (метформин, глитазоны);
- 3) ингибиторы всасывания глюкозы** (в кишечнике — ингибиторы альфа-гликозидазы и в почеч-

ных канальцах — ингибиторы натрий-глюкоза контранспортера-2).

Для достижения целевых уровней гликемии применяют комбинацию сахароснижающих препаратов. Выбор препарата диктуется клинической ситуацией (например, при метаболическом синдроме стартуют с метформина, снижающего не только гликемию, но и массу тела, с последующим добавлением DPP-4).

Примерно 25% лиц с СД 2-го типа имеют хроническую болезнь почек (ХБП) 3-4-й стадии (СКФ <50 мл/мин), что требует изменения доз сахароснижающих препаратов. Метформин (СКФ <45-30 мл/мин), акарбозу и препараты сульфонилмочевины следует избегать при 3-4-й стадии ХБП. Предпочтение отдают терапии инсулином и пиоглитазоном. Ингибиторы DPP-4 требуют изменения дозы с прогрессированием ХБП, за исключением линаглиптина, который хорошо переносится данной категорией пациентов.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. Протоколы по вторичной профилактике широко рекомендуют пожизненное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (75-160 мг/сут) всем пациентам с высоким риском (включая пациентов с эквивалентами риска ССЗ и/или с развившимися ССЗ). Хотя «оптимальная доза» ацетилсалициловой кислоты неизвестна, дозы в диапазоне от 75 до 160 мг/сут оказались одинаково эффективными и создавали меньший риск кровотечений, чем более высокие дозы.

Ацетилсалициловая кислота показана:

- 1) при всех уже существующих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при СД, если нет противопоказаний; для большинства больных рекомендуется пожизненное применение низких доз;
- 2) при отсутствии явной сердечно-сосудистой патологии, но при 10-летнем риске кардиоваскулярной смерти ≥10% (очень высокий риск по SCORE).

Клопидогрель показан:

- 1) в качестве монотерапии в случае непереносимости аспирина или резистентности к нему;
- 2) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой после острого коронарного синдрома и/или после чрескожного коронарного вмешательства не менее 1 года. Оптимальная продолжительность комбинированной терапии в этих условиях в настоящий момент неизвестна.

Антикоагулянты показаны:

- 1) при тромбозах в анамнезе;
- 2) при наличии тромба в левом желудочке;
- 3) при постоянной или пароксизмальной фибрилляции предсердий;
- 4) при крупном переднем инфаркте миокарда, аневризме левого желудочка, пароксизмальной тахикардии, постинфарктной застойной СН.

МЕРЫ ПО ПОВЫШЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ.

Вторичная профилактика ССС фактически определяется ежедневным приемом нескольких лекарственных препаратов. А в реальной повседневной врачебной практике мы сталкиваемся с отсутствием приверженности пациентов к долгосрочной терапии. Мотивация пациента к долгосрочной, подчас пожизненной терапии — сложная задача.

Для повышения комплаенса врач и пациент должны сформировать альянс с общими целями терапии. Пациент должен знать, почему он принимает свои лекарства, и выгоды, которые он может ожидать от их приема. Осознание ответственности самого пациента в последствиях несоблюдения терапии может быть лучшим способом повышения приверженности.

Список использованной литературы

- Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. — 2014. — Jun. — Vol. 24. — 129 (25 Suppl 2). — P. 49-73.
- Gibbons G.H., Shurin S.B., Mensah G.A., Lauer M.S. Refocusing the Agenda on Cardiovascular Guidelines: An Announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. — 2013. — Oct. — Vol. 8. — 128 (15). — P. 1713-1715.
- Gibbons G.H., Harold J.G., Jessup M., Robertson R.M., Oetgen W.J. Next Steps in Developing Clinical Practice Guidelines for Prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 128 (15). — P. 1716-1717.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1495-1539.
- Borer J.S., Bohm M., Ford I. et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study // *Eur. Heart J.* — 2012. — Nov. — Vol. 3 (22). — P. 2813-2820.
- Man-Son-Hing M., Gage B., Montgomery A. et al. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Implications for clinical decision making // *Med. Decis. Making*. — 2005. — Vol. 25. — P. 548-559.
- Cooper A., Skinner J., Nherera L. et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction // *Heart*. — 2007 — Jul. — Vol. 93 (7). — P. 864-866.
- Gulliksson M., Burell G., Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM) // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 171. — P. 134-140.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. 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. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2007. — Sep. — Vol. 14 (Suppl 2). — P. 1-113.
- Smith S.C., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 2432-2446.
- Evidence Based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [Электронный ресурс] / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* — 2014.
- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / В.З. Нетяженко, Т.М. Амбросова, І.М. Підзінська // *Артеріальна гіпертензія*. — 2012. — № 1 (21). — С. 17-129.
- Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension [Электронный ресурс] / M.A. Weber, E.L. Schiffrin, W.B. White [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* — 2013. — Режим доступа: http://www.ash7us.org/documents/ASH_ISH7Guidelines — 2013.pdf.
- Davies S.M., Donnan G.A. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1914-1922.
- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1281-1357.
- Stone N.J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014 Jul. — Vol. 63 (25 Pt B). — P. 2889-2934.
- Ridker P.M., Cook N.R. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease // *Lancet*. — 2013. — Vol. 382. — P. 1762-1765.
- AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 2255-2267.
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2013. — Vol. 1. — CD004816.
- Mihaylova B., Emberson J. et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 581-590.
- Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 488-496.
- LaCroix A., Gray S., Aragaki A. et al. Statin use and incident frailty in women ages 65 and older: Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 63. — P. 369-375.
- Hippisley-Cox J., Pringle M., Cater R., Coupland C., Mead A. Coronary heart disease prevention and age inequalities: The first year of the National Service Framework for CHD // *Br. J. Gen. Pract.* — 2005. — Vol. 55. — P. 369-375.
- Forman D.E., Rich M.W., Alexander K.P. et al. Cardiac care for older adults: Time for a new paradigm // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — P. 1801-1810.
- Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2012. — Vol. 97. — P. 2969-2989.
- Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 2292-2333.
- Eckel R.H. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2010. — Vol. 95. — P. 2015-2022.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 1307-1316.
- 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) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Baker [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1769-1818.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and diseases of the cardiovascular system developed in cooperation with the EASD // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2014. — May. — Vol. 11 (3). — P. 133-173.

Надійшла до редакції 05.10.2015

А.Ю. Серватинська
Національний медичний
університет імені
О.О. Богомольця, м. Київ

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

Резюме

В огляді літератури висвітлено сучасні підходи до ведення пацієнтів із синдромом подразненої кишки. Наведено актуальні на сьогодні дані про поширеність, причини й механізми розвитку, класифікацію, особливості клінічної картини, алгоритм діагностики захворювання. Особливу увагу приділено принципу поетапної терапії з позицій доказової медицини. Розглянуто дієто-, психо- та фармакотерапевтичні методи лікування й основні принципи профілактики синдрому подразненої кишки.

Ключові слова

Синдром подразненої кишки, патогенез, діагностика, лікування.

Синдром подразненої кишки (СПК) — багато-чинниковий функціональний розлад кишечника, при якому абдомінальний біль або дискомфорт асоційовані з актом дефекації або зміною характеру стільця. Захворювання вперше було описане ще в 1892 році англійським клініцистом William Osler, який відмітив, що його виникнення частіше спостерігається в осіб, схильних до істерії, тривоги і депресії [7, 12, 41].

Епідеміологія. Поширеність СПК у світі сягає 10-15% усього населення. Ця патологія зустрічається зазвичай у молодих осіб віком від 20 до 40 років переважно жіночої статі (співвідношення становить близько 2:1) та є менш вираженим у пацієнтів похилого віку. Захворювання погіршує якість життя хворих, завдає значних економічних збитків унаслідок як прямих витрат на медичне обслуговування та лікування, так і за непрямыми показниками, що включають компенсацію за період тимчасової непрацездатності.

Єдиного погляду на **етіологію та патогенез** СПК досі немає. Є низка чинників, які провокують розвиток захворювання: змінена моторика шлунково-кишкового тракту (ШКТ), вісцеральна гіперчутливість, вегетативні та гормональні порушення, генетична схильність, чинники навколишнього середовища, зміна якісного та кількісного складу мікрофлори, наслідки перенесених кишкових інфекцій, запалення, порушення харчування (непереносимість певних продуктів) та психосоціальні розлади [2, 12, 36].

Вісцеральна гіперчутливість. Згідно із загальноприйнятою концепцією, СПК характери-

зується вісцеральною гіперчутливістю, зумовлюючи цим абдомінальний біль або дискомфорт, а також відіграє суттєву роль у розвитку моторних порушень [48]. У дослідженні з роздуванням ректального балона встановлено виникнення больових відчуттів у пацієнтів із СПК при істотно меншому тиску порівняно із здоровими особами [55]. У свою чергу, на тлі гіперчутливості товстої кишки початкові зміни були виявлені в стравоході, шлунку й тонкій кишці, при цьому спостерігався зв'язок зі стресом і прийманням їжі. Вісцеральна гіперчутливість є складним патофізіологічним процесом із центральними та периферійними ланками, у розвитку якого беруть участь як генетична схильність, так і чинники зовнішнього середовища [42, 67].

Порушення центральної регуляції. Дисфункція в ланці регулювання «мозок-кишка» — патогенетична концепція СПК, яка базується на переконливих доказах про те, що на чутливість кишкової стінки до подразників впливають не лише когнітивний та емоційний статуси, але й чинники довкілля [24]. Кортикотропний рилізінг-гормон (КРГ) є ключовим медіатором стресової відповіді в осі «мозок-кишка». Його внутрішньовенне введення підвищує моторну активність товстої кишки, тоді як антагоніст КРГ блокує стрес-індуковане посилення моторики, знижує вісцеральну чутливість, а також покращує настрій [28]. Під час багатьох досліджень продемонстровано, як функціонує вісь «мозок-кишка» з використанням візуалізуючих методик. Так, Т. Hamaguchi та співавт. встановили, що розтягнення низхідного відділу товстої кишки ви-

кликає активацію ділянок мозку, що відповідають за розпізнавання болю та емоцій [26]. Інші вчені показали активацію визначених відділів мозку у відповідь на роздування балона в прямій кишці [33].

Генетичні чинники також відіграють вагомую роль у патогенезі СПК [2]. В одному з досліджень було показано конкордантність за частотою розвитку СПК у гомозиготних близнюків, що статистично значуще відрізняється від гетерозиготних [47]. У розвитку СПК вивчається роль близько 60 генів [59]. Варто зауважити, що дослідження спадкової схильності іноді демонструють суперечливі результати, що може бути пов'язано з різними варіантами СПК у включених у дослідження пацієнтів, з особливостями формування контрольної групи, із використанням різних діагностичних методів. Найбільша увага приділяється генам, що кодують нейротрансмітери, білки, які беруть участь у синтезі жовчних кислот, а також запальним медіаторам [27, 51].

Генетичний поліморфізм нейротрансмітерів. На сьогодні найкраще вивчено генетичний поліморфізм транспортера серотоніну (SERT) SLC6A4, проте дані про його роль у патогенезі СПК суперечливі. Більшість досліджень підтверджують зв'язок SLC6A4 промотору та експресії мРНК SERT у слизовій оболонці товстої кишки з симптоматикою СПК [60]. Активація рецептора нейропептиду S (NPSR1) індукує продукцію кількох нейропептидів, включаючи холецистокінін, вазоактивний інтестинальний пептид, пептид YY і соматостатин. Певні варіанти NPSR1 асоційовані з особливостями моторних і сенсорних функцій ШКТ, характерних для СПК [27]. Ендоканабіноїдна система бере участь у регуляції моторики, чутливості, секреції та запальних процесів. Доведено, що одонуклеотидний поліморфізм гена амідної гідролази жирних кислот C385A пов'язаний із прискореною інактивацією ендоканабіноїдів, що асоціюється з прискореним кишковим транзитом при діарейному варіанті СПК [30].

Генетичні особливості синтезу жовчних кислот. Визначено варіанти генів, що пов'язані з контролем синтезу жовчних кислот та впливають на особливості пропульсивної активності товстої кишки. Печінковий синтез жовчних кислот частково контролюється за принципом негативного зворотного зв'язку чинником зростання фібробластів 19 (FGF19). FGF19 зв'язується з FGF-рецептором 4 і корецептором Klotho-beta (KLB), що призводить до супресії ферментів, беручи участь у синтезі жовчних кислот. G-білок, пов'язаний із рецептором жовчних кислот (GPRBAR1/TGR5), експресується на інтрамуральних нейронах, що додатково пояснює вплив жовчних кислот на тонко- й товстокишкову моторику [38].

Значення ентероендокринних клітин. Нейропептиди та біогенні аміни (гастрин, секретин, холецистокінін, соматостатин, серотонін, хромограніни), що продукуються ентероендокринними клітинами, можуть відігравати роль у генезі порушень моторики, чутливості й травлення при СПК [2]. Серед цих клітин переважають ентерохромафінні, що синтезують, накопичують і секретують серотонін у відповідь на стимули, які виходять із просвіту кишки. Діарейний варіант СПК характеризується посиленням вивільнення серотоніну, тоді як варіант із закрепом, навпаки, пригніченням. Крім серотоніну, ентероендокринні клітини секретують хромогранін і секретогранін та володіють імунomodуючими властивостями. El-Salhy та співавт. виявили у хворих на СПК зниження концентрації хромограніну А, який міститься у клітинах дванадцятипалої, товстої та термінального відділі клубової кишки [36], тоді як інші автори, навпаки, виявили збільшення їх кількості [35]. При прискореному кишковому транзиті відзначається підвищення фекальної концентрації хромограніну А, секретогранінів II і III при зниженому рівні хромограніну В [22].

Запалення. Результати останніх досліджень свідчать про значення запалення у патогенезі та клінічній маніфестації СПК, принаймні у деяких пацієнтів. Початок вивченню проблеми поклав аналіз біоптатів кишки пацієнтів, які відповідали Римським критеріям. Відносно добре вивчено ген TNFSF15, який асоційований із запаленням слизової оболонки як при запальних захворюваннях кишки, так і при СПК. При хворобі Крона TNFSF15 бере участь у розвитку імунного запалення, зокрема процесах активації ядерного чинника κB , потенційованого сигналу інтерлейкіну (IL) 2 і секреції інтерферону у Т-лімфоцитами. При цьому у трьох дослідженнях доведено тісну асоціацію TNFSF15 і СПК, що підтверджується виявленими порушеннями локальної імунної відповіді у кишковій стінці [39, 51]. Прозапальні цитокіни можуть впливати на функціонування ШКТ, у тому числі моторику, проникність епітелію і вісцеральну чутливість. Секреція чинника некрозу пухлин альфа (TNF α), продукуючого активованими макрофагами моноцитарного походження, у хворих на СПК підвищена порівняно зі здоровими особами. У деяких дослідженнях відзначено зниження продукції протизапального регуляторного цитокіну IL-10, що було пов'язано з малоактивним запаленням товстої кишки при СПК [57]. Було проаналізовано, що в мексиканському дослідженні генотип, пов'язаний із більш високою продукцією IL-10, був у меншій мірі поєднаний із розвитком СПК [45], а в японських пацієнтів IL-10-активний генотип частіше спостерігався при діарейному варіанті СПК, ніж у конт-

рольній групі [58]. Як відомо, опасисті клітини (мастоцити, лаброцити) беруть участь у загоєнні ушкоджень, захисті від патогенів, а також у розвитку реакцій гіперчутливості. Їх дегрануляція веде до вивільнення імунних і запальних медіаторів, забезпечуючи хемотаксис інших клітин — учасників запалення. Вираженість опасистоклітинної інфільтрації слизової оболонки корелює з такими симптомами СПК, як обдимання живота й абдомінальний біль [32, 53]. Доказом активації імунної системи при СПК можуть слугувати й показники підвищеного рівня прозапальних цитокінів як у периферійних мононуклеарах, так і в сироватці крові [44]. Встановлено, що у деяких хворих на виразковий коліт у фазі ремісії спостерігаються СПК-подібні симптоми, вираженість яких певною мірою корелює з активністю запалення. Можна припустити, що резидуальне запалення є причиною пошкодження нервових закінчень, що веде до порушення сенсорних і моторних функцій і, у свою чергу, до клінічної маніфестації. Ці факти свідчать на користь активації інтактною ланки імунної відповіді у хворих на СПК поряд з адаптивними. Є й прямі докази мікроскопічного запалення при СПК. У дослідженні, яке проведено У.І. Lee, у 42 хворих на СПК виявлено зміни гістологічної картини (гіперплазія слизової оболонки, агрегація лімфоцитів, концентрація еозинофілів), що не спостерігались у контрольній групі [51]. У подальших проведених дослідженнях було показано, що мікроскопічне запалення, найбільш характерне для діарейної форми СПК, не повністю відповідає класичним критеріям мікроскопічного коліту. Типовий для СПК інфільтрат складається з суміші клітин, характерної для гострого і хронічного запалення: нейтрофілів, лімфоцитів і плазматичних клітин [44, 49, 63]. Описані дані показують можливу ролі інфекції у патогенезі СПК.

Зміна якісного та кількісного складу мікрофлори кишки. Останнім часом з'являється все більше доказів ролі кишкової мікробіоти в патогенезі СПК. Так, зокрема, це частий розвиток СПК після гострого гастроентериту, нерідке виявлення у цих хворих надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці. При цьому як механізм може розглядатися взаємодія пристінкової та люмінальної мікрофлори з імунною системою макроорганізму. У проведених дослідженнях із використанням ПЛР у режимі реального часу й клонування 16S-рибосомальної РНК у хворих із СПК продемонстровано значне зниження вмісту біфідо- та лактобактерій при одночасному збільшенні кількості ентеробактерій і вейлонел [29, 54]. Одним із результатів зміни складу кишкової мікрофлори може бути наростання пулу газоутворюючих мікроорганізмів, що призводить до посиленого метеоризму й болю [54, 56]. Крім цього, доведе-

но вплив мікрофлори на мікроелектричну активність товстої і тонкої кишок, а також сприйняття больових імпульсів. Існує думка щодо виникнення синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці при СПК, що призводить до порушень моторики не лише тонкої, але й товстої кишки [19]. Posserud І. та співавт. відмітили меншу кількість великих мігруючих комплексів у пацієнтів із СНБР порівняно з контрольною групою [61]. Однак у більшості досліджень у хворих на СПК виявляються якісні та кількісні зміни кишкової мікробіоти.

Порушення харчування є дуже вагомим чинником патогенезу СПК [2, 8, 46], адже на тлі вживання жирів відзначено посилення сенсорного компонента шлунково-кишкового рефлексу, порушення кліренсу газів і транзиту хімусу тонкою кишкою [66]. Компоненти їжі з низькою здатністю до всмоктування в кишці можуть призводити до осмотичної діареї та надмірного газоутворювання внаслідок бактеріальної ферментації. Ферментація погано абсорбуючих вуглеводів до коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) призводить до підвищення осмотичного тиску, що, у свою чергу, може зумовлювати розвиток абдомінального болю, метеоризму й порушення випорожнення. Показаним є також те, що КЛЖК здатні стимулювати моторику товстої кишки й кишковий транзит за допомогою інтралюмінаційної секреції [50, 66]. На ферментацію невсмоктуючих нутрієнтів може мати вплив змінений склад кишкової мікрофлори. У роботах С. Тапа та співавт. показано, що порушення кишкової мікробіоти асоціюються з підвищеним вмістом КЛЖК і клінічними проявами СПК [23]. Приймання достатньої кількості харчових волокон може погіршувати перебіг захворювання, посилювати обдимання живота, відходження газів та абдомінальний біль. Результати метааналізу свідчать про персистенцію «кишкової» симптоматики в пацієнтів на збагачення харчових волокон у дієті [34].

Факт наявності у хворих на целиакію СПК-подібних симптомів слугує підставою для обов'язкового проведення відповідного диференціального діагнозу [2, 16]. З іншого боку, у пацієнтів із СПК може спостерігатися непереносимість глютену з позитивним ефектом аглютинової дієти [65]. У рандомізованому контрольованому дослідженні у хворих із діарейним варіантом СПК вживання глютену асоціювалося з прискореним випорожненням, низькою проникністю кишкової стінки та зниженою експресією мРНК білків щільних контактів [21].

Відмінності в патогенезі окремих клінічних варіантів перебігу СПК. Згідно з результатами опублікованих досліджень, у пацієнтів із переважанням у клінічній картині діареї частіше, ніж

у хворих з іншими варіантами захворювання, визначаються ознаки запалення й атрофії слизової оболонки дистальних відділів товстої кишки, гіперплазія та гіперфункція апудоцитів, серотоніну, мелатоніну тощо [40], підвищення ступеня проникності епітеліального шару. V.S. Chadwick і співавт. виявили підвищення вмісту CD3⁺-лімфоцитів у пацієнтів із СПК із діареєю порівняно з варіантом закрепи [20]. Були виявлені також відмінності в особистісних характеристиках пацієнтів із СПК із переважанням діареї та закрепи. Д. Бескова виявила різне сприйняття образу власного тіла у пацієнтів із різними варіантами перебігу СПК. Хворі на СПК із переважанням закрепи характеризувалися відносно інтегрованим, цілісним образом тіла, диференціюванням тілесного досвіду. При цьому образ свого тіла сприймався як постійне джерело дискомфорту. У хворих на СПК із переважанням діареї образ тіла був недостатньо інтегрований, тілесні відчуття малодиференційовані, емоційна сфера характеризувалася лабільністю, підвищеною готовністю до формування тривожних реакцій [1]. Також було виявлено, що при СПК із переважанням діареї психопатологічна симптоматика відповідає невротичному рівню й не можна виключити її вторинної природи. При аналізі пацієнтів із безперервно рецидивною формою хвороби (симптоми СПК зберігались понад 32 тижні за останній рік) було відмічено, що до числа цих осіб увійшли як хворі з важкими емоційними порушеннями, так і пацієнти з діарейним варіантом СПК, причому названі групи практично не корелювали між собою [17].

Класифікація СПК за характером змін стільця й за ступенем тяжкості процесу наведена в табл. 1. Оцінка форми й консистенції випорожнень і визначення клінічного варіанта СПК здійснюється за допомогою Бристольської шкали (табл. 2) [9, 64].

Клінічна картина СПК носить різноманітний характер, оскільки залежить від тяжкості процесу. Усі симптоми СПК можна умовно розділити на дві групи: кишкові (біль у животі, дискомфорт, метеоризм, діарея); позакишкові (нудота, біль в епігастральній ділянці, блювання, печія).

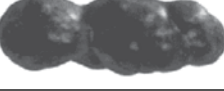
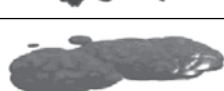
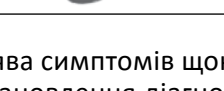
Пацієнти зазвичай звертаються до лікаря зі скаргами на біль або дискомфорт у животі, часті діареї, обдимання живота, характер зміни стільця, а також відчуття недостатнього спорожнення кишечника, закрепи, метеоризм. Симптоми цієї патології можуть змінюватись час від часу із закрепи на діареї, або з діареї на закрепи, або навіть поєднуватись.

Діагностика. Згідно з *Римськими критеріями III (2006)*, діагноз можемо встановити за допомогою таких показників:

Таблиця 1. Клінічна класифікація СПК

Варіант	Характеристика
За характером змін стільця	
СПК із закрепами (СПК-З)	Твердий або фрагментований стілець $\geq 25\%$, рідкий або водянистий стілець $< 25\%$ всіх актів дефекації
СПК із діареєю (СПК-Д)	Рідкий або водянистий стілець $\geq 25\%$, твердий або фрагментований стілець $< 25\%$ всіх актів дефекації
Змішана форма	Твердий або фрагментований стілець $\geq 25\%$, рідкий або водянистий стілець $\geq 25\%$ всіх актів дефекації
Некласифікована форма	Недостатньо даних для встановлення діагнозу СПК-З, СПК-Д або змішаної форми
За ступенем тяжкості процесу	
Легкий	Пацієнти без психоемоційних проблем, вкрай рідко звертаються до лікаря, відмічається позитивний результат від лікування на короткий проміжок часу
Середньої тяжкості	Пацієнти з психоемоційними проблемами, психоемоційний чинник — основна причина патології, рідко спостерігається покращення після лікування
Тяжкий	Стійкий перебіг, резистентний до лікування, простежується зв'язок захворювання з психоемоційними проблемами: наявна тривога, депресія, канцерофобія

Таблиця 2. Бристольська шкала форм випорожнень

Тип	Зображення	Форма випорожнень
1-й тип		Окремі тверді грудки стільця (випорожнення у вигляді «горішків»)
2-й тип		Стілець нормальної ковбасоподібної форми, але з твердими грудочками
3-й тип		Стілець нормальної ковбасоподібної форми з потрісканою поверхнею
4-й тип		Випорожнення ковбасоподібної форми або у вигляді змійки з гладкою поверхнею і м'якою консистенцією
5-й тип		Випорожнення у вигляді кульок із рівними краями, легко евакуюються
6-й тип		Шматочки калу з нерівними краями, кашкоподібної консистенції
7-й тип		Водянистий або рідкий стілець без твердих грудочок

- поява симптомів щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу;
- рецидивуючий біль або дискомфорт у животі принаймні 3 дні на місяць за останні 3 місяці;
- наявність двох або більше з таких ознак:
 - ✓ поліпшення після дефекації;
 - ✓ початок пов'язаний зі зміною частоти стільця;

- ✓ початок пов'язаний зі зміною форми стільця.

Додатковими симптомами є:

- патологічна частота стільця (менше 3 разів на тиждень або більше 3 разів на день);
- патологічна форма стільця (грудкуватий/твердий або рідкий/водянистий);
- нутужування при дефекації;
- імперативний поклик до дефекації або відчуття неповного спорожнення, виділення слизу й обдимання [8, 64].

Діагностувати СПК зазвичай важко, тому що картина таких симптомів є й в інших захворюваннях ШКТ [41, 52]. При цьому особливу увагу варто звертати на так звані симптоми «червоних прапорців» («тривожні ознаки»), що вказують на можливу наявність органічної патології:

- немотивована втрата маси тіла;
- розвиток симптомів вперше в похилому віці;
- нічна симптоматика;
- постійний інтенсивний біль у животі;
- обтяжлива спадковість щодо колоректального раку або запальних захворювань кишки;
- наявність лихоманки;
- гепатоспленомегалія;
- наявність крові у калі, лейкоцитоз, анемія, підвищена швидкість осідання еритроцитів;
- зміни у біохімічному аналізі крові.

Діагноз встановлюється лише після проведення таких обстежень:

- збір анамнезу, об'єктивний огляд;
- виключення «тривожних симптомів» («червоних прапорців») і психічних захворювань;
- пальцево-ректальне обстеження;
- клінічний і біохімічний аналіз крові, аналіз калу, аналіз сечі;
- лактозний дихальний тест;
- виявлення маркеру у товстій кишці;
- іригоскопія, ректороманоскопія, колоноскопія з біопсією;
- фіброгастродуоденоскопія;
- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого таза;
- обстеження функції щитоподібної залози;
- консультація психолога, психіатра, дієтолога.

Диференціальний діагноз СПК проводиться з низкою патологічних станів [10, 11, 16]:

- запальними захворюваннями кишки (виразковий коліт, хвороба Крона);
- целіакією;
- кишковими інфекціями та інвазіями;
- синдромом мальабсорбції;
- раком кишки;
- нейроендокринними пухлинами;
- ендокринними захворюваннями;
- функціональними станами у жінок (вагітність, передменструальний синдром, клімакс);
- гінекологічними захворюваннями;

- проктоанальною патологією;
- патологічними станами центральної нервової системи (втома, переляк, емоційні навантаження);
- психопатологічними станами (депресія, синдром тривоги, панічні атаки);
- харчовими реакціями на кофеїн, алкоголь;
- реакцією на лікарські засоби тощо.

Лікування. Вибір терапевтичної стратегії при СПК залежить від вираженості симптомів, особливостей особистості пацієнта й доступності лікування.

Основні принципи лікування СПК включають психологічну підтримку; корекцію харчування; застосування протидіарейних препаратів; застосування проносних засобів, про- та пребіотиків, препаратів, що впливають на опіоїдні та серотонінові рецептори, міорелаксантів.

Дієтотерапія. В Україні серед населення спостерігається надмірне вживання тваринних жирів, недостатнє споживання вітамінів, макро- й мікроелементів (кальцію, заліза, йоду, фтору, селену, цинку), поліненасичених жирних кислот [13]. Усі ці компоненти, як відомо, можуть бути тригерами в розвитку СПК. Що ж стосується харчової алергії та непереносимості певних продуктів при СПК, то багато пацієнтів відмічають зв'язок їх симптомів із певними продуктами харчування [43, 51].

На сьогодні встановлено, що аліментарними тригерами СПК є три основні групи речовин:

- хімічні компоненти їжі, що здатні стимулювати ентеральну нервову систему;
- глютен;
- харчові олігосахариди (фруктани і галактани), дисахариди (лактоза), моносахариди (фруктоза) і поліоли (цукрові спирти — маніт, ксиліт, сорбіт, мальтит, ізомальт), що об'єднуються під назвою FODMAP [6, 15, 43, 46, 62].

Моторна активність кишок також залежить від механічного та хімічного складу їжі [6]. Наявність у ній клітковини, жиру, великої кількості солей, органічних кислот підсилює його моторику. Крім того, ці внутрішньокішкові подразники сприяють формуванню вісцеральної гіперчутливості [15]. Такі хімічні добавки, як нітрат і глутамат натрію, продукти, що містять велику кількість гістаміну та гістидину, також чинять негативний вплив на ШКТ. Моторика залежить й від шлунково-кишкового рефлексу, спричиненого прийманням їжі. При цьому їжа сприяє порушенню моторики нижчих відділів ШКТ, що зумовлює її просування в каудальному напрямі, а також гальмуванню розташованих вище [6]. Як відомо, кишечник містить велику кількість ендокринних клітин, що вивільняють різні біологічно активні сполуки: гастрин, вазоактивний інтестинальний пептид, секретин, холецисто-

кінін, соматостатин, серотонін і мелатонін, які, у свою чергу, теж впливають на кишкову фізіологію (рухову і секреторну функції). Секреція цих гормонів стимулюється переважно харчовими подразниками. Так, наприклад, низка пацієнтів із СПК мають не лише високі плазмові рівні холецистокініну після вживання їжі, але й підвищену вісцеральну гіперчутливість і прискорену моторику. У багатьох хворих після їжі відмічається активація ентерохромафінних клітин і гіперпродукція серотоніну, що призводить до посилення больового синдрому, стимуляції перистальтики й розвитку вісцеральної гіперчутливості [37]. Отже, на сьогодні особливим напрямом терапії СПК є зміна характеру та режиму харчування, хворим рекомендується вести харчові щоденники з метою виключення продуктів, які не лише підсилюють больовий синдром, але й негативно впливають на самопочуття. Щодо основних рекомендацій — їжу необхідно вживати регулярно, у спеціально відведений час, уникати її приймання в поспіху; не пропускати приймання їжі та не допускати тривалих перерв між ними; обмежити кількість нерозчинних харчових волокон, зокрема хлібобулочних виробів. Дотримуватися таких основних рекомендацій необхідно залежно від переважаючого варіанта СПК — див. табл. 3, 4 [3, 4, 15].

Медикаментозне лікування. Фармакотерапія СПК включає в себе застосування спазмолітиків, антидепресантів, проносних, антидіарейних препаратів, агоністів та антагоністів рецепторів серотоніну.

Ефектом усунення больового синдрому володіють циметропію бромід, гіосцину бутилбромід, тримебутину малеат, мебеверину гідрохлорид, альверину цитрат, отилонію бромід, ди-

Таблиця 3. Дієта при діарейному варіанті СПК [3, 4, 15]

Продукти	Рекомендовано	Не рекомендовано
М'ясо	Нежирні сорти (телятина, курка, кролик, індичка)	Баранина, свинина, качине м'ясо, консерви, копчені ковбаси
Риба	У паровому або запеченому вигляді	Копчена, жирна, жарена
Молочні продукти	Безлактозне молоко, сметана і кефір із низьким відсотком жирності (0,5-1%), тверді сорти сирів	Козяче/коров'яче молоко, жирна сметана, заварні креми, морозиво
Яйця	Омлет	Жарені
Крупи	Вівсяна, гречана, рисова	Пшенична, манна, перлова, ячмінна
Овочі	Картопля, морква, баклажани, помідори, огірки, гарбуз, шавель, салат, зелена цибуля	Горох, квасоля, капуста, зелений перець, буряк
Фрукти, ягоди	Спілі ягоди і фрукти без шкірки і кісточки (диня, банани, смородина, виноград, малина)	Слива, персик, кавун, яблуко, вишня, груша, абрикос
Напої	Узвари, кисіль, соки із дозволених продуктів, зелений чай	Газовані напої

Таблиця 4. Дієта при закрепі [3, 4, 15]

Продукти	Рекомендовано	Не рекомендовано
М'ясо	Тушковані страви з м'яса птиці, кролика	Жирні сорти м'яса, ковбаси, копченості, консерви
Риба	Різні види з додаванням спецій (сіль, перець, імбир, розмарин)	
Молочні продукти	Кефір, молоко, ряжанка	Коров'яче/козяче молоко, жирна сметана, заварний крем, морозиво
Яйця	Омлет	Накруто зварені
Супи	Супи на курячому, яловичому, рибному, овочевому бульйонах, окрошка, борщ	Супи з нерекомендованих сортів м'яса, овочів, круп
Крупи	Вівсяна, перлова, пшоняна, гречана, кукурудзяна	Манна, ячна, пшенична
Овочі	Овочі у сирому і запеченому вигляді	Капуста, броколі, квасоля, горох
Фрукти, ягоди	Сухофрукти, банани, малина, ківі, цитрусові, виноград, полуниця	Яблука, груші, вишня, абрикос, персик, кавун, слива
Напої	Прохолодні мінеральні води, рослинні чаї, відвар шипшини з медом, соки з дозволених фруктів і овочів, німецький зелений чай	Газовані напої

цикловерину гідрохлорид, пірензепін, прифінію бромід, пропінокс, росиверин. Однак не всі ці засоби мають достатню доказову базу. На сьогодні препаратом першої лінії при усуненні болю при СПК є гіосцину бутилбромід [34]. Цей лікарський засіб має виражений спазмолітичний вплив на М-холінорецептори гладеньких м'язів, не проходить через гематоенцефалічний бар'єр і не викликає центральної дії та звикання. Дозу призначають індивідуально (по 10 мг 3-5 разів на добу, максимальна доза — 100 мг). Він володіє найбільшою спазмолітичною активністю порівняно з дротаверином і мебеверином, що підтверджено електрогастроентерографічними дослідженнями. Це пояснюється подвійною спазмолітичною дією препарату, а саме шляхом селективного зв'язування з мускариновими рецепторами, які знаходяться на гладеньких м'язах ШКТ, і паралельною гангліоблокуючою дією, що зумовлює швидке настання клінічного ефекту [14].

Для лікування діареї широко застосовують лоперамід гідрохлорид, який знижує тонус і моторику кишки. На відміну від інших опіодів, він не виявляє центральних опіатоподібних ефектів, включаючи блокаду тонкокишкової пропульсії. Антидіарейна дія препарату реалізується через μ -рецептори опіатів ентеринової системи. Є докази, що безпосередня взаємодія з тонкокишковими рецепторами опіатів змінює функцію епітеліоцитів, зменшуючи секрецію і покращуючи всмоктування [25].

Останніми роками з'явилися публікації щодо рифаксиміну, особливістю якого є топічна дія на бактеріальну флору кишки за відсутності системного впливу. Препарат має здатність зменшувати

ти підвищену проліферацію бактерій при СНБР, що є ключовим чинником у лікуванні СПК. Однак варто зазначити також, що при дослідженні спостерігався ефект плацебо у 30% пацієнтів. Рифаксимін призначається по 400 мг (2 таб.) двічі на добу впродовж 6 днів [5].

Для лікування *закрепу* застосовують:

1. Засоби подразнюючої дії (бісакодил, сенозиди А і В, натрію пікосульфат, гліцерол). Їх дія реалізується через хімічне подразнення рецепторів товстої кишки, що стимулюють перистальтику. Як правило, така стимуляція товстої кишки призводить до одноразової дефекації приблизно через 6-10 годин після застосування препарату.
2. Проносні уповільненої дії — пребіотики. Вони стимулюють ріст корисної мікрофлори, поступово відновлюють кишкову функцію, діючи і як осмотичні послаблюючі, і як слабкі подразники, оскільки органічні кислоти, що виробляються при ферментації пребіотиків, мають стимулюючу дію на мускулатуру кишки. Найефективнішим пребіотиком є лактулоза, проносний ефект при великому дозуванні якої в 40-50 мл досягається вже через 1,5-2 години.
3. Проносні засоби осмотичної дії (цитрат, гідроокис магнію, натрію і магнію сульфат, карловарська сіль, поліетиленгліколь). Вони утримують воду в просвіті кишки, чим сприяють розм'якшенню калових мас і збільшенню їх об'єму. Ці засоби не послаблюють м'язовий тонус і не спричиняють звикання.
4. Кишкові наповнювачі (насіння льону, агар-агар, пшеничні висівки, стеркулії, метилцелюлоза, насіння флеаворту) — модифіковані полісахариди, ефект яких базується на тому, що вони набухають, абсорбують воду й за рахунок збільшення об'єму сприяють розтягванню стінок кишки.
5. Рослинні проносні засоби (крушини плоди, ламінарії слані, проктофітол).

Препарати комбінованої дії зменшують дискомфорт у животі, покращують моторику, зменшують біль. Такою дією володіє тримебутину малеат — синтетична речовина, агоніст опіоїдних периферійних рецепторів травного тракту [9]. Безпосередньо впливає на гладеньку мускулатуру кишки, а у зв'язку з відсутністю селективності щодо різних рецепторів він може як послаблювати, так і посилювати перистальтику. Також до групи комбінованих препаратів відноситься метеоспазміл, який складається з цитрату альверину й симетикону. Симетикон зменшує надлишкове газоутворення, а також обволікає слизову

оболонку кишки, а альверину цитрат володіє міотропною дією, викликаючи розслаблення гладеньком'язових елементів кишкової стінки, а також стабілізує чутливість рецепторів слизової до механічних подразнень [18, 31].

Психотерапевтичне лікування. Коли стан пацієнта орієнтовно нормалізується за допомогою попереднього лікування, необхідно здійснювати корекцію психопатологічних порушень. По-перше, це роз'яснювальна психотерапія, яка проводиться, як правило, у формі бесіди з хворим. Цей метод психотерапії був запропонований П. Дюбуа в 1913 році. На відміну від інших видів психотерапії, вона побудована не на навіюванні, а на логічній аргументації. Хворому в доступній формі розповідається про причини захворювання, за допомогою переконання змінюється його неправильне ставлення до виникнення хворобливого стану. Таким чином, ця методика спрямована на:

- 1) вивчення особистості хворого, його емоційних реакцій, відносин, виявлення причин виникнення та збереження невротичного стану;
- 2) допомогу хворому в усвідомленні психологічних причин захворювання, у зміні ставлення до психотравмуючої ситуації;
- 3) корекцію неадекватних реакцій і форм поведінки.

По-друге, призначають нейрорепти. Одним із перших препаратів цієї групи є сульпіридил. Будучи агоністом 5-НТ₄-рецепторів, він послаблює моторику товстої кишки після їжі. Завдяки тому, що він володіє центральним ефектом, в його дію входить підвищення бадьорості, покращення настрою, формування мотивованої поведінки. Застосовуються також трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори захоплення серотоніну. Антидепресанти знижують вісцеральну гіперчутливість і застосовуються тривало від 6 до 12 місяців.

Як допоміжний засіб у лікувальному процесі часто використовуються сеанси релаксації (нервово-м'язового розслаблення). Основне завдання занять релаксацією — досягнення повного розслаблення м'язової і нервової системи, що сприяє регуляції емоційно-вегетативних функцій, зниженню нервово-психічної напруженості та особистісної тривожності.

Профілактика СПК включає заходи щодо нормалізації способу життя, дотримання дієти й режиму харчування, відмови від необґрунтованого застосування лікарських засобів. Варто уникати тривалих психічних і фізичних перевантажень, при цьому зберігаючи адекватний рівень фізичної активності.

Список використаної літератури

1. Бескова Д.А. Клинико-психологические характеристики внешней и внутренней границ телесности (на модели соматоформных расстройств): Дис. ... канд. псих. наук / Д.А. Бескова. — М., 2006. — 220 с.
2. Буеверов А.О. Старые и новые патогенетические концепции синдрома раздраженного кишечника: вместе или вместе? / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2015. — № 2. — С. 27-35.
3. Диетологія / Под ред. Ю.А. Барановского. — СПб.: Питер, 2008. — 1470 с.
4. Дієтологія / За ред. Н.В. Харченко, Г.А. Анохіної. — К.: Меридіан, 2012. — 528 с.
5. Ефективність монотерапії рифаксиміном у хворих на синдром подразненої кишки з діареєю / В.І. Вдовиченко, О.А. Бідюк, Н.Л. Копій, Х.Б. Аксентійчук // Ліки України. — 2014. — № 2. — С. 31-32.
6. Інформація о 20-й Европейской гастроэнтерологической неделе 2012 / Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух [и др.] // Здоров'я України. — 2012. — № 4. — С. 8-12.
7. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Е.К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 2. — С. 92-101.
8. Маев И.В. Синдром раздраженного кишечника / И.В. Маев, С.В. Черёмушкин. — М.: Форте принт, 2012. — 52 с.
9. Нагурна Я.В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України / Я.В. Нагурна // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3. — С. 27-31.
10. Осипенко М.Ф. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника / М.Ф. Осипенко, С.И. Холин, А.Н. Рыжичкина // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 30-34.
11. Синдром раздраженного кишечника / И.А. Макарова, Д.Г. Новожилов, Ф.Р. Хадзегова, И.Д. Лоранская // Лечебное дело. — 2006. — № 1. — С. 4-12.
12. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению / А.С. Свиницкий, Г.А. Соловьева, Е.Л. Кваченюк, С.А. Нагиева. — К.: ООО «Люди в белом», 2014. — 32 с.
13. Современные подходы к диетотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника / Н.Б. Губергриц, Ю.В. Линеvский, К.Ю. Линеvская [et al.] // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». — 2014. — № 1. — С. 42-44.
14. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии / Л.Н. Белоусова, Н.В. Барышникова, М.С. Журавлева [и др.] // Фарматека. — 2012. — № 13. — С. 108-112.
15. Ткач С.М. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2. — С. 119-129.
16. Шептулин А.А. Спорные вопросы диагноза и дифференциального диагноза при синдроме раздраженного кишечника / А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова // Клиническая медицина. — 2014. — № 4. — С. 64-67.
17. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Юрманова. — М., 2008. — 126 с.
18. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome / Y.Q. Zhong, J. Zhu, J.N. Guo [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 46. — P. 899-902.
19. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth / G. Nucera, M. Gabrielli, A. Lupascu [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 1391-1395.
20. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome / V.S. Chadwick, W. Chen, D. Shu [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1778-1783.
21. Al-Sadi R. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier / R. Al-Sadi, M. Boivin, T. Ma // Front. Biosci. (Landmark Ed.). — 2009. — Vol. 14. — P. 2765-2778.
22. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? / L. Ohman, M. Stridsberg, S. Isaksson [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107. — P. 440-447.
23. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may the origin of symptoms in irritable bowel syndrome / C. Tana, Y. Umesaki, A. Imaoka [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 22. — P. 512-519.
24. Ballou S.K. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary / S.K. Ballou, L. Keefer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25. — P. 1127-1133.
25. Binder H.J. Causes of chronic diarrhea / H.J. Binder // NEJM. — 2006. — Vol. 355. — P. 236-239.
26. Brain activity during distention of the descending colon in humans / T. Hamaguchi, M. Kano, H. Rikimaru [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. — 2004. — Vol. 16. — P. 299-309.
27. Camilleri M. Genetics of human gastrointestinal sensation / M. Camilleri // Neurogastroenterol. Motil. — 2013. — Vol. 25. — P. 458-466.
28. Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? / S. Fukudo, K. Saito, Y. Sagami, M. Kanazawa // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 146-148.
29. Cario E. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease / E. Cario, D.K. Podolsky // Infect Immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 7010-7017.
30. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? / M. Bashashati, N. Rezaei, C.N. Andrews [et al.] // Cytokine. — 2012. — Vol. 57. — P. 201-209.
31. Delvaux M. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results / M. Delvaux, D. Wingate // J. Int. Med. Res. — 1997. — Vol. 25. — P. 225-246.
32. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum / M. Guilarte, J. Santos, I. de Torres [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 203-209.
33. Differences in brain responses to visceral pain in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis / E.A. Mayer, S. Berman, B. Suyenobu [et al.] // Pain. — 2005. — Vol. 115. — P. 398-409.
34. Effect of fiber, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta analysis / A.C. Ford, N.J. Talley, B.M. Spiegel [et al.] // BMJ. — 2008. — Vol. 337. — P. 2313-2320.
35. Elevated serum chromogranin A in inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS): a shared model for pathogenesis? / R. Sidhu, K. Drew, M.E. McAlindon [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16. — ID 361.
36. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis / M. El-Salhy // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — P. 5151-5163.
37. El-Salhy M. Reduced chromogranin A cell density in the ileum of patients with irritable bowel syndrome / M. El-Salhy, I.H. Wendelbo, D. Gundersen // Mol. Med. Rep. — 2013. — Vol. 7. — P. 1241-1244.
38. Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system / D.P. Poole, C. Godfrey, F. Cattaruzza [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 22. — P. 814-825.
39. Gonsky R. Multiple activating and repressive cis-promoter regions regulate TNFSF15 expression in human primary mononuclear cells / R. Gonsky, R.L. Deem, S.R. Targan // Cytokine. — 2013. — Vol. 63. — P. 36-42.
40. Goral V. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome / V. Goral, M. Kucukoner, H. Buyukbayram // Hepatogastroenterology. — 2010. — Vol. 57. — ID 751.

41. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / R. Spiller, Q. Aziz, F. Creed [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1770-1798.
42. Gunnarsson J. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome / J. Gunnarsson, M. Simrén // *Dig. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 41. — P. 788-793.
43. Hayes P.A. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management / P.A. Hayes, M.H. Fraher, E.M. Quigley // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 10. — P. 164-174.
44. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome / K.A. Gwee, S.M. Collins, N.W. Read [et al.] // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 523-526.
45. Interleukin-8 and -10 polymorphisms in irritable bowel syndrome / M. Romero-Valdovinos, A. Gudiño-Ramirez, J. Reyes-Gordillo [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39. — P. 8837-8843.
46. Irritable bowel syndrome and food interaction / R. Cuomo, P. Andreozzi, F.P. Zito [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 8837-8845.
47. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment / M.B. Bengtson, T. Ronning, M.H. Vatn, J.R. Harris // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1754-1759.
48. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress / B. Dickhaus, E.A. Mayer, N. Firooz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 135-143.
49. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? / J. Keohane, C. O'Mahony, L. O'Mahony [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1788-1794.
50. Khan W.I. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation / W.I. Khan, J.E. Ghia // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 161. — P. 19-27.
51. Lee Y.J. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology / Y.J. Lee, K.S. Park // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 2456-2469.
52. Locke G.R. Determinants of consulting behavior // *Irritable bowel syndrome* / M. Camilleri, R.C. Spiller. — London, 2002. — P. 11-16.
53. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome / T. Piche, M.C. Saint-Paul, R. Dainese [et al.] // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 468-473.
54. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / I.M. Carroll, T. Ringel-Kulka, T.O. Keku [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G799-G807.
55. Rectal sensation, pelvic floor function and symptom severity in Hispanic population with irritable bowel syndrome with constipation / R.A. Awad, S. Camacho, J. Martin, N. Rios // *Colorectal. Dis.* — 2006. — Vol. 8. — P. 488-493.
56. Ringel Y. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms / Y. Ringel, I.M. Carroll // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 19. — P. 141-150.
57. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome / P. P. van der Veek, M. van den Berg, Y.E. de Kroon [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2510-2516.
58. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome / A. Shiotani, H. Kusunoki, I. Kimura [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 2314-2323.
59. Saito Y.A. The role of genetics in IBS / Y.A. Saito // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 45-67.
60. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls / S. Kumar, P. Ranjan, B. Mittal, U.C. Ghoshal // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2012. — Vol. 21. — P. 31-38.
61. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P.O. Stotzer, E.S. Björnsson [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 802-808.
62. Soares R.L. Irritable bowel syndrome: a clinical review / R.L. Soares // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 12144-12160.
63. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome / L. Ohman, S. Isaksson, A.C. Lindmark [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1205-1212.
64. The functional gastrointestinal disorders / D.A. Drossman. — 3rd ed. — McLean (USA): Degnon Associates, 2006. — 1048 p.
65. The immune system in irritable bowel syndrome / G. Barbara, C. Cremon, G. Carini [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17. — P. 349-359.
66. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study / R.H. de Roest, B.R. Dobbs, B.A. Chapman [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 67. — P. 895-903.
67. Wilhelmsen I. Brain-gut axis as an example of the bio-psycho-social model / I. Wilhelmsen // *Gut*. — 2000. — Vol. 47, Suppl. 4. — P. S-7.

Надійшла до редакції 16.11.2015

MODERN PRINCIPLES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

A. Servatynska

Summary

In a review the new approaches to the management of patients with irritable bowel syndrome are discussed. The actual data on the prevalence, causes, mechanisms of development, classification, clinical picture, diagnostic algorithm of the disease are presented. Particular attention is paid to the principle of stepwise treatment according to the evidence based medicine approach. Diet therapy, psychological and pharmacological treatments, prophylaxis of irritable bowel syndrome are offered.

Keywords: irritable bowel syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Н.А. Кравчун

Государственное учреждение
«Институт проблем
эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Резюме

В обзорной статье представлены сравнительные результаты исследований препарата первой линии при лечении сахарного диабета 2-го типа — метформина и его заменителей. Поскольку эффективность монотерапии метформином с течением времени снижается, возникает необходимость в добавлении второго антидиабетического средства. На сегодняшний день имеется достаточно большой арсенал лекарственных препаратов, которые можно назначать при неэффективности одного метформина. Представителями второй генерации являются глибенкламид, глипепирид и гликлазид MR. Многочисленные исследования показывают, что использование препаратов гликлазида (Диаглизид® MR — единственный генерик с доказанной биоэквивалентностью на рынке Украины), имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически оправдано для пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, лечение, метформин, Диаглизид® MR.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — гетерогенное заболевание, основными патофизиологическими механизмами которого являются инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани одновременно с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. Дальнейшие процессы также происходят в жировой ткани, органах желудочно-кишечного тракта, α -клетках поджелудочной железы, почках.

Основной целью лечения является восстановление и оптимизация гликемического контроля.

Первым этапом профилактики и комплексной терапии СД 2-го типа является здоровый образ жизни, сбалансированное питание, достаточная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, отказ от табакокурения.

Однако у большинства пациентов нормогликемию не удастся поддерживать только за счет вышеуказанных мероприятий.

В настоящее время современным принципом лечения СД 2-го типа является достижение целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7%. Вместе с тем принят индивидуализированный подход, включающий выбор препарата для каждого конкретного пациента с учетом его возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия и тяжести осложнений, риска развития гипогликемических состояний. Все указанные моменты следует учитывать при выборе индивидуального целевого значения уровня HbA_{1c} [1, 2].

© Н.А. Кравчун

Возраст пациента не всегда позволяет четко разграничить цели гликемического контроля, поскольку функциональный износ организма и систем каждого человека с течением времени строго индивидуален. Поэтому параллельно с относительными понятиями «молодой», «средний» и «пожилой» возраст существует понятие ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить предполагаемое общее состояние пациента и вероятность развития у него сосудистых осложнений.

У пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ предполагается достижение более жестких целей контроля гликемии для предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений. У пациентов с ОПЖ менее 5 лет (независимо от возраста) цели гликемического контроля могут быть менее жесткими, поскольку прогноз такого пациента, как правило, определяется другой патологией (например, онкологическое заболевание).

Риск тяжелой гипогликемии резко ограничивает возможность жесткого контроля гликемии, поскольку влечет за собой возникновение сердечно-сосудистых событий.

При выборе сахароснижающего лекарственного средства необходимо учитывать такие факторы, как ожидаемая сахароснижающая эффективность, наличие противопоказаний или непереносимости препаратов, риск гипогликемий,

индекс массы тела, возраст, наличие сосудистых осложнений, сопутствующей патологии, длительность СД 2-го типа.

На выбор препарата влияет удобство использования, предполагаемая приверженность больного к лечению, возможная потребность пациента в посторонней помощи для принятия лекарств, стоимость препарата.

Особого внимания требуют пациенты группы высокого риска: лица пожилого возраста, с длительным течением СД (10 и более лет).

Имеет некоторые особенности назначение сахароснижающей терапии лицам пожилого возраста: назначаемые препараты должны вызывать минимальный риск гипогликемий, не оказывать нефро-, гепато- и кардиотоксичности, не взаимодействовать с другими препаратами и быть удобными в применении. Следует помнить, что препараты сульфонилмочевины начинают назначать с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте, повышение доз должно осуществляться медленнее, а глибенкламид не рекомендуется лицам старше 60 лет (рекомендации ВОЗ, 2012) [3, 4].

Согласно данным последних клинических руководств (2015), метформин является препаратом первой линии. Однако прогрессивное ухудшение функции β -клеток является результатом естественного течения СД 2-го типа и связанных с ним феноменов глюкото-, липотоксичности и др. Учитывая данные «классического» исследования UKPDS о том, что функция β -клеток ухудшалась примерно с одинаковой скоростью — около 4% в год у больных, получавших различную сахароснижающую терапию, эффективность монотерапии метформином с течением времени снижается и возникает необходимость в добавлении второго антидиабетического средства [5].

На сегодняшний день имеется достаточно большой арсенал лекарственных препаратов, которые можно назначать при неэффективности одного метформина. Не являются исключением препараты сульфонилмочевины, используемые уже не одно десятилетие. В целом они являются мощными сахароснижающими средствами с хорошим соотношением

эффективности. Вместе с тем этот класс препаратов является достаточно неоднородным. Производные сульфонилмочевины условно разделяются на два поколения. Представители первой генерации — толбутамид, хлорпропамид — в настоящее время практически не используются в клинической практике. Представителями второй генерации являются глибенкламид, глимепирид и гликлазид MR.

Схема влияния современных препаратов сульфонилмочевины представлена на рис. 1 (адаптировано по Gore M.O., McGuire D.K., 2011) [6].

По своей химической структуре гликлазид MR существенно отличается от других наличием аминоказобиклооктанового кольца. С последним связывают уникальные антиоксидантные свойства препарата, обеспечивающие протекцию β -клеток поджелудочной железы. F. Sawada et al. (2008) что именно оригинальный гликлазид MR 60 мг в несколько раз снижает апоптоз β -клеток по сравнению с глибенкламидом и глимепиридом [7, 8].

Более того, имеется большая доказательная база плейотропного эффекта гликлазида при осложнениях СД (рис. 2), эффективности его сахароснижающего действия, нейтральности в отношении массы тела и безопасности [9].

Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Канаде, продемонстрировали, что у пожилых пациентов с СД 2-го типа риск го-

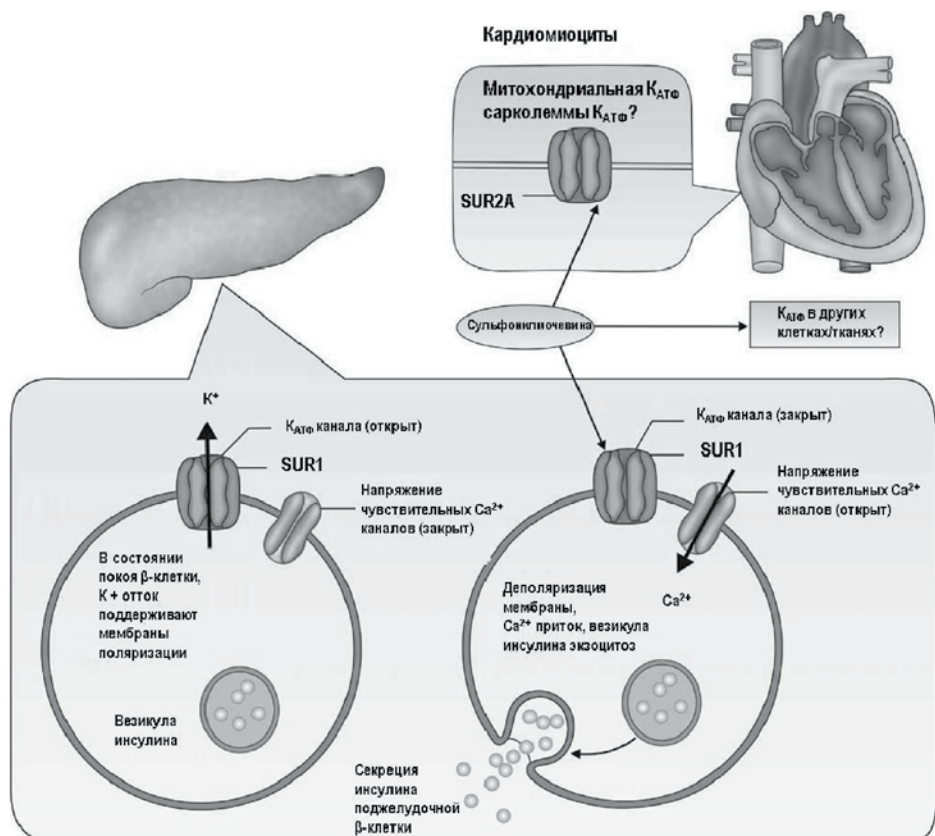


Рис. 1. Схематическое представление влияния сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы и кардиомиоциты



Рис. 2. Комплексное действие гликлазида MR

спитализации по поводу гипогликемии выше при назначении глибенкламида, чем при лечении гликлазидом [10, 11]. Причем абсолютный риск был выше при монотерапии глибенкламидом, чем при терапии гликлазидом, — 1,40% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,79%) (69 пациентов из 4374 принимавших глибенкламид (1,58%) и 8 пациентов из 4374 принимавших гликлазид (0,18%); риски госпитализации по поводу гипогликемии были выше при применении глибенкламида в 8,63 раза (95% ДИ 4,15-17,93; $p < 0,0001$)).

Преимущество гликлазида в отношении положительного влияния на почечную функцию было подтверждено в 5-летнем наблюдательном исследовании ADVANCE ON, которое явилось продолжением ADVANCE, его продленной фазой, во время которой пациенты получали лечение уже в рамках рутинной практики, вернувшись к обычному лечению. Таким образом, интенсивная терапия в долгосрочной перспективе приводит к снижению риска ХПН на 46% по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию [12].

На сегодняшний день есть сообщения об эффективности добавления гликлазида длительного действия к метформину на фоне антигипертензивной и гиполипидемической терапии, в отличие от использования метформина без гликлазида, что значительно повышает эффективность лечения больных гипертонической болезнью с СД 2-го типа и приводит к достоверному улучшению диастолической дисфункции левого желудочка, а также способствует сохранению инсулиноподобного фактора роста-1 на физиологическом уровне [13].

Сейчас достаточно часто применяемым среди препаратов отечественных производителей, в частности ПАО «Фармак», является генерик оригинального препарата с модифицированным высвобождением гликлазид — Диаглизид®, разрешенный к использованию с 2007 г.

В 2002 г. на базе отделения клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

был проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, ПАО «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа с гликлазидом (Les Laboratoires Servier, Франция). В исследовании приняли участие 60 больных СД 2-го типа в возрасте 35-65 лет. Из них 30 пациентов основной группы принимали Диаглизид®, 30 пациентов контрольной группы — оригинальный гликлазид. Препараты гликлазида назначались 1-2 раза в день перорально за полчаса до еды (суточная доза 40-240 мг) в течение 21 дня. Анализ полученных данных продемонстрировал хорошую гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинальному препарату, о чем свидетельствовали снижение гликемии до надлежащих значений и уменьшение глюкозурии в обеих группах [14].

В 2013 г. в клинко-диагностическом центре Национального фармацевтического университета проведено клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак», Украина), и гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением («Лаборатории Сервье Индастри», Франция), с участием здоровых добровольцев при однократном приеме натощак

Для оценки биоэквивалентности использовался метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений C_{max} и AUC_{0-t} для тестируемого и референтного препаратов. При этом препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы для отношения средних значений C_{max} и AUC_{0-t} находятся в пределах $0,8000 \div 1,2500$ ($80,00 \div 125,00\%$).

В обоих исследованиях действие пролонгированного препарата Диаглизид® MR сравнивали с действием оригинального препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества.

Следует также подчеркнуть, что у врачей имеется выбор Диаглизида: **единственный генерик Диаглизид® MR с доказанной биоэквивалентностью на рынке Украины.** Диаглизид® MR модифицированного высвобождения 30 мг и 60 мг в таблетке, а также для некоторых пациентов остается актуальным Диаглизид® 80 мг. Последний принимается 2 раза в день.

Вывод

Таким образом, использование препаратов гликлазида (Диаглизид® MR), имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически оправдано для пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Список использованной литературы

1. Standards of medical care in diabetes-2015 [Text] / American Diabetes Association (ADA) // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38, Suppl 1. — P. 1-93.
2. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus [Text] / Abbreviated Report of a WHO // Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization. — 2011.
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 15. — С. 121.
4. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. — 2015. — № 18 (15). — С. 112.
5. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 140-149.
6. Gore M.O. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcomes assessment [Text] / M.O. Gore, D.K. McGuire // *Euro Heart J*. — 2011. — Vol. 32 (15). — P. 1832-1834.
7. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 [Text] / F. Sawada, T. Inoguchi, H. Tsubouchi [et al.] // *Metabolism*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1038-1045.
8. Маньковский Б.Н. Индивидуальный подход к лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: от рекомендаций к реальной клинической практике [Текст] / Б.Н. Маньковский // *Диабет, ожирение, метаболический синдром*. — 2013. — № 1 (II). — С. 70-75.
9. Аметов А.С. Влияние сердечно-сосудистых рисков на оптимизацию терапии у пациентов с СД 2-го типа / А.С. Аметов, Н.А. Черникова, Е.А. Ермакова // *Эндокринология*. — 2013. — № 5. — С. 38-45.
10. Мисникова И.В. Гликлазид — препарат из группы сульфонилмочевины с особыми свойствами [Текст] / И.В. Мисникова // *Русский медицинский журнал*. — 2015. — № 8. — С. 444-445.
11. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide [Text] / K.K. Clemens, E. McArthur, S.N. Dixon [et al.] // *Can. J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 15. — P. 1499-1671.
12. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes [Text] / S. Zoungas, J. Chalmers, B. Neal [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2014. — Vol. 371. — P. 1392-1406.
13. Резнік Л.А. Вплив комбінованої терапії на рівень інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу [Текст] / Л.А. Резнік, С.М. Коваль, Т.Г. Старченко // XV Національний конгрес кардіологів України: матеріали конгресу, Київ, 23-25 вересня 2014 р. — К., 2014. — С. 63.
14. Корпачева-Зинич О.В. Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии [Текст] / О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина, Н.Н. Кушнарева // *Эндокринология*. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-257.

Надійшла до редакції 10.11.2015

GLICLAZIDE PLACE IN THE MODERN TREATMENT STRATEGY FOR TYPE 2 DIABETES

N.A. Kravchun

Summary

The review article presents the results of studies of the first line drug metformin and its substitutes in the treatment of type 2 diabetes. As the efficiency of metformin monotherapy decreases with time, it becomes necessary to add a second antidiabetic agent. Currently, there are fairly large amount of drugs that can be prescribed after failure of metformin alone. The representatives of the second generation are glibenclamide, glimepiride and gliclazide MR. Numerous studies show that the use of gliclazide drugs (Diaglizide® MR — the only generic in Ukraine with proven bioequivalence) with a relatively low cost is both economically and therapeutically justified for patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, treatment, metformin, Diaglizide® MR.

Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный
медицинский университет

L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ С ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Резюме

У статті наведено результати досліджень наслідків тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти ізольовано і в поєднанні з препаратом L-орнітин-L-аспартат. Обстежено 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, в яких діагностована НАЖХП. До групи А увійшло 27 пацієнтів, які дотримувались гіпокалорійної дієти. До групи В — 25 пацієнтів, які протягом 6 місяців одночасно з дотриманням дієтологічних рекомендацій приймали перорально препарат Ларнамін® саше в дозі 9 г на добу. Програма обстеження включала визначення в сироватці крові рівня інсуліну, глюкози (з обчисленням індексу HOMA-IR), кортизолу, показників функціональних проб печінки та ліпідного обміну, С-реактивного протеїну, мікроальбуміну в сечі. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартменту тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії — вимірювання товщини шкірно-жирових складок у стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла.

Дотримання гіпокалорійної дієти пацієнтами з ожирінням протягом 6 місяців супроводжувалось збереженням проявів НАЖХП і розвитком «енцефалопатії голодування», при цьому зберігалися різноманітні метаболічні порушення — ознаки цитолізу, холестази, системного запалення, інсулінорезистентності, гіпоальбумінемія, гіперта дисліпідемія, мікроальбумінурія. Лікування Ларнаміном на тлі пролонгованого використання гіпокалорійної дієти забезпечило коректуючу дію на деякі метаболічні і гормональні показники, також мало багатовекторну клінічну дію: коректувало деякі неврологічні і трофологічні симптоми, спричиняло ряд органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міопротективний), підвищувало схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та кінетичних навантажень.

Ключові слова

L-орнітин-L-аспартат, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, метаболічний синдром, гіпокалорійна дієта.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных вариантов поражения печени во всем мире [1]. НАЖБП считается печеночным проявлением метаболического синдрома (МС) — кластера метаболических нарушений, связанных с резистентностью к инсулину. НАЖБП сочетается с нарушением метаболизма жирных кислот в печени и жировой ткани, наличием синдрома системного воспаления и другими факторами риска поражения сердечно-сосудистой системы [2]. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение являются двумя наиболее важными метаболическими причинами НАЖБП. Распространенность и тяжесть НАЖБП увеличиваются параллельно с ростом тяжести ожирения [3].

Коррекция инсулинорезистентности любым способом может рассматриваться как вариант терапии НАЖБП [4]. Результаты многочисленных исследований доказывают: снижение веса тела значительно повышает терапевтические фармакологические эффекты пероральных сахароснижающих препаратов [5-9].

Сочетание диетических ограничений и повышенной физической активности обеспечивает сохранение контролируемого веса в течение многих лет [10]. Физическая активность имеет независимое и положительное влияние на течение НАЖБП [11]. Физические упражнения способствуют потере веса за счет увеличения отрицательного энергетического баланса, а также повышают чувствительность к инсулину путем стимулирова-

© Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

ния потребления триглицеридов (ТГ) в ткани скелетных мышц [12]. Сохранение или повышение уровня физической активности благоприятно влияет на состояние здоровья пациентов с НАЖБП независимо от изменений в весе [13].

Программа 10-недельной терапии НАЖБП, включающая диету в сочетании с физическими упражнениями, более эффективна, чем только упражнения без диеты [14]. Снижение веса тела сопровождается улучшением гистологических нарушений у больных НАЖБП [15]. Постепенное снижение веса и увеличение физической активности у больных НАЖБП улучшает ферментный статус [16], повышает чувствительность к инсулину и качество жизни [17]. Диеты с низким содержанием жира и углеводов способствуют снижению содержания внутрипеченочных ТГ [18, 19].

Неизвестны оптимальные степень и скорость снижения веса, необходимые для улучшения состояния печени у пациентов с НАЖБП. Исследовалось влияние снижения веса на ферменты печени и резистентность к инсулину у больных СД2 с НАЖБП, которые получали аэробные тренировки в дополнение к гипокалорийной диете. Снижение индекса массы тела (ИМТ) и веса на 15% может быть рекомендовано в качестве начальной терапевтической цели для улучшения состояния печени и коррекции резистентности к инсулину у больных СД2 с НАЖБП [20]. У больных СД2 умеренное снижение веса тела на 8% сопровождается уменьшением содержания жира в печени и резким повышением чувствительности печени к инсулину с восстановлением нормального подавления инсулином глюконеогенеза в печени [21]. Снижение веса на 5% или более сопровождается снижением ТГ сыворотки крови, увеличением сывороточного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижением уровня гликемии натощак. Достижение и поддержание 5%-го снижения веса улучшает не только состояние печени, но и корректирует другие компоненты МС [22].

Учитывая высокую распространенность НАЖБП, поиски оптимальных фармакологических схем терапии этого заболевания продолжаются десятилетия. С 60-х годов прошлого столетия изучается терапевтическая эффективность L-орнитин-L-аспартата (LOLA) — стабильной соли двух природных L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кислоты. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и пролина, а также в биосинтезе полиаминов, необходимых для образования ДНК, репликации клеток и стимулирующих регенерацию печени [23].

В период с 1993 по 2000 год было проведено четыре крупные рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования, посвященные анализу эффектив-

ности использования LOLA в лечении печеночной энцефалопатии. Доказана возможность с помощью LOLA уменьшить гипераммониемию у пациентов с печеночной энцефалопатией по сравнению с пациентами в группе плацебо. LOLA улучшает у пациентов с печеночной энцефалопатией психометрические показатели — время реакции выбора, числовые тесты, позволяющие объективно оценить интеллектуальные возможности [24].

Лечение больных неалкогольным стеатозом печени гранулами LOLA в течение 12 недель вызвало положительную динамику структуры печени и селезенки, улучшение сывороточных уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) [25].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в 250 медицинских центрах Германии, основанного на результатах лечения 1167 пациентов с циррозами, жировой дистрофией печени и хроническими гепатитами, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость LOLA при хронических заболеваниях печени [26]. LOLA улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени (снижение АЛТ, АСТ и ЩФ приблизительно на 50%). Минимальная эффективная пероральная суточная доза LOLA, используемая в этом исследовании, составляет 9 г.

Использование LOLA у 47 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и МС (первые 5 суток по 10 г препарата парентерально, затем до 6 месяцев по 9 г/сут перорально) сопровождалось уменьшением массы тела у 78% пациентов в среднем на 10 кг, снижением изначально повышенным по сравнению с нормальным значением уровня трансфераз, коррекцией показателей липидного обмена [27].

Использование препарата LOLA у 48 больных с НАЖБП в течение 4 недель перорально в дозе 3 г 3 раза в сутки привело к улучшению когнитивных функций ЦНС, а именно памяти и внимания, т.е. снижению явлений латентной печеночной энцефалопатии, а также к статистически достоверному снижению средних уровней трансаминаз на 50% [28].

Применение LOLA у пациентов с СД2 и сопутствующей НАЖБП (вначале внутривенно по 2 ампулы в течение 10 суток, а затем перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в течение 4 недель) сопровождалось улучшением показателей липидного обмена (ХС, β -липопротеиды, ТГ, билирубин) на 20% и снижением показателей цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ и ЩФ) на 50%, снижением гликемии натощак и постпрандиальной на 20% от исходного уровня [29].

Отечественный препарат LOLA Ларнамин® (Фармак, Украина) присутствует на рынке с 2014 г.

Цель работы — исследование влияния на состояние гепатобилиарной системы длительного соблюдения гипокалорийной диеты и применения препарата LOLA (Ларнамин®, Фармак, Украина) больными ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) мужчинами среднего возраста с признаками МС.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений КЗОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

В группу обследованных были включены 52 мужчины среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками МС по критериям IDF (2005), у которых диагностировали НАЖБП. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа состояла из 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории.

Всем пациентам была назначена гипокалорийная диета (на 10-15% ниже оптимального калоража) с высоким содержанием белков (1,5 г/кг веса) и высокий уровень физической активности. При наличии показаний назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в индивидуально подобранной дозе [30].

Группы А и В формировались произвольным образом. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа В — из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин® саше в дозе 9 г в сутки.

Пациенты вели дневники самонаблюдения, где фиксировали количество приемов пищи, их основные характеристики, динамику веса и другие доступные для самоконтроля клинические показатели. Ежемесячно проводился плановый осмотр врача, курирующего программу. По завершении 6-месячной амбулаторной терапии больные обеих групп проходили контрольное детальное обследование, дизайн которого полностью повторял объем стартового обследования.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories) с вычислением показателя HOMA-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био», Санкт-Петербург). Учитывали стандартные биохимические показатели функционального состояния печени: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, белковый спектр крови, С-реактивный протеин (СРП). Определение уров-

ня общего ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция). Для определения содержания ТГ использовали тест-систему Sentinel (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) в моче использовали иммуноферментный метод определения Micral-Test фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы дополнялось исследованием жировой ткани с измерением толщины висцерального жира (ТВЖ — расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота), толщины периперитонеального жира (ТППЖ — расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени), толщины подкожного жира (ТПЖ — расстояние между жиром и кожей).

Антропометрические исследования проводились с целью косвенной оценки состояния жировой и мышечной ткани. Измерялась с помощью калипера толщина кожно-жировой складки (КЖС) в индикаторных зонах (на передней поверхности плеча, на задней поверхности плеча, на передней поверхности предплечья, под нижним углом лопатки, на передней поверхности живота, на переднезадней поверхности бедра, на заднебоковой поверхности голени). Определялась окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Для косвенной оценки степени развития мышечной системы измерялись обхваты плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле ($M = L \cdot r^2 \cdot k$, где M — масса мышечной ткани; L — длина тела в см; r — среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени; k — константа) и относительной мышечной массы: $ОММ = M / \text{масса тела } 100\%$ [31].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

Результаты и их обсуждение

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается рядом клинических феноменов.

Важнейшей целью гипокалорийной диеты является снижение веса. Анализ основных показателей трофологического статуса затруднен большим разбросом индивидуальных значений величин изучаемых признаков, что позволяет говорить только о статистических тенденциях без достоверного различия результатов (табл. 1). Если в группе А значительная редукция веса имела место только у некоторых пациентов, то в группе В

снижение веса наблюдалось у всех пациентов, и это были значительные величины с отчетливой тенденцией к снижению ИМТ.

Обращает на себя внимание более благоприятное в прогностическом плане изменение структуры отложений жира в теле пациентов группы В: тенденция к снижению важнейшего антропометрического показателя ОТ сочеталась с достоверным уменьшением величины КЖС под нижним углом лопатки и на передней поверхности живота. Подтверждают редукцию жировых отложений андрогензависимой жировой ткани у пациентов группы В и результаты эхосонаскопической липидометрии: наблюдалось достоверное уменьшение толщины интраабдоминальной жировой ткани — уменьшение толщины висцерального и периперитонеального жира.

Более значительная редукция жировой ткани с оптимизацией распределения оставшейся жировой ткани происходит при сочетании гипокалорийного рациона, достаточного уровня физической активности и «терапии сопровождения» Ларнамином.

Таблица 1. Состояние жировой ткани у больных ожирением с НАЖБП в динамике лечения

Клинические показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела (кг)	101,3±3,4	95,6±5,2	104,8±3,4	85,1±4,2
ИМТ (кг/м ²)	33,9±1,01	30,1±1,12	34,9±1,18	26,5±1,07
ОТ (см)	115,9±4,8	105,5±6,8	112,5±4,1	89,5±3,6
ОБ (см)	108,6±3,9	101,4±5,6	109,9±4,5	92,3±2,1
ОММ (%)	30,14±2,09	29,05±2,77	31,43±1,44	42,37±1,05 ^{ab); n)}
Антропометрическая липидометрия				
КЖС передней поверхности плеча (мм)	17,24±0,92	15,54±2,11	18,32±1,07	6,11±0,4 ⁿ⁾
КЖС задней поверхности плеча (мм)	19,24±0,92	17,32±3,15	21,13±1,02	10,23±0,8 ⁿ⁾
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	11,15±0,34	9,23±2,11	13,07±0,46	5,12±0,28 ⁿ⁾
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	33,11±2,18	27,88±4,35	35,56±2,87	11,13±0,7 ^{ab); n)}
КЖС на передней поверхности живота (мм)	54,15±2,64	47,58±3,94	57,09±2,55	12,52±1,1 ^{ab); n)}
КЖС переднебедерной поверхности бедра (мм)	29,54±2,11	24,11±3,67	23,98±2,54	16,02±1,5 ^{ab); n)}
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	15,76±1,97	12,43±2,54	14,92±2,19	9,91±0,81
Эхосонаскопическая липидометрия				
Толщина ПЖ (мм)	48,73±12,48	40,38±19,22	51,18±11,15	20,13±4,32 ^{ab); n)}
Толщина ВЖ (мм)	72,32±7,24	69,83±10,15	74,05±9,41	45,11±5,17 ^{ab); n)}
Толщина ППЖ (мм)	37,43±9,14	34,92±14,45	39,11±8,06	15,62±4,32 ^{ab); n)}

Примечания: ⁿ⁾ — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

^{ab)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

Самостоятельным поводом начать борьбу с лишним весом для пациентов обеих групп было наличие поражения печени — НАЖБП. Существует некая двусмысленность в подходах к лечению НАЖБП, допускающая возможность спонтанного устранения поражения печени при коррекции веса. Поэтому ряд больных ожирением с диагностированной НАЖБП избирает более «безопасный и естественный» вариант лечения путем устранения причины заболевания — ожирения. Немаловажным фактором был и финансовый — дешевле меньше есть, чем оплачивать последствия обжорства.

Пожалуй, самым драматическим результатом исследования были эхоскопические и биохимические доказательства того, что на фоне длительной гипокалорийной диеты «без сопровождения» признаки НАЖБП не только не исчезают, но и усугубляются (табл. 2). У больных группы А после 6-месячного курса гипокалорийной диетотерапии эхоскопические признаки НАЖБП сохранились — только ограничение калоража не обладает гепатопротекторным действием, во всяком случае, на уровне эхоскопических показателей. Иные результаты контрольных эхоскопий в группе В: размеры печени и в сагиттальной, и вертикальной плоскости достоверно уменьшались относительно исходных значений и становились неотличимы от контрольной группы. Практически у всех пациентов группы В исчезал основной эхоскопический признак НАЖБП — диффузное повышение эхогенности паренхимы печени. Таким образом, гипокалорийная диета в сочетании с гепатопротекторным «сопровождением» Ларнамина позволяет

Таблица 2. Показатели эхоскопии печени больных ожирением и НАЖБП ($M \pm m$) в динамике лечения

Показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Переднезадний размер по lin.medialis	15,5±1,3 _{к)}	14,3±0,9 _{к)}	16,5±1,1 _{к)}	11,2±0,9 ^{ab); n)}
Переднезадний размер по lin. medioclavicularis	6,6±0,7	6,2±0,5	6,9±0,8 _{к)}	5,5±0,4
Нижневерхний размер по lin.medialis	18,4±1,3 ^{к)}	18,6±0,5 _{к)}	18,8±1,1 _{к)}	14,2±0,4 ^{ab); n)}
Нижневерхний размер по lin. medioclavicularis	14,8±0,5 _{к)}	15,2±0,4 _{к)}	14,3±0,4 _{к)}	10,3±0,4 ^{ab); n)}
Контуры ровные, четкие	27	27	25	25
Подвижность при дыхании пропорциональная	27	27	25	25
Эхогенность диффузно повышена	27	25	25	1
Структура диффузно-неоднородная	27	25	25	1

Примечания: ^{к)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы;

ⁿ⁾ — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

^{ab)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

решить задачу коррекции эхоскопических изменений печени.

Анализировали состояние биохимических маркеров состояния печени и метаболического статуса пациентов в целом (табл. 3). Исходно у пациентов обеих групп наблюдалось незначительное, но достоверное повышение уровня АЛТ и тенденция к повышению содержания в сыворотке АСТ. На фоне продолжительной гипокалорийной диеты содержание АЛТ в сыворотке имело тенденцию к росту, тогда как в группе А уровень показателя достиг контрольных значений. Таким образом, ожирение в сочетании с НАЖБП сопровождается цитолитическими процессами, и гипокалорийное питание не устраняет этот феномен. Блокирует цитолиз длительный прием гепатопротектора.

До начала терапии все пациенты имели признаки вовлеченности в патологический процесс дуктулярного эпителия и холесекреторных структур в виде достоверного повышения уровня ГГТП. Данный лабораторный феномен оставался неизменным в группе А. Уровень ГГТП достоверно снижался у пациентов группы В, хотя и продол-

Таблица 3. Гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением и НАЖБП ($M \pm m$) в динамике лечения

Показатели		Больные ожирением и НАЖБП, n=52	
		Группа А, n=27	Группа В, n=25
АЛТ (ммоль/л)	До лечения	0,87 ± 0,08 ^{к)}	0,94 ± 0,09 ^{к)}
	После лечения	0,96 ± 0,15 ^{к)}	0,46 ± 0,04 ^{л); аб)}
АСТ (ммоль/л)	До лечения	0,55 ± 0,08	0,58 ± 0,08
	После лечения	0,67 ± 0,07	0,42 ± 0,04
ГГТП (ЕД/л)	До лечения	54,8 ± 2,8 ^{к)}	52,6 ± 3,1 ^{к)}
	После лечения	55,2 ± 2,4 ^{к)}	31,1 ± 0,8 ^{л); аб)}
СРП (мг/л)	До лечения	6,79 ± 1,1 ^{к)}	6,99 ± 0,9 ^{к)}
	После лечения	6,34 ± 0,8 ^{к)}	2,6 ± 0,9 ^{к); л); аб)}
Альбумины (%)	До лечения	40,1 ± 2,1 ^{к)}	41,4 ± 2,3 ^{к)}
	После лечения	42,2 ± 1,9 ^{к)}	59,6 ± 0,64 ^{л); аб)}
МАУ (мг/сут)	До лечения	112,3 ± 2,6 ^{к)}	109,2 ± 2,9 ^{к)}
	После лечения	166,5 ± 4,2 ^{к); л)}	43,3 ± 2,8 ^{л); аб)}
НОМА-IR	До лечения	4,11 ± 0,32 ^{к)}	4,25 ± 0,21 ^{к)}
	После лечения	3,75 ± 0,61 ^{к)}	2,12 ± 0,31 ^{л); аб)}
Кортизол (нмоль/л)	До лечения	512,3 ± 6,4 ^{к)}	510,6 ± 7,0 ^{к)}
	После лечения	489,6 ± 9,6 ^{к)}	407,7 ± 4,4 ^{л); аб)}
ТГ (ммоль/л)	До лечения	2,38 ± 0,21 ^{к)}	2,41 ± 0,28 ^{к)}
	После лечения	2,21 ± 0,15 ^{к)}	1,29 ± 0,13 ^{л); аб)}
ХС (ммоль/л)	До лечения	6,79 ± 0,18 ^{к)}	6,81 ± 0,2 ^{к)}
	После лечения	6,35 ± 0,21 ^{к)}	5,21 ± 0,37 ^{л); аб)}
ХС ЛПНП (ммоль/л)	До лечения	4,88 ± 0,29 ^{к)}	4,95 ± 0,23 ^{к)}
	После лечения	4,96 ± 0,21 ^{к)}	3,18 ± 0,21 ^{к)}
ХС ЛПВП (ммоль/л)	До лечения	1,09 ± 0,04 ^{к)}	1,10 ± 0,05 ^{к)}
	После лечения	1,12 ± 0,06 ^{к)}	1,75 ± 0,09 ^{аб)}

Примечания: ^{к)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы;

^{л)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

^{аб)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

жал оставаться несколько выше контрольных значений. Причиной стойкости холестатического компонента является сочетание НАЖБП с разнообразными нарушениями состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей, что является предметом отдельного исследования.

Еще один выявленный у больных ожирением и НАЖБП биохимический сдвиг — повышение уровня СРП. Данный биохимический симптом не позволяет определить локализацию воспалительного процесса — стеатогепатит, холецистит, сосудистая система, глобальное системное воспаление как проявление метаболического синдрома, но в любом случае этот феномен имеет прогностически неблагоприятное значение. У пациентов группы А наблюдалась лишь тенденция к уменьшению уровня СРП, тогда как в группе В имело место достоверное уменьшение показателя.

Гипоальбуминемия у больных ожирением и НАЖБП скорее всего имеет многокомпонентный генез: это и снижение протеосинтетической функции печени, и синдром белковой недостаточности у лиц с ожирением, повышенная экскреция микроальбумина с мочой. В группе А гипоальбуминемия остается практически неизменной, в группе В происходит достоверный возврат к нормоальбуминемии. Нормализация данного показателя позволяет не только предполагать улучшение синтетической функции гепатоцитов, но и констатировать определенную коррекцию нутритивного статуса. Примечательно, что в финале терапии в группе В произошли важнейшие структурные изменения в теле пациентов — увеличился показатель относительной массы мышечной ткани со всеми вытекающими метаболическими и прогностическими последствиями (табл. 1).

К началу терапии пациенты группы А и В имели клинические и лабораторные признаки инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR превышал контрольные значения. К концу курса терапии у больных группы А чувствительность тканей к инсулину достоверно не улучшилась, а у пациентов группы В индекс НОМА-IR достиг контрольных значений. Косвенно об устранении (или существенном уменьшении) феномена инсулинорезистентности говорит устранение реактивной гиперкортизолемии, имевшей место на старте исследований в обеих группах.

Анализ влияния гипокалорийной диеты «соло» и в комбинации с Ларнамином на липидный баланс затруднен тем обстоятельством, что часть пациентов принимала те или иные гиполлипидемические препараты. Поэтому можно говорить только о тенденциях. Так, в группе В (в отличие от группы А) наблюдалось устранение гиперлипидемии и дислипидемии: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений.

Длительная гипокалорийная диета у больных ожирением с НАЖБП сопровождается сохранением разнообразных метаболических нарушений — активацией цитолиза, холестаза, системным воспалением, инсулинорезистентностью, гипоальбуминемией, гипер- и дислипидемией, микроальбуминурией. Неконтролируемая активация катаболических процессов, особенно протеолитических, сопровождается появлением совокупности симптомов, обусловленных токсическим воздействием избытка азотсодержащих метаболитов на ЦНС (табл. 4). Данный симптомокомплекс практически идентичен клинической картине латентной фазы печеночной энцефалопатии, поэтому целесообразно применить термин «энцефалопатия

Таблица 4. Клинические проявления «энцефалопатии голодания» у больных ожирением и НАЖБП в динамике лечения

Клинические показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая слабость	5	22	7	1
Эмоциональный негативизм	4	19	5	2
Снижение мотивации	6	25	8	2
Снижение физической работоспособности	7	25	5	1
Снижение интеллектуальной работоспособности	4	15	6	3
Неудовлетворенность сном	6	21	3	0
Головные боли	5	11	8	3
Общий дискомфорт	7	24	9	1
Приступы чувства голода	4	18	5	2
Эпизоды гиперфагии	10	21	12	2
Отвращение к диетическим продуктам	9	22	15	3
Навязчивое желание нарушить диету	8	16	9	1
«Отказ» от диеты		12		1

голодания». Характерна общая слабость, общее недомогание, негативизм, снижение мотивации, снижение физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном. У многих пациентов появляются неясные нелокализованные головные боли, ощущение тяжести, «неясности» головы, чувство «общего дискомфорта».

Типично нарушение пищевого поведения — утренняя анорексия в сочетании с вечерней гиперфагией. Наблюдается отвращение к рекомендуемым диетическим блюдам, особенно постному мясу, постной рыбе. Многие отмечают навязчивое желание выйти из режима пищевых ограничений с употреблением сладких, мучных, жирных блюд. «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания соблюдать и далее рекомендуемый стиль питания в группе А 12 пациентов, в группе В — только 1 пациент.

Выводы

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается сохранением проявлений НАЖБП и разнообразных метаболических нарушений, развитием «энцефалопатии голодания».

Лечение Ларнамином на фоне пролонгированного применения гипокалорийной диеты обеспечивает корректирующее действие на ряд метаболических и гормональных показателей и имеет многовекторное клиническое действие: корректирует ряд неврологических и трофологических симптомов, оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, миопротективный).

Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

Список использованной литературы

1. Fan J., Farrell G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 204-210.
2. Fabbri E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 679-689.
3. Ito O., Muroya Y., Mori N., Nagasaka M., Kanazawa M., Kohzuki M. Poster 232: Improvement of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Diet and Physical Exercise // *A Case Report. Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2007. — Vol. 88 (9). — P. E76.
4. Targher G., Bellis A., Fornengo P., Ciaravella F., Pichiri I., Perin P. et al. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42 (5). — P. 331-340.
5. Kantartzis K., Thamer C., Peter A. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1281-1288.
6. St George A., Bauman A., Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 68-76.
7. Chen S., Liu C., Li S., Huang H., Tsai C., Jou H. Effects of Therapeutic Lifestyle Program on Ultrasound-diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of the Chinese Medical Association.* — 2008. — Vol. 71 (11). — P. 551-558.
8. Tilg H., Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 148-155.
9. Suzuki A., Lindor K., St Saver J., Lymp J., Mendes F., Muto A., Okada T., Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology.* — 2005. — Vol. 43 (6). — P. 1060-1066.
10. Saris W., Blair S., van Baak M. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement // *Obes. Rev.* — 2003. — Vol. 4. — P. 101-114.
11. Cox K., Burke V., Morton A. Independent and additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 308-316.

12. Kantartzis K., Thamer C., Peter A. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1281-1288.
13. St George A., Bauman A., Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 68-76.
14. Chen S., Liu C., Li S., Huang H., Tsai C., Jou H. Effects of Therapeutic Lifestyle Program on Ultrasound-diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of the Chinese Medical Association*. — 2008. — Vol. 71 (11). — P. 551-558.
15. Tilg H., Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 148-155.
16. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — P. 184.
17. Hickman I., Jonsson J., Prins J. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 413-419.
18. Browning J., Davis J., Saboorian M. A low-carbohydrate diet rapidly and dramatically reduces intrahepatic triglyceride content. *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 487-488.
19. Weaterbacka J., Lammi K., Hakkinen A. Dietary fat content modifies liver fat in overweight non-diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2804-2809.
20. Al-Jiffri O., Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Ashmawy E.M. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver // *African. Health. Scitnces*. — 2013, Sep. — Vol. 13 (3). — P. 667-672.
21. Petersen K., Dufour S., Befroy D. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 603-608.
22. Diet, nutrition and cronic diseases. — World Health Organization. — Geneva, 2007. — P. 342.
23. Shioya A., Kuraishi K., Kukimoto M., Tamama Y. Pharmacological study on L-ornitine L-aspartate // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1964, Jun. — Vol. 14. — P. 201-14.
24. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y., Pang Z., Zhang Y.L., Gong L.B., Li Y.M., Chen S.H., Shi J.P. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. — 2013, Jul. — Vol. 21 (7). — P. 528-32. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013.
25. Soárez P.C., Oliveira A.C., Padovan J., Parise E.R., Ferraz M.B. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol.* — 2009, Jul-Sep. — Vol. 46 (3). — P. 241-7.
26. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроентерологія*. — 2008. — № 2. — С. 59-67.
27. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.А., Казакова Е.А. Оценка L-орнитина-L-аспартата (Геп-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // *Гастроэнтерология*. — 2010. — С. 1.
28. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Должикова Т.А., Шиковная Ю.М. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum Ukraina*. — 2010. — № 14.
29. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Тяжелова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа; клиника, диагностика, терапия // *Терапія. Гастроентерологія*. — 2012. — № 3-4 (1).
30. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2008. — 141 с. 31. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти: Підручник / Л.П. Сергієнко. — К.: КНТ, 2010. — 776 с.

Надійшла до редакції 21.11.2015

L-ORNITIN-L-ASPARTATE IN TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN OBESE PATIENTS WITH SIGNS OF METABOLIC

L. Zhuravlyova, T. Moiseyenko

Summary

The effects of long-term hypocaloric diet alone and in combination with L-ornitine-L-aspartate in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were studied. A total of 52 middle-aged men (45-59 years) were examined, all of them were obese with signs of metabolic syndrome and confirmed NAFLD. Group A consisted of 27 patients on hypocaloric diet. Group B consisted of 25 patients who met dietary recommendations for 6 months and in the same time had taken Larnamin® medication orally, sachets, dosage of 9 grams a day. The examination program included determination of serum levels of insulin, glucose (with the calculation of the HOMA-IR index), cortisol, liver function tests, lipid metabolism, C-reactive protein and microalbumin in the urine. An ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder was performed along with the calculation of visceral fat thickness, preperitoneal fat thickness, subcutaneous fat thickness. The dynamics of body fat component was assessed by anthropometric lipid measuring — evaluation of the skin fold thickness at the standard indicator zones. The relative lean body mass was calculated according to the anthropometric data.

Prolonged 6 months hypocaloric diet in obese patients was accompanied by preservation of NAFLD manifestations and development of «fasting encephalopathy», while maintaining a variety of metabolic disorders — signs of cytotoxicity, cholestasis, systemic inflammation, insulin resistance, hypoalbuminemia, hyper- and dyslipidemia, microalbuminuria. Treatment by Larnamin against the backdrop of the prolonged use of a reduced-calorie diet provided a corrective action to a number of metabolic and hormonal parameters and had a multi-vector clinical effect: adjusted some neurological and trophological symptoms, provided a number of protective effect (neuro-, nephro-, hepato-, myoprotective), increased commitment of patients to dietary restrictions and physical exercises.

Keywords: L-ornitine-L-aspartate, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, hypocaloric diet.

Д.О. Дерев'ягін

Медичний центр Святої
Параскеви, м. Львів

ВИБІР СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ СИНДРОМІ СУХОГО ОКА

Резюме

У статті наведено результати оглядового дослідження, в якому аналізуються засоби та їхні компоненти при терапії синдрому сухого ока. Мета дослідження — реальна практична допомога лікарю щодо впливів найчастіше використовуваних компонентів (карбоксиметилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гіалуронат натрію) та їх конкретного призначення.

Ключові слова

Синдром сухого ока, карбоксиметилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гіалуронат натрію.

Синдром сухого ока (ССО) характеризується порушенням нормальної роботи «слізної функціональної системи», що включає слізні залози, повіки, очну поверхню (рогівка, кон'юнктива, мейбомієві залози) та чутливі і рухові нерви, які їх з'єднують. Ця функціональна структура контролює та регулює основні компоненти слізної плівки, реагує на вплив чинників довкілля, ендокринні та кортикальні сигнали. Основною функцією цієї системи є підтримка цілісності слізної плівки, прозорості рогівки та забезпечення якості зображення, що проектується на сітківку. Важливу роль у стимуляції постійного виділення сльози відіграють сенсорні імпульси, що надходять з очної поверхні [1].

«Синдром сухого ока — це мультифакторне захворювання поверхні ока та сльози, яке проявляється симптомами очного дискомфорту, порушеннями зору та нестабільності слізної плівки з можливим пошкодженням поверхні ока. Це відбувається за рахунок підвищеної осмолярності слізної плівки та запалення поверхні ока». Таке визначення синдрому сухого ока у своєму звіті було надано International Dry Eye WorkShop (DEWS) [2].

Якщо опиратись на найбільші епідеміологічні дослідження ССО, що були проведені в США, то 3,23 млн жінок та 1,68 млн чоловіків (у загальному 4,91 млн американців) старші за 50 років мають ССО [3, 4]. Понад 10 млн осіб мають менш гострі проблеми, сухе око в них маніфестує епізодично під впливом несприятливих чинників оточення (низька вологість, носіння контактних лінз). Оскільки існує складність порівняння та співставлення даних між різноманітними дослідженнями, чітких даних поширеності цієї патології у світі не отримано, але робоча група DEWS вираховувала, що частота виникнення ССО серед осіб старших за 50 років знаходиться в діапазоні 5-30% [5, 6].

© Д.О. Дерев'ягін

Враховуючи специфіку проведених досліджень, можна вважати, що поширеність вираженого та важкого ССО відповідає нижньому відсотковому показнику цього діапазону, а верхня межа характеризує поширеність усіх форм ССО, включаючи легкі та епізодичні прояви [2].

Негативний вплив ССО на якість життя проявляється болем та іритативними симптомами, погіршенням загального самопочуття, впливом на зорові функції. Цікаво, що ступінь погіршення якості життя, згідно з дослідженнями, такий самий, як при неускладненій ангіні [7]. Враховуючи те, що пацієнти з ССО відзначають вплив цього стану на читання, виконання професійних обов'язків, користування комп'ютером, перегляд телепередач, водіння авто, — ці дані характеризують ССО як суттєву суспільну проблему [8-10].

Оптичні аберації, які виникають унаслідок швидкого розриву слізної плівки між кліпальними рухами та нерівностей поверхні рогівки, спричиняють тимчасові зміни гостроти зору, контрастної чутливості та погіршення якості ретинального зображення [11, 12]. Використання зволожуючих крапель демонструє суттєве покращення цих показників [13-15]. Крім того, ССО асоційований із непереносимістю контактних лінз [16, 17], негативним впливом на результат рефракційної хірургії [18, 19], підвищеним ризиком інфекційних ускладнень після хірургічних втручань [20, 21].

Загальновідомим та ефективним лікуванням ССО є використання «штучних сліз». Цей термін часто вживається, хоча він є не зовсім вірним для назви цієї групи препаратів, оскільки вони далеко не схожі за складом до людської сльози, а більше виконують функцію любриканту. Основною метою лікування пацієнтів із ССО є покращення очного комфорту та якості життя, повернення очної поверхні та слізної плівки до нормального стану. Хоча й не завжди симптоми можуть бути

усунені повністю, їхнє зменшення приводить до покращення якості життя.

DEWS на основі багатьох клінічних досліджень підтверджує високу ефективність і безпеку зволожуючих крапель для зменшення суб'єктивних відчуттів і клінічних проявів синдрому сухого ока та відновлення почуття комфорту в пацієнтів. DEWS Management and Therapy Subcommittee у своєму звіті рекомендує використання штучних сліз при легкому та середньому ступені захворювання, але при цьому не надає перевагу конкретним лубрикантам [2]; Американська академія офтальмології у своїх рекомендаціях Preferred Practice Pattern також не проводить порівняльної ефективності крапель [1].

На сьогодні доступна велика кількість зволожуючих крапель із різними складниками та різних виробників, тому перед кожним практикуючим лікарем та пацієнтом стоїть завдання вибору прийнятної стартової терапії синдрому сухого ока. У цьому огляді виконана спроба аналізу проведених досліджень для того, щоб зробити цей вибір більш усвідомленим, ґрунтуючись на додаткових властивостях очних крапель.

Зволожуючі краплі складаються з гіпотонічного або ізотонічного буферного розчину, електrolітів, сурфактантів, різного типу лубрикантів. Ідеальні штучні слози мають бути безконсервантними (або консервант буде безпечним), містити калій, бікарбонат, інші електrolіти, мати полімерну систему для подовження часу дії [22]. Фізичні властивості — показник рН нейтральний або слабко-лужний, осмолярність у межах 181-354 mOsm/L [23]. Основні відмінності доступних крапель полягають у типі полімерної системи, концентрації електrolітів, осмолярності, наявності консерванту та його типу.

Макромолекулярні комплекси, що входять до складу зволожуючих препаратів, діють як в'язучі речовини. Цей складник суттєво подовжує час перебування на поверхні ока, тим самим забезпечуючи довший період комфорту для пацієнта. Як в'язучий агент-лубрикант у комерційно доступних препаратах, що показали свою ефективність, використовуються: карбоксиметилцелюлоза, яка є основою крапель Віаль®Сльоза виробництва «Фармак», гідроксиметилцелюлоза, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гідроксипропілгуар, натрію гіалуронат та інші. Клінічний ефект очних крапель буде залежати не тільки від виду лубриканту, але й від його концентрації. Слід зазначити, що збільшення концентрації полімеру призводить до більшої в'язкості штучної слози, а такі препарати хоча і можуть подовжувати тривалість комфорту, проте можуть гірше переноситись пацієнтами, викликаючи відчуття злипання повік та склеювання вій залишками крапель.

Масштабна робота з аналізу різних порівняльних досліджень була проведена Majid Moshirfar et al. Підсумовуючи дані 18 порівняльних досліджень, вони дійшли висновку, що неможливо зробити одностайний висновок стосовно переваг конкретного препарату. Брак стандартизації та наявність спонсорованих фарміндустрією досліджень, де очікуваною є перевага певного агента, роблять висновки неостаточними, зберігається потреба в незалежних, рандомізованих і добре стандартизованих порівняльних дослідженнях для достовірної відповіді на це питання. Підсумовуючи клінічні дані інших опублікованих робіт, автори рекомендують як стартову терапію синдрому сухого ока використовувати препарати на основі карбоксиметилцелюлози, гідроксиметилпропілцелюлози або гіалуронату натрію. У випадку неефективності переходити на препарати, що містять поліетиленгліколь, пропіленгліколь. Третій крок — це призначення високов'язких гелевих/ліпідних лубрикантів або безконсервантних препаратів без обмеження частоти інстиляцій [24].

Отже, для стартової терапії синдрому сухого ока перед лікарем і пацієнтом постає вибір між трьома в'язкими агентами, їх концентрацією в очних краплях, типом консерванту. Нижче наведено порівняння цих компонентів за даними опублікованих робіт.

Як показали дослідження, розчин, що містить карбоксиметилцелюлозу, суттєво довше утримувався на поверхні ока порівняно з розчином гідроксиметилцелюлози [25]. Згідно з дослідженнями Вгуїх А., препарати, що містять карбоксиметилцелюлозу, показали значне зменшення суб'єктивних симптомів, суттєве покращення стабільності слізної плівки. Тенденція до поліпшення зволоженості поверхні та цілісності слізної плівки була вищою, ніж у контрольній групі. Також покращились базові показники одного чи більше функціональних тестів. Після лікування спостерігалась тенденція до зменшення частоти появи суб'єктивних симптомів сухості ока [26]. В іншому дослідженні (Greene R.B.) також було продемонстровано статистично значуще покращення показників оцінки зафарбовування епітелію рогівки та кон'юнктиви, часу розриву слізної плівки, зменшення вираженості симптомів після використання крапель на основі карбоксиметилцелюлози протягом 2 місяців. Побічних дій виявлено не було [27]. Подібні результати показали й інші дослідження Baodouin C. і Lee J.H. [28, 29].

При дослідженні мукоадгезивних властивостей карбоксиметилцелюлози Garrett Q. повідомив про зв'язування полімеру з матричними протеїнами епітелію рогівки, що стимулювало прилягання епітеліальних клітин, міграцію та реепітелізацію дефектів рогівки. Таким чином, була продемонстрована дія карбоксиметилцелюлози не тільки

як любриканту, але й біологічна роль, що полягає в стимуляції як міграції клітин із країв рани рогівки, так і проліферації епітеліальних клітин. Дослідження показало, що карбоксиметилцелюлоза здатна зв'язувати матричні протеїни з фібрoneктином чи колагеном, утворюючи специфічний комплекс, який полегшує приєднання епітеліальних клітин, що робить суттєвий внесок у закриття епітеліального дефекту рогівки [30, 31].

Це підтверджують і результати клінічних випробувань препаратів на основі карбоксиметилцелюлози в пацієнтів після хірургічних втручань. При порівнянні ефектів карбоксиметилцелюлози та гідроксиметилцелюлози для усунення симптомів сухості та захисту поверхні рогівки в пацієнтів після LASIK було виявлено більшу ефективність 0,5% карбоксиметилцелюлози. У цій групі пацієнтів у післяопераційному періоді ступінь профарбовування рогівки був значно нижчим, а також менше пацієнтів цієї групи відмічали симптоми сухості. Цей ефект досягається за рахунок кращих мукоадгезивних властивостей препарату [32]. Схожі результати були показані й у мультицентровому рандомізованому дослідженні при застосуванні карбоксиметилцелюлози в пацієнтів після факоемулсифікації катаракти [33]. Відповідно до наведених фактів є доведені клінічні переваги використання карбоксиметилцелюлози для кращого заживлення післяопераційних ран після LASIK [34], факоемулсифікації катаракти [33], травматичних дефектів рогівки [35].

Синдром сухого ока є дуже частим і в носіїв контактних лінз — близько 50-75% користувачів лінз відзначають симптоми подразнення ока [36, 37]. Відповідно і прояви сухості та дискомфорту є частими причинами відмови від використання контактних лінз. За даними дослідження Pritchard et al., 12% пацієнтів протягом 5 років відмовились від продовження носіння м'яких контактних лінз саме через симптоми сухості [38]. Застосування зволожуючих крапель є ефективним для відновлення комфорту в носіїв контактних лінз, тому може зменшити частоту припинення використання контактних лінз [39, 40].

Інший полімер, який використовується у зволожуючих краплях, — це гіалуронат натрію. Він також показав свою ефективність і безпеку в пацієнтів із синдромом сухого ока та рекомендований для стартової терапії.

У клінічних дослідженнях Lee J.H. і Badouin при цьому не виявлено суттєвої різниці між 0,1% гіалуронатом натрію та 0,5% карбоксиметилцелюлозою в зменшенні клінічних проявів синдрому сухого ока. Обидві речовини ефективно зменшували симптоми [28, 29]. Аналогічні результати отримав Hans-Walter Roth із 0,18% гіалуронатом натрію [42].

Але результати дослідження біохімічних ефектів усе-таки показують відмінності. У дослідженні

Sanchez порівнював ефект 0,5% карбоксиметилцелюлози та 0,15% гіалуронату натрію при ССО та їхній вплив на виділення маркерів запалення. Через 1 місяць інстиляцій оцінювались клінічні показники (зафарбовування рогівки, час розриву слізної плівки, тест Ширмера) і проводилась імпресійна цитологія кон'юнктиви для виявлення маркерів запалення (CD3, CD11b, HLA-DR). Обидва види штучних сліз показали покращення клінічних показників і зменшення симптомів сухості ока, але в групі карбоксиметилцелюлози відмічено суттєвіше покращення показників часу розриву слізної плівки, зафарбовування рогівки та нижчу експресію HLA-DR порівняно з групою гіалуронату натрію. Два інших маркери запалення мали тенденцію до зниження в обох групах без статистично значущої різниці [43].

Однакова ефективність у покращенні клінічних показників та відсутність морфологічних відмінностей у групі 0,5% карбоксиметилцелюлози та 0,2% гіалуронату натрію показана в роботі Lanzini, але за даними конфокальної мікроскопії та імпресійної цитології вираженість ознак запалення субепітеліального шару та строми була суттєво нижчою в групі карбоксиметилцелюлози [44].

В іншому дослідженні Lee J.S. оцінювався цитотоксичний ефект карбоксиметилцелюлози та гіалуронату натрію на епітеліальні клітини рогівки та здатність прискорювати загоєння поверхневих ран. Результати не показали значущого токсичного впливу обох препаратів. Обидві речовини стимулювали епітелізацію поверхневих дефектів, і цей ефект був найбільше виражений у групі 0,5% карбоксиметилцелюлози [45].

У масштабному мультицентровому дослідженні, проведеному в Німеччині, здійснювалась оцінка ефективності 0,5% карбоксиметилцелюлози в пацієнтів із ССО, які потребували початку або заміни терапії синдрому сухого ока. Частина пацієнтів до початку експерименту вже використовувала зволожуючі краплі з різними іншими типами полімерів (гіалуронат натрію, гідроксипропілгуар, повідон тощо), але потребували заміни у зв'язку з недостатнім ефектом. При цьому 18,6% пацієнтів мали легкий ступінь ССО, 59,9% — середній, 18,6% — важкий. Час розриву слізної плівки до початку інстиляцій штучних сліз із карбоксиметилцелюлозою становив $7,7 \pm 3,9$ с і збільшився до $10,0 \pm 4,7$ с через 2-4 тижні після початку інстиляцій. Переважна більшість пацієнтів (85,4%) повідомили про покращення відчуття комфорту, більшість (75,1%) відчували зменшення симптомів сухості після заміни терапії [46].

Іншим важливим складником штучних сліз є консервант. FDA вимагає наявності консерванту в мультидозових зволожуючих препаратах для запобігання мікробному росту [47]. Найчастіше в очних краплях як консервант використовується

бензалконію хлорид. Його токсичний вплив на епітелій рогівки встановлений давно, внаслідок його кумулятивних властивостей ступінь токсичності прямо залежить від концентрації, частоти закапування, рівня секреції слюзи, вираженості захворювання очної поверхні [48-50]. У пацієнтів із помірним і вираженим сухим оком потенційна токсичність бензалконію хлориду є дуже високою, особливо якщо вони додатково використовують інші очні краплі. Бензалконію хлорид може пошкоджувати клітини рогівки та кон'юнктиви, уражаючи міжклітинні сполучення, що в подальшому спричиняє некроз і злущення 1-2 рядів епітеліальних клітин [51]. Краплі, які не містять бензалконію хлорид, абсолютно необхідні пацієнтам із вираженим ССО або у випадках використання додатково інших крапель із консервантами для лікування хронічних захворювань очей (наприклад, пацієнтів з глаукомою).

EDTA може посилювати захисні властивості інших консервантів і зменшувати необхідну їх кількість у флаконі, але й він до певної міри є токсичним для рогівки ока та може викликати подразнення очної поверхні [52]. Очні краплі без консерванту для одноразового використання в унідозах на сьогодні є доступними в аптеках, але вони значно дорожчі у виробництві і, відповідно, дорожчі й для пацієнта, тим самим малопоширені порівняно з мультидозовими краплями.

Запропоновані нові типи консервантів зі значно меншими токсичними впливами, до яких належать polyquaternium-1 (Polyquad®) та оксиклоркомплекс стабілізований (Purite®). Вони до-

бре переносяться тканинами поверхні ока й мають достатню антибактеріальну дію [53].

Отже, для вибору оптимального препарату для лікування синдрому сухого ока насамперед слід віддавати перевагу або безконсервантним формам випуску, або формам із безпечним консервантом, що є надзвичайно важливим для пацієнтів, які потребують частих інстиляцій (більше 4 разів на день), із супутньою офтальмологічною патологією, носіїв контактних лінз.

Отже, для стартової терапії синдрому сухого ока рекомендовані та успішно використовуються карбоксиметилцелюлоза, яка входить до засобу офтальмологічного Віаль®Сльоза, гідроксиметилпропілцелюлоза, гіалуронат натрію. Інстиляції очних крапель на основі цих любрикантив не супроводжуються значущим рівнем побічних дій. І незважаючи на велику кількість досліджень різноманітних очних крапель, що містять ці полімери в різних концентраціях, остаточної відповіді стосовно найкращого/найоптимальнішого препарату досі немає. У США на фармацевтичному ринку карбоксиметилцелюлоза є найбільш вживаним в'язучим компонентом у препаратах для лікування ССО. З огляду на проведений аналіз наукових досліджень, можливо, цей вибір є виправданим, оскільки в перелічених вище роботах відзначаються клінічні переваги саме цього зволожуючого агента. Та і самі пацієнти роблять вибір, свідомо використовуючи той препарат, від якого відчувають достатнє усунення симптомів сухості, таким чином формуючи попит на той чи інший препарат.

Список використаної літератури

1. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Blepharitis. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011. Available at: www.aaao.org/ppp.
2. The definition and classification of dry eye disease: the report of The Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // *Ocul. Surf.* — 2007. — 5. — P. 77.
3. Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., Dana M.R. Prevalence of dry eye syndrome among US women // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — 136. — P. 318-26.
4. Miljanovic B., Dana M.R., Sullivan D.A., Schaumberg D.A. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007 (ARVO abstract).
5. McCarty C.A., Bansal A.K., Livingston P.M. et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia // *Ophthalmology.* — 1998. — 105. — P. 1114-9.
6. Lin P.Y., Tsai S.Y., Cheng C.Y. et al. Prevalence of dry eye among elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study // *Ophthalmology.* — 2003. — 110. — P. 1096-101.
7. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G. et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — 118. — P. 615-21.
8. Begley C.G., Chalmers R.L., Abetz L. et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2003. — 44. — P. 4753-61.
9. Mertzani P., Abetz L., Rajagopalan K. et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — 46. — P. 46-50.
10. Miljanovic B., Dana R., Sullivan D.A., Schaumberg D.A. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — 143. — P. 409-15. Epub 107 Jan2.
11. Tutt R., Bradley A., Begley C., Tibbo L.N. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2000. — 41. — P. 4117-23.
12. Montes-Mico R., Caliz A., Alio J.L. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients // *J. Refract. Surg.* — 2004. — 20. — P. 243-7.
13. Goto E., Yagi Y., Matsumoto Y., Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — 133. — P. 181-6.
14. Nilforoushan M.R., Latkany R.A., Speaker M.G. Effect of artificial tears on visual acuity // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — 140. — P. 830-5.
15. Liu Z., Pflugfelder S.C. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency // *Ophthalmology.* — 1999. — 106. — P. 939-43.
16. Nichols J.J., Ziegler C., Mitchell G.L., Nichols K.K. Self-reported dry eye disease across refractive modalities // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — 46. — P. 1911-4.
17. Nichols J.J., Sinnott L.T. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — 47. — P. 1319-28.

18. Albiez J.M., Lenton L.N., McLennan S.B. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2004. — 30. — P. 675-84.
19. Albiez J.M., Lenton L.M., McLennan S.G. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes // *Clin. Exp. Optom.* — 2005. — 88. — P. 89-96.
20. Ram J., Sharma A., Pandav S.S. et al. Cataract surgery in patients with dry eyes // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 1998. — 24. — P. 1119-24.
21. Ram J., Gupta A., Brar G. et al. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2002. — 28. — P. 1386-9.
22. Gilbard J.P., Rossi S.R., Heyda K.G. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation // *Am. J. Ophthalmol.* — 1989. — 107. — P. 348-55.
23. Perrigan D.M., Morgan A., Quintero S. et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449.
24. Moshirfar M., Pierson K., Hanamaki K., Santiago-Caban L., Muthappan V., Passi S.F. Artificial tears potpourri: a literature review // *Clin. Ophthalmol.* — 2011. — 8. — P. 1419-1433.
25. Hawi A., Smith T., Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1990. — 31 (Suppl.). — P. 517.
26. Bruix A., Adan A., Casaroli-Marano R.P. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2006. — 81. — P. 85-92.
27. Grene R.B., Lankston P., Mordaunt J., Harrold M., Gwon A., Jones R. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca // *Cornea.* — 1992. — 11 (4). — P. 294-301.
28. Baudouin C., Cochener B., Pisella P.J., Girard B., Pouliquen P., Cooper H., Creuzot-Garcher C. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2012 Sep-Oct. — 22 (5). — P. 751-61.
29. Lee J.H., Ahn H.S., Kim E.K., Kim T.I. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease // *Cornea.* — 2011 Feb. — 30 (2). — P. 175-9.
30. Garrett Q., Simmons P.A., Shunjiang X. et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007 Apr. — 48 (4). — P. 1559-67.
31. Garrett Q., Xu S., Simmons P.A., Vehige J., Xie R.Z., Kumar A., Flanagan J.L., Zhao Z., Willcox M.D. Carboxymethyl cellulose stimulates rabbit corneal epithelial wound healing // *Curr. Eye Res.* — 2008 Jul. — 33 (7). — P. 67-73.
32. Albiez J.M., Lenton L.M., McLennan S.G., Earl M.L. A comparison of the effect of refresh plus and bion tears on dry eye symptoms and ocular surface health in myopic LASIK patients // *CLAO J.* — 2002 Apr. — 28 (2). — P. 96-100.
33. Yao K., Bao Y., Ye J., Lu Y., Bi H., Tang X., Zhao Y., Zhang J., Yang J. Efficacy of 1% carboxymethylcellulose sodium for treating dry eye after phacoemulsification: results from a multicenter, open-label, randomized, controlled study // *BMC Ophthalmol.* — 2015 Mar 20. — 15. — P. 28.
34. Lenton L.M., Albiez J.M. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis // *J. Refract. Surg.* — 1999 Mar-Apr. — 15 (2 Suppl.). — P. 227-31.
35. Nakamura M., Nishida T., Hikida M., Otori T. Combined effects of hyaluronan and fibronectin on corneal epithelial wound closure of rabbit in vivo // *Curr. Eye Res.* — 1994. — 13. — P. 385-388.
36. Vajdic C., Holden B.A. et al. The frequency of ocular symptoms during spectacle and daily soft and rigid contact lens wear // *Optom. Vis. Sci.* — 1999. — 76. — P. 705-11.
37. Begley C.G., Caffery B., Nichols K.K., Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey // *Optom. Vis. Sci.* — 2000. — 77. — P. 40-6.
38. Pritchard N., Fonn D., Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey // *Int. Contact. Lens. Clin.* — 1999. — 26. — P. 157-62.
39. Calvão-Santos G., Borges C., Nunes S., Salgado-Borges J., Duarte L. Efficacy of 3 different artificial tears for the treatment of dry eye in frequent computer users and/or contact lens users // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2011 Sep-Oct. — 21 (5). — P. 538-44.
40. Vehige J.G., Simmons P.A., Anger C., Graham R., Tran L., Brady N. Cytoprotective properties of carboxymethyl cellulose (CMC) when used prior to wearing contact lenses treated with cationic disinfecting agents // *Eye Contact. Lens.* — 2003 Jul. — 29 (3). — P. 177-80.
41. Zheng X., Goto T., Ohashi Y. Comparison of in vivo efficacy of different ocular lubricants in dry eye animal models // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2014 Apr 29. — 55 (6). — P. 3454-60.
42. Roth H.W., Conway T., Hollander D.A. Evaluation of carboxymethylcellulose 0.5%/glycerin 0.9% and sodium hyaluronate 0.18% artificial tears in patients with mild to moderate dry eye // *Clinical. Optometry.* — 2011. — 3. — P. 73-78.
43. Sanchez M.A., Torralbo-Jimenez P., Giron N., de la Heras B., Herrero Vanrell R., Arriola-Villalobos P., Diaz-Valle D., Alvarez-Barrientos A., Benitez-Del-Castillo J.M. Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye: a flow cytometric study // *Cornea.* — 2010 Feb. — 29 (2). — P. 167-71.
44. Lanzini M., Curcio C., Colabelli-Gisoldi R.A. et al. In Vivo and Impression Cytology Study on the Effect of Compatible Solutes Eye Drops on the Ocular Surface Epithelial Cell Quality in Dry Eye Patients // *Mediators of Inflammation.* — 2015. — Vol. 2015; Article ID 351424. — 8 p.
45. Lee J.S., Lee S.U., Che C., Lee J.E. Comparison of cytotoxicity and wound healing effect of carboxymethylcellulose and hyaluronic acid on human corneal epithelial cells // *Int. J. Ophthalmol.* — 2015. — 1 (2). — P. 215-221.
46. Kaercher T., Buchholz P., Kimmich F. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive™: results of a multicenter, open-label observational study in Germany // *Clin. Ophthalmol.* — 2009. — 3. — P. 33-39.
47. Kaufman B., Novack G.D. Compliance issues in manufacturing of drugs // *Ocul. Surf.* — 2003. — 1. — P. 80-5.
48. Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications // *Surv. Ophthalmol.* — 1979. — 24. — P. 57-88.
49. Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives // *Surv. Ophthalmol.* — 1980. — 25. — P. 15-30.
50. Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* — 1985. — 104. — P. 402-9.
51. Smith L., George M., Berdy G., Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1991. — 32 (Suppl.). — 733 p.
52. Bernal D.L., Ubels J.L. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium // *Cornea.* — 1993. — 12. — P. 15-20.
53. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health // *Adv. Ther.* — 2001. — 18. — P. 205-15.

Надійшла до редакції 16.09.2015

CHOICE OF THE INITIAL THERAPY IN THE TREATMENT OF DRY EYE SYNDROME

D.O. Dereviahin

Summary

The article presents the results of the review study, in which the drugs and their components in the treatment of dry eye syndrome are analyzed. The aim of the study is to provide physicians with a real practical help in respect of the effects of commonly used components (carboxymethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, sodium hyaluronate) and their specific applications.

Keywords: dry eye syndrome, carboxymethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, sodium hyaluronate.

В.Ю. Шандюк

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

ОСОБЛИВОСТІ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ

Резюме

В огляді наведено основні етіологічні чинники та характерні патологічні зміни системи фібринолізу як провідні патогенетичні механізми атеротромботичного та кардіоемболічного ішемічного інсульту. Акцентується увага на особливостях неврологічного та когнітивного дефіциту в обох групах залежно від стану системи фібринолізу.

Ключові слова

Атеротромботичний інсульт, кардіоемболічний інсульт, фібринолітична активність крові.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та їх найбільш тяжка форма — мозкові інсульти (МІ) становлять одну з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної медицини внаслідок неухильного підвищення захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів. Упродовж багатьох років мозковий інсульт посідає провідне місце серед причин смертності та інвалідності у світі. При цьому захворюваність та смертність від мозкового інсульту широко варіюється в різних країнах світу. У середньому частота інсульту становить 150-200 випадків на 100 тис. населення. Постійно збільшується поширеність цереброваскулярних захворювань в Україні, за останні 15 років цей показник зріс майже в 4 рази [1].

Серед усіх мозкових інсультів переважають ті, що розвиваються на тлі атеросклеротичного ушкодження судин головного мозку — атеротромботичний інсульт (АТІ). У структурі ішемічного інсульту його частота становить від 34 до 75%. В основі розвитку лежить тромбоз, пов'язаний із нестабільністю атеросклеротичної бляшки. Стабільна атеросклеротична бляшка, що повільно збільшується, також може спричинювати церебральну ішемію, пов'язану зі стенозом та гіпоперфузією без явища тромбоемболізму [18].

Атерогенез є повільним та одночасно складним процесом, що зумовлений складним комплексом взаємодій між судинною стінкою, форменими елементами крові, розчиненими в ній біологічно активними речовинами й локальним порушенням кровотоку (тріада Р. Вірхова). Атеросклероз вражає

© В.Ю. Шандюк

переважно великі і середні артерії. Атеросклеротичні бляшки найчастіше утворюються в тих ділянках, де відзначається найбільш виражений механічний вплив на судинну стінку з боку крові — в місцях відходження великих бічних гілок — в ділянці дуги аорти та її черевного стовбура, в клубових, стегнових, ниркових, сонних, мозкових, й особливо в коронарних артеріях [5].

Атеросклеротичні бляшки в ділянці сонної артерії, як правило, ростуть повільно, але можуть раптово спостерігатися розриви, тріщини або ендотеліальні ерозії, що є тригером для агрегації тромбоцитів та утворення тромбу. Це спричинює локальну оклюзію або емболізацію атероматозного детриту до більш дистальних ділянок [18].

Клінічна картина атеротромботичного інсульту варіює залежно від переважної локалізації та поширеності процесу, але завжди визначається проявами і наслідками ішемії тканини або органа, залежними як від ступеня звуження просвіту магістральних артерій, так і від розвитку колатералей. Завдяки наявності множинних анастомозів не завжди тромбоз судин головного мозку призводить до розвитку інфаркту мозку [20]. Враховуючи те, що атеросклеротичні бляшки частіше локалізуються в ділянці внутрішньої сонної артерії, наступна оклюзія судини не є значною, адже розвиваються анастомози через систему Вілізіївського кола — через передню сполучну артерію або вертебро-базилярні судини. Існують дані: якщо атеросклероз розвивається в системі середньої мозкової артерії або її гілок, то розвиток колатерального кровотоку є безнадійним [21]. Тому при повільному розвитку про-

цесу встановлюється повноцінний колатеральний кровообіг і ураження мозку не виникає [10].

У деяких випадках інфаркт мозку може розвинути при різкому (критичному) звуженні (на 70-80%) атеросклеротично зміненої судини, коли уражені атеросклерозом інші судини не можуть забезпечити адекватного колатерального кровопостачання ураженої ділянки [10]. При ультразвуковому дослідженні екстракраніальних судин реєструється стеноз магістральних артерій, переважно критичний або субкритичний. Нерідко стенозуюча бляшка на стороні, відповідній неврологічному дефіциту, має деструктивну поверхню з прилеглим до неї тромбом, або бляшка зруйнована взагалі [20].

Дослідники I. Shinsuke, F. Kazuhiko (2015) виявили, що атеротромботичний інсульт починається переважно в ранкові години з подальшим поступовим наростанням симптоматики. Спостерігаються помірні порушення свідомості; пацієнтів у стані коми зареєстровано не було. Через добу, як правило, розвивається помірний або важкий неврологічний дефіцит [10, 20].

Часто розвитку АТІ передують транзиторна ішемічна атака, яка, як правило, відмічається вночі під час сну або ближче до ранкових годин, коли фіксують низький артеріальний тиск [23].

Клінічні прояви атеротромботичного інсульту залежать від судини, яка уражена. Різні ділянки обструкції зумовлюють різні оклюзійні синдроми (синдром каротидної артерії, синдром вертебро-базиллярної системи, синдром середньої мозкової артерії) [24].

За результатами дослідження Т.С. Міщенко, Н.В. Овсянникової, В.В. Лебединець (2011), у неврологічному статусі гострого періоду атеротромботичного інсульту переважали: геміпарези і геміплегії контралатеральних ішемічному вогнищу кінцівок. Ступінь парезу залежить від ділянки оклюзії та дистальної перфузії. У 87 (88,8%) пацієнтів спостерігалися порушення м'язового тону переважно у вигляді підвищення по спастичному типу в паретичних кінцівках (відзначалося у 68 (69,4%) пацієнтів); центральний парез мимічної мускулатури відзначався в 37 (37,8%) хворих; розлад чутливості в обстежених хворих виявлявся переважно у вигляді гемігіпестезії і відзначався в 43 (43,9%) пацієнтів; геміанопсія — в 11 (11,2%) хворих; псевдобульбарний синдром — у 16 (16,3%) пацієнтів; бульбарні порушення — в 11 (11,2%) хворих [11].

У відновному періоді АТІ (через 3-6 міс.) зменшувалася загальномозкова симптоматика (головний біль, запаморочення), а також спостерігався регрес рухових та мовних порушень. Клінічно переважали рухові порушення, рідше — порушення чутливості [20].

За результатами дослідження Norihiro Suzuki, Motoki Sato та ін. (2011) було встановлено, що у хворих, які перенесли атеротромботичний інсульт, ризик розвитку повторного ішемічного інсульту у два рази вищий, ніж у хворих із першим інсультом (5,02% проти 3,59%; $p=0,0313$). У багаточинниковому регресій-

ному аналізі рецидивуючий ішемічний інсульт значно пов'язаний із віком ($p=0,0033$), наявністю діабету ($p=0,0129$) й окружністю талії ≥ 80 см ($p=0,0056$) [26]. Зв'язок цукрового діабету та ризик повторного інсульту було досліджено Н. Bokura, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, K. Takahashi, K. Iijima, A. Nagai, H. Oguro (2006) та встановлено, що повторний інсульт у пацієнтів із цукровим діабетом спостерігається в два рази частіше, ніж у хворих без цукрового діабету (33,0% проти 26,9%; $p<0,0001$). Також було виявлено, що у хворих, які мали цукровий діабет, спостерігалось гірше відновлення неврологічного дефіциту, ніж у тих, які не мали цукрового діабету [27].

Розвиток інфаркту на тлі атеросклеротичного ураження судин головного мозку в близько третини випадків супроводжується виникненням когнітивних порушень аж до розвитку деменції. За даними дослідження Н.С. Сич, В.І. Боброва, І.С. Зогуля (2009), було виявлено, що у хворих з АТІ, на відміну від КЕІ та лакунарного, більше відмічалось випадків когнітивних порушень помірного та середнього ступеня тяжкості [15].

За деякими даними, ризик післяінсультної когнітивної дисфункції (ПІКД) вищий після перенесеного атеротромботичного інсульту, ніж після лакунарного або кардіоемболічного [19, 36]. Когнітивна дисфункція обумовлена інтегративною взаємодією осередкової деструкції (внаслідок МІ) і дифузними змінами переважно медіобазальних утворень та гіпоперфузією мозкової тканини. У ряді досліджень відзначено зв'язок розвитку ПІКД із важкістю неврологічного дефіциту [19, 36].

Дослідники O.S. Levin, N.I. Usoltseva, M.A. Dudarova (2009) показали прямий кореляційний зв'язок ступеня когнітивних порушень та тяжкості інсульту в гострому періоді. Когнітивні порушення були більше виражені за наявності соматичних ускладнень у хворих з атеротромботичним інсультом, ніж при таких у хворих із кардіоемболічним, лакунарним і кріптогенним підтипами, так само і при повторному інсульті. Дослідники відмітили, що ступінь когнітивних розладів не залежав від рівня артеріального тиску при надходженні, але він був вищий, коли підвищений артеріальний тиск зберігався наприкінці першого дня і першого тижня після інсульту. Навпаки, когнітивні розлади, які були зафіксовані через 3 та 6 місяців після інсульту, мали негативний кореляційний зв'язок із функціональним статусом, оціненим модифікованою шкалою Ренкіна [37].

Друге місце в структурі ішемічного інсульту (згідно з класифікаційною системою TOAST, прийнятою в 1993 році) посідає кардіоемболічний інсульт (КЕІ), поступаючись лише атеротромботичному [28], та становить 20-30% у загальній структурі ішемічного інсульту [9]. Інсульт, що пов'язаний із фібриляцією передсердь (ФП), асоціюється з більш високою смертністю, вищою інвалідністю, тривалістю перебування хворого в стаціонарі і з меншими шансами бути виписаним додому, ніж інсульт, не пов'язаний із ФП [29].

Встановлено понад 20 нозологічних форм кардіальної патології — джерел церебральної емболії, патогенетична роль яких у розвитку інсульту на сьогодні доведена.

Причини КЕІ можуть бути розподілені на три основні групи:

- патологія камер серця та його стінки (кардіоміопатії, гіпокінезія або акінезія ділянки стінки шлуночка після інфаркту, аневризми міжпередсердної перегородки, шлуночкова аневризма, міксома передсердя, дефекти перегородки, відкрите овальне вікно);
- клапанна дисфункція (ревматична мітральна та аортальна клапанна хвороба серця, клапанні протези, бактеріальний ендокардит, пролапс мітрального клапана, кальцифікація мітрального кільця);
- аритмії, частково ФП та синдром слабкості синусового вузла [30].

Найбільш частими серед них є неклапанна ФП (20%), ревматичні захворювання серця (10%), вентрикулярні тромби (10%), інфаркт міокарда (10%), наявність штучних клапанів (5%), інші захворювання (15%) [9].

Згідно з дослідженнями А.В. Фонякіна та Л.А. Гераскіної, в етіології інсульту провідне місце посідає пароксизмальна форма ФП, яка була зареєстрована як ізольоване кардіальне порушення у 22,1% хворих із кардіоемболічним інсультом, тоді як постійна форма як окрема причина інсульту була виявлена лише в 9,6% хворих. При пароксизмальній формі миготливої аритмії умови, що створюють схильність до емболізації, відбуваються, як правило, після відновлення синусового ритму, коли відновлення скорочення вушка лівого передсердя сприяє відриву тромботичного матеріалу, який там знаходиться, та його надходженню до кровотоку. При постійній формі миготливої аритмії, яка характеризується постійною акінезією вушка лівого передсердя, відсутня механічна дія на тромб, тому ризик емболізації може бути суттєво меншим [3].

Постінфарктні зміни лівого шлуночка залишаються другою за частотою причиною кардіогенної емболії. Гіпокінетичний сегмент здатний викликати внутрішньошлуночкові циркуляторні порушення і призвести до утворення між трабекулами дрібних тромбів, які в подальшому виступають джерелом емболії. Водночас тромби в хронічних лівошлуночкових аневризмах нечасто викликають емболію, адже ізольовані від гідралічних сил, що діють всередині просвіту. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) рідко буває причиною КЕІ — не більше 1%, що можливо пояснити широким застосуванням антикоагулянтної терапії в даній категорії пацієнтів [2, 31]. Однак є дані про те, що частіше інсульт зустрічається у хворих із ГІМ, але доведено, якщо хворі отримували антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію протягом перших 48 год, зменшується ризик виникнення інсульту під час перебування в стаціонарі [32].

Кардіогенні емболи можуть бути будь-якого розміру, але ті, що виникають із камер серця, часто є великими й тому призводять до механічного закриття та спричиняють рефлекторний спазм як основної судинної магістралі, так і її колатералей, що часто призводить до тяжкого інсульту, інвалідності та смерті [7, 33]. Завдяки їх великому розміру емболи з течією крові надходять у більшості випадків до внутрішньомозкових судин та спричиняють масивний стрікокапсулярний або множинні інфаркти. У зв'язку з анатомічною будовою судин головного мозку кардіальні емболи частіше спричиняють закупорку середньої мозкової артерії на різних рівнях залежно від розміру ембола. Частіше емболізується ліва середня мозкова артерія (СМА) як дрібними, так і великими за розмірами емболами, права СМА емболізується невеликими за розміром емболами. Рідше уражаються судини вертебро-базиллярного басейну [4].

У хворих із ФП унаслідок нерегулярних скорочень шлуночків, втрати систоли передсердь і збільшення кінцевого діастолічного опору ЛШ погіршується його функція. Це супроводжується порушенням наповнення шлуночків унаслідок скорочення діастолі, зменшенням серцевого викиду, що призводить до стазу крові в лівому передсерді. Найбільше зменшується швидкість кровотоку у вушці лівого передсердя, що підтверджується у вигляді спонтанного ехосигналу при черезстраховідній ехографії (у 90% випадків джерелом тромбоемболії є вушко лівого передсердя у хворих із неклапанною ФП) [16]. Даний стан призводить до гемостатичного дисбалансу та порушення мікроциркуляції, що включає в себе активацію гемостазу і тромбоцитів, а також запалення і порушення чинників росту [6].

На сьогодні відомо, що ендотелій ендокарда є бар'єром між кров'ю і тромбогенною тканиною суб'ендокарда. Структурно і функціонально інтактний ендокард не зумовлює активації каскаду згортання крові і не стимулює адгезію тромбоцитів та інших клітинних елементів крові. Біологічна здатність ендотелію підтримувати високий антитромбогенний потенціал значною мірою залежить від клітинної морфології ендокарда. Порушення параметрів кровотоку зі збільшенням турбулентності потоку здатне модифікувати структуру (поява дезорієнтації клітин) і функцію ендотелію, що супроводжується зменшенням або втратою ендотелієм своїх антитромбогенних властивостей [13] та призводить до перетворення атромбогенного ендокарда у вогнище тромбоутворення через адгезію та агрегацію тромбоцитів і додаткового утворення тромбіну, який, у свою чергу, веде до перетворення фібриногену на фібрин.

Паралельно процесу тромбоутворення проходить процес активації фібринолізу. Ключовим проферментом системи фібринолізу є плазміноген, який після активації ендогенними або екзогенними активаторами перетворюється на активний фермент — плазмін.

Функціонування фібринолітичної системи обумовлено збалансованою взаємодією активаторів та

інгібіторів плазміногену. Активатори плазміногену з точки зору їх фізіологічного і патофізіологічного значення можуть бути природного (фізіологічного) та бактеріального походження. Фізіологічні активатори: тканинний активатор плазміногену (синтезується в клітинах ендотелію, що вистилає судини), урокіназа (синтезується нирковим епітелієм). До бактеріальних активаторів плазміногену відносять стрептокіназу (продукується гемолітичним стрептококом груп А, С) та стафілокіназу (продукують певні штами стафілококів) [13]. Інгібування фібринолізу може відбуватися внаслідок дії інгібіторів активаторів плазміногену типу I, II або III (PAI-1, PAI-2 і PAI-3) або α_2 -антиплазміном [34].

У результаті комплексного клініко-інструментально-лабораторного дослідження можливо виявити найбільш імовірну причину виникнення інсульту та простежити механізми його розвитку, після чого встановити патогенетичний підтип інсульту. На сьогодні, на жаль, немає золотого стандарту для встановлення діагнозу KEI, але існують певні критерії, на які звертають увагу: клінічна картина, наявність кардіального джерела емболії, виключення каротидного і/або церебрального атеросклерозу або інших причин для розвитку інсульту [3].

Клінічна картина KEI характеризується раптовим розвитком із максимальним неврологічним дефіцитом (<5 хв), що спостерігається в 47-74% випадків, або зниженням рівня свідомості на початку захворювання в 19-31% випадків [33]. У дослідженні Timsit та ін. [35] зміна свідомості є важливим прогностичним чинником кардіоемболічного інфаркту головного мозку порівняно з атеротромботичним інсульту. У 4,7-12% випадків кардіоемболічного інсульту відмічається раптовий регрес симптомів («синдром, що зникає на очах»), що може бути пов'язано з дистальною міграцією ембола та наступною реканалізацією закупореної судини внаслідок активації фібринолітичної системи крові. У 75% хворих із KEI спостерігається геморагічна трансформація (ГТ) вогнища ішемії, що може виникати як у ранні, так і в пізні терміни після розвитку ішемічного інсульту (Hart et al., Beghi et al.) [12]. ГТ буває двох типів: петехіальний або мультифокальний геморагічний інфаркт, який, як правило, безсимптомний, і вторинна паренхіматозна гематома, що маніфестує появою нових вогнищевих неврологічних симптомів та призводить до погіршення клінічної картини [3]. Традиційним поясненням геморагічної трансформації є те, що спричинений тромбозом великої артерії інфаркт супроводжується локальним спазмом даної судини. При зменшенні спазму виникає фрагментування тромбу і його міграція дистально, що викликає некроз тканин і ушкодження судинної стінки з капілярною реперфузією [35].

За результатами дослідження Л.Г. Крилової та співавт. [6] на базі Челябінської державної медичної академії встановлено залежність між ступенем неврологічного дефіциту та показників гемостазу.

У хворих із легким ступенем неврологічного дефіциту відмічалась незначна активація в прокоагулянтній системі гемостазу, помірна активація фібринолізу і відсутність змін в антикоагулянтній системі. У хворих із середнім ступенем неврологічного дефіциту відмічалось збільшення коагуляційного потенціалу крові та депресія внутрішнього механізму активації фібринолізу, що пояснюють недостатністю калікреїн-кінінової системи у хворих з ішемічним інсультом на тлі гіпертонічної хвороби. У хворих із важким неврологічним дефіцитом відмічалось вірогідне підвищення всіх коагуляційних параметрів крові порівняно із хворими з легким неврологічним дефіцитом. Відмічалися гіперкоагуляція, синдром пригнічення фібринолізу та пригнічення протизгортальної системи, що пов'язано зі зниженою реактивністю організму.

На темпи відновлення порушених неврологічних функцій впливають і когнітивні зміни. Виявлення та корекція таких порушень є важливою ланкою реабілітаційних заходів у хворих із гострою ішемією головного мозку.

Частота розвитку когнітивних порушень у післяінсультний період може досягати 82% [38]. Через 2 тижні після перенесеного інсульту той чи інший ступінь когнітивних порушень був виявлений у 91% хворих [39].

Н.І. Усольцева показала, що в пацієнтів із кардіоемболічним та атеротромботичним підтипами ішемічного інсульту розвиваються більш виражені когнітивні порушення, ніж у хворих із криптогенним та лакунарним підтипами ішемічного інсульту [8].

Порушення когнітивних та емоційних функцій перебігає на тлі значних структурних змін тканин мозку за рахунок пригнічення біоенергетичних процесів, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукції активних форм кисню, змін активності про- та антиоксидантних систем, які призводять до апоптозу, активація якого за рахунок збільшення рівня прозапальних цитокінів та нейробілків є першою причиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій [25].

Результати метааналізу S. Kalantarian [17], що включав 21 наукове дослідження, показали, що існує вірогідний зв'язок між ФП та когнітивними розладами незалежно від інсульту в анамнезі [22]. ФП характеризується швидким розвитком когнітивної дисфункції, включаючи проблеми з увагою, пам'яттю та мовою, яка виникає у 2 рази частіше у хворих із ФП, причому незалежно від наявності інсульту в анамнезі. Поширеність деменції у хворих із діагностованою протягом останніх 5 років ФП становить 10,5%, можливими причинами якої є церебральна мікроемболізація внаслідок відсутності механічної активності лівого передсердя та створення умов для утворення та міграції емболів до судин головного мозку, а також нестабільність перфузії мозку внаслідок варіабельності ритму серця з розвитком асимптомних церебральних інфарктів.

Таким чином, залишається не до кінця вивченим питання патогенетичної основи розвитку атеротромботичного та кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту. Немає чітко вивчених показників системи гемостазу, які можна було б використати для визначення варіанта ішемічного інсульту.

Дисбаланс у системі гемостазу наявний при обох підтипах інсульту, але залишається до кінця не вивченим його взаємозв'язок із важкістю неврологічного та когнітивного дефіциту. Дані кореляційні взаємозв'язки можуть бути прогностичними для визначення перебігу ішемічного інсульту.

Список використаної літератури

1. Ярынкина Е.А. Цереброваскулярная патология и профилактика инсульта у больных с артериальной гипертензией // Газета «Здоровье Украины». — 2015. — № 1. — С. 23-27.
2. Гераскина Л.А. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2013. — № 4. — С. 60-65.
3. Кузнецова С.М. Кардиоэмболический инсульт: патогенез, клиника, терапия // Медицинская газета «Здоров'я України». — 2012. — № 7 (284). — С. 32-33.
4. Муравська О.М., Вінчук С.М. Підтипи ішемічного інсульту у хворих після розвитку інфаркту міокарда // Український медичний часопис. — № 3 (41). — 2004. — С. 112-115.
5. Аронов Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 48-56.
6. Крылова Л.Г. Патология гемостаза в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от степени тяжести / Г.Н. Бельская, О.Л. Колесников // Известия Челябинского научного центра. — 2004. — № 2 (23). — С. 178-181.
7. Мошенська О.П. Фатальний ішемічний інсульт: особливості найгострішого періоду // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 1 (81). — С. 95-100.
8. Усольцева Н.И. Динамика двигательных и нейропсихологических функций в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. — М., 2011. — 25 с.
9. Харченко Т.А. Актуальные вопросы профилактики инсульта // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 6 (86). — С. 26-27.
10. Евтушенко С.К. Возрастные особенности подтипов ишемического инсульта / В.А. Симонян, А.В. Сергиенко // Газета «Новости медицины и фармации» Неврология (тематический номер). — 2011. — С. 52-58.
11. Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
12. Зозуля І.С. Інфаркт міокарда і кардіогенний ішемічний інсульт / О.М. Муравська // Укр. Мед. Часопис. — 2007. — № 4 (60). — С. 47-52.
13. Грицай Н.Н. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения / В.П. Мищенко, В.А. Пинчук // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5 (9). — С. 15-19.
14. Довбонос Т.А. Геморагічна трансформація інфаркту мозку: клінічні прояви, діагностика та лікування: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. — К., 2003. — 23 с.
15. Сич Н.С., Боброва В.І., Зозуля І.С. Чинники ризику та характер когнітивних порушень у осіб з різними підтипами інфаркту мозку в гострому періоді // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Том 13, № 4. — С. 247-249.
16. Руководящие принципы по лечению фибрилляции предсердий. — 2010.
17. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложненной у пациентов с сопутствующей патологией сердца // Укр. Мед. Часопис. — 2011. — № 6. — С. 54-58.
18. Rothwell P.M. Atherothrombosis and ischaemic stroke // BMJ. — 2007. — Feb 24. — 334 (7590). — P. 379-380.
19. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // Eur. J. Neurol. — 2001. — 8. — P. 621-627.
20. Ueda S., Fujitsu K., Inomori S., Kuwabara T. Thrombotic Occlusion of the Middle Cerebral Artery Stroke September. — 2015. — 17, Vol. 46 (Issue 9).
21. Reeves G., Swenson R.S. Disorders of the Nervous System A Primer Alexander. — 2008.
22. Stern S.A., Mansour M.S., Ruskin J.N. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis Kalantarian // Ann. Intern. Med. — 2013. — Vol. 158. — P. 338-346.
23. Yale University School of Medicine heart book / Medical editors, Barry L. Zaret, Marvin Moser, Lawrence S. Cohen. Editorial director, Genell J. Subak-Sharpe, 1992. — P. 221-222.
24. Understanding pathophysiology / Sue E. Huether, Kathryn L. McCance, Valentina L. Brashers, Neal S. Rote 5th ed. 31 Jan 2012 United States.
25. Miljenka-Jelena Jurašić Stroke and Dementia in Atrial Fibrillation / Sandra Morović, Sonja Antić, Iris Zavoreo and Vida Demarin // Basic Research and Clinical Applications Edited by Prof. Jong-Il Choi. — 2012. — Vol. 2. — P. 32-37.
26. Suzuki N., Sato M., Houkin K., Terayama Y., Uchiyama S., Daida H., Shigematsu H., Goto S., Tanaka K., Origasa H., Miyamoto S., Minematsu K., Matsumoto M., Yasushi O. One-Year Atherothrombotic Vascular Events Rates in Outpatients with Recent Non-Cardioembolic Ischemic Stroke: The EVEREST (Effective Vascular Event REduction after Stroke) Registry May 2012. — Vol. 21. — Issue 4. — P. 245-253.
27. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S., Takahashi K., Iijima K., Nagai A., Oguro H. Clinical characteristics and prognosis in stroke patients with diabetes mellitus: retrospective evaluation using the Japanese Standard Stroke Registry database (JSSRS) No To Shinkei. — 2006, Feb. — Vol. 58 (2). — P. 135-139.
28. Adams H. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / B. Bendixen, L. Kappelle, J. Biller, B. Love, D. Gordon, E. Marsh // Stroke. — 1993. — № 24 (1). — P. 35-41.
29. Gregory Y. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review / H. Lip, D.A. Lane // JAMA. — 2015. — 313 (19). — P. 1950-1962.
30. Megan C. Leary Cardioembolic stroke: An update on etiology, diagnosis and management / Louis R. Caplan // Annals of Indian Academy of Neurology. — 2008. — Vol. 11. — P. 52-63.
31. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke // World Journal of Clinical Cases. — 2015. — Vol. 16, 3 (5). — P. 418-429.
32. Hachet O. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events / C. Guenancia, K. Stamboul, B. Daubail, R. Carole, Y. Bejot, V. Yameogo, A. Gudjoncik, Y. Cottin, M. Giroud, L. Lorgis // Stroke. — 2014. — Vol. 45 (12). — P. 3514-3520.
33. Adria Arboix and Josefina Alio Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis // Current Cardiology Reviews. — 2010. — № 6. — P. 150-161.
34. Projahn D. Platelets: key players in vascular inflammation / R.R. Koenen // Leukoc Biol. — 2012. — Vol. 92 (6). — P. 1167-1175.
35. Arboix A. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical / Josefina Alió // Questions Current Cardiology Reviews. — 2012. — Vol. 8 (1). — P. 54-67.
36. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. — 2005. — P. 752-759.
37. Levin O.S., Usoltseva N.I., Dudarova M.A. Cognitive disorders in the early rehabilitative period of ischemic stroke Russian Medical Journal. — 2009. — № 4. — P. 20.
38. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2004. — № 18. — P. 138-144.
39. Jaillard A., Naegele B., Trabucco-Miguel S., Le Bas J.F., Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke // Stroke. — 2009. — № 40. — P. 2473-2479.

Надійшла до редакції 12.10.2015

З.І. Заводнова

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

НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд)

Резюме

В огляді коротко представлені узагальнені дані, присвячені різним больовим синдромам, їх патогенезу. Розглянуто сучасні напрямки лікування болів і покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова

Нейропатичний біль, класифікація, напрямки лікування.

Проблемі болю приділяють велику увагу, тому що він є однією з причин, що змушує звертатись до лікаря. В останні 30-40 років відмічається неухильне зростання хронічних больових синдромів у загальній структурі захворюваності, що, за оцінками різних авторів, становить від 15 до 70%. Це, у свою чергу, негативно впливає на якість життя людини, призводячи до значних матеріальних, соціальних втрат [8]. За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain (IASP)), біль — це неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з наявними чи можливими пошкодженнями тканин [12]. Біль зазвичай виникає при подразненні периферичних ноцицепторів, потім больовий імпульс проводиться по больових волокнах (сенсорний нерв, спинний мозок, спинномозковий ганглії, таламус). Далі сигнал передається в кору головного мозку, де він усвідомлюється, локалізується та здійснюється його психологічне забарвлення. Велику участь у больовій інтеграції бере лімбічна система, яка також відповідає за емоційне забарвлення больових відчуттів. Ноцицептори передають інформацію в центральні відділи нервової системи за допомогою генерації потенціалу дії, що викликається активацією потенціалзалежних калієвих та натрієвих каналів. Потенціалзалежні натрієві канали є точками прикладання для місцевих анестетиків та деяких антидепресантів [14].

Існує декілька класифікацій, що враховують різновиди болю. У першу чергу це транзиторний, гострий і хронічний. Транзиторний біль виникає внаслідок активації ноцицептивних рецепторів шкіри або інших тканин за відсутності великого ураження та існує для захисту людини від загрози фізичного ушкодження чинниками зовнішнього середовища.

Гострий біль — необхідний пристосувальний сигнал, що не тільки інформує про ушкодження шкіри, а й міняє рефлекторні реакції, що дозволяє зменшити той самий біль. Хронічний біль — біль, що триває більше ніж нормальний період заживлення, тобто понад три місяці [8].

З точки зору патогенезу розрізняють ноцицептивний, нейропатичний та психогенний біль. Ноцицептивний виникає як результат безпосередньої дії пошкоджуючого чинника на больові рецептори. Цей біль гострий, зникає при зменшенні подразнення рецепторів болю. Провідні шляхи та відділи центральної нервової системи в цей процес не вступають. Ці болі регресують після заживлення [6].

Співвідношення активності ноцицептивної (больової) та антиноцицептивної (протiboldьової) систем впливає на інтенсивність больового відчуття. Існує декілька антиноцицептивних систем: опіатна, серотонінергічна, ГАМК-ергічна, норадренергічна.

Нейропатичний біль виникає при ураженні периферичної (нервові корінці, сплетення) або центральної нервової системи (задні стовпи та роги спинного мозку, стовбур, таламус, півкулі головного мозку). Цей біль не виконує захисної функції, часто буває хронічним та патологічним і може супроводжуватись моторними, вегетативними, сенсорними розладами: первинна та вторинна гіпералгезія, гіперпатія, алодінія, больова анестезія. Для нейропатичного болю характерними є периферична сенситизація — поширення запальної реакції за межі ураження тканини; вторинна гіпералгезія — розширення поля гіпералгезії за межі ураження тканини; центральна сенситизація — стійка деполяризація ноцицептивних нейронів. Нейропатичний біль супроводжує цілу низку неврологічних захворювань: ригемінальна

© З.І. Заводнова

невралгія — 100%, діабетична полінейропатія — 11-20% випадків, постгерпетична невралгія — 15-70%, ВІЧ-асоційована невропатія — 30-60%. Патологічною основою цього болю є порушення генерації потенціалів у пошкоджені нерви та тормозного контролю збудливості ноцицептивних нейронів у центральних структурах мозку. При виникненні цього болю відбувається підвищення збудливості мембран нервових волокон, що пов'язано зі збільшенням числа активних натрієвих каналів [6]. Масштабне епідеміологічне дослідження, проведене в Європі у 2005 році, показало, що поширеність нейропатичного болю в різних країнах коливається в діапазоні 6-7,7%. Так, у Франції вона становила 6,4%, у Німеччині — 6%, у Великобританії — 7,5%, в Іспанії — 7,7% [4].

Психогенний біль не пов'язаний з ушкодженням тканин та периферичної або центральної соматосенсорної нервової системи. Основна ознака такого болю — це патологічна больова поведінка: хворий жестикує, мімікою, позами підкреслює наявність болю за відсутності його органічної основи. Простежується також зв'язок між психологічною проблемою та розвитком і наростанням цього болю. Цей діагноз можливий після всебічного обстеження хворого та виключення всіх можливих причин ноцицептивного та нейропатичного болю [3].

План обстеження пацієнта з нейропатичним болем включає насамперед повне неврологічне обстеження та застосування шкал оцінки інтенсивності больового синдрому. Найширше використовуються опитувальник DN4, больова шкала LANSS, шкала нейропатичних порушень (NIS), опитувальник болю Pain detect, шкала загальної оцінки симптомів невропатії (NTSS-9) [5, 7].

Лікування нейропатичного синдрому повинно бути мультимодальним, тобто включати препарати для зменшення болів, засоби, що корегують порушення, викликані хронічним болем, — зниження фізичної активності, розлади сну, депресія, тривога. Важливим компонентом терапії будь-якого хронічного больового синдрому є активація антиноцицептивної системи. Для цього рекомендується застосовувати трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну. Заслужовує на увагу висока ефективність антиконвульсантів у лікуванні нейропатичного болю, основним напрямком дії яких є іонні канали. Активація натрієвих каналів викликає підвищення активності нейрона, а калієвих та хлорних — призводить до гальмування. Кальцієві канали блокують габапентин, прегабалін, зиклонотид; натрієві — фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин, вальпроати, топірамат. Збільшення активності каналів хлору викликають габапентин, прегабалін, бензодіазепіни [5]. Відбувається припинення генерації больової імпульсації ядрами задніх рогів

спинного мозку та волокнами черепно-мозкових нервів (трійчастого, язикоглоткового тощо). У більшому ступені регресу підлягають пароксизмальні штрикаючі болі, парестезії, гіпералгезії [9].

Одним із головних напрямків у патогенетичному лікуванні нейропатичного болю є НПЗП, які блокують вироблення медіаторів запалення — простагландинів за рахунок інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [9]. Важлива властивість цієї групи препаратів — виражений протибольовий ефект. Тривале застосування НПЗП може викликати ульцерогенні ускладнення, у зв'язку з чим потрібно запобігати довгому їх призначенню.

З-поміж метаболічних засобів застосовують дві основні групи препаратів: α -ліпоева кислота та вітаміни групи В. Вважається, що α -ліпоева кислота має антиоксидантні та антиоксидантні властивості, вона зменшує перекисне окислення ліпідів у периферичних нервах та покращує ендоневральний кровотік, що приводить до збільшення швидкості проведення нервового імпульсу. Нормалізує рівень глутатіону в нервах, стимулює ріст аксонів, їх розгалужень, а також нових нервових волокон [10]. У складі метаболічної патогенетичної терапії також доцільно застосування актовегіну, який покращує кровопостачання нейронів та має антигіпоксичну активність [11]. Актовегін збільшує споживання та поглинання кисню, активує ферменти окисного фосфорилування, підвищує активність кислої та лужної фосфатази. Він також прискорює синтез білків, вуглеводів, стимулює піруватдегідрогеназу [1].

Застосовуються в лікуванні нейропатичних болів вітаміни групи В, які мають анальгетичну дію, впливають на нейропатичний компонент болю, а також на астенію, що супроводжує хронічні больові синдроми. Представляючи групу низькомолекулярних сполучень небілкової природи, вітаміни не синтезуються в організмі людини, не є пластичним матеріалом або джерелом енергії, проявляють свою активність як коферменти різних ензимів. Вони беруть участь у регуляції вуглеводного, білкового, жирового, мінерального обміну. Експериментальні та клінічні дослідження дії вітамінів групи В при ноцицептивних та нейропатичних болях показують їх антиноцицептивний ефект. Так, вітамін B_1 відіграє важливу роль у проведенні нервового збудження, а також бере участь у процесах антиоксидантного захисту в мітохондріях нейронів [8]. Нестача вітаміну B_6 може призвести до демієлінізації нервових волокон, що пов'язано з порушенням синтезу сфінгомієліну [4,17,16]. За даними багатьох досліджень, вітамін B_{12} розглядається як анальгетик [18].

У багатьох роботах підкреслюється, що при лікуванні болю комбінація вітамінів B_1 , B_6 , B_{12} більш ефективна, ніж монотерапія одним із цих вітамінів [13]. Комплекс вітамінів групи В підсилює дію

норадреналіну і серотоніну — головних антиноцицептивних медіаторів. Крім того, експериментально показано інгібування ноцицептивних відповідей у задньому розі та зоровому горбі [2].

Призначення вітамінів групи В для лікування нейропатичних болів застосовується протягом десятиліть. Традиційно для цього провадилось щоденне введення внутрішньом'язово по черзі тіаміну, піридоксину, ціанкобаламіну. Така схема потребувала довгого курсу лікування — не менше місяця, тому останнім часом перспективним

визнано застосування комплексних препаратів вітамінів групи В — нейробіон, мільгамма, нейрорубін тощо. На лабораторних моделях було показано, що вітаміни групи В підсилюють дію аналгетиків, знижують їх дозу та ризик ускладнень [15, 19].

За відсутності протипоказань бажано доповнювати лікування фізіотерапевтичними процедурами, масажем, мануальною терапією, лікувальною фізкультурою та підтримкою повсякденної фізичної активності після зменшення болів.

Список використаної літератури

1. Аметов А.С., Солуянова А.Н. Возможности фармакотерапии актовегином при диабетической полинейропатии // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 8 (38). — С. 89-92.
2. Баринов А.Н. Лечение нейропатических болевых синдромов // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 2 (58). — С. 91-96.
3. Баринов Ф.Н. Нейропатическая боль: современные возможности диагностики и лечения // Газета «Здоров'я України». — 2010. — № 3 (14). — С. 48.
4. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 198 с.
5. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки нейропатической боли // Боль. — 2007. — № 3 (16). — С. 11-14.
6. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы патологической боли // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 2 (11). — С. 34-39.
7. Мищенко Т.С. Проблема боли в современной неврологии: от понимания механизмов к рациональному выбору терапии // Газета «Здоров'я України». — 2014. — № 1 (28). — С. 7.
8. Морозова О.Г., Ярошевский А.А. Невропатическая боль: взгляд невролога // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 339. — С. 62-67.
9. Новикова О.В. Невропатическая боль: основные аспекты ее патогенеза и лечения (обзор) // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 120-123.
10. Сулік Р.В. Невропатичний біль: діагностика і лікування // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 4 (58). — С. 91-97.
11. Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. и др. Место антиоксидантов в терапии диабетической сенсомоторной полинейропатии // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 8 (38). — С. 107-111.
12. Яворська Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 3 (41). — С. 130-135.
13. Dellon A.L. Experimental model of pyridoxine (B6) deficiency induced neuropathy / A.L. Dellon, E.S. Dellon, P.L. Tassler et al. // Ann. Plast. Surg. — 2001. — Vol. 47, № 2. — P. 153-160.
14. Dick I.E., Brochu R.M., Purohit Y. et al. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants // J. Pain. — 2007. — P. 315-324.
15. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 421. — P. 157-154.
16. Salvo M.L. Vitamin B6 salvage enzymes: mechanism, structure and regulation / M.L. Salvo, R. Contestabile, M.K. Safo // Biochim. Biophys. Acta. — 2011. — Vol. 1814, № 11. — P. 1597-1608.
17. Sharma A. Thiamine deficiency induces oxidative stress in brain mitochondria of Mus musculus / A. Sharma, R. Bist, P. Bubber // J. Physiol. Biochem. — 2013. — Feb. 17 [Epub. ahead of print].
18. Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // Int. J. Food Sci. Nutr. — 2009, Feb. — Vol. 12. — P. 1-6.
19. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain. — 2005. — Vol. 116. — P. 168-169.

Надійшла до редакції 12.11.2015

NEUROPATHIC PAIN: BASIC ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

Z.I. Zavodnova

Summary

In brief overview present generalizing data, above various painful syndromes and their pathogenesis described. Modern variants of pain treatment and quality life improvement been analyzed.

Keywords: neuropathic pain, classification, variants of treatment.

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии
им. Д.Ф. Чеботарева НАМН
Украины», г. Киев

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ И ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКЕ АСТЕНО-НЕВРОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Резюме

В статье представлены результаты обзорного исследования по проблеме использования лекарственных средств при лечении астенического синдрома при невротических расстройствах. Одним из средств, созданных на основе природных компонентов и недавно появившихся в Украине, следует назвать Лангену — средство, произведенное в Болгарии. Главной отличительной особенностью Лангены является сочетание в одной капсуле 4 компонентов природного происхождения: 3 растительных экстрактов (корня женьшеня — 40 мг, листьев гинкго билоба — 40 мг и плодов черной смородины — 30 мг) и 1 ферментного (коэнзим Q₁₀ — 50 мг). Результаты исследования показывают, что появление Лангены в отечественной неврологической практике дает возможность оптимизации лечения и профилактики астенического синдрома.

Ключевые слова

Невротические расстройства, астенический синдром, профилактика, лечение, Лангена.

Невротические расстройства в настоящее время являются одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность их в популяции чрезвычайно высока — 10-20% всего населения в развитых странах [9, 22], причем средний ежегодный показатель прироста их распространенности в мире превышает 10%. Соответственно, существенно растет и социально-экономическое значение неврозов (расходы на лечение, оплата нетрудоспособности, снижение эффективности труда и др.), а также их психологическая роль (влияние на социальные и личностные контакты, десоциализация и т.д.). Поэтому проблема эффективной диагностики и лечения невротических расстройств выходит сегодня на одно из первых мест в медицине и фармакологии.

Особое значение в последние годы придается астеническому синдрому в рамках неврозов.

Астения, или состояние нервно-психической и физической слабости, проявляется повышенной утомляемостью, ослаблением или утратой способности к продолжительному физическому или умственному напряжению, однако ее конкретные симптомы могут варьировать в зависимости от формы и/или стадии патологического процесса, реактивного состояния, возраста и т.д.

Астения — в целом синдром неспецифический. Его можно наблюдать не только при многих неврологических и психических заболеваниях, но

и у соматических больных в период утяжеления основного заболевания или в послеоперационном периоде. Многие болезни начинаются с так называемой псевдоневрастенической стадии, проявляющейся преимущественно астеническими расстройствами. Принципиальное отличие астенического синдрома от простой усталости заключается в том, что усталость возникает в результате истощения энергетических запасов, тогда как астения является следствием нарушения регуляции использования энергетических ресурсов.

По современным представлениям астенический синдром является одним из наиболее характерных проявлений «болезней цивилизации», в рамках которых его можно рассматривать как патологически измененную реакцию адаптации нервной системы в ответ на физическое и психическое перенапряжение, экзо- или эндогенные интоксикации, сосудистые расстройства и др.

Астенический синдром — один из наиболее частых в клинике неврозов и выявляется у 30-35% таких больных [9]. Описаны десятки симптомов, составляющих астению на почве цереброваскулярных расстройств, однако наиболее типична следующая триада: собственно астения (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение памяти и внимания, эмоциональная лабильность, раздражительность, гиперестезии и т.д.) в сочетании с когнитивными расстройствами и нарушениями сна [1]. Наибо-

© С.Г. Бурчинский

лее часто описанный синдром встречается при неврастении, однако в различных клинических проявлениях характерен и для психастении, и для истерии. На «доклинической» стадии астенические расстройства могут быть характерным проявлением «синдрома менеджера» и других форм стрессзависимых реакций, при прогрессировании которых развивается типичная картина невроза.

В последнее время существенно вырос интерес к биохимическим маркерам астено-невротических состояний. Хотя многие аспекты патогенеза последних остаются недостаточно выясненными, оказалось, что в основе их развития лежат два принципиальных фактора:

1) выявленная в эксперименте активация перекисного окисления липидов, приводящая к накоплению свободных радикалов и гидроперекисей в ткани мозга, а в крови — гидроперекисей и малонового диальдегида, причем последнее подтверждено также и в клинических исследованиях;

2) активация в результате тканевой гипоксии анаэробных путей метаболизма в ткани мозга и мышцах [2, 25].

При этом обращает на себя внимание, что биохимические изменения в мозге при моделировании астено-невротических состояний весьма близки к таковым, развивающимся при хроническом стрессе или старении [12, 15]. Аналогично сегодня ведущее значение в патогенезе астении придается формированию нейромедиаторного дисбаланса с преимущественным ослаблением основных активирующих систем мозга — адрено- и дофаминергических, а также нарушениям физиологической роли глутамата [3, 19]. При этом важное место занимают и нарушения холинергических процессов, ответственных за полноценное функционирование когнитивной сферы, с чем связано частое развитие выраженных когнитивных нарушений у больных неврозами, нередко достигающих степени, сопоставимой с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКР) [3], и требующих применения соответствующей ноотропной фармакотерапии.

В итоге средство для терапии и профилактики астено-невротических состояний должно обладать следующими фармакологическими эффектами:

- 1) нейрометаболический;
- 2) нейромедиаторный;
- 3) антиоксидантный;
- 4) адаптогенный.

Именно комплексная реализация упомянутых эффектов позволяет направленно воздействовать на основные патогенетические механизмы развития астенического синдрома и, соответственно, эффективно влиять на его клинические проявления.

С целью реализации упомянутого подхода в современной неврологической практике широко используют комбинированную терапию, включающую применение ноотропных, психостимули-

рующих, вазотропных, кардиотонических и др. средств, что влечет за собой вынужденную полипрагмазию. Ее следствием становятся проблемы в достижении комплайенса, повышение риска развития побочных эффектов, существенное удорожание лечения и т.д. Поэтому оптимальным выходом из сложившейся ситуации следует считать применение комплексных лекарственных средств, содержащих в своем составе сбалансированное сочетание ингредиентов, влияющих на различные звенья патогенеза и, соответственно, на различные клинические проявления астении с учетом синергизма действия и совместимости всех ингредиентов. Одним из таких средств, созданных на основе природных компонентов и недавно появившихся в Украине, следует назвать Лангену — средство, произведенное в Болгарии — стране с богатыми традициями в создании фитотерапевтических и природных средств и с мощной фармацевтической базой — и при этом полностью соответствующее требованиям ЕС к таким продуктам.

Сегодня фитопрепараты широко используются для лечения разных форм неврозов, учитывая их максимальную физиологичность действия на организм и высокую в целом степень безопасности. Однако подавляющее большинство из них представляют различные седативные средства. Поэтому перспективы применения в терапии и профилактике астено-невротических расстройств средства с принципиально иными фармакологическими свойствами и клиническими возможностями представляют особый интерес. Главной отличительной особенностью Лангены следует назвать сочетание в одной лекарственной форме (капсуле) 4 компонентов природного происхождения: 3 растительных экстрактов (корня женьшеня — 40 мг, листьев гинкго билоба — 40 мг и плодов черной смородины — 30 мг) и 1 ферментного (коэнзим Q₁₀ — 50 мг). Все отмеченные компоненты хорошо известны в клинической практике в форме различных монопрепаратов, но впервые сведены воедино в рамках одного комбинированного средства. Оптимально дополняя друг друга, перечисленные компоненты позволяют обеспечить реализацию исключительно многообразных и разносторонних клинико-фармакологических эффектов, необходимых при лечении и профилактике астено-невротических состояний.

Женьшень является одним из древнейших лекарственных средств в истории человечества, с давних времен применяющийся в восточной медицине с целью активизации физических и умственных способностей организма и его адаптационного потенциала. Женьшень можно рассматривать как один из наиболее мощных природных адаптогенов, значимость которых в современных условиях распространения «болезней цивилизации» приобретает особое значение.

Более поздними исследованиями выявлены разнообразные механизмы влияния женьшеня на ЦНС. Его основные биологически активные компоненты — тритерпеновые гликозиды (гинсенозиды) — обладают способностью стимулировать основные активирующие нейромедиаторные системы мозга — адрено-, дофамино- и глутаматергические путем модулирующего воздействия на биосинтез и рецепторное связывание данных нейромедиаторов [4, 8, 11, 20]. Так, различные гинсенозиды активируют основные ферменты биосинтеза катехоламинов — тирозингидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу, стимулируют биосинтез глицинзависимых NMDA-рецепторов и т.д. Также весьма важной представляется способность гинсенозидов повышать рецепторное связывание ацетилхолина — основного нейромедиатора когнитивной сферы — в различных регионах ЦНС [13], с чем может быть связано улучшение памяти, внимания, способности к обучению при приеме препаратов женьшеня.

Кроме того, у женьшеня выявлены и нейропротекторные механизмы действия, в частности, за счет блокады активности ведущих факторов развития воспалительных процессов в микроглии (ЦОГ-2, провоспалительные цитокины — TNF-альфа и IL-1бета) и ослабления развития свободнорадикальных реакций [21].

Таким образом, женьшень сочетает в себе нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты, направленные на прерывание либо ослабление основных звеньев патогенеза неврозов и астенического синдрома, что делает его незаменимым компонентом их фармакотерапии.

Препараты гинкго известны в народной восточной медицине с древнейших времен, но в качестве официально утвержденных лекарственных средств стали применяться только с 1960-х гг. За сравнительно небольшой отрезок времени в результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований были выявлены многие стороны их уникального, комплексного механизма действия и доказана их клиническая эффективность при широком круге патологических процессов, определяемая свойствами стандартизированного сухого экстракта листьев гинкго. Основные биологические эффекты препаратов гинкго определяются следующими основными фармакологическими эффектами:

- а) антиоксидантный;
- б) мембраностабилизирующий;
- в) нейромедиаторный;
- г) нейротрофический;
- д) вазотропный (вазорегулирующий и антиагрегантный) [1, 5, 6, 14].

Важно подчеркнуть, что флавоновые гликозиды (гинкголиды и билобалиды), входящие в состав экстракта гинкго, обладают совершенно иными ме-

ханизмами действия женьшеня, что и определяет особенности их клинических эффектов. Флавоноиды, входящие в состав экстракта гинкго, обладают способностью нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [14]. Также важным аспектом действия экстракта гинкго представляется возможность направленной антиоксидантной защиты митохондрий — клеточной структуры, определяющей энергетический потенциал клетки и реализацию процессов биосинтеза [23]. Нейромедиаторное действие экстракта гинкго прежде всего связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации и, в частности, со стимуляцией обратного захвата холина в синапсоммах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [5] — регионах мозга, прямо связанных с реализацией когнитивных и психоэмоциональных функций.

В итоге экстракт гинкго обладает выраженным ноотропным (холинергическим) и нейропротекторным (антиоксидантным) действием, которое востребовано в первую очередь при лечении астено-невротических состояний и связанных с ними когнитивных расстройств.

Черная смородина известна в медицине прежде всего благодаря высокому содержанию в экстракте ее плодов аскорбиновой кислоты (витамина С) — мощного природного антиоксиданта и адаптогена, играющих важную роль в обеспечении тканевого дыхания (активация функций цитохромов и процессов окислительного фосфорилирования), а также антоцианидов (активаторов тканевого дыхания — переноса электронов в дыхательной цепи), витаминов группы В, необходимых для проведения нервного импульса и окислительно-восстановительных процессов в нейронах, флавоноидов, эфирных масел, органических кислот и др., оказывающих мембраностабилизирующее и нейрометаболическое действие [10].

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) является жирорастворимым коферментом, содержащимся в митохондриях различных клеток организма, в том числе и в нейронах. Он служит ключевым компонентом в цепи переноса электронов в реакциях окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме того, обладает мощным антиоксидантным действием, направленным на нейтрализацию свободных радикалов [7, 17]. В клинической практике препараты — структурные аналоги убихинона (идебенон, нобен) — с успехом применяются в неврологической практике как эффективные нейропротекторы [16, 18], в т.ч. при синдроме УКР и даже при болезни Альцгеймера [24], учитывая их выраженное когнитивное и нейродинамическое действие.

В итоге все основные компоненты Лангены обладают влиянием практически на все базовые механизмы развития астено-невротических состояний, что позволяет в условиях монотерапии данным средством обеспечить максимально комплексное клиническое действие, существенно сократив неизбежную полипрагмазию. При этом еще раз необходимо подчеркнуть, что основным преимуществом Лангены является не только целесообразность сочетания ее компонентов с фармакологической точки зрения, но и их оптимальная сочетаемость именно с точки зрения достижения разностороннего клинического эффекта.

Также важным моментом, характеризующим Лангену, является жесткая стандартизация в данном средстве основных биологически активных веществ, входящих в состав ее фитокомпонентов — гинсенозидов женьшеня (не менее 4,5 мг в 1 капсуле), флавоноидов гинкго (не менее 9,6 мг в 1 капсуле) и антоцианидов черной смородины (не менее 1,5 мг в 1 капсуле), что позволяет гарантировать необходимую дозовую нагрузку и поддержание ее стабильности в процессе лечения. Учитывая тот факт, что дозы всех биологически активных веществ в составе Лангены являются

среднетерапевтическими при соблюдении рекомендованного дозового режима (1 капсула в день курсом от 2 недель до 2 месяцев), при ее приеме практически исключены какие-либо побочные эффекты, связанные с передозировкой ее отдельных компонентов. Это позволяет обеспечить высокую степень безопасности фармакотерапии, а также использовать данное средство как инструмент профилактики развития астено-невротических состояний в условиях хронического стресса. Противопоказания к приему Лангены минимальны и касаются только индивидуальной непереносимости ее компонентов, периодов беременности и лактации.

В заключение следует подчеркнуть, что проблема успешной фармакотерапии астении и невротических расстройств является сложной и многогранной, и ее невозможно решить с помощью какого-либо одного, пусть даже максимально мультимодального по своему действию, лекарственного средства. Однако благодаря появлению Лангены в отечественной неврологической практике наметилась реальная возможность оптимизации лечения и профилактики одной из важнейших с медико-социальной точки зрения форм патологии в современном обществе.

Список использованной литературы

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах // *Міжнар. неврол. журн.* — 2007. — № 1. — С. 101-104.
2. Александровский Ю.А., Полюровский М.В., Незнамов Г.Г. Неврозы и перекисное окисление липидов. — М.: Наука, 1991. — 141 с.
3. Александровский Ю.А., Бардеништейн Л.М., Аведисова А.С. Психотерапия пограничных психических расстройств. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 250 с.
4. Априкан Г.В., Аракелян Л.И., Карагезян Т.А. и др. Нейрохимические и иммунохимические механизмы действия корейского красного женьшеня и переступня белого, пролонгирующего продолжительность жизни белых крыс // *Нейрохимия.* — 1998. — № 3. — С. 318-322.
5. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба // *Эксп. клин. фармакол.* — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57-63.
6. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы // *Нов. мед. фарм.* — 2011. — № 360. — С. 5-10.
7. Гриню Л.Н. Коэнзим Q10 (убихинон) в клинической практике. — М.: Медицина, 2006. — 186 с.
8. Журавлев Ю.Н., Коляда А.С. *Araliaceae: женьшень и другие.* — Владивосток: Дальнаука, 1996. — 280 с.
9. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
10. Лікарські Рослини. Енциклопед. Довідник. — К.: УРЕ, 1989. — 543 с.
11. Попов А.М. Механизмы биологической активности гликозидов женьшеня: сравнение с гликозидами голотурий // *Вестник ДВО РАН.* — 2006. — № 6. — С. 92-104.
12. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
13. Attele A.S., Wu J.A., Yuan C. — S. Ginseng pharmacology // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 58. — P. 1685-1693.
14. Bridi R., Crossetti F.P., Steffen V.M. et al. The antioxidant activity of standardized extract of *Ginkgo biloba* (Egb 761) in rats // *Phytother. Res.* — 2001. — Vol. 15. — P. 449-451.
15. Frolkis V.V. Stress-age syndrome // *Mech. Ageing & Develop.* — 1993. — Vol. 63. — P. 93-108.
16. Geromel V., Darin N., Chretien D. et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits // *Mol. Genet. Metabol.* — 2002. — Vol. 77. — P. 21-30.
17. Gold D.R., Cohen B.H. Treatment of mitochondrial cytopathies // *Sem. Neurol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 309-325.
18. Jelic V., Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies // *Acta Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 107, suppl.179. — P. 83-93.
19. Jordan A.L., Peters M., Tollenback R. Chronic fatigue syndrome in neurological practice // *N.Y. Rev. Clin. Neurol.* — 2006. — Vol. 15. — P. 124-138.
20. Lee E., Kim S., Chung K., Choo M. et al. 20 S-ginsenoside Rh2 a newly identified active ingredient of ginseng inhibits NMDA receptors in cultured rat hippocampal neurons // *Eur. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 536. — P. 69-77.
21. Lin W.M., Zhang Y.M., Moldzio R. et al. Ginsenoside Rd attenuates neuroinflammation of dopaminergic cells in culture // *J. Neural. Transm.* — 2007. — Vol. 72, suppl. — P. 105-112.
22. Marks I.E. Cure and care of neurosis. — N.Y.: J.V. Scott Med. Found., 2001. — 429 p.
23. Sastre J., Lloret A., Borras C. et al. *Ginkgo biloba* extract Egb 761 protects against mitochondrial aging in the rat brain and in the liver // *Cell. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 48. — P. 685-692.
24. Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease // *Neuropsychobiol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 73-82.
25. Wurtman N.J. Brain biochemical markers of neurotic disorders // *Appl. Biol. Chem. & Cytochem.* — 2000. — Vol. 4. — P. 198-204.

Надійшла до редакції 20.08.2015

О.А. Радомський

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

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ НАПРОФФ І ПАРАЦЕТАМОЛУ В ПОЄДНАННІ З ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Резюме

У статті наведені результати післямаркетингового дослідження вивчення знеболювальної ефективності комбінованої терапії препаратом Напрофф (напроксен натрію) та комплексу Протекта при лікуванні хворих на деформуючий артроз колінного й кульшового суглобів. В основній групі (45 пацієнтів) у комплексному консервативному лікуванні застосовували препарат Напрофф та хондропротектор Протекта. У контрольній (45 хворих) призначали парацетамол і комплекс Протекта. Лікування тривало протягом 3 місяців. Установлено, що комбіноване застосування препарату Напрофф і Протекти забезпечує суттєво кращі результати знеболювальної терапії у хворих на деформуючий остеоартроз кульшового та колінного суглобів у випадках сильного та помірного больового синдрому. Водночас застосування парацетамолу в поєднанні з Протектою є достатньо ефективним лише у хворих із помірним болем і малоефективним у хворих із сильним болем. Загалом позитивні результати знеболювальної терапії отримані в 75,5% спостережень основної групи й 46,6% контрольної ($p < 0,05$).

Ключові слова

Деформуючий остеоартроз, колінний і кульшовий суглоби, комплексне лікування, Напрофф, Протекта.

Деформуючий остеоартроз (ОА) є поширеним захворюванням серед населення України, а його пусковим механізмом вважається ураження гіалінового хряща, що покриває суглобові поверхні. Надалі склерозується, а потім і руйнується субхондральна замикаюча кісткова пластинка, виникає запалення синовіального середовища. При цьому домінуючою клінічною проблемою є хронічний біль, який обмежує активність пацієнта й призводить до «хворобливої поведінки», викликає гіподинамію, суттєво знижує якість життя. Усе це зменшує тривалість життя навіть у високорозвинених країнах Європи в середньому на 10-15 років [1, 2].

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR), золотим стандартом медикаментозної терапії ОА є застосування парацетамолу. Цей препарат при тривалому вживанні є безпечним, але його анагетична дія часто недостатня для лікування вираженої артралгії. Із цієї причини за відсутності відповіді на терапію парацетамолом призначають ненаркотичні анагетичні (НПЗП). Головний механізм їх дії — пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), що є важливими медіаторами болю та запалення.

© О.А. Радомський

Такий механізм дії пов'язують з інгібіцією двох ізоферментів циклооксигенази — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У зв'язку з цим до останнього часу вважалося, що блокування фізіологічного ферменту ЦОГ-1 призводить лише до ускладнень, адже цей ізофермент наявний у всіх органах і системах і забезпечує безліч фізіологічних процесів, таких як синтез захисного слизу шлунка, певні етапи кровотворення, фільтрацію та реабсорбцію сечі в нирках тощо. Водночас ЦОГ-2 вважалася «шкідливим» ізоферментом, який виробляється лише в осередках запалення тканин і бере участь у синтезі прозапальних ПГ, потенціює активність медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадікінін), що подразнюють больові рецептори. Тому цілком обґрунтованими були пошуки, спрямовані на розробку нового класу НПЗП, так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2, котрі в цілому не поступаються анагетичній і протизапальній активності традиційних НПЗП, проте значно менше викликають побічні ефекти, особливо в травній системі [3, 4].

Утім, дослідження останніх років змусили фахівців переглянути концепцію про механізми дії ізоферментів ЦОГ у нормі та при патології. Зокре-

ма, встановлена важлива фізіологічна роль ЦОГ-2 в загоєнні виразок верхніх відділів травної системи, адаптивній цитопротекції її клітин до токсичних речовин і стресу, регуляції електролітного балансу, синтезу простагліцину (PG_{12}) клітинами судинного ендотелію тощо. Крім того, в експерименті з'ясувалось, що інгібітори ЦОГ-2 блокують певні форми запалення лише в дуже високих дозах, коли втрачається їх селективність, а в стандартних дозах вони не впливають на важливі компоненти запального процесу (лейкоцитарна інфільтрація та ін.) [8, 11]. І, навпаки, стало відомо, що «фізіологічна» ЦОГ-1 бере участь у розвитку болю та запалення, а рівень пригнічення синтезу ПГ не відповідає анагетичній активності НПЗП [11]. Усе це свідчило про те, що існує ЦОГ-незалежний шлях протизапальної та знеболювальної дії НПЗП, й про те, що препарати зі «збалансованою» інгібуючою активністю стосовно ЦОГ-1 і ЦОГ-2 можуть чинити більшу анагетичну та протизапальну дію, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Тому у випадках значного хронічного або гострого болю, коли відсутні фактори ризику розвитку ускладнень, зберігають свою актуальність неселективні НПЗП зі збалансованою блокуючою дією. У цьому відношенні особливо цікавим є препарат Напроф. Цей представник неселективних НПЗП має особливу властивість — найбільший рівень (95%) пригнічення TxA_2 й агрегації тромбоцитів (88%) і наближається за цією характеристикою до ацетилсаліцилової кислоти [5-7]. Отже, цілком обґрунтованим є застосування цього препарату у хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Поряд із НПЗП у лікуванні ОА знайшли широке застосування модифікуючі засоби сповільненої дії — хондропротектори (ХП). У світовій літературі невпинно зростає доказова база їх ефективності, особливо глюкозаміну та хондроїтин сульфату. Стало відомо, що сам ХП не чинить прямого знеболювального ефекту, а має протизапальні, хондропротекторні та мембраностабілізуючі властивості. Кокранівський системний огляд (2005) засвідчив, що вживання ХП достовірно зменшує інтенсивність болю й поліпшує функцію суглоба [8]. А при поєднаному застосуванні ХП і НПЗП посилюється протизапальна активність останніх, знижується їх токсична дія. Ефективність такої комбінованої терапії ще маловивчена й потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження — порівняльне вивчення знеболювальної ефективності препарату Напроф і парацетамолу в поєднанні з прийомом хондропротектора третього покоління Протекти при комбінованому лікуванні первинного остеоартрозу колінного та кульшового суглобів.

Матеріали та методи

Відомо, що домінуючим клінічним проявом ОА є біль у суглобах. Тому в проведеному дослідженні вивчався вплив комбінованої терапії на інтенсивність больового синдрому при ОА колінного та кульшового суглобів. Усі фармацевтичні препарати були зареєстровані в Україні і використовувались у рекомендованих терапевтичних дозах. Із цієї причини дозвіл етичного комітету на проведення дослідження не вимагався.

У відкрите клінічне дослідження було включено 90 амбулаторних пацієнтів (71 жінка й 19 чоловіків) віком 52-74 років (табл. 1), яких було розподілено на 2 групи — основну й контрольну. Діагноз ОА встановлювався на підставі критеріїв ACR 1987. Пацієнтів із термінальними стадіями ОА, коли на рентгенограмах виявлялись деформації суглобових поверхонь, значне звуження «щілини» та хронічний інкурабельний больовий синдром, не включали в дослідження. Таким пацієнтам рекомендували хірургічне лікування. Крім того, в клінічне дослідження не потрапили пацієнти з декомпенсованими формами соматичних захворювань та високим ризиком ускладнень. Період вимивання становив 3-4 дні. Дослідження тривало 3 місяці.

В основній групі (45 осіб) пацієнти отримували комплексну терапію, до складу якої включали нефармакологічне лікування з фізичними вправами, за необхідності застосовували нетривалу фіксацію колінного суглоба ортезами. Комбінована медикаментозна терапія включала прийом пігулок препарату Напроф (діюча речовина напроксен натрію). Розпочинали з мінімальної дози 550 мг щодоби. Для досягнення знеболювального ефекту денну дозу за потреби збільшували до максимальної — 1100 мг. Окрім того, усі пацієнти основної групи щоденно отримували додатково одну пігулку Протекти — хондропротектор 3-го покоління. Цей комплексний засіб містить кілька основних речовин: глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, кальцію карбонат, метилсульфонілметан, марганець, вітамін D_3 .

У контрольну групу залучили таку ж кількість пацієнтів (45), але знеболювальну терапію проводили парацетамолом (добова доза — 2000-4000 мг) у поєднанні з прийомом однієї пігулки Протекти. В обох групах переважав немодифікуючий фактор ризику — вік та модифікуючий фактор надлишкової ваги.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Характеристика хворих		Контрольна група	Основна група
Стать:	жінки	35	36
	чоловіки	10	9
Вік		61±5,4	59±5,1
Рентгенологічна стадія, II ст. (J. Kellgren, J. Lawrence), III ст.		36	34
		9	11

У дослідження були залучені лікарі-ортопе-ди-травматологи м. Києва. Під час включення в дослідження пацієнт отримував ілюстровану інструкцію, яка містила схему лікування, інструкцію із самостійного контролю показників інтенсивності болю (шкала ВАШ), а також щоденник для фіксації рівня болю протягом 3 місяців.

Для визначення інтенсивності болю застосовували числову рейтингову шкалу болю (шкала обличчя Вонга-Бекера). Вона має 10 значень, які реєструються за словесним описом пацієнтом залежно від інтенсивності болю: 0-1 — біль відсутній, 2-3 — легкий біль, який можливо ігнорувати, 4-5 — помірний біль, який заважає діяльності, 6-7 — помірний біль, який заважає концентруватись, 8-9 — сильний біль, який заважає основним потребам людини, 10 — нестерпний біль, необхідне розвантаження кінцівки або ліжковий режим. Показники інтенсивності болю фіксували лікарі — на початку дослідження й на момент його закінчення через 3 місяці лікування. Самостійно інтенсивність болю пацієнт фіксував щоденно, а також кількість знеболювальних препаратів, які він вживав протягом 3 місяців дослідження. У дослідження не включали пацієнтів, в яких біль був відсутнім або не перевищував значення 4. Функціональну недостатність суглобів визначали за опитуванням WOMAC.

Ефективність лікування оцінювали залежно від інтенсивності болю на початку дослідження та під час його завершення, а також від потреби вживання знеболювальних засобів протягом дослідження. Після оцінки інтенсивності болю та кількості вжитих знеболювальних препаратів протягом 3 місяців дослідження (за даними щоденника) усіх пацієнтів розділили на чотири групи.

У I групу (значне покращення) включили тих хворих, яким протягом перших 6 тижнів лікування вдалося повністю усунути біль у суглобах і відмінити знеболювальні препарати. Решту часу до завершення дослідження пацієнти цієї групи застосовували лише Протекту, при цьому знеболювальний ефект був стійким.

У II групу (покращення) увійшли пацієнти, яким вдалося зменшити інтенсивність болю або взагалі його ліквідувати. Проте знеболювальний ефект був нестійким і доводилось поновлювати прийом анагетиків протягом дослідження.

У III групу (відсутність ефекту) увійшли пацієнти, яким вживання знеболювальних препаратів протягом дослідження не зменшувало біль або короткі періоди полегшення змінювались загостренням хвороби. Пацієнти цієї групи постійно відчували біль різної інтенсивності, тому знеболення проводилось протягом усього періоду дослідження.

У IV групі (погіршення) спостерігали прогресування больового синдрому.

Зміну знеболювальних препаратів до і під час дослідження не проводили. Функціональну недостатність суглобів визначали за опитуванням WOMAC.

По завершенні дослідження визначалась загальна ефективність терапії. Як правило, оцінювання лікування лікарем і пацієнтом збігалось. Крім того, вивчали можливість побічної дії застосованих препаратів.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів лікування виявив кращий знеболювальний ефект від комбінованої терапії препаратом Напрофф і Протекта порівняно з контрольною групою. Так, в основній групі спостереження (табл. 2) досягти значного покращення вдалось у 31,1% (14 пацієнтів). Серед них у 10 хворих біль був нижчим за значення 7 на початку дослідження, ще в 4 випадках він сягав позначки 8-9.

У контрольній групі відсоток значного покращення був меншим — 20,0% (9 хворих). Усі пацієнти цієї групи на початку дослідження мали помірний біль не вище значення 7.

Покращення (група II) спостерігали в 40,0% (18 хворих) випадків лікування в основній групі. Початковий рівень болю в 6 хворих був помірним, у 10 — сильним, у 2 — нестерпним. У контрольній групі покращення було у 26,6% (12 хворих). Серед них 9 пацієнтів на початку дослідження мали помірний біль, 3 — сильний.

Відсутність ефекту (група III) лікування спостерігалась у 28,8% (13 хворих) основної групи та в 53,6% (24 хворих) контрольної. У цієї категорії хворих початковий біль був сильним або нестерпним. Унаслідок неефективності запропонованого лікування 2 пацієнти основної групи й 4 контрольної вийшли з дослідження.

У зв'язку з отриманими результатами дослідження зазначимо, що ефективність лікування в основній і контрольній групах пацієнтів із початковим помірним болем була приблизно однаковою. Водночас сильний і нестерпний біль в основній групі вдалось ефективно лікувати в 14 (58,3%) випадках із 24. У контрольній групі

Таблиця 2. Оцінка ефективності лікування пацієнтом і лікарем

Ефективність	Основна група, кількість хворих (%)	Контрольна група, кількість хворих (%)
Значне покращення	14 (31,1)	9 (20,0)
Покращення	18 (40,0)	12 (26,6)
Неефективне	13 (28,8)	24 (53,6)
Погіршення	-	-

лише в 3 (11,1%) випадках із 23 спостережень ($p \leq 0,05$) сильного болю отримали позитивні результати терапії.

Загалом позитивні результати знеболювальної терапії отримані в 75,5% спостережень основної групи та в 46,6% контрольної ($p < 0,05$).

Результати лікування нестерпного болю були незадовільними в обох групах. Проте цей результат є статистично недостовірним через недостатню кількість спостережень.

Висновки

Комбіноване застосування препаратів Напрофф і Протекти забезпечує суттєво кращі результати знеболювальної терапії у хворих на ОА кульшового та колінного суглобів у випадках сильного та помірного больового синдрому. Водночас застосування парацетамолу в поєднанні з Протектою є достатньо ефективним лише у хворих із помірним болем і малоефективним у хворих із сильним болем.

Список використаної літератури

1. Руководство для врачей. Школа здоровья. Остеоартрит / Под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 81-89.
2. Национальное руководство. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 573-588.
3. Нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность и переносимость / Под ред. Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар. — Харьков, 2011. — 64 с.
4. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European standing committee for international clinical studies including therapeutic (ESCISIT) / Combe B., Landewe R., Lucas C. et al. // *Annals Rheumatic Diseases*. — 2007. — Vol. 66. — P. 34-45.
5. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — № 2, приложение. — С. 31-37.
6. Lanás A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T. et al. Риск кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, традиционных НПВП, ацетилсалициловой кислоты и их комбинаций // *Здоров'я України*. — 2009, березень. — С. 1-8. — Режим доступа: <http://www.health-ua.com>.
7. Solomon D.H., Glynn R.J., Rothman K.J. et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care Res)*. — 2008. — Vol. 59. — P. 1097-1104.
8. Henrotin Y., Mobashri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // *Arthritis research & therapy*. — 2012 Jun. — Vol. 4 (3). — P. 167-180.

Надійшла до редакції 17.08.2015

COMPARATIVE STUDY OF THE ANALGESIC ENDPOINT OF THE DRUG NAPROFF AND PARACETAMOL IN COMBINATION WITH CARTILAGE PROTECTORS IN THE OSTEOARTHRITIS TREATMENT

O.A. Radomskyi

Summary

The aim of the aftermarketing investigation was to study analgesic efficacy of combined therapy with Naproff (naproxen sodium) and complex Protecta in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee and hip. In the study group (45 patients) the conservative treatment with Naproff and chondroprotector Protecta were used. In the control group (45 patients) were administered paracetamol and complex Protecta. Treatment continued for 3 months. Found that the combined use of the drug Naproff and Protecta provides significantly better analgesic therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee joints in cases of severe to moderate pain. At the same time the use of paracetamol in combination with the Protecta is sufficiently effective only in patients with moderate pain and ineffective in patients with severe pain. In general, the positive results obtained in analgesic therapy 75,5% of cases the main group and 46,6% of control ($p < 0,05$).

Keywords: deforming osteoarthritis, knee and hip joints, complex treatment, Naproff, Protecta.

A.S. Svintsitsky

Bogomolets National Medical
University, Kyiv

ACUTE RHEUMATIC FEVER: CURRENT DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Summary

This paper describes the current views on the diagnosis, treatment and prophylaxis of acute rheumatic fever, based on the principles of the latest guidelines of the World Health Organization and other leading scientific societies, including the American Heart Association and the World Heart Federation.

Keywords

Acute rheumatic fever, revised Jones criteria, Doppler echocardiography, treatment, prophylaxis.

Rheumatic fever is a systemic inflammatory disease of connective tissue with predominant process localization in the cardiovascular system and frequent lesions of several organs and systems, including joints. It usually develops in conjunction with acute infection, caused by group A β -hemolytic Streptococci (GABHS), in individuals with a susceptibility to the disease, mainly in children and adolescents, as a result of autoimmune response to the Streptococcus epitope and cross-reactivity with similar epitopes of human tissues [2, 5, 8-10, 15, 37].

Epidemiology. Acute rheumatic fever (ARF) can occur at any age, although it is usually diagnosed in children 5 to 15 years old. Nowadays ARF is fairly rare in developed countries, but in low and middle-income countries and in selected indigenous populations it continues to be a major cause of mortality and morbidity [12, 29, 38]. The general decline in ARF incidence can be attributed to the earlier recognition in ARF, the more widespread use of appropriate antibiotics for GABHS, and improved living conditions [21, 28]. Its incidence rate in 2011 in Ukraine was 1 per 100 thousand, prevalence rate was 3 per 100 thousand children 0-14 years old [3].

Etiology. ARF develops after episodes of tonsillitis or pharyngitis caused by «rheumatogenic» strains of GABHS ($M_1, M_3, M_5, M_6, M_{14}, M_{18}, M_{19}, M_{24}, M_{27}, M_{29}$), which are characterized by high contagiousness, and associated with genetically conditioned features of M-protein structure. In patients' families disease occurs three times more often than in a whole population. It was found that specific alloantigen of B-lymphocytes determines genetic susceptibility to the disease [1, 3, 10, 16, 20, 24, 25].

In the **pathogenesis** of ARF the main role belongs to GABHS that produces rheumatic antigens and starts processes of immune inflammation in human

body with disease susceptibility. The role of human leukocyte antigen (HLA) alleles is very important in ARF susceptibility, and HLA-DR7 is the most frequently associated with ARF. Molecular mimicry explains the triggering of ARF, but an intense and sustained inflammation is needed to cause sequels [14, 17, 19, 36].

Classification of ARF is presented in Table 1 [6].

Clinical features. Typically, ARF starts within 1-3 weeks after streptococcal tonsillitis or pharyngitis. There are 3 periods of the rheumatic process.

The first period (1-3 weeks) is usually characterized by asymptomatic course of the disease or slight malaise, arthralgia; nosebleed, pallor of skin, low-grade fever, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and anti-streptococcal antibodies titres (antistreptolysin O, antistreptokinase, antihyaluronidase, antideoxyribonuclease-B) can be observed, electrocardiographic (ECG) changes may be presented as well.

The second period is characterized by polyarthritides or arthralgia, carditis, lesions of several organs and systems, changes in laboratory, biochemical and immunochemical parameters, mucoid swelling or fibroid disorders.

The third period is a period of various clinical signs of the recurrent rheumatic fever with latent and continuously recurrent forms of disease [9, 15].

Table 1. 2004 Ukrainian Association of Rheumatologists clinical classification of ARF

Clinical manifestations		Activity of the process	Consequence	Heart failure	
Major	Minor			Stage	NYHA functional class
carditis; arthritis; chorea; erythema marginatum; subcutaneous nodules.	fever; arthralgia; abdominal syndrome; serositis.	3 rd (high); 2 nd (moderate); 1 st (minimal).	without heart defects; with heart defects; recovery.	1 st ; 2 nd -A; 2 nd -B; 3 rd .	1 st ; 2 nd ; 3 rd ; 4 th .

© A.S. Svintsitsky

The first attack of rheumatic fever starts with increase in body temperature to sub-febrile or febrile (38-40 °C), chills and sharp pain in joints. Due to arthritis patient can be immobilized. Dyspnea appears as a result of heart involvement [27, 39].

Rheumatic polyarthritis is characterized by migration of inflammatory joints lesions, often symmetrical involvement of joints and complete regression of inflammatory changes in joints during 2-3 weeks or several days after nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) administration [5, 7, 37, 41].

Clinical features of rheumatic arthritis:

- chronological relationship with acute streptococcal infection;
- develops more often in the case of primary rheumatic fever than recurrent disease;
- mainly large joint are affected;
- multiple joint lesions;
- migrating arthritis;
- acute or subacute inflammation;
- immediate effect after NSAIDs administration (during 3-5 days).

The most common **skin lesions** are erythema marginatum (4-5% among all age groups) and rheumatic nodules (0,5-1%).

Erythema marginatum (Fig.) is the pink annular elements which are located mostly on the inner area of upper and lower extremities, on the abdomen, neck and trunk, not accompanied by itching, not rising upon skin, paling after pressure, not living after it pigmentation, exfoliation, atrophic changes.

Subcutaneous nodules are tight, slow-movable, painless formation, sized from millet grain to beans that are located on the extensor surface of the elbow, knee, metacarpophalangeal joints, in the area of ankle, spinous process of the vertebrae, occiput, etc. Rheumatic nodules are observed only in children



Fig. Erythema marginatum in patient with ARF

(1-3%), usually during the first attack of ARF and disappear after 2-4 weeks after disease onset [4, 10].

All layers of **heart** (myocardium, endocardium, and pericardium) may be involved in pathological process. Patients complain of shortness of breath during exercise and at rest, palpitations, chest pain. During physical examination tachycardia is observed that does not match the body temperature, moderate hypotension, a significant expansion of percussion border of the heart to the left or in all directions. Auscultation reveals a significant suppression of heart sounds, weakening of the 1st tone, pathological 3rd and 4th tones with development of gallop rhythm. On the ECG there is dysfunction of excitability and repolarization processes, slowing of atrioventricular conduction, extension of electrical systole and changing of atrial complex.

The main criterion of rheumatic carditis is *valvulitis*, reliable signs of which are new murmurs in normal sized heart, or change of typical existing sound. Valve apparatus is involved in the pathological process, that leads to the heart defects development, often mitral. Heart defect after first attack of ARF forms in 30% of patients. It is usually forming during 3-12 months after ARF onset. Mitral regurgitation may develop in 3,5 months, aortic — 4,5 months [4, 34, 40].

If severe rheumatic carditis is present, it is possible to auscultate pericardial fremitus, to find expanding borders and signs of pericarditis on X-ray.

Recurrent rheumatic carditis usually occurs in adults (90-93%) and adolescents, rarely in children with secondary ARF on the background of cardio-sclerosis and heart defects. That is why secondary rheumatic carditis leads to the complication of heart defects or to the formation of allied and combined heart defects.

Among **vascular lesions** the most common are vasculitis due to the increase of vascular permeability and the deposition of immune complexes in the walls of capillaries and arterioles. Rheumatic arteritis of internal organs lead to the development of rheumatic visceritis (nephritis, meningitis, encephalitis, etc.).

Rheumatic chorea develops in 12-15% of children, it is more frequent among adolescents (25%), mostly among girls, and is caused by involving of various brain structures into the pathological process. For chorea pentad of symptoms is typical: hyperkinesia, muscular dystonia, disorders in statics and coordination, vascular dystonia, psychiatric disorders. These symptoms become more severe during disturbance and stop during sleep [7, 9].

Rheumatic polyserositis is a damage of serous membranes observed in the case of severe ARF. It manifests as pericarditis, pleuritis and peritonitis.

Rheumatic pericarditis occurs on the background of damage of other heart membranes (pancarditis). It has a favorable course and due to antirheumatic therapy exudate quickly resolves. Possible result of

rheumatic pericarditis could be minor adhesions between pericardial leaves, however complete their merger, development of adherent pericarditis, heart rupture does not occur. This feature distinguishes rheumatic pericarditis from bacterial one and tuberculosis [2, 15, 33].

Rheumatic pleuritis (it is more often bilateral) is characterized by rapid reverse course after antirheumatic therapy.

Rheumatic peritonitis (abdominal syndrome) is rare manifestation, observed mostly in childhood, in the case of severe rheumatic attack. Its characteristic feature is diffuse migratory abdominal pain. Typically, abdominal syndrome is combined with other signs of rheumatic fever.

Lung manifestations of ARF are rheumatic pneumonia and lung vasculitis. Rheumatic lung lesion develops mainly among children with pancarditis, is characterized by its resistance to the antibacterial therapy and positive effect of antirheumatic treatment [41].

Usually in the case of **kidney involvement** reverse nephritis develops. It is characterized by insignificant protein- and hematuria. Chronic glomerulonephritis or nephrotic syndrome among patients with ARF is rare.

Diagnosis. Criteria for the diagnosis of ARF are listed in Table 2 [32].

Table 2. Revised Jones Criteria (AHA, 2015)

A. For all patient populations with evidence of preceding GABHS infection	
Diagnosis: initial ARF	2 major or 1 major + 2 minor
Diagnosis: recurrent ARF	2 major or 1 major + 2 minor or 3 minor
B. Major criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
carditis (clinical and/or subclinical); arthritis (polyarthritis only); chorea; erythema marginatum; subcutaneous nodules.	carditis (clinical and/or subclinical); arthritis (monoarthritis or polyarthritis); polyarthralgia; chorea; erythema marginatum; subcutaneous nodules.
C. Minor criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
polyarthralgia; fever ($>38,5^{\circ}\text{C}$); ESR >60 mm in the first hour and/or CRP $>3,0$ mg/dL; prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion).	monoarthralgia; fever ($>38^{\circ}\text{C}$); ESR >30 mm/h and/or CRP $>3,0$ mg/dL; prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion).

* Low-risk populations are those with ARF incidence <2 per 100000 school-aged children (usually 5-14 years old) or all-age rheumatic heart disease prevalence of <1 per 1000 population per year.

Laboratory tests. In the case of acute onset of disease since the first days increase in ESR, high levels of fibrinogen and C-reactive protein (CRP) are observed that often takes place over a long time after the disappearance of clinical signs of ARF. Study of protein spectrum of blood serum reveals α_2 -hyperglobulinemia, but in the case of chronization of the process it reveals γ -hyperglobulinemia as well [2-5, 18, 33, 41].

Other diseases may closely resemble ARF, that's why laboratory evidence of antecedent GABHS infection is needed whenever possible, and the diagnosis is in doubt when such evidence is not available. Any one of the following can serve as evidence of preceding infection:

- increased or rising streptococcal antibodies titer (a rise in titer is better evidence than a single titer result);
- a positive throat culture for GABHS;
- a positive rapid group A streptococcal carbohydrate antigen test in a child whose clinical presentation suggests a high pretest probability of streptococcal pharyngitis [30].

Urinalysis sometimes allows defining minimal proteinuria or microhematuria.

ECG is used to clarify the nature of heart rhythm and conduction disorders.

Echocardiography (EchoCG) is a tool to diagnose cardiac involvement in ARF. A lot of studies have reported EchoCG/Doppler evidence (Table 3) of mitral or aortic valve regurgitation in patients with ARF despite the absence of classic auscultatory findings [22, 23, 31, 32, 35, 43].

2015 Scientific Statement from the American Heart Association (AHA) concludes that EchoCG with

Table 3. EchoCG/Doppler findings in rheumatic valvulitis

Morphological findings on EchoCG in rheumatic valvulitis		
1.	Acute mitral valve changes	annular dilation; chordal elongation; chordal rupture resulting in flail leaflet with severe mitral regurgitation; anterior (or less commonly posterior) leaflet tip prolapse; beading/nodularity of leaflet tips.
2.	Chronic mitral valve changes (not seen in acute carditis)	leaflet thickening; chordal thickening and fusion; restricted leaflet motion; calcification.
3.	Aortic valve changes in either acute or chronic carditis	irregular or focal leaflet thickening; coaptation defect; restricted leaflet motion; leaflet prolapse.
Doppler findings in rheumatic valvulitis		
1.	Pathological mitral regurgitation (all 4 criteria met)	seen in at least 2 views; jet length ≥ 2 cm in at least 1 view; peak velocity >3 m/s; pansystolic jet in at least 1 envelope.
2.	Pathological aortic regurgitation (all 4 criteria met)	seen in at least 2 views; jet length ≥ 1 cm in at least 1 view; peak velocity >3 m/s; pandistolic jet in at least 1 envelope.

Doppler should be performed in all cases of confirmed and suspected ARF; in any patient with diagnosed or suspected ARF even if documented carditis is not present on diagnosis; to assess whether carditis is present in the absence of auscultatory findings, particularly in moderate- to high-risk populations and when ARF is considered likely [32].

Chest radiography is useful in assessing cardiac size. Pericarditis, pulmonary oedema and increased pulmonary vascularity are other findings which may be seen.

Radionuclide imaging has been used successfully to identify rheumatic carditis by non-invasive means, but there is not enough experience with such methods to allow them to be used for the routine diagnosis of ARF.

Endomyocardial biopsy. On histologic examination, the only pathognomonic feature of rheumatic carditis is the Aschoff nodule. A series evaluating the utility of endomyocardial biopsy found Aschoff nodules in only 27% of the patients with clinically documented carditis according to the revised Jones criteria. Nonspecific myocyte or interstitial alterations may occur in most patients with clinically definite rheumatic carditis and be absent in those with clinically inactive disease. On the basis of these data, routine endomyocardial biopsy for the diagnosis of rheumatic carditis cannot be recommended [40].

Differential diagnosis. It is important to have a differential diagnosis when considering each of the major criteria in the diagnosis of rheumatic fever. Alternative diagnoses we should consider in the evaluation of patients with arthritis (septic arthritis, connective tissue and other autoimmune diseases, viral arthropathy, Lyme disease, gout, reactive arthritis, etc.), carditis (physiological mitral regurgitation, mitral valve prolapse, fibroelastoma, congenital mitral or aortic valve disease, infective endocarditis, viral or idiopathic myocarditis, Kawasaki disease, etc.) or chorea (drug intoxication, Wilson disease, encephalitis, familial chorea, intracranial tumor, Lyme disease, antiphospholipid antibody syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, etc.) [4, 9, 32].

Treatment. Nowadays in Ukraine we use the staged scheme of treatment: the 1st stage lasts for 4-6 weeks of in-patient treatment in active phase; the 2nd stage is a sanatorium or sanatorium-resort treatment after in-patient treatment, the 3rd stage is a dispensary observation in out-patient clinics [2].

During the first 3 weeks bed rest should be recommended, because carditis, if not already present, may appear during this period. Patients with polyarthritis only, are usually asymptomatic by the 2nd or 3rd week of salicylate therapy and may then be gradually ambulated while continuing treatment.

Diet. Pevsner diet table № 10 should be recommended. Food must contain proteins not less than 1 g/kg of weight, salt — up to 3-6 g daily, including great amount of fruits and vegetables with vitamin C.

Pharmacological treatment. Antibiotics with sensitivity to GABHS, NSAIDs, glucocorticoids, aminoquinoline should be recommended. Choice of optimal doses of drugs depends on patient's condition, level of activity and clinical features of ARF [7, 18].

Antimicrobial therapy is used for liquidation of the focus of streptococcal infection from the nasal pharynx. Therapy should be started from the course of benzathine benzylpenicillin at 1,2 mln U daily in intramuscular injections. In absence of risk factors it is possible to use oral penicillins for 10 days (phenoxymethylpenicillin — 0,5 g twice daily, amoxicillin — 1,0 g daily), cephalosporins of the 1st or the 2nd generations.

In the case of intolerance to the penicillins macrolides should be recommended for usage *per os* (eg, azithromycin (first day — 0,5 g, further — 0,25 g daily during 5 days)) (Table 4) [2, 5, 7, 27, 30, 33].

Table 4. Initial treatment of GABHS pharyngitis (AHA, 2009)

Antibiotic	Dose	Mode of administration	Frequency	Duration
Benzathine benzylpenicillin	1,2 mln U	Intramuscular	One time	Acutely only
Penicillin V	500 mg	Oral	Twice daily	10 days
Amoxicillin	1000 mg	Oral	Daily	10 days
Penicillin Allergic				
Narrow-spectrum cephalosporins	Varies by drug			10 days
Clindamycin	300 mg	Oral	Twice daily	10 days
Azithromycin	500 mg (day 1), 250 mg (days 2-5)	Oral	Daily	5 days
Clarithromycin	250 mg	Oral	Twice daily	10 days

NSAIDs are prescribed in the case of rheumatic arthritis, chorea and carditis of mild and moderate severity, minimal and moderate activity, subacute, lingering and latent courses. Total duration of anti-inflammatory therapy should be 9-12 weeks [13].

Glucocorticoids are used in severe cases, when carditis is life-dangerous, in maximal, sometimes in moderate degree of process activity. Usually prednisone is used, but in the case of rheumatic carditis with heart defect triamcinolone should be prescribed. Prednisone is administered at an initial dose of 0,7-0,8 mg/kg (max — 1 mg/kg), usually not more than 20-30 mg daily. Therapeutic dose is recommended for 2 weeks, then it should be reduced by 2,5 mg in 5-7 days to the dechallenge [2, 5, 8].

Aminoquinolines are used in the case of lingering, continuously relapsing course of rheumatic fever. Chloroquine is administered at a dose of 0,25 g twice daily, hydroxychloroquine — 0,2 twice daily for 1 month, then 1 tablet at night for 6-12 months, sometimes for 2 years [26].

Prophylaxis. The World Health Organization (WHO) experts conclude that a proper primary and secondary prevention programs are both cost effective.

tive and inexpensive and hence reduce the burden of disease.

Primary prophylaxis is nonspecific and includes general healthy events for increasing of natural immunity (training, organization of healthy living conditions, physical activity); sanitary-and-hygienic events aimed to the prophylaxis of streptococcal infection, especially in children; adequate treatment of acute respiratory diseases (tonsillitis and pharyngitis) caused by GABHS.

When pharmacotherapy is non-effective, tonsillectomy is performed in sub-acute period, not earlier than in 2-2,5 months after the onset of disease. Vaccination containing M-protein epitopes of rheumatogenic GABHS and not participating in the cross-reactions with antigens tissues of the organism might be an effective measure for primary prophylaxis (especially among patients with genetic markers of susceptibility to ARF) [33].

Secondary prophylaxis is aimed to the prevention of relapses in patients with episodes of ARF by regular usage of antibiotics listed in Table 5 [30, 33].

Penicillin prophylaxis for recurrent attacks of ARF must be continued also during pregnancy. There is no evidence of teratogenicity associated with benzathine benzylpenicillin. The sulfa drugs are not recommended because of the potential risk to the fetus [33, 42].

Table 5. Secondary prophylaxis regimen for patients with documented ARF (WHO, 2004; AHA, 2009)

Antibiotic	Dose	Mode of administration	Frequency
Benzathine benzylpenicillin	1,2 mln U	Intramuscular	Every 3 to 4 weeks
Penicillin V	250 mg	Oral	Twice daily
Erythromycin	250 mg	Oral	Twice daily
Sulfadiazine	1 g	Oral	Daily
Sulfisoxazole	1 g	Oral	Daily

Duration of secondary prophylaxis should be recommended with individual approach to each patient (Table 6) [11, 30].

Current prophylaxis must be performed in all patients that had an episode of ARF and have undercurrent infectious diseases and small operations (tooth extractions, abortion, tonsillectomy etc.) for 10 days and should include administering of antibacterial drugs to which streptococci are sensitive [39].

Prognosis in ARF depends on severity of rheumatic carditis and its susceptibility to recurrence, adequate treatment, regularity of prophylaxis.

Direct threat to life due to ARF is absent (except very rare cases of pancarditis in childhood). Mainly prognosis is determined by heart condition (presence and severity of heart defect, stage of heart failure).

Typically, adults die from heart failure after formed heart defects, rarely — due to the thrombotic complications. Death in acute period occurs very rare (mostly among children, from diffuse myocarditis or acute meningoencephalitis).

Prognosis becomes worse in the case of early onset of ARF. If person get sick in the age after 25 years old, heart disease is less severe, heart defects are forming rare, course of ARF is more favorable [2, 9, 41].

Table 6. Duration of ARF secondary prophylaxis (AHA, 2009; AHA/ACC, 2014)

Category of patients	Duration of after last attack
Rheumatic fever without carditis	5 years or until 21 years of age (whichever is longer)
Rheumatic fever with carditis but no residual heart disease (no valvular disease)	10 years or until 21 years of age (whichever is longer)
Rheumatic fever with carditis and residual heart disease (persistent valvular disease)	10 years or until 40 years of age (whichever is longer), sometimes lifelong prophylaxis

References

- Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты / Б.С. Белов, В.А. Насонова, Н.Н. Кузьмина // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 5. — С. 51-58.
- Внутрішня медицина: посібник лікарю загальної практики / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар [та ін.]; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — 1272 с.
- Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка у дітей: сучасний погляд на питання діагностики, лікування та профілактики / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов // Здоров'я України. Темат. номер «Педіатрія». — 2012. — № 3. — С. 8-9.
- Лисенко Г.І. Сучасні проблемні питання гострої ревматичної лихоманки / Г.І. Лисенко, Л.В. Хіміон // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 4. — С. 4-12.
- Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОПОН, 2013. — 672 с.
- Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К., 2004. — 156 с.
- Ревматическая лихорадка / Д.В. Черкашин, А.Н. Кучмин, С.Н. Шулен, А.С. Свистов // Клиническая медицина. — 2013. — № 7. — С. 4-12.
- Ревматична лихоманка // В базі знань «eMPendium: внутрішні хвороби» / За ред. А. Щекліка, П. Гаєвського; пер. з польск. за ред. А.С. Свінціцького. — Режим доступу: <http://empendium.mp.pl/ua/chapter/B27.II.2.14>.
- Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. — К.: «Книга плюс», 2006. — 680 с.
- Шостак Н.А. Острая ревматическая лихорадка: взгляд на проблему в XXI веке / Н.А. Шостак // Клиницист. — 2010. — № 1. — С. 6-9.
- 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2014. — Vol. 148. — P. e1-e132.
- Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century / J.L. Lee, S.M. Naguwa, G.S. Cheema, M.E. Gerhsin // Autoimmun. Rev. — 2009. — Vol. 9. — P. 117-123.

13. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever / A. Cilliers, J. Manyemba, A.J. Adler, H. Saloojee // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 6. — ID CD003176.
14. Azevedo P.M. Understanding rheumatic fever / P.M. Azevedo, R.R. Pereira, L. Guilherme // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1113-1120.
15. Carapetis J.R. Acute rheumatic fever / J.R. Carapetis, M. McDonald, N.J. Wilson // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 155-168.
16. Chakravarty S.D. Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity / S.D. Chakravarty, J.B. Zabriskie, A. Gibofsky // *Clin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 893-901.
17. Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever / C. Chang // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 42. — P. 213-237.
18. Cilliers A.M. Rheumatic fever and its management / A.M. Cilliers // *BMJ.* — 2006. — Vol. 333. — P. 1153-1156.
19. Cunningham M.W. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection / M.W. Cunningham // *Int. Rev. Immunol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 314-329.
20. Cunningham M.W. Streptococcus and rheumatic fever / M.W. Cunningham // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 408-416.
21. de Dassel J.L. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? / J.L. de Dassel, A.P. Ralph, J.R. Carapetis // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2015. — Vol. 27. — P. 116-123.
22. Doppler echocardiography imaging in detecting multi-valvular lesions: a clinical evaluation in children with acute rheumatic fever / P. Shivaram, M.I. Ahmed, P.T. Kariyanna [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — ID e74114.
23. Essop M.R. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease / M.R. Essop, F. Peters // *Circulation.* — 2014. — Vol. 130. — P. 2181-2188.
24. Guilherme L. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease / L. Guilherme, J. Kalil // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 17-23.
25. Guilherme L. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis / L. Guilherme, R. Ramasawmy, J. Kalil // *Scand. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 66. — P. 199-207.
26. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity / I. Ben-Zvi, S. Kivity, P. Langevitz, Y. Shoenfeld // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 42. — P. 145-153.
27. Ilgenfritz S. Acute rheumatic fever: case report and review for emergency physicians / S. Ilgenfritz, C. Dowlatsahi, A. Salkind // *J. Emerg. Med.* — 2013. — Vol. 45. — P. e103-106.
28. Kumar R.K. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kumar, R. Tandon // *Indian J. Med. Res.* — 2013. — Vol. 137. — P. 643-658.
29. Madden S. Update on acute rheumatic fever: it still exists in remote communities / S. Madden, L. Kelly // *Can. Fam. Physician.* — 2009. — Vol. 55. — P. 475-478.
30. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics / M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton [et al.] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1541-1551.
31. Ramakrishnan S. Echocardiography in acute rheumatic fever / S. Ramakrishnan // *Ann. Pediatr. Cardiol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 61-64.
32. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association / M.H. Gewitz, R.S. Baltimore, L.Y. Tani [et al.] // *Circulation.* — 2015. — Vol. 131. — P. 1806-1818.
33. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October — 1 November 2001 // *WHO Technical Report Series.* — 2004. — Vol. 923. — 122 p.
34. Rheumatic heart disease / E. Marijon, M. Mirabel, D.S. Celermajer, X. Jouven // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — P. 953-964.
35. Saxena A. Increasing detection of rheumatic heart disease with echocardiography / A. Saxena // *Expert Rev. Med. Devices.* — 2014. — Vol. 11. — P. 491-497.
36. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever / P.A. Bryant, R. Robins-Browne, J.R. Carapetis, N. Curtis // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 742-753.
37. Stollerman G.H. Rheumatic fever / G.H. Stollerman // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 935-942.
38. Tibazarwa K.B. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies / K.B. Tibazarwa, J.A. Volmink, B.M. Mayosi // *Heart.* — 2008. — Vol. 94. — P. 1534-1540.
39. Trends in rheumatic fever: clinical aspects and perspectives in prophylactic treatments / K.G. De Holanda E Silva, G. Barratt, A.G. De Oliveira, E.S. Do Egito // *Expert Opin. Drug Deliv.* — 2012. — Vol. 9. — P. 1099-1110.
40. Tubridy-Clark M. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review / M. Tubridy-Clark, J.R. Carapetis // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 54-58.
41. Webb R.H. Acute rheumatic fever / R.H. Webb, C. Grant, A. Harnden // *BMJ.* — 2015. — Vol. 351. — ID h3443.
42. Wilson N. Secondary prophylaxis for rheumatic fever: simple concepts, difficult delivery / N. Wilson // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* — 2013. — Vol. 4. — P. 380-384.
43. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease — an evidence-based guideline / B. Remenyi, N. Wilson, A. Steer [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 297-309.

Надійшла до редакції 25.11.2015

ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ А.С. Свінціцький

Резюме

У статті наведено сучасні погляди на питання діагностики, лікування і профілактики гострої ревматичної лихоманки, які базуються на положеннях останніх настанов Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших провідних наукових товариств, зокрема Американської асоціації серця та Всесвітньої федерації серця.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, переглянуті критерії Джонса, еходоплеркардіографія, лікування, профілактика.

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба,
О.В. Заремба-Федчишин,
М.М. Вірна, І.Д. Матвій

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РАКУ ЛЕГЕНЬ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Резюме

У статті описано клінічний випадок діагностованого раку легень на пізній стадії з метастатичним ураженням кісткової тканини. Зроблено висновки про те, що проведення профілактичних оглядів і санітарно-просвітницької роботи з інформування про небезпеку онкологічних захворювань дає можливість виявити їх на ранніх стадіях, що дозволить суттєво збільшити тривалість життя пацієнта.

Ключові слова

Рак легень, метастатичне ураження кісткової тканини, діагностика.

У кардіологічне відділення КМКЛШМД 17.11.2014 р. надійшов пацієнт Х., 60 р., зі скаргами на дискомфорт у ділянці серця, з іррадіацією у підлопаткову ділянку та ліву руку, що посилюється при рухах, болі ребер (більше справа) при рухах, дотику, закрепи, пітливість, загальну слабкість. З анамнезу захворювання встановлено, що хворіє на гіпертонічну хворобу близько 5 років, практично не лікувався, періодично приймає гіпотензивні препарати. У зв'язку з погіршенням стану протягом останніх двох днів звернувся в лікарню. З анамнезу життя відомо: на вірусний гепатит не хворів, туберкульоз і венеричні захворювання в себе і в сім'ї заперечує. Проживає в задовільних матеріально-побутових умовах, харчування регулярне, вітамінізоване. На ГРЗ хворіє 1-2 рази на рік. Шкідливі звички: паління близько 30 років. Професійні шкідливості — водій автомобіля, стаж роботи 30 років. Алергологічний анамнез не обтяжений.

При об'єктивному огляді стан хворого середньої важкості, свідомість ясна. Шкіра блідо-рожева, без видимих висипань. Підшкірна жирова клітковина розвинена добре, набряків немає. Температура тіла 36,6 °С. Грудна клітка не деформована, при пальпації відмічається болючість ребер, особливо справа, наявність утворення з VII по XI міжребер'я, щільної консис-

тенції, з вираженою болючістю при пальпації. При перкусії грудної клітки ясний легеневий звук, ЧД 19/хв, аускультативно в легенях жорстке дихання з поодинокими сухими хрипами на всьому протязі легень. Тони серця ритмічні, ослаблені. АТ 190/110 мм рт.ст., ЧСС 75 уд./хв. Живіт не збільшений у розмірах, при пальпації дещо чутливий, більше справа у підреберній ділянці. Печінка на рівні реберної дуги, нижній край загострений. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. На ЕКГ виявлено синусовий ритм, правильний. ЧСС 75 уд./хв, електрична вісь відхилена вліво, перехідна зона — V_4 , ознаки гіпертрофії лівих відділів, Т (-) у V_4 - V_6 (рис. 1).

Попередній діагноз: ІХС, прогресуюча стенокардія (від 17.11.2014 р.) Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик дуже високий, неускладнений криз (від 17.11.2014 р.), СН ІІА ст.

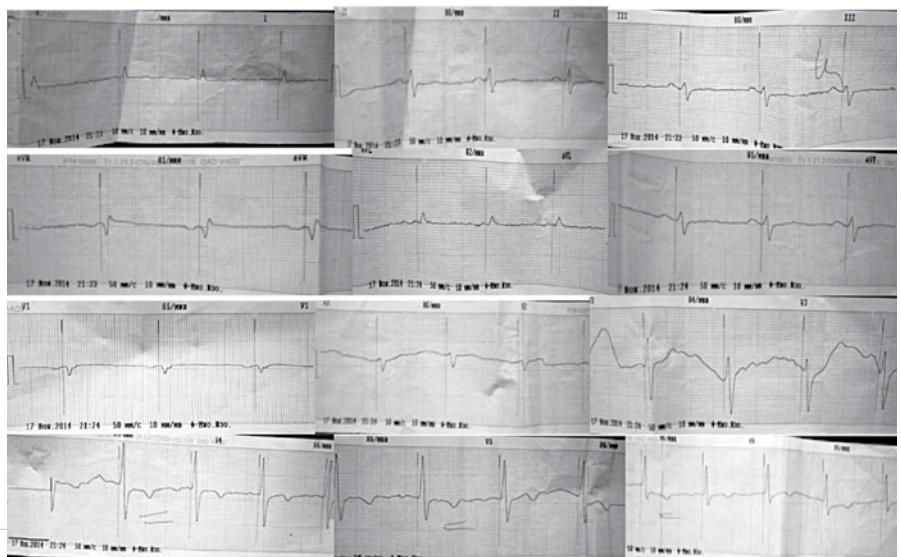


Рис. 1. ЕКГ при надходженні

© Є.Х. Заремба, О.В. Заремба,
О.В. Заремба-Федчишин, М.М. Вірна,
І.Д. Матвій

Атеросклероз аорти. Остеохондроз шийно-грудного відділу хребта. Радикіліт грудного відділу хребта. Хворому проведено лабораторні методи обстеження, що дозволили виявити такі зміни: загальний аналіз крові (гемоглобін — 149 г/л, лейкоцити — $5,6 \times 10^9$ г/л, ШОЕ — 22 мм/год); біохімічні аналізи крові (глюкоза — 5,9 ммоль/л, загальний білок — 70 г/л, сечовина — 6,24 ммоль/л, АсТ — 19 Од/л, АлТ — 15 Од/л, білірубін — 11,3 ммоль/л, креатинін — 96 мкмоль/л, фібриноген — 2,9 г/л, β -ліпопротеїди — 75 Од); коагулограма (протромбіновий час — 18», протромбіновий індекс — 83,3%); загальний аналіз сечі (колір — жовтий, прозорість — прозора, білок, еритроцити, циліндри, слиз відсутні, лейкоцити — 4-5 у п.з., епітелій — 2-3 в п.з., конкременти — кристали солей, білка Бенс-Джонса не виявлено).

Проведені інструментальні методи обстеження:

- **ЕКГ у динаміці:** ритм синусовий, правильний. ЧСС 76 уд./хв, електрична вісь відхилена вліво, перехідна зона — V_4 , ознаки гіпертрофії лівих відділів, Т (-) у V_4 - V_6 .
- **ЕхоКГ:** ПШ — 2,2 см, перегородка — 1,0 см, ЛШ — 5,2 см, ЛП — 3 см, висхідна аорта — 3,0 см. Недостатність МК +2, АК +0,5. Скоротлива здатність міокарда задовільна, ФВ — 65%. Рідини в порожнині перикарда не виявлено. Діастолічна дисфункція — I тип.
- **УЗД органів черевної порожнини:** печінка 130 мм не збільшена, структура зерниста, підвищена ехогенність. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішньопечінкові протоки і судини не розширені. Холедох не розширений. Жовчний міхур — розміри в нормі, стінка нормальна, не містить конкрементів. Підшлункова залоза — розміри в нормі, структура зерниста, контур чіткий, рівний, ехогенність підвищена. Черевний відділ аорти розширений, d до 40 мм, стінка d=12 мм. Нирки розташовані типово. Права — розміри в нормі, кірковий шар не потовщений, ехогенність середня, ЧМС не розширена, без затримки сечі, конкременти — солі. Ліва нирка — розміри нормальні, кірковий шар не потовщений, ехогенність середня, ЧМС не розширена, без затримки сечі, конкременти — солі, об'ємні утвори — кіста d=50 мм. Селезінка — розміри в нормі, структура гомогенна. Висновок: аневризма черевного відділу аорти, кіста лівої нирки.

- **КТ грудної та черевної порожнин:** дилатація черевного відділу аорти від рівня ниркових судин протягом 35 мм, максимальний поперечник дилатованої судини 44 мм нижче рівня ниркових судин; просвіт судини негетимний, стінки контуруються, нечіткі, містять звапнення. У проекції лівої нирки та дотично до селезінки наявний інфільтрат, відносно гомогенний, щільністю до 10 од.НУ, в поперечнику до 85 мм з чіткими горбистими контурами, без капсули, компенсує ниркову вену та миску (ймовірно, обструкція мисково-сечовідного переходу). Дрібні листовидні вогнища підкапсульно по передньому краю печінки. КТ органів грудної клітки: вихідна аорта в поперечнику — 34 мм, нисхідна — 31 мм; локальна емфізема 10-9-го сегмента правої легені. У кістковому режимі деструкція 7-го ребра справа по пахвинній лінії; в ділянці деструкції м'якотканинний компонент; дрібне склеротичне включення в тілі L_3 , паравертебрально контрлатерально ділянка розрідження. Висновок: аневризма черевного відділу аорти. Гідронефроз лівої нирки, периренальний осумкований кістозний інфільтрат. Рекомендовано КТ з контрастуванням (рис. 2).
- **КТ грудної порожнини з контрастуванням:** а) КТ органів грудної клітки: бронх S_1 - S_2 цир-

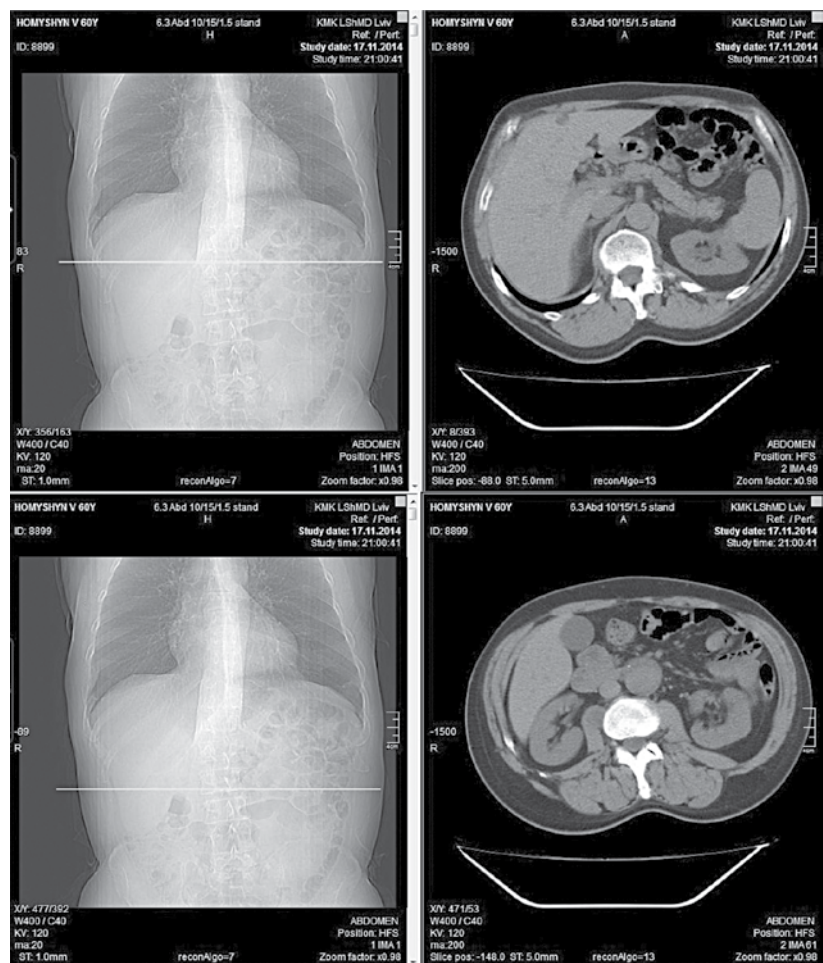


Рис. 2. КТ грудної та черевної порожнин

кулярно оточений пухлинним компонентом 26x20 мм; контури променисті, перифокально зона карциноматозу, яка поширюється більшою мірою в S_{1-2} ; у нижній частці правої легені зони центрилобулярної емфіземи, плевральні синуси вільні; в середостінні декілька збільшених лімфовузлів аорто-пульмонального вікна до 9 мм, преваскулярний біля легеневого стовбура до 12 мм; підключичні лімфовузли не збільшені; щитоподібна залоза гіперплазована. Деструктивні зміни тіла Th_1 та дужки зліва, деструктивні зміни кута лопатки зліва, наявність патологічних колатералей на цьому рівні; деструктивні зміни 7-го ребра справа по середній аксілярній лінії, деструкція 11-го ребра справа по паравертебральній лінії; б) **КТ органів черевної порожнини:** печінка не збільшена, субкортикально в S_4 та S_2 гіподенсивні утворення 4 та 8 мм, округлої форми, не змінюються при КР (очевидно, дрібні кісти, проте не виключено кістозні метастази); надниркові залози без об'ємних утворень. Підшлункова залоза в розмірах не змінена; вірсунгова протока не поширена. Кіста ниркової миски лівої нирки без ознак гідронефрозу (75x83 мм); парааортальні лімфовузли не збільшені. Аневризматичне поширення нисхідного відділу аорти (над біфуркацією з клубовими артеріями) до 44 мм, протяжністю 50 мм; істинний канал розміщений центрично; пристінкові тромботичні маси шириною до 10-14 мм, ознак гострої дисекції не виявлено.

У товщі поперекового м'язу справа гіподенсивна зона розміром 10x12 мм (можливо, метастаз). Висновок: рак верхньочасткового бронха зліва, метастатичне ураження кісткової тканини (тіл хребців, ребер). T2N1M1.

- **Фіброгастродуоденоскопія:** стравохід вільно прохідний. Хіатус на 40 см від різців, 1 см від Z-лінії, змикається щільно. У шлунку слиз, слина, складки еластичні, слизова набрякла, з гострими ерозіями. Воротар вільно прохідний. Цибулина дванадцятипалої кишки і постбульбарний відділ без патології. Висновок: ерозивна гастропатія.
- **Фібробронхоскопія:** горлянка — звичайна, голосові складки рухомі. Трахея — норма. Каріна — гостра. Слизова бронхів рожева з петлистим судинним рисунком, кільця контуруються, еластичність збережена, гирла і шпори бронхів звичайні, просвіти дещо деформовані, в просвітах слизистий в'язкий бронхіальний секрет із пасмами, всі оглянуті бронхи до субсегментарних вільні. Зліва — Б1-2 вільні. Б2 — просвіт із землистим відтінком (браш-біопсія). Висновок: хронічний ендобронхіт.
- **Відеоколоноскопія:** огляд до купола сліпої кишки. У правих відділах значна кількість мут-

ного вмісту з жовцю. Сигма спастична, із перегинами, короткою брижею. У поперечній обо- довій кишці одиничні сидячі поліпи до 5 мм. Гаустрація і судинний рисунок збережені. Висновок: поліпи ободової кишки.

Проведено такі консультації:

1. **Консультація уролога:** при огляді per rectum простата дещо збільшена, кулястої форми, без ущільнень, із чіткими межами, міжчасткова борозна згладжена, слизова прямої кишки над простатою без особливостей. За даними УЗД: кіста лівої нирки. Psa 0,51 нг/мл (норма — до 2,5-3 нг/мл). Діагноз: кіста лівої нирки. Аденома простати 1-2-го ст. Рекомендовано: консервативне лікування.
2. **Консультація променевого терапевта:** хворіє декілька тижнів, коли з'явилися болі в хребті. Згідно з даними КТ від 20.11.2014 р. — новоутвір часткового бронха зліва. Метастатичне ураження кісткової тканини (тіл хребців, ребер). Цитологічний висновок (пункція ребра від 25.11.2014 р.): метастатичний рак, очевидно, залозистий.

На основі скарг, даних анамнезу захворювання і життя, лабораторних та інструментальних методів обстеження встановлено клінічний діагноз: рак лівої легені, метастатичне ураження ребер, хребців, ст. IV, кл. гр. II, больовий синдром. Хворому призначено лікування: наркотичні та ненаркотичні анальгетики, НПЗП, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ. Після проведеного лікування стан пацієнта дещо покращився, що проявилось зменшенням болю в грудній клітці. Хворому рекомендовано продовжити лікування в спеціалізованому відділенні Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

Висновки

Рак легенів у всіх економічно розвинутих країнах становить одну з найбільш важливих й одночасно складних проблем сучасної онкології. У структурі онкологічних захворювань рак легень в Україні посідає перше місце. Майже 90% випадків припадає на вік понад 50 років. Розвиток раку легень перебуває в прямій залежності від тривалості та інтенсивності паління тютюну. Ризик захворіти в осіб, що випалюють більше ніж одну пачку цигарок на день, у 20-30 разів вищий, ніж у людей, які не палять. У тютюновому димі та тютюновій смолі виявлено близько 50 канцерогенних речовин, найбільш шкідливою з яких є поліциклічний вуглеводень бензпірен. В етіології раку легень мають значення також продукти згоряння кам'яного вугілля, вихлопні гази двигунів внутрішнього згоряння, викиди енергетичних, хімічних, металургійних підприємств, іонізуюча радіація [1].

Роль генетичного чинника в етіології злоякісних новоутворень легень підтверджена численними описами випадків розвитку пухлин у членів однієї сім'ї аденокарциноми, особливо бронхоальвеолярного раку, тобто гістологічних видів пухлин, які меншою мірою обумовлені палінням [3].

Фоновими захворюваннями, що сприяють раку легенів, є: хронічний бронхіт, хронічні пневмонії, туберкульоз, силікоз. Тривалий запальний процес спричиняє ураження слизової оболонки, розвиток плоскоклітинної метаплазії, а надалі — атипії різного ступеня і зрештою — неоплазії. За наявності раку легенів клінічні симптоми, зумовлені пухлиною, тісно переплітаються із симптомами супутніх ускладнень. Це первинні симптоми (кашель, задишка, біль у грудях, кровохаркання), вторинні (внаслідок супутніх запальних ускладнень, регіонального або віддаленого метастазування, інвазії прилеглих органів), загальні симптоми (слабкість, втомлюваність, нездужання, зниження апетиту), паранеопластичні симптоми (гіпертрофічна остеоартропатія або синдром П'єра-Марі-Бамберга, син-

дром Кушінга, мігруючий тромбофлебіт, нейро- та міопатії). Відомо, що між появою пухлини і початком її клінічного прояву проходить 2-3 роки [1, 2].

Близько 40% випадків злоякісних новоутворень потенційно можна запобігти за рахунок дотримання наукових рекомендацій, покращення соціально-економічних, гігієнічних та екологічних умов життя населення і створення національних програм із профілактики раку, що дозволяє суттєво збільшити тривалість життя людей.

Завданнями протиракової пропаганди є: 1) підвищення онкологічної настороженості населення; 2) ознайомлення населення з першими ознаками виникнення пухлин; 3) пропаганда успіхів протиракової боротьби та нових засобів лікування; 4) викриття неправильних уявлень про невиліковність раку; 5) ознайомлення з можливостями профілактики злоякісних пухлин. Санітарно-просвітницька робота повинна проводитися кваліфіковано, давати чітке уявлення про небезпеку онкологічних захворювань і водночас не лякати ними населення.

Список використаної літератури

1. Щепотін І.Б. Онкологія / І.Б. Щепотін, В.Л. Ганул, І.О. Кліменко. — Книга Плюс, 2006. — 445 с.
2. Черенков В.Г. Клиническая онкология / В.Г. Черенков. — М., 2010. — 635 с.
3. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. — ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 576 с.

Надійшла до редакції 11.11.2015

MEDICAL CASE OF THE LUNG CANCER WITH METASTATIC OSSEOUS LESION Y.H. Zaremba, O.V. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, M.M. Virna, I.D. Matviyiv

Summary

The article describes clinical case of lung cancer diagnosed at a late stage of metastatic bone lesions. The conclusion that the conduct checkups and health education about the dangers of cancer make it possible to detect them in the early stages, which will significantly increase the life expectancy of the patient.

Keywords: lung cancer, metastatic bone lesions, diagnostic.

М.І. Дзедман

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

ТРАДИЦІЯ ТРИЄДНОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В УКРАЇНСЬКІЙ МЕДИЦИНІ (частина 1)

Присвячується світлій пам'яті Людини Великого Серця та Лікарю від Бога, палкій прихильниці та практику традиції триєдності лікувального процесу, прихожанці Свято-Троїцького Іонінського монастиря в Києві, к.м.н., старшому науковому співробітнику відділу гінекології ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології НАМН» Зданович Інні Євгенівні (з родини Гетман).

Резюме

У статті подано дані історичної розвідки щодо унікальної традиції триєдності лікувального процесу в українській медицині, яка полягає в гармонізації саногенезу синергічним впливом на підсвідомість, центральну нервову систему та вісцеральні органи. Історично закладена традиція української медицини триєдності лікувального процесу є не просто унікальним та цікавим феноменом, але й має практично значущу актуальність.

Ключові слова

Українська медицина, традиція триєдності лікувального процесу, монастирська медицина.

Клінічна практика в усі часи засвідчувала крайню потребу системності та комплексності лікувального процесу. На кожному етапі становлення лікувальної справи ця проблема вирішувалась відповідно до рівня загальноцивілізаційного розвитку. Звичайно, говорити про належні намагання вирішити цю проблему можемо тільки із виникненням у другій половині XVII сторіччя клінічної медицини. Загалом, людством подоланий грандіозний шлях від застосування за язичеських часів простих засобів і замовлянь до використання в лікувальному процесі медичних технологій. Між тим, надпотужний потенціал новітніх медичних технологій, окрім широких можливостей і перспектив, спричинив і низку нових непростих проблем. Особливою гостротою серед них вирізняються проблеми етичного характеру. Усе більшої значущості набуває й необхідність дотримання гармонічного поєднання дії чисельних середників лікувального впливу. При цьому обов'язковим є врахування тієї фундаментальної аксіоми, що організм людини — багаторівнева й така, що здатна до самоорганізації, система. На цей час визначальним у досягненні успіху в лікувальній справі є розуміння того, що реалізація розмаїття механізмів як патогенезу, так і саногенезу відбувається за законами й у межах саме надскладної (й такої,

що функціонує як єдине ціле) самоорганізованої системи. На жаль, передбачити всю повноту варіабельності взаємодії адаптивних реакцій на організменному, системному, органному, клітинному та субклітинному рівнях поки що неможливо жодним із діючих стандартів діагностики та лікування. Мабуть, колись, у перспективі, використання штучного інтелекту та ІТ-засобів дасть можливість наблизитись до вирішення й цього надзавдання. А поки що калейдоскоп цих стандартів відображає певні поступки лікувальної справи, які, натепер вже базуючись на доказовій медицині, враховують на належному рівні середньостатистичний результат всього масиву даних. Загалом, це — конструктив. От тільки інтерністу в практичній діяльності доводиться мати справу не тільки із захворюваннями, що зумовлені дією патогенних чинників, з якими людський організм зустрічався протягом тривалих етапів еволюційного розвитку та сформував до них типові пристосувальні реакції (запалення, алергія, ішемія, лихоманка, тромбоз, інфекційний процес, гіпоксія тощо). В умовах відсутності в соматовісцеральній сфері високоспецифічних компенсаторно-пристосувальних реакцій до новітніх чинників науково-технічного прогресу організм здатний реагувати на їх дію тільки неспецифічними механізмами адаптації, що були еволюційно сформованими відносно фізичного стресу (пери-

© М.І. Дзедман

феричними та центральними антистресорними реакціями, оберігаючим гальмуванням, фагоцитозом тощо) [1-4].

Уперше в процесі філогенезу людина зазнає впливу такого великого комплексу відомих і невідомих впливів. За цього організм людини при взаємодії із новими для неї як біологічного виду патогенними чинниками (кислотні дощі, озонові дірки, сполуки із чужорідною ізомерною структурою, генетично модифіковані продукти, електромагнітні випромінювання тощо) є неспроможним до відтворення механізмами його адаптації специфіки хвороботворних чинників [5-10]. Високі темпи зміни довкілля все гостріше ставлять перед нами проблему невідповідності можливостей еволюційно сформованих механізмів адаптації організму людини до вимог поступу цивілізації [1-4, 11, 12]. У лікарській практиці вже давно мають тенденцію до домінування «хвороби цивілізації» [1, 11, 12], захворювання із психосоматичною орієнтацією [13], нові інфекційні хвороби (ВІЛ-інфекція), професійна патологія, за яких реалізація стереотипних, еволюційно сформованих неспецифічних адаптивно-компенсаторних механізмів є основою для виникнення вторинних соматичних ускладнень (дистрофії, некрозу, імунodefіциту тощо) [11]. Стрімке впровадження в повсякденне життя сучасних інформаційних технологій відбувається шаленими темпами. Якщо з примітивного звіролова людина трансформувалась у землероба протягом трьохсот поколінь, у представника сучасного індустріального суспільства — буквально за три останніх покоління, то особою постіндустріального — за одне. За таких умов необхідний для еволюційного процесу постійний відрив між умовами зовнішнього середовища й можливостями адаптації [7] набуває вкрай небезпечного характеру, виникають передумови для реалізації патогенетичних механізмів уражень не тільки внутрішніх органів. І вже сьогодні маємо стрімкий ріст так званих комп'ютерних недуг (комп'ютероманії, інтернетоманії, хронічного розтягнення сухожиль китиці травматичного характеру (repetitive strain injury), міопії тощо). За таких умов спостерігається хронічний прогредієнтний перебіг, широка індивідуальна варіабельність клінічних проявів і навіть патогенезу й класичних захворювань, процедура діагностики та лікування яких є вже усталеною в чисельних стандартах. Тож у реаліях сьогодення все більшого значення набуває індивідуальний підхід до кожного пацієнта. Таким чином, поруч із незаперечним фактом грандіозного поступу новітніх медичних технологій набула глобального значення й проблема гармонії стандартизації лікувального процесу із його індивідуалізацією.

Домінування в загальній захворюваності патології із психосоматичною орієнтацією ставить перед нами нові надскладні виклики. **Суть про-**



Схема комплексної взаємодії ЦНС, підсвідомості та вісцеральних органів при тренуванні м'язів

Цифрами позначено:

1. Взаємодія між ЦНС та нервовими структурами м'язів.
2. Формування свідомістю чуттєвого стереотипу.
3. Ініціювання в підсвідомості різних форм-образів.
4. Ініціювання стресової реакції за визначеного попереднім досвідом некомфортних станів (наприклад, надмірною вагою).
5. Збудження нервової системи до тих пір, поки поставлене завдання не буде виконано.
6. Ініціювання «збудженою» ЦНС гормонів (медіаторів).
7. Формування належного потребам рівня перебігу метаболічних процесів.
8. Формування бажання «відпочинку».
9. Ремодельовання м'язових волокон (здебільшого під час сну).
10. Сформований свідомістю межовий рівень максимального навантаження, що спрямований на самозбереження.
11. Викликаний без належної підготовки («в обхід» 2,3,4) стрес.
12. Управління станом ЦНС чинником свідомого впливу.
13. Ініціювання ЦНС активації «постачальників» метаболічного субстрату.
14. Стан неможливого забезпечення належного рівня метаболізму.

блеми полягає в тому, що аспекти взаємодії сфери підсвідомості, діяльності центральної нервової системи та вісцеральних органів у тому чи іншому пато- чи саногенезі залишаються не те що маловивченими, а здебільшого є незвіданими. І це при тому, що надважливість такої взаємодії сьогодні вже ні в кого не викликає жодного сумніву. Більше того, її особливості вже давно враховуються для забезпечення оптимальності функціонування людського організму, наприклад, хоча б у звичайному процесі тренування м'язів [14]. Як показано на схемі посібника по бодібілдингу [14], діяльність сфери підсвідомості є важливою у формуванні тренувального патерну, а її виключення («в обхід» пунктів 2, 3, 4) призводить до формування «непідготовленої» загально-адаптивної реакції стресу. Мусимо визнати, що, на жаль, методологічні труднощі визначення конкретики взаємодії підсвідомості із функціонуванням центральної нервової системи та вісцеральних органів в тому чи іншому пато- або саногенезі на цей час зумовлюють проблематичність оптимізації лікувальної справи.

І ось саме в цьому відношенні історично закладена **традиція української медицини триєдності лікувального процесу** є не просто унікальним та цікавим феноменом, але й має практично значущу актуальність. Не сприймати досвід і можли-

вості тисячоліттями вивіреної практики такого підходу до вирішення надзавдання гармонізації лікувального процесу є абсолютно неприпустимим. Прийшов час її осмислення на засадах сучасного світобачення та новітніх досягнень науково-технічного процесу.

Власне, **традиція триєдності лікувального процесу** полягає в гармонізації са-ногенезу синергічним впливом на підсвідомість, центральну нервову систему та вісцеральні органи.

На українських теренах ця традиція творилась за історично жорстко визначених складних передумов. У публікаціях [15, 16] розглянута їх конкретика. Потрібно відмітити, що традиція триєдності лікувального процесу не прийшла до нас іззовні — ні з Візантії, ні з заходу чи півночі, ні з античності. Екоосоціологічні умови буття українського етносу визначили його світосприйняття саме таким чином, і вона стала невід'ємною частиною нашого традиціонального світосприйняття. І, дійсно, рідко серед загалу яких етносів за належного рівня освіченості в історичній ретроспективі є такими популярними ворожки, шептухи, цілителі-екстрасенси тощо [17-19]. В українців ставлення до тих осіб, які володіють тими чи іншими навичками вербальної магії, завжди було толерантним, принаймні, їх не шельмували й не спалювали на вогнищах. Більше того, ставлення до них здебільшого має шарм доброзичливого гумору (хоча б згадаємо «Вечори на хуторі поблизу Диканьки» чи повість «Вій» Миколи Гоголя).

Загальновизнано, що власне навички вербальної магії й стали першими паростками психотерапевтичного впливу. Засновані ще язичеською традицією заговори, позбавлення від «порчі» та «поробленого» [18, 20] стали праобразами сьогоdnішнього нейролінгвістичного програмування та гіпнотичного навіювання. Для українського етносу вербальна магія стала частиною його світосприйняття й традиціональної культури та уособлює собою розуміння зв'язку людини з природою, в тому числі з якимось тим — «іншим» світом [19-21]. На сьогодні ми активно досліджуємо й говоримо про галактичний і нанотехнологічний виміри, світ флори та фауни, віртуальний і безліч різних інших просторів. А наші мудрі предки, перебуваючи в гармонічній єдності з природою, ще в дохристиянські часи не сумнівались у багатовимірності та багаторостовості світу й розуміли фундаментальну важливість гармонічного співіснування різних просторів для їхнього буття. Математичне обґрунтування багатовимірності нашого



буття вдало здійснено в математичних працях «Дослідження трансцендентних рівнянь» (1859) та «Досвід геометрії чотирьох вимірів» (1877) відомим українським правозахисником і гуманістом, енциклопедистом, засновником Кирило-Мефодієвського братства та багаторічним в'язнем совісті Миколою Гулаком.

Інтеграція в епоху середньовіччя на сьогоdnішніх теренах України медичних пізнань її етносу періоду язичеської доби та надбань світу забезпечує збалансований для тієї епохи характер взаємодії в лікувальній практиці ірраціонального та раціонального (трансцендентного та раціонально-іманентного). Власне, в цей період і була виразно закладена унікальна традиція української медицини — триєдність лікувального процесу. Становлення останньої відбувається шляхом безпосередньої інтеграції язичеської медицини Київської Русі із традицією монастирської медицини Візантії. Пізніше розірвана за умов бездержавності українська національна праматір церква [22] продовжує й адаптує традицію монастирської медицини вже із регіональними особливостями. На українських теренах, де домінувала та її частина, яка перебувала під жорстким контролем Московського патріархату (який все ж через 250 років відокремлення і повної ізоляції здобув канонічність), цьому сприяє популярна в другій половині XIX сторіччя течія «живого чернецтва». На теренах, де збереглась ідея всесвітньої єдності християнства й затвердилась сутність української національної церкви із дотриманням канонів східного обряду, розвиток традиції триєдності лікувального процесу відбувається у більш тісній взаємодії зі здобутками європейського поступу. Усе це мало безпосередній вплив на становлення в українських теренах власної монастирської, світської та козацької медицини. Загальновизнаним є найвагоміший внесок у становлення монастирської медицини Київської Русі саме Києво-Печерської лаври. Її заснування овіяне легендами. Древня Повість Церкви говорить, що святий Апостол Андрій Первозваний під час місійної подорожі в землі східних слов'ян благословив схили Дніпра. Він звернувся до



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



Опис у Печерському Патерику життя Алімпія-іконописця

своїх учнів зі словами: «Чи бачите гори ці? На цих горах засяє благодать Божа, і місто велике має бути тут, і церков багато Бог поставить». Символічно, що Києво-Печерська обитель засновується преподобним Антонієм у 1051 році, тобто ще до великого розколу і церковного собору, на якому було прийнято заборону східним церквам мати зв'язки з Римом. Антоній мав досвід багаторічного послуху й медичної практики в лікарнях грецьких колоній та здобування освіти в монастирях на горі Афон. Великий київський князь Ізяслав, вилікувавшись в Антонія, дарує для створення ним монастирської обители гору біля київських печер над Дніпром [23-25]. Києво-Печерська лавра стала справжнім колектором у передачі знань античного світу та монастирської медицини.

За часів Київської Русі лікувальна справа в Києво-Печерській обителі спочатку розвивалася келійно — окремо практикуючими ченцями, як-то преподобними Агапітом, Даміаном, Алімпієм, Григорієм-чудотворцем та ін. Згідно з канонами монастирської медицини процес лікування сприймався як духовне служіння. Здатність зціляти людей трактується як дар Божий, що відкривається праведникам за їхній духовний подвиг, а лікування сприймається насамперед як невід'ємна частина служіння Провидінню. Постаті, що мали безпосереднє відношення до становлення монастирської медицини на теренах України, овіяні легендами, багато із них у подальшому проголошуються святими [26], а перекази про них мають і певне містичне забарвлення. Також іще за часів Київської Русі в Києво-Печерській лаврі закладається традиція заснування при монастирях притулків для хворих [27-30], які можна до певної міри сприймати як прототипи хоспісу чи медичного стаціонару. Їх поява привнесла в суспільство ідею добродійності та розуміння необхідності організації надання допомоги стражденим. Власне, такі традиції духовної та медичної культури, добродійності, харитативної діяльності з теренів України в подальшому поширились і на інші землі.

Згідно з Печерським Патериком і текстами «Повести временных лет», першу лікарню для прочан іще близько 1062 р. заснував преподобний Феодосій Печерський [28] — послідовник преподобного Антонія та ігумен обители. До середньовічного етапу розвитку лікарняної справи в українських землях належить і заснування у складі Києво-Печерської лаври першого шпитального («больницького») монастиря. Так, відомо, що на початку XII сторіччя князь-чернець преподобний Микола Святоша (правнук Ярослава Мудрого чернігівський князь Святослав Давидович) переносить лікарню обителі на інший бік і засновує Троїцький Больницький монастир зі шпиталем для хворих монахів і закладом для ченців-інвалідів [23, 25, 31, 32]. Цей монастир-шпиталь розташовувався за Троїцькою надбрамною церквою, тож від неї й отримав свою першу назву. Але згодом у самому монастирі на честь Миколи Мирлікійського — небесного покровителя Миколи Святоші була зведена шпитальна церква, тож із часом він отримав і другу назву — Микільського. Зведена князем-чернецем преподобним Миколою Святошою Троїцька надбрамна церква збереглася й до нашого часу без особливих конструктивних змін, а от Микільська церква щонайменше тричі перебудовувалась (відбудовувалась). Вже сьогоdnішнього вигляду Микільську церкву було побудовано на місці колишньої дерев'яної шпитальної церкви, однак точну дату її спорудження, на жаль, так і не встановлено. Проте відомо, що після пожежі 1718 року її також ремонтували



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



Сучасний вигляд Микільської шпитальної церкви



Біля Троїцької надбрамної церкви. Кінець XIX ст.

й добудовували. У планувальній структурі та об'ємному вирішенні цієї шпитальної церкви віднайшли втілення традиції дерев'яного храмового будівництва, які були характерними для початкового етапу українського бароко. Архітектуру її споруд до шпитальних потреб було адаптовано таким чином: праворуч — церква, ліворуч через сіни — лікарняна палата. Внутрішнє приміщення храму також кардинально відрізнялося від звичайної християнської обрядової зали. У ньому були розташовані лави, на яких немічні ченці сиділи під час богослужіння. Лікарняна палата призначалася й для проживання немічних і хворих ченців, а із часом — і похилого віку самотніх козаків Війська Запорізького. Те, що польський король Сигізмунд Август 1567 року видав привілей «старцям больницьким», власне, підтверджує: протягом багатьох сторічч Микільський (Троїцький) монастир був шпиталем саме для хворих монахів і притулком для ченців-інвалідів.

Приємним є й те, що в часи відновлення незалежності Української держави добре ім'я державного діяча та дипломата князя Святослава-Панкратія Давидовича Чернігівського, чернеця Миколи Святоші повертається до нас. 17 лютого 2006 року на честь 900-річчя з дня народження на перехресті вул. Анатолія Петрицького з проспектом Перемоги (біля будівлі Святошинської райдержадміністрації) цьому святому преподобному Печерському чудодійнику відкрито бронзовий монумент. Таке місце встановлення монумента вибрано тому, що, на думку більшості сучасних

істориків, назва району Святошин походить від імені князя-чернеця Миколи Святоші.

Починаючи із середини XIII сторіччя на буття українських теренів випадають нескінченні важкі випробування. Волею Провидіння український етнос стає не тільки надійним щитом європейського цивілізаційного простору, але й провідником його ідей на північ та схід. Проте, перебуваючи в різних державних формуваннях, українці потрапляють у політичну залежність до чужинців. Чужі правителі зовсім не були зацікавленими у творенні належних національних організаційно-наукових інституцій. Надалі у період пізнього Середньовіччя та раннього Нового часу національне гноблення досягає свого апогею. Звичайно, за таких умов про становлення традиційно-емпіричних медичних пізнань українців на науковому світогляді не могло навіть бути мови. За відсутності власної держави, відігравши винятково важливу роль каталізаторів культурного й просвітницького життя України, належного поштовху для розвитку наукового підходу в медицині так і не дають створена 1576 року Острозька та відкрита 1593-го під Львовом Замойська академії, засновані 1615 року Київська братська школа, 1631 року Лаврська та 1659 року — Києво-Могилянська академія. Постійно змінюються правові умови існування заснованої преподобним Антонієм чернечої обителі [33, 34]. 1592 року за клопотанням і протекцією київського воєводи князя Василя Костянтина Острозького монастир отримав підтвердження від патріарха Константинопольського Ієремії II права ставропігії та гідності Лаври. Але 1688 року з вимушеним перепідпорядкуванням Київської митрополії від патріарха Константинопольського до Московського Лавра безпосередньо перепідпорядковується московському святителю. Під

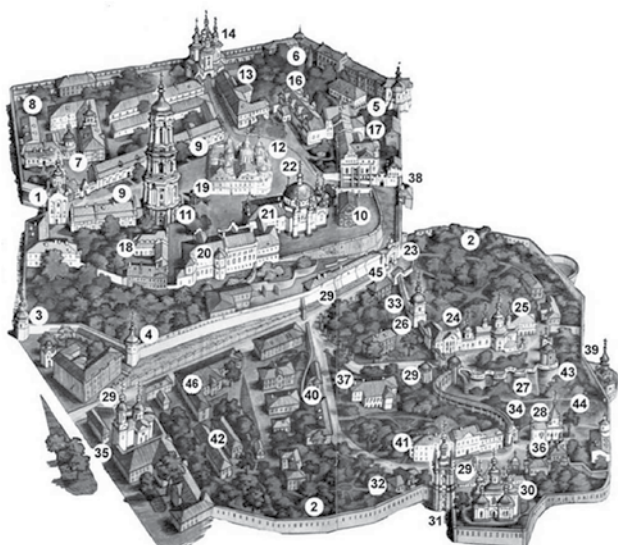
час проведення церковної реформи Катериною II 1786 року Лавра була вже підпорядкована Київському митрополиту, котрий водночас отримував і титул священно-архімандрита. Звичайно, такі обставини зовсім не сприяли подальшому поступу української монастирської медицини. Хоча саме в умовах важких випробовувань на основі монастирської медицини були засновані вже козацькі військові шпиталі при Трахтемирівському, Лебединському, Левківському, Межигірському та інших монастирях.

У Новий час Києво-Печерська лавра переживає кілька епідемій моровиці (1652, 1710-1711, 1770 роки). Важливі дані про стан лікарняної справи монастиря та роботу його лазаретів під час мору віднаходимо у свідченнях іноземців: французького інженера Г. де Боплана, мандрівника П. Алепського, німецького лікаря Іоанна Лерхе [35, 36]. За свідченням джерел, напередодні епідемій моровиці санітарно-гігієнічний стан у лікарні Микільського шпитального собору був украй незадовільний. Усіх інфекційних хворих розміщували в одній малопристосованій для цього кімнаті. Після епідемій прискорився процес проведення в Лаврі водогону, покращився догляд за хворими.

У XIX сторіччі вже були й певні намагання інтеграції стародавньої української монастирської медицини з офіційною практичною та науковою. Так, 1822 року у монастирі з'являється посада лікаря, яку посів доктор медицини, хірург Степан Прокопович Баранович [37]. Його помічником до 1830-х років працював лаврський послушник С. Мужаловський. 1827 року (іще до заснування медичного факультету в Київському університеті св. Володимира) доктор медичної хірургії С.П. Ба-

ранович запропонував Духовному собору Києво-Печерської лаври організувати медичну школу й розпочати навчання фахівців за своїм профілем. На клопотання Барановича С.П. для збереження ліків було виділено «келію до того придатну наприкінці покоєвої зали, в якій зробити дві шафи для зберігання медикаментів». Так була заснована популярна Лаврська аптека. Спочатку вона знаходилась в одному із двох одноповерхових будинків, де були келії ченців, які обслуговували «больницький» монастир, а також дзвіниця Микільської церкви.

1830 року на посаду лікаря запрошується ординатор Київського військового шпиталю М. Веланський. На його вимогу для прийому хворих у монастирському шпиталі виділяється окреме приміщення [38]. У середині XIX сторіччя зі зведенням нового приміщення для прочан («странноприймниці» — готелю) було вирішено побудувати для них і лікарню. І вже 1842 року за проектом архітектора П.І. Спарро на території Микільського шпитального монастиря, навпроти дзвіниці та аптеки, була зведена двоповерхова братська («странноприймницька») лікарня для прочан. У новозбудованій лікарні розміщувалося 32 ліжка. У ній працювали лікар, 15 осіб обслуговуючого персоналу — кілька фельдшерів, монахи-послушники та наглядач. Із 1848 року лікарню завідував лікар П. Пелехін. Утримувалася вона коштом монастиря, тож лікуватись там могли тільки особи православного віросповідання. У 1859-1861 рр. під керівництвом ієромонаха Євкарпіді (до постригу — цивільний інженер Г. Наумов) лікарня для прочан була дещо розширена цегляною будовою й за рік у ній вже могло лікуватись до 400 хворих. Одночасно на другому поверсі була розміщена лікарняна церква ікони Божої Матері «Всіх скорботних Радість». На початку XX сторіччя споруди із дзвіницею й келіями було розібрано, а в 1902-1903 рр. на їхньому місці за проектом архітектора Є.Ф. Єрмакова було зведено цегляний



Карта-схема Києво-Печерської лаври [3474@]
1. Троїцька надбрамна церква. Святі ворота Лаври
7-8. Микільський шпитальний монастир



Братська лікарня Микільського шпитального монастиря, зведена 1842 року



Зведений 1903 року Г-подібний двоповерховий цегляний аптечний корпус із дзвіницею Микільського шпитального монастиря



Загальний вигляд Микільського шпитального (Троїцький Больницький) монастиря

двоповерховий аптечний корпус із дзвіницею. Після переведення 1912 року братської лікарні до новозбудованого приміщення й проведення в ній 1913 року ремонтних робіт тут розмістили богадільню для звільнених за віком архієреїв і старців із лаврської братії. Але восени 1918 року за обставин військових дій братську лікарню було повернуто в Микільський шпитальний монастир. Вона проіснувала тільки до середини 1923 року. У ній із 3 квітня 1918 року працював лікарем доктор медицини Ткаченко Михайло Прокопович. Цей випускник медичного факультету Київського університету 1898 року в 1900-1902 роках удосконалював свої знання у клініці при Військово-медичній академії в Санкт-Петербурзі, а згодом до 1 вересня 1913 року був ординатором Санкт-Петербурзької міської лікарні. Повернувшись в Україну, Михайло Прокопович у 1914-1917 роках працює у військових шпиталях Києва. Одночасно він навчався в Київській духовній академії, яку закінчив 1918 року зі ступенем кандидата богослов'я. Був на послуху в Лаврі. Помер від тифу 1919 року. Похований на Спасо-Преображенському лаврському цвинтарі



Зведений у 1910-1912 роках третій лікарняний заклад Києво-Печерської лаври



(могила не збереглася). Прямо в монастирському шпиталі в ніч з 10 на 11 квітня 1923 року було заарештовано й ув'язнено тимчасово виконуючого обов'язки настоятеля монастиря архімандрита Климента (Жеретієнка). За радянських часів лікарні Микільського шпитального монастиря припинили своє існування. Нині в цих приміщеннях розташовано Музей театрального, музичного та кіномистецтва й Державну історичну бібліотеку України. Припинивши за надскладних історичних умов своє існування, лікарняні заклади Микільського шпитального монастиря так і не забезпечили безпосередньої інтеграції української монастирської медицини із науковою.

Третій лікарняний заклад на території Києво-Печерської лаври був побудований на початку ХХ сторіччя [39]. У ньому вже були здійснені певні поступки в інтеграції української монастирської медицини із науковою. На жаль, за радянських часів цей монастирський шпиталь був відомим тільки як «інфекційна лікарня» — клініка Інституту епідеміології та інфекційних захворювань. Між тим, його історія є величавою та цікавою. Власне, за його будівлю в минулому році розгорнулася запекла боротьба [40], яка закінчилась брутальним

закриттям клініки ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Але сподіваємось, що історія третього лікарняного закладу Києво-Печерської лаври матиме гідне продовження.

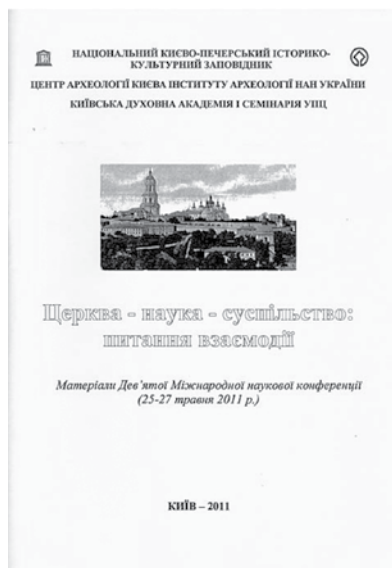
Початок історії заснування третього лікарняного монастирського закладу Києво-Печерської обителі поклато констатування 1908 року комісією київського лікарняного інспектора факту, що лаврські лікарні, споруджені та реконструйовані в середині XIX сторіччя, зовсім не відповідають тогочасним санітарно-гігієнічним вимогам. На будівництво нової лікарні було зібрано поважну суму в 180 тисяч карбованців [40]. Потрібно зазначити й те, що це були кошти монастирської обителі. Нове приміщення братської монастирської лікарня вже було обладнано найсучаснішим на той час устаткуванням і навіть ліфтами для підйому лежачих хворих. Згідно з традиціями української монастирської медицини, у ній була розташована й шпитальна церква ікони Божої Матері «Всіх скорботних Радість». Лікарню на 100 ліжок із церквою було освячено 22 листопада 1912 року й тоді з Микільського монастиря в нове приміщення було переведено шпиталі. Старшим лікарем став В. Бушуєв, який одночасно працював консультантом у військовому шпиталі та був амбулаторним лікарем Олександрівської міської лікарні, доглядачем — ієромонах Пантелеймон. Наприкінці 1918 року за обставин військових дій на вимогу начальника Генерального штабу Директорії УНР у приміщення лікарні перевели Кауфманський шпиталь № 6 товариства Червоного Хреста. Звільнений будинок реального училища та гімназії Євангелістської лютеранської громади по вулиці Лютеранській, 18-20 було передано німецькому військовому керівництву. Більшу частину хворих шпиталю товариства Червоного Хреста становили важкопоранені військовополонені. Шпиталь обслуговували п'ять лікарів, сестри-жалібниці та 60 санітарів. Як вже було відзначено вище, братську лікарню у цей час було повернено в збудований у минулому сторіччі корпус Микільського шпитального монастиря.

Після встановлення радянської влади вже 1921 року за вимогою воєнкому закрито шпитальну церкву. Із березня 1949 року в приміщенні третього лікарняного монастирського закладу Києво-Печерської обителі розташовується Київський науково-дослідний інститут інфекційних захворювань АМН СРСР (заснований 1948 року). Після його об'єднання 1981 року з Київським науково-дослідним інститутом епідеміології, мікробіології та паразитології (заснований

як Бактеріологічний інститут іще 1896 року) і заснування Київського науково-дослідного інституту епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського МОЗ УРСР (із 2000 р. — Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України) тут розташовується його клініка.

Окрім засновника та першого директора інституту академіка АМН СРСР, заслуженого діяча науки УРСР, Героя Соціалістичної Праці Громашевського Лева Васильовича, в науково-дослідних закладах, розташованих у приміщенні третього лікарняного монастирського закладу Києво-Печерської обителі, працювала плеяда визначних науковців-медиків. Серед них (із 1951 по 1988 рік) Богданов Іван Лук'янович — інфекціоніст, чл.-кор. АМН СРСР; Морозкін Микола Іванович (1952-1962) — інфекціоніст, чл.-кор. АМН СРСР; Сиротинін Микола Миколайович (1950-1956) — патофізіолог, чл.-кор. АН УРСР, акад. АМН СРСР, заслужений діяч науки УРСР та ін.

Натепер унікальний Національний Києво-Печерський історико-культурний заповідник не лише уособлює історію виникнення монастирської медицини в Україні та місця розташування колишніх лаврських лікарень, але й зберігає пам'ять про видатних святих лікувальників, які й досі допомагають хворим і привертають увагу науковців. Монастирська медицини в Києво-Печерській лаврі пройшла шлях від лікування страждених окремими ченцями монастиря — так званого келійного способу, до організації спеціалізованих, згідно з тогочасними уявленнями, медичних закладів. Пишаємось тим, що 1990 року Національний Києво-Печерський історико-культурний заповідник внесений до переліку пам'яток всесвітньої культурної спадщини Міжурядового комітету ЮНЕСКО. Безперечним є те, що лікувальна практика Києво-Печерської лаври потребує подальших досліджень. Приємним є також і те, що

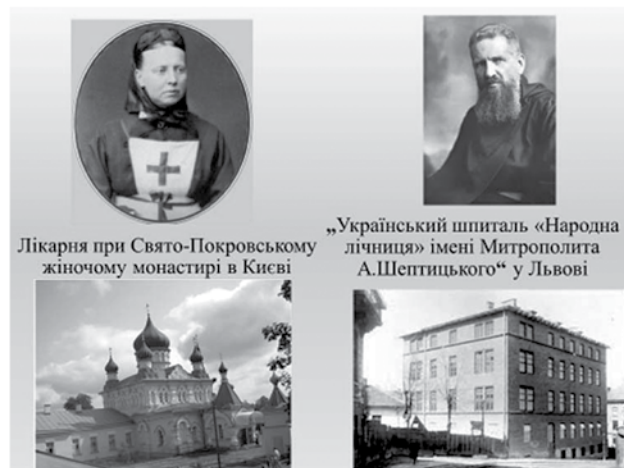


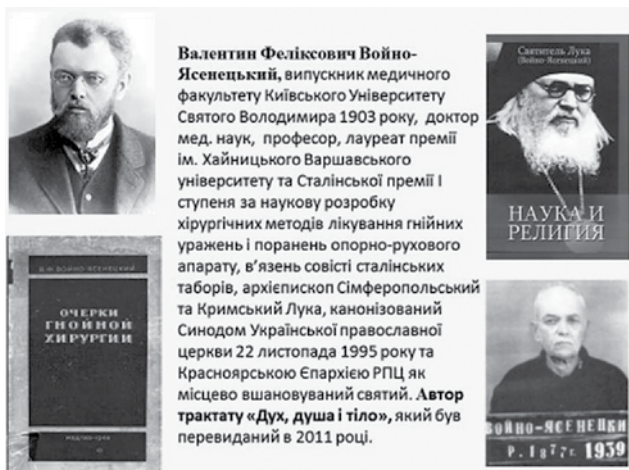
протягом десятиріччя у Заповіднику виникли свої традиції проведення науково-пошукових робіт та проведення форумів. Так, на початку роботи Несторівських студій їх учасники (співробітники Заповідника, Печерської районної державної адміністрації у м. Києві й учнівська молодь) покладають квіти до пам'ятника Нестору Літописцю. У залі проведення конференції презентуються тематичні книжкові виставки з Національної історичної бібліотеки України. З вітальними словами до учасників події звертаються представники Церкви. Регулярно проводяться міжнародні конференції із проблеми взаємодії церкви, науки та суспільства.

Потрібно щиро вітати й намагання церкви продовжувати на основі наукового світогляду традиції монастирської медицини. Мова йде про створення з благословення Блаженнішого Митрополита Київського і всієї України Володимира благодійного фонду Української Православної Церкви «Преподобного Агапіта Печерського» [41], який спрямовуватиме свою діяльність на створення системи медичного обслуговування, соціальної адаптації та реабілітації православних і всіх, що потребують допомоги. Для цього планується об'єднати розрізнені зусилля притулків, пунктів допомоги, інших організацій; побудувати по всій Україні мережу реабілітаційних центрів. Фонд тісно співпрацює із православним Будинком милосердя «Емос» (є науковою й матеріальною базою Академії Медичних Наук Республіки Білорусь) у місті Мінську, що подає приклад поєднання офіційної медицини з духовним лікуванням. При цьому дуже хочеться надіятись, що насамкінець за умов формування в Україні із «населення» національного громадянського суспільства прийде виважене розуміння того, що на задоволення політичної кон'юнктури чужинців аж ніяк не можна традицією православності замінювати всесвітню ідею християнства.

Цікавим є й те, що пов'язана із конкретними надскладними історичними передумовами фактична відсутність в Україні аж до XIX сторіччя

вищих науково-освітніх медичних закладів до певної міри навіть сприяла подальшому розвитку традиції триєдності лікувального процесу. За відсутності власної держави творення у XIX сторіччі на теренах України медичних факультетів при Львівському, Харківському та Київському університетах також виявилось не спроможним належно забезпечити процес закономірного та логічного переходу емпіричних медичних пізнань українського етносу на науковий ґрунт. Але затребувана в загальноцивілізаційному вимірі унікальна традиція української медицини щодо триєдності лікувального процесу навіть за таких умов знаходить свій подальший розвиток у взаємодії з тогочасною офіційною медициною (і практичною, і науковою). Щодо плідності традиції триєдності лікувального процесу незаперечно засвідчують практичні справи кінця XIX — початку XX сторіччя: заснування в Києві модерної лікарні при Свято-Покровському жіночому монастирі та «Українського шпиталю «Народна лікарня» імені Митрополита А. Шептицького» у Львові. Їх творення та діяльність є зв'язними й одночасно трагічними. При тому, що й умови заснування цих двох лікувальних закладів, і організація їх роботи мали свої певні регіональні особливості, вони є унікальними прикладами вірності міжконфесійно безжально розірваної Київської Церкви традиції триєдності лікувального процесу й наполегливе її впровадження в офіційну клінічну практику. Фундаторами цих лікувальних закладів стали представники стародавніх і видатних аристократичних родин, легендарні особистості — черниця Анастасія (в миру Велика Княгиня Олександра Петрівна Романова, принцеса Олександра-Фредеріка-Вільгельмівна із роду принцес Ольденбургських, німкеня за походженням і протестанка за хрещенням при народженні) [42-44] і Блаженніший Митрополит Андрей Шептицький (граф Роман Шептицький) [45-48]. Їх життєвий шлях став прикладом благочестя та сподвижництва у впровадженні традиції триєдності лікувального процесу. У першій половині XX сторіччя ідеологію принципу триєдності лікувального процесу вже виразно формує легендарний вихованець медичного факультету Київського університету св. Володимира 1903 року, багаторічний в'язень совісті, визначний вчений-хірург, професор медицини та богослов'я Валентин Феліксівич Войно-Ясенецький — архієпископ Сімферопольський та Кримський Лука [49-51]. В дитинстві він мав чудовий приклад глибокої релігійності батька-католика Фелікса Станіславовича та добродійності вихованої на православних традиціях матері Марії Дмитрівної (до заміжжя Кудріної). Становлення його філософсько-релігійних поглядів відбувалося під виключним впливом важких життєвих випробувань та глибокої релігійної свідомості, а також





Валентин Феліксівич Войно-Ясенецький, випускник медичного факультету Київського Університету Святого Володимира 1903 року, доктор мед. наук, професор, лауреат премії ім. Хайницького Варшавського університету та Сталінської премії I ступеня за наукову розробку хірургічних методів лікування гнійних уражень і поранень опорно-рухового апарату, в'язень совісті сталінських таборів, архієпископ Сімферопольський та Кримський Лука, канонізований Синодом Української православної церкви 22 листопада 1995 року та Красноярською Єпархією РПЦ як місцево шановуваний святий. Автор трактату «Дух, душа і тіло», який був перевиданий в 2011 році.

широї віри, вірність і відданість якій він засвідчив подвижницьким служінням Богові та людям упродовж всього страдницького життя. Водночас, поєднуючи медичну та архіпастирську діяльність, В.Ф. Войно-Ясенецький завжди у всьому строго дотримувався наукових методів дослідження. Загальновідомо, що розбіжність релігії та науки становлять і об'єкт, і способи пізнання: наука є раціональним знанням про матеріальне, а релігія базується на вірі та зорієнтована на етико-інтуїтивне осягнення. Тож у своєму трактаті «Наука і релігія» [51] він влучно зауважує: «Між релігією в цьому сенсі й наукою може бути стільки ж протиріч, скільки їх між математикою й музикою або

між математикою та любов'ю. Порівнювати ж ми можемо поняття та явища, лише беручи їх в одній площині, у світлі одного критерію». Насправді у будь-якому творчому процесі кожен прискіпливий дослідник зазвичай поєднано використовує і раціональне дослідне пізнання, й етико-інтуїтивне осягнення. При цьому проблемою є можливість їх гармонійного поєднання, яка часто й визначає успішність процесу пізнання. Тож професор Валентин Феліксівич Войно-Ясенецький, будучи глибоко переконаним у крайній необхідності для забезпечення справжньої глибини процесу пізнання поєднання раціонального знання та етико-інтуїтивного осягнення, принципово відстоював сумісність науки та релігії й за умов найжорстокішого войовничого атеїзму пророче передрікає їхнє зближення. Зрозуміло, що формат їх майбутньої взаємодії визначить час, і, звичайно, він буде принципово відмінним від такого у древні часи, античності чи, тим більше, середньовіччя.

Щоб сприйняти та спробувати зрозуміти логіку становлення традиції триєдності лікувального процесу в українській медицині [52] й велич тернистого життєвого шляху її сподвижників у минулому сторіччі, потрібно хоча б коротко зупинитись на історичній конкретиці. Це й буде зроблено в продовженні цієї публікації в наступних частинах.

Список використаної літератури

1. Хитров Н.К. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии [Текст] / Н.К. Хитров, А.Б. Салтыков // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 5-11.
2. Чазов Е.И. Дизрегуляция и гиперактивность организма как факторы формирования болезни [Текст] / Е.И. Чазов // Кардиологический вестник. — 2006. — № 1. — С. 5-9.
3. Дзедман М.І. Загальноадаптивні реакції організму в клініці внутрішніх захворювань: доцільність та можливості їх корекції [Текст] / М.І. Дзедман // Науковий вісник Національного Медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2008. — № 3. — С. 106-117.
4. Свінціцький А.С. Особливості стану загальноадаптивних реакцій організму при захворювань печінки [Текст] // А.С. Свінціцький, М.І. Дзедман, Н.В. Динник // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 4 (66). — С. 47-52.
5. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий» [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая медицина. — № 4. — 2013. — С. 4-11.
6. Агаджанян Н.А. Этнические проблемы адаптационной физиологии [Текст] / Н.А. Агаджанян. — М.: РУДН. — 2007. — 57 с.
7. Dawkins R. The Extended Phenotype [Текст] / R. Dawkins. — San Francisco: Freeman, 1982. — 132 p.
8. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма [Текст] / Н.Н. Сиротинин. — М.: Медицина. — 1981. — 236 с.
9. Фоули Р. Еще один неповторимый вид (Пер. с англ.) [Текст] / Р. Фоули. — М.: Мир, 1990-368 с.
10. Фокс Р. Энергия и эволюция жизни на земле (Пер. с англ.) [Текст] / Р. Фокс. — М.: Мир, 1992. — 216 с.
11. Пасечник А.В. Теоретическая концепция болезней цивилизации (экопастеровская теория современной патологии): взгляд в будущее / А.В. Пасечник // Health education millennium. — 2013. — Т. 15, № 1-4. — С. 200-214; [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/teoreticheskaya-kontseptsiya-bolezney-tsivilizatsii-ekopasterovskaya-teoriya-sovremennoy-patologii-vzglyad-v-budushee>
12. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз: монография [Текст] / В.Н. Титов. — М.: ИНФРА-М, 2014. — 237 с.
13. Гарганеева Н.П. Психосоматическая ориентация в общей медицинской практике [Текст] / Н.П. Гарганеева, Ф.Ф. Тетенов // Клиническая медицина. — 2001. — № 9. — С. 60-63.
14. Мотивація в бодібілдингу. Технологія накачування м'язів; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://jak-nakachaty.pp.ua/469-motivacya-v-bodblingu-tehnologiya-nakashuvannya-myazv.html>
15. Дзедман М.І. Деякі історичні передумови особливостей розвитку української медицини та її інтеграції у духовно-матеріальну культуру [Текст] / М.І. Дзедман, А.П. Пелешук // В кн.: Медицина і українська культура. — К., 1993. — С.103-106.
16. Дзедман М.І. Витоки традицій української медицини та передумови її інтеграції в матеріально-духовну культуру в стародавню добу та середньовіччя [Текст] / М.І. Дзедман // Практикуючий лікар. — 2012. — № 1. — С. 74-83.
17. Антонович В.Б. К истокам: Документы. Процессы. Исследования [Текст] / В.Б. Антонович. — Санкт-Петербург, 1877. — 139 с.
18. Сумцов Н.Ф. Колдуны, ведьмы и упыри [Текст] / Н.Ф. Сумцов. — Харьков, 1891. — 50 с.
19. Нечуй-Левицький І. Світогляд українського народу: Ескіз української міфології [Текст] / І. Нечуй-Левицький. — Львів, 1876. — 46 с.
20. Ефименко П. Сборник малороссийских заклинаний: монография [Текст] / П. Ефименко. — М.: Императорское Общество Истории и Древностей Российских при Московском Университете, Университетская Типография (Катков и К) на Страстном бульваре, 1874. — 70 с.
21. Мусіхіна Л. Звірслов: Міфологема тваринного світу українців [Текст] / Л. Мусіхіна. — Тернопіль: Навчальна книга — Богдан, 2013. — 192 с.

22. Іванишин В.П. Українська Церква і процес національного відродження. Матеріали до вивчення дисциплін гуманітарного циклу [Текст] / В.П. Іванишин. — Львівський обласний інститут удосконалення вчителів, Дрогобицький педагогічний інститут ім. І.Я. Франка. — Дрогобич, 1990. — 39 с.
23. КиєвоПечерський Патерік или сказанія о житіи и подвигахъ Святѣхъ Угодниковъ КиєвоПечерской Лаври [Текст] / Репринт. воспр. изд. 1903 г. — К.: Либідь, 1991. — 256 с.
24. Заблоцька К.В. Медицина Київської Русі в «Києвопечерському патеріку»: історіографічний аспект; [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.iaei.donetsk.ua/_u/iaei/dtp/CONF/4_2004/articles/stat12.html
25. Повесть временных лет [Текст] // Библиотека литературы Древней Руси. Т. 1. — СПб, 1997 (по списку Ипатьевской летописи).
26. Жития святых врачей, целителей и бесребренников [Текст] / Автор проекта и составитель Александр Андрущенко. — К.: Издательский отдел Украинской Православной Церкви, 2010. — 328 с.
27. Богоявленский Н.А. Древнерусское врачевание в X-XVII вв. Источники для изучения русской медицины [Текст] / Н.А. Богоявленский. — М.: Медгиз, 1960. — 326 с.
28. Жиленко І.В. Преподобний Феодосій. Джерела і матеріали [Текст] / І.В. Жиленко. — Київська духовна академія і семінарія. — К.: Видавництво «Фенікс», 2015. — 744 с.
29. Мирский М.Б. Медицина российского средневековья [Текст] / М.Б. Мирский // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 2. — С. 59-62.
30. Мирский М.Б. Медицина российского средневековья [Текст] / М.Б. Мирский // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 4. — С. 55-58.
31. Маринжа Лук'ян. Медицина в Київській державі (продовження) [Текст] / Лук'ян Маринжа // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 58.
32. Микільський Больницький монастир; [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.kplavra.kiev.ua/Mikilskij_Bolnickij_monastir.html
33. Свято-Успенська Києво-Печерська Лавра у ранній новий час; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://litopys.com.ua/encyclopedia/vidatn-storichn-postat-kultura-osv-ta-arkh-tektura-svyato-uspenska-ki-vo-pecherska-lavra-u-rann-y-noviy-chas/>
34. Архів Української Церкви. Серія 1. Випуск 1. Історія Унії на Київщині 1596-1839 рр. [Текст] / Відповідальний редактор проф. М.І. Обухний. — Центр українознавства філософського факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. — Львів: Свічадо, 2011. — 296 с.
35. Алеппский П. Путешествие антиохийского патриарха Макария в Россию в половине XVII века, спisanное его сыном, архидиаконом Павлом Алеппским [Текст] / Пер. с арабского Г. Муркоса: (По рукописи Московского главного архива М-ва внутр. дел). — М.: О-во истории и древностей российских при Моск. Ун-те, 1897-1898. Вып. 2: От Днестра до Москвы. — 1897. — С. 42-80; Вып. 4: Москва, Новгород и путь от Москвы до Днестра. — 1898. — С. 185-189.
36. Киев в первой половине XVII века, по описанию Сильвестра Косова, Боплана, Симона Старовольского и диакона Николая Циховия [Текст] // Киев. епарх. ведомости. — 1874. — № 14. — С. 384.
37. Презентація «Лікувальна практика у Києво-Печерській лаврі»; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.emaze.com/@AOZOTIRC/Presentation-Name>
38. Рилкова Л. Свято-Успенська Києво-Печерська Лавра. Лікарня братська 1841-42, 61, де містився відділ нумізматики Лаврського музею культив та побуту / Л. Рилкова, Л. Федорова; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://pamyatky.kiev.ua/streets/lavra/verhnya-teritoriya-lavri-1120-st/svyato-uspenska-kiyev-pecherska-lavra-likarnya-bratska-1841-42-61-de-mistivysya-viddil-numizmatiki-lavrskogo-muzeju-kultiv-ta-pobutu>
39. Дегтярьов М. Лікарня братська та прочанська 1910-12, у будинку якої містився Київський науково-дослідний інститут інфекційних хвороб / М. Дегтярьов, Е. Піскова, Л. Рилкова; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://pamyatky.kiev.ua/streets/lavra/sporudi-za-murami-monastirya/likarnya-bratska-ta-prochanska-191012-u-budinku-yakoyi-mistivysya-kiyivskiy-naukovo-doslidniy-institut-infektsiynih-hvorob>
40. Здоровый смысл и инфекционная больница; [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://lavra.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=1172&Itemid=100
41. Можаровська Т.М. Соціально-релігійні аспекти становлення національної лікарняної справи Давньої Русі / Т.М. Можаровська; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://forum.kplavra.kiev.ua/viewtopic.php?f=8&t=271>
42. Левицкий Г. Ея Императорское Высочество Великая Княгиня Александра Петровна (въ иночествѣ Анастасія) Биографическій очеркъ [Текст] / Г. Левицкий. — КІЕВЪ: Типографія С.В. Кульженко, Пушкинская улица, с. д., № 4-й. 1904. — 33 с.
43. Анненкова Э.А. Милосердная сестра русского народа инокиня Анастасия, великая княгиня Александра Петровна [Текст] / Э.А. Анненкова, Т.Н. Делова // История Петербурга. — 2008. — № 5 (45). — С. 50-57.
44. Блохина Н.Н. Великая княгиня Александра Петровна (инокиня Анастасия) и деятельность Киевского Покровского монастыря-больницы в конце XIX и начале XX века [Текст] / Н.Н. Блохина // Казанский мед. ж. — 2015. — Т. 96. — № 3. — С. 471-477.
45. Митрополит Андрей Шептицкий. Народна лікарня; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://catholicnews.org.ua/mitropolit-andreysheptickiy-narodna-lichnitsya>
46. Вінкентійки — Сестри милосердя св. Вінкентія де Поль; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://risu.org.ua/ua/index/resources/directory/~%D0%92/48342/>
47. Виникнення редemptористів візантійського обряду та передумови заснування їх спільноти в Україні; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.cssr.lviv.ua/about/history/>
48. Митрополит Андрей Шептицкий і греко-католики в Росії. Книга 1. Документи і матеріали, 1899-1917 [Текст] / За ред. Ю. Аввакумова. — Львів: Видавництво Українського Католицького Університету, 2004. — 992 с.
49. Лука (Войно-Ясенецький), архієпископ. Я полюбив страданіє. Автобіографія [Текст] / Архієпископ Лука (Войно-Ясенецький). — Краматорск: Полтавська єпархія, Спасо-Преображенський Мгарський монастир, 2002. — 208 с.
50. Войно-Ясенецький В. Ф. Дух, душа і тіло [Текст] / Святитель Лука (Войно-Ясенецький); [предисл.: В.Ф. Москаленко; Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца]. — К.: Авіцена, 2010. — 207 с.
51. Войно-Ясенецький В.Ф. (Архієпископ Лука). Наука і релігія [Текст] / В кн.: Очерки гнойной хирургии / В.Ф. Войно-Ясенецький (Архієпископ Лука). — 5-е изд. — СПб.: Невский Диалект; М.: Бином; Симферополь: AZ-PRESS, 2000. — 704 с. // С. 642-672.
52. Каталог документальних фільмів «Невідома Україна. Лікарська справа в Україні». — 1993. — PDTVRip [uk] (12 серій) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ex.ua/2102644?r=2013913>

Надійшла до редакції 02.12.2015

THE TRADITION OF TRINITY TREATMENT PROCESS IN UKRAINIAN MEDICINE (PART 1) M.I. Dzeman

Summary. The article presents the data on historical exploration of the unique tradition of trinity in the treatment process in Ukrainian medicine, which aim is to harmonize the sanogenesis by synergetic effect on the subconscious, central nervous system, and visceral organs. Ukrainian historical tradition of trinity in the treatment process is not only a unique and interesting phenomenon, but also has significant practical relevance.

Keywords: Ukrainian medicine, the tradition of trinity in the treatment process, monastic medicine.

В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка,
Н.В. Тарченко

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

ІСТОРІЯ БЛАГОДІЙНИЦТВА НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ ВЕЛИКОЇ КНЯГИНИ ОЛЕКСАНДРИ ПЕТРІВНИ РОМАНОВОЇ

Резюме

У статті висвітлено сторінки життя та благодійницької діяльності на території України великої княгині з роду Романових, тітки останнього російського імператора Миколи II — Олександри Петрівни Романової, яка заснувала в Києві Свято-Покровський жіночий монастир і присвятила все своє життя піклуванню про здоров'я українців.

Ключові слова

Олександра Петрівна Романова, Свято-Покровський жіночий монастир, благодійність, історія.

Творить добро, щоб кращим став цей світ.
Ліна Костенко

Меценатство. Все більшої популярності набирає це слово в наш час, але мало хто з молодих людей знає про те, яке велике значення це явище мало у минулі часи. Християнська любов до звичайної, пересічної людини, проникнення її турботами, любов до рідного краю — ось що надихало меценатів минулих часів. Справжня благодійність не вимірюється величиною, не потребує нічого взамін. Вона міститься у самому вчинку та добрій волі того, хто безкорисливо дає. І це навіть не вчинок, а стан душі. У Києві традиції благодійництва та меценатства були надзвичайно міцними з давніх-давен. Мабуть, сиве каміння київських святинь надихало на добро й милосердя.

Окремі особи власним коштом засновували й утримували в Києві лікарні та амбулаторії, дитячі притулки, притулки для безхатченків і жебраків, школи тощо. Всім була відома благодійна та меценатська діяльність братів Миколи і Федора Терещенка, Григорія Галагана, Михайла Дегтярьова, братів Лазаря та Лева Бродських, подружжя Попових, Богдана Ханенка, Семена Могильовцева та інших заможних киян [5, 7, 8]. Сьогодні деякі медичні, культурно-просвітницькі та наукові установи користуються будівлями, які колись були споруджені для громадських потреб на кошти саме цих людей.

Але окремою в історії благодійництва нашого міста є діяльність царственої особи — великої княгині з роду Романових — Олександри Петрівни Романової, тітки останнього російського імператора Миколи II — княгині-інокені [1]. Це вона заснувала в Києві Свято-Покровський жіночий мо-

настир, що причаївся у глибині кварталу, утвореного вулицями Артема, Миколи Пимоненка, Глибочицькою та Кудрявським спуском.

Усе своє життя ця жінка присвятила піклуванню про здоров'я наших земляків. Саме в Покровському монастирі завдяки її піклуванню з'явилося медичне містечко [2, 9, 11].

Дитинство та юність княгині Олександри Романової. Майбутня велика княгиня Олександра Петрівна з'явилася на світ 2 травня 1838 року в сім'ї принца Ольденбурзького. За своїм народженням вона була лютеранкою.

При хрещенні їй за традицією дали кілька імен — Олександра, Фредеріка, Вільгельміна. Її батьки (фото 1) — принц Петро Георгійович Ольденбурзький і принцеса Терезія Ольденбурзька — були відомі своєю благодійною діяльністю. Так,



Фото 1. Батьки великої княгині Олександри Романової — принцеса Терезія та принц Петро Георгійович Ольденбурзькі

© В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка, Н.В. Тарченко

батько 20 років очолював найбільше в Росії благодійне відомство імператриці Марії. Це була ціла династія благодійників.

Дитинство великої княгині Олександри Петрівни пройшло в будинку її батьків на Палацовій набережній. Зовсім маленькою дівчинкою вона спостерігала за тим, як з ініціативи її матері створювалася Свято-Троїцька громада сестер милосердя. Одяг і білизну для сестер і хворих шили безпосередньо в палаці принців Ольденбургських. Шестирічна Олександра-Фредеріка-Вільгельміна подавала працюючим ножиці та матерію, шкодуючи про те, що поки ще не навчилася шити. Вона проводжала свою матір на чергування в лікарню громади, де та працювала як проста сестра милосердя, і зустрічала її, натовлену, увечері вдома.

Петро Георгійович Ольденбургський — онук імператора Павла I — був найбільшим петербурзьким благодійником. Він заснував цілу низку установ охорони здоров'я та народної освіти та опікувався ними. Протягом 20 років (1860-1881 рр.) він очолював Відомство установ імператриці Марії. Під його опікою знаходилися Єкатерининський інститут, Маріїнська, Обухівська та Петропавлівська лікарні, лютеранська церква Св. Петра, Будинок піклування за душевнохворими імені Олександра III тощо. Він заснував кращу в Європі дитячу лікарню, Училище правознавства, виступив ініціатором багатьох інших починань, які здійснив за рахунок власних коштів.

Мати, разом із дочками Миколи I — великими княгинями Марією і Олександрою, створила першу в Росії Свято-Троїцьку громаду сестер милосердя. Це був новий для того часу тип благодійної установи, який поєднував лікувальні та духовно-виховні функції. Громада містила жіночу лікарню та амбулаторію, виправну школу для дівчат і відділення для жінок, що розкаялися.

Крім того, під опікою Терезії були школа для бідних дівчат, на базі якої пізніше виник Інститут принцеси Терезії Ольденбургської та два нічні притулки.



Фото 2. Княгиня Олександра Романова в 60-х роках XIX ст.

Олександра Петрівна, старша дочка принца Ольденбургського й принцеси Терезії, успадкувала від батька, «освіченого благодійника», як було написано на його пам'ятнику, ідеали християнського служіння людям, що стали й її життєвим кредо. Вона народилася в Санкт-Петербурзі, отримала чудове виховання та освіту. Особливо захоплювалася принцеса літературою, музикою та малюванням.

Попечительська діяльність княгині Олександри Романової. Коли княгині виповнилося 17 років, вона стала нареченою великого князя Миколи Миколайовича Романова, третього сина імператора Миколи I. Згодом він став фельдмаршалом. Однак, незважаючи на зовнішнє благополуччя, шлюб цей не був щасливим. Дуже скоро виявилася різниця характерів та інтересів. Близьке придворне життя не цікавило Олександрю Петрівну. Вона намагалася уникати галасливого товариства й бути присутньою на балах і прийомах тільки у випадках необхідності, щоб не порушувати придворний етикет. Одягалася молода жінка дуже скромно, і це навіть викликало невдоволення її чоловіка. Але Олександра Петрівна сповідувала зовсім інші ідеали, незрозумілі та дивні для придворного товариства. Вона приймала відвідувачів у палаці, багато молилася. У перший рік подружнього життя організувала у своїй садибі Знам'янка під Санкт-Петербургом медичний пункт для селян. Олександра Петрівна часто відвідувала Новодівочий монастир і була його щедрою благодійницею. Будучи попечителькою Ради дитячих притулків у відомстві Установ імператриці Марії, часто відвідувала дитячі притулки. В Олександрі Петрівні було двоє синів. Старший, Микола Миколайович, народився в 1856 році, коли Олександрі було всього вісімнадцять років. Згодом він став військовим, як і його батько. Протягом Першої світової війни був верховним головнокомандувачем російської армії. А от молодший син, великий князь Петро Миколайович, на вісім років молодший за свого брата, не був схожий на нього ні зовнішністю, ні характером. Його не приваблювала армійська служба. Був тихою і скромною людиною, захоплювався живописом та архітектурою [3, 10].

Після народження другого сина життя подружжя розладналося. Великий князь Микола Миколайович серйозно захопився іншою жінкою — балериною Катериною Числовою (фото 3) [4].

Зради чоловіка зробили життя Олександри Петрівни нестерпним. Рятувала тільки благодійність. Одного разу, коли княгиня поверталася з якогось богоугодного заходу в палац, коні понеслися, і жінка, не втримавшись, випала з карети. І якщо до цього страшною бідою вона вважала зраду чоловіка, то тепер, пошкодивши хребет, зрозуміла — ось воно, справжнє горе. Нещасний випадок на багато років прикував її до ліжка.



Фото 3. Подружжя Романових та балерина Катерина Числова

Пророцтво ієросхимонаха Феофіла. У 1906 році була видана книга про святого старця, подвижника Києво-Печерської Лаври блаженного Феофіла Київського, що мав дар прозорливості та чудотворства. Саме він пророкував заснування в Києві Святої обителі на Лук'янівці [6].

У ті часи в Києві, на Глибочиці, ріс великий і тінистий сад. Стомлюючись від неспокійного монастирського життя, Феофіл став шукати спокійного місця для своїх молитовних подвигів. І саме цей сад, господарем якого був Йосип Никифорович Диковський, обрав собі старець. Сім'я Диковських дуже поважала старого, прислухаючись до його порад і пророцтв. Сам господар, перебуваючи під впливом блаженного, проводив істинно подвижницький спосіб життя; мало спав, постив, не вживав м'ясної їжі, постійно молився. Одного разу, під час прогулянки із Диковським по саду, старець зупинився під великим дубом і, піднявши очі, натхненно сказав: «Молись, раб Божий Йосип. Місце, на якому ми стоїмо — святе... Тут засяє благодать Божа, і на тому місці, на якому ми стоїмо, буде споруджений храм Божий. Дуб же сей буде зрубаний і послужить місцем побудови церковного престолу, а на місці твого саду буде дівочий монастир, і царствена дружина побудує його, і буде правителькою його». Саме так описує упорядник книги «Христа ради юродивий ієромонах Феофіл, подвижник і провидець Києво-Печерської Лаври» Володимир Зноско пророцтва великого старця [6].

Отже, за сімдесят п'ять років до заснування монастиря передбачення блаженного Феофіла справдилися.

У 1881 році княгиня приймає рішення покинути Санкт-Петербург й оселитися в Києві. Побожна та милосердна паралізована жінка, пересуваючись тільки в інвалідному візку, задумала заснувати в Києві чернечу обитель («живого чернецтва») з благо-

дійними закладами. Її жителями мали стати жінки, охочі присвятити себе Богові та допомагати хворим.

У 1888 році вона придбала для майбутньої обителі ділянку на Лук'янівці загальною площею 6 десятин (близько 6,6 га), що належала купцям Диковським. Олександра Петрівна за 50 000 рублів купила дві ділянки землі. Ще одна ділянка їй дісталася безкоштовно.

У Державному архіві м. Києва ми знайшли документи, які свідчать про участь у торгах попечителів жіночого монастиря на придбання земельної ділянки для будівництва лікарні, амбулаторії та школи. Це був складний і тривалий процес, що тягнувся з 1887 аж по 1897 рік. Бажаючих придбати ласу ділянку землі (на Діонісієвському провулку, що знаходився на Лук'янівці, розміром 4530 кв. сажнів) було багато. Але врешті-решт її було передано безоплатно саме великій княгині Олександрі Петрівні для розбудови жіночої обителі. Єдиною умовою такого рішення було збереження на землі школи, лікарні та амбулаторії (фото 4, 5).



Фото 4. Стародавні головні ворота, що ведуть до Свято-Покровського монастиря на Бехтерівському провулку (2014 р.)



Фото 5. Документ, який свідчить про безкоштовну передачу ділянки землі Олександрі Романовій для облаштування жіночої обителі, при ній — лікарні, амбулаторії і школи (1889 р., Державний архів м. Києва)

Хворіючи, лікувала інших. При монастирі поступово склалася ціла система благодійних закладів. А саме — жіноча лікарня з відділенням для дітей, притулок для невиліковних хворих жінок, дитячий притулок з училищем для дівчат-сиріт, лікарня для приходящих хворих, відділення для заразних хворих, притулок для вдів, які бажають жити при монастирі, не приймаючи чернецтва, притулок для сліпих та інвалідів. Обов'язки сестер милосердя в цьому монастирі виконували черниці та послушниці. Усіх лікували безкоштовно.

Олександра Петрівна була суворою постницею, жила в простій келії, великій княгині навіть доводилося продавати свої великокнязівські коштовності, вкладаючи гроші в будівництво та облаштування лікарні. Вона згадувала: «Ця будівля — мої сережки, тут — моє намисто, а сюди пішли всі мої каблучки». Будучи настоятелем, княгиня керувала всім господарством.

Сини Олександри Петрівни та родичі підтримували морально й фінансово її подвижницьку діяльність і неодноразово відвідували Київський Свято-Покровський монастир.

Зцілення княгині Олександри Петрівни. Після переїзду 1 липня 1889 року до заснованого нею монастиря княгиня відчула себе набагато краще та, дивним чином, невдовзі зцілилася, а монастир і лікарня продовжували розвиватися.

Не залишив без уваги свою незвичайну родичку й Микола II, який відвідав із дружиною «тітку Сашу» в 1896 році. Він пожертвував на розширення лікарні велику суму та розпорядився відпускати з казни щорічно 80 тис. руб. на утримання монастиря.

Під час цих відвідин царським подружжям був закладений соборний храм в ім'я святителя Миколая, ескізний проект якого підготував Петро Миколайович, молодший син Олександри Петрівни. Завдяки цьому велика княгиня влаштувала лікарняну церкву так «...щоб болящі перебували б у таких же щасливих умовах, як й я, і мали можливість, лежачи на ліжках, слухати й утішатися богослужінням». Обладнання в Покровській лікарні було найсучаснішим. Тут, наприклад, був єдиний у Києві «кабінет для зняття фотографій променями Рентгена, який слугував не тільки цій, а й іншим київським лікарням». Відомий варшавський професор М. Зенц, який відвідав Покровську лікарню в 1898 році, зазначав: «У медичних кабінетах чистота, світло, повітря, і, якщо завгодно, розкіш не залишають бажати нічого кращого». Подібне зустрічалося лише «в деяких лікарнях Берліна й нових клініках Москви». Лікарня носи-

ла ім'я імператора Миколи II. У 1897 році княгиня попередила епідемію тифу в Києві, організувавши кілька спеціалізованих лікарень.

Головним лікарем був Микола Вікторович Соломка — близький помічник княгині. Матінка цінила розум, душевне тепло лікаря. «Любов до стражденого людства — його девіз», — писала велика княгиня.

Предметом головної турботи Олександри Петрівни була лікарня, так необхідна місту Києву та усій губернії. Заклад під невиспним доглядом княгині Олександри розширювався та розвивався.

Олександра Петрівна виконувала обов'язки асистента хірурга на операціях, чергувала біля ліжка важкохворих і помираючих. Вона згадувала, як у молоді роки мала нагоду працювати з професором С.П. Боткіним і навіть брала участь у проведенні наркозу хлороформом.

Прості люди, а особливо діти, цінували ласкавість і доброту княгині, вірили в допомогу, яку надавала вона, та навіть бажали вживати ліки тільки з її рук. Маленьких дітей княгиня брала до себе в келію й стежила за тим, щоб оперована дитина не пошкодила пов'язки. Вона стежила за харчуванням хворих, супроводжувала їх на огляди, за санітарним станом приміщень. Вечорами сама проводила обходи хворих і до ранку готувала звіти лікарям про їх стан. Вона записувала в особливий зошит всіх новоприбулих, хворих, що виписалися, і померлих, молилася за них.

Матінка любила чергувати в нічні години. Рідко лягала спати, не допомігши перед тим важкохворим (фото 6). Подушкою не користувалася — ліжком їй слугували кушетка, обтягнута шкірою, і паперова ковдра. Олександра Петрівна нерідко любила повторювати: «Треба вміти жити, носити в собі щастя, робити інших щасливими...».

Крім лікарні, на території монастиря діяли школа для дівчат, притулок для сліпих, численні майстерні. Завдяки турботам великої княгині був створений капітал, на доходи від якого утримувалися 23 притулки на 5000 сиріт. До 1894 року, коли її стан здоров'я став погіршуватися та їй самій потрібна була операція, вона була присутня на всіх монастирських службах (фото 7).



Фото 6, 7. Княгиня Олександра Петрівна біля ліжка хворої та в келії

Під час лікування за кордоном велика княгиня писала в листі до старшої медичної сестри монастирської лікарні: «Усе є близьким моєму серцю, дихання моїх дорогих хворих для мене — цікавим. Радію, що наша скромна лікарня оживає та надає чимале полегшення стражденним. Спаси, Господи, лікарів і службовців за їхню працю...». Сьогодні у богадільні, побудованій Олександром Петрівною (фото 8), доживають свого віку жінки похилого віку.

17 грудня 1889 року був освячений головний престол Покровського храму, 28 січня 1890 року — будинкова лікарняна церква в ім'я преподобного Агапіта Печерського (фото 9).

Поза монастирською огорожею невдовзі побудували готель при обителі. У 1895-1896 роках поруч звели нову аптеку для безкоштовного відпуску ліків, в якій знаходилися провізорські приміщення (фото 10). Кожного дня до 500 хворих могли отримати ліки. Ця будівля аптеки збереглася й донині.



Фото 8. Богадільня — колишня лікарня, а згодом — шпиталь (2015 р.)



Фото 9. Будинкова лікарняна церква в ім'я преподобного Агапіта Печерського (2014 р.)



Фото 10. Аптека для безкоштовного відпуску ліків часів Олександри Петрівни. Сьогодні будівля в стадії реконструкції (2013 р.)

У 1896-1911 роках на території монастиря звели собор Святого Миколая — унікальний витвір будівельного мистецтва, який і сьогодні залишається найбільшим храмом Києва (фото 11).

Заповіт Олександри Петрівни (в чернецтві — Святої Анастасії). Велика княгиня Олександра Петрівна жила лікарнею, жила в лікарні, працювала в лікарні та померла в ній. Сталося це на третій день Святої Пасхи 13 квітня 1900 року о 1:00 20 хв ночі з 12 на 13 квітня. До речі, вона померла в той самий час, що й її чоловік, тільки на 9 років пізніше. Після смерті чоловіка 13 квітня 1891 року, з яким шлюб формально не був розірваним, вона таємно прийняла чернечий постриг з ім'ям Анастасія.

На момент смерті їй виповнилося 62 роки. Перед кончиною до неї в Київ приїхали сини й перебували з нею останні дні її життя.



Фото 11. Свято-Миколаївський храм (2013 р.)

Поховали велику княгиню в саду монастиря, поруч із Покровською церквою (фото 12) на монастирському кладовищі. У заповіті Олександри Петрівни від 11 березня 1889 року йшлося: «Смирненно прошу вседержавного Отця й Благодійника мого дозволити поховати моє тіло на східній стороні храму Пресвятої Богородиці в моїй обителі в м. Києві під відкритим небом, не роблячи у землі ніякого пристосування, в простій сосновій труні... Прошу відспівувати мене без усякої мирської слави, суетності та без всяких вінків і квітів. При похованні та взагалі після моєї кончини прошу іменувати мене рабою Божою Олександрою чи іншим ім'ям, якщо я коли-небудь подоблюся чернечого постригу. Над могилою прошу поставити вельми невеликий і найдешевший кам'яний хрест, в якому буде вправлена ікона Цариці Небесної, отримана мною на Святій горі Афонській, роботи ієродиякона Лукіана, — з написом: тут спочиває прах раби Божої Олександри ... ».



Фото 12. Вишукана Покровська церква (2013 р.)

Вдячні кияни приносять на могилу княгині живі квіти, на кам'яному хресті — скромний підпис: «Черниця Анастасія», як нагадування всім нам: земне життя швидкоплинне, а добрі справи — вічні.

Список використаної літератури

1. Артемов В. Дом Романовых / В. Артемов. — М.: ОлмаМедиаГрупп. — 2014. — 50 с.
2. Бойко М. Киевский Свято-Покровский женский монастырь: очерк истории / М. Бойко. — Режим доступа: <http://www.hram-feodosy.kiev.ua/article/4/19/493/1>
3. Великая Княгиня. — Режим доступа: <http://blagovestie.dn.ua/video/velikaya-knyaginya-rezhisser-t-malova-rossiya-2013>
4. Екатерина Гавриловна Числова. — Режим доступа: http://cyclowiki.org/wiki/Екатерина-Гавриловна_Числова
5. Жадько В.О. Український некрополь / В.О. Жадько. — К., 2005. — 342 с.
6. Зноско В. Христа ради юродивый иеросхимонах Феофил, подвижник и прозорливец Киево-Печерской Лавры (с историческими комментариями). Репринтное изд. 1906 г. / В. Зноско. — К., 2001. — С. 46-48.
7. Київ: енциклопедичний довідник / За ред. А.В. Кудрицького. — К.: Головна редакція Української радянської енциклопедії, 1981. — 736 с.
8. Монастыри и храмы Киева. Справочник-путеводитель / Составитель: А. Кандинский. — К., 2009. — 50 с.
9. Обитель великой княгини. — Режим доступа: <http://www.dsnews.ua/economics/obitel-velikoy-knyagin-i-13102013140000>
10. Преподобная великая княгиня Анастасия Киевская. Жизнеописание основательницы Киево-Покровского женского монастыря. — К.: Покровский монастырь, 2010. — 127 с.
11. Свята Велика Княгиня Анастасія Київська. — Режим доступу: www.blyzhchedoboga.com.ua

Надійшла до редакції 25.11.2015

THE HISTORY OF PHILANTHROPY IN UKRAINE OF THE GRAND DUCHESS ALEXANDRA P. ROMANOVA V.O. Moyseyenko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko

Summary

The article highlights the biography and charitable work of a Grand Princess of the Romanov dynasty, aunt of the last Russian Emperor Nicholas II — Alexandra Romanova. She founded the Holy Virgin Monastery in Kyiv and spent her entire life caring for the health of Ukrainians.

Keywords: Alexandra Romanova, Holy Virgin Monastery in Kyiv, charity, history.

РЕЦЕНЗІЯ НА МОНОГРАФІЮ ПРОФЕСОРА В.Я. БЕРЕЗОВСЬКОГО «ПРИРОДНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОРОТЕРАПІЯ»

У 2012 році вийшла з друку монографія професора В.Я. Березовського «Природна та інструментальна оротерапія» (Донецьк: ВД «Заславський», 2012. — 304 с.). Термін «оротерапія» для більшості медичних працівників не зовсім звичний та асоціюється з відомим, найпростішим способом приймання лікарських засобів. Проте грецький корінь «орос» — це гори, які займають на поверхні земної кулі близько 40% всього суходолу. У літературі існує точка зору, що перша людина з'явилась не на рівнині, а в горах. Про це свідчить як анатомічна структура стопи людини, так і те, що палеонтологічні знахідки залишків первинних людей локалізуються здебільшого в горах. І Гіппократ, і Авіценна стверджували, що гори — це найкраще місце для оздоровлення людини. Проте механізми лікувального впливу гірського клімату на організм людини до нашого часу відомі не в повній мірі. Але відомо, що найбільша тривалість життя людини типова для постійних мешканців гір. Проблеми досліджень особливостей реакції організму людини на перебування в горах присвячено всі розділи монографії.

Класики світової фізіології ще в минулому столітті намагалися збільшити життя людини за рахунок обмеження калорійності харчування або зменшення частки білкового навантаження шлунково-кишкового тракту. До цього часу майже ніхто не намагався впливати на тривалість активного життя за допомогою іншого важливого чинника метаболізму — газового середовища, яке відіграє не менш важливу роль у метаболізмі порівняно з надходженням субстратів окислення. Ознайомлення з публікаціями щодо механізмів і наслідків впливу гір дозволяє відкрити принципово новий підхід у проблемах геріатрії. Виявляється, що й парціальний тиск кисню та вуглекислого газу, і наявність інших газових домішок у дихальних газових сумішах мають здатність істотно впливати на рівень енергетичного метаболізму, пригнічувати дію активних форм кисню, які руйнують внутрішньоклітинні органели, збільшувати тривалість активного життя піддослідних.

Етнографічні дослідження засвідчили те, що постійні мешканці гірських масивів мають високий рівень здоров'я й більшу тривалість життя, ніж мешканці рівня моря. Саме тому модифікація газового середовища, в якому існує людина, може бути максимально перспективним напрямком не лише геріатрії, але й санаторно-курортного лікування найпоширеніших хвороб цивілізації — розладів серцево-судинної системи, кровотворення, дихання, ендокринної регуляції життєво важливих функцій. Цікавою є пропозиція автора розрізняти різні варіанти гіпоксії за кінцевими ефектами її впливу на організм. Він пропонує

вирізняти чотири типи гіпоксії — індіферентну (яка не відчувається суб'єктивно), саногенну (яка виправляє початкові форми порушень фізіологічного стану), патогенну (що спричиняє пошкодження) та абіогенну гіпоксію (середовище, де існування будь-яких форм життя неможливе).

Для впровадження у повсякденну практику попередження захворювань автор пропонує використовувати сучасні здобутки медичної техніки — апарати штучного гірського повітря, які вже понад 20 років розроблені та використовуються в Україні. Медичні рекомендації «Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії» затверджені Міністерством охорони здоров'я України ще у 2000 році. Автором розроблено детальні показання та протипоказання до застосування інструментальної оротерапії, яка набуває все ширшого використання завдяки майже 87% ефективності при підвищенні здоров'я у дітей, які часто хворіють, попередженні алергій, бронхіальної астми та прискоренні одужання дітей, що страждають на церебральний параліч. Доведеним є те, що в людей похилого віку поліпшується нічний сон, ендотеліальна регуляція кровопостачання, створюються передумови для гальмування процесів старіння.

Частина розділів книги підготовлена виключно для фахівців у галузі газообміну, фізіологічних і біохімічних процесів регуляції резистентності біологічних систем за умов обмеження надходження кисню до організму. Проте існує декілька розділів, розрахованих на широкий загал читачів, для яких є важливими результати процедури оротерапії, а не її механізми. Цікаві дані наведено щодо особливостей менталітету гірських народів, їх поведінки та стосунків із рівнинними етносами. Повчальними є також тези, що представлені наприкінці тексту монографії. Вони відображають широке коло життєвого досвіду та світогляд автора. Для медичного читача наведено великий список цитованої літератури (400 джерел), що дозволяє поглиблювати відомості спеціального спрямування. Книгу варто рекомендувати як лікарям із великим стажем практичної роботи, так і студентській молоді, яка прагне розширити арсенал засобів, спроможних забезпечити підвищення рівня здоров'я населення, що страждає від «досягнень» сучасної промислової цивілізації.

Почесний президент Всеукраїнського лікарського товариства, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України, заслужений діяч науки й техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки й техніки, доктор медичних наук, професор Л.А. ПИРІГ

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я 2015»: ПЛАТФОРМА, ЩО ОБ'ЄДНУЄ СПЕЦІАЛІСТІВ ГАЛУЗІ

29 вересня — 1 жовтня в Міжнародному виставковому центрі відбулась 24-а Міжнародна спеціалізована виставка «Охорона здоров'я 2015». На етапі підготовки до кардинальних реформ вітчизняної медицини головна галузева виставка набуває найбільшого соціального значення, демонструючи найновіші світові та вітчизняні продукти, технології, розробки та концепції сучасної медицини. Організаторами виставки виступили компанія ДП «Прем'єр Експо» (Україна), ITE Group Plc. (Великобританія), співорганізаторами — Міністерство охорони здоров'я України. Вже традиційно цей захід проходить під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційне відкриття виставки відбулось 29 вересня. В урочистій церемонії відкриття брали участь: Ольга Богомолець, голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я; Олександра Павленко, перший заступник міністра охорони здоров'я; Віктор Шафранський, заступник міністра охорони здоров'я; Юрій Вороненко, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Емін Чакмак, голова правління Турецької асоціації медичного туризму; Іван Сорока, заслужений працівник охорони здоров'я, президент Українського медичного клубу; Віолетта Янишевська, президент Української асоціації медичного туризму; Олександр Гаращенко, генеральний директор компанії-організатора «Прем'єр Експо» (ITE Group Plc.); Маргарита Онищенко, керівник виставки «Охорона здоров'я 2015» та Міжнародної виставки та конференції медичного туризму МТЕС.Kiev та інші поважні гості.

Крок до інновацій

Понад два десятиліття виставка допомагає розширити ринок та закріпити партнерські зв'язки компаніям із Білорусі, Німеччини, Ізраїлю, Індії, Італії, Кіпру, Китаю, Латвії, Нідерландів, Польщі, Португалії, США, Туреччини, України, Чехії, Швеції та інших країн. Слід зазначити, що захід зібрав понад 220 провідних виробників та дистриб'юторів медичного обладнання, послуг, лікарських засобів, виробів медичного призначення з 14 країн.

Заклади охорони здоров'я та компанії ринку медичних послуг отримали можли-



вість по-новому представити свої розробки та практичні результати роботи, обладнання та інструментарій. Інноваційне діагностичне обладнання провідних світових виробників — томографи, УЗД-сканери, електрокардіографи, рентген-апарати — було представлено на стендах компаній Toshiba Medical Systems (Нідерланди), «Медіторг» (Hitachi Aloka, Японія), «Мед Ексім», Esaote, «Медапаратура», «Меділайн», «Міда», «Профімед-Сервіс», «Радмір», «Телеоптик», «Укртелемед», «Медінвестбуд», «Модем-1» та багатьох інших.

Наукова програма: практичне застосування сучасних досягнень

Як завжди, найважливішим та найбільш актуальним розділом виставки була її наукова програма. Над підготовкою заходів (яких було понад 25) спільно з Оргкомітетом працювали провідні спеціалісти та експерти галузі.

Захоплюючим видовищем став друг деталі протеза на 3D-принтері (компанія «Біла мураха»)



та 3D-друк зменшеного макета черепа людини (компанія 3D DEVICE). Відвідувачі виставки ознайомились із широкими можливостями 3D-друку у сфері медицини та дізнались, яким чином нові технології застосовуються на практиці в процесах створення деталей для протеза та людських органів.

В об'єктиві – комерційно активні представники медичної галузі

Байерська програма виставки «Охорона здоров'я 2015» — сервіс від організаторів, що дозволяє заздалегідь спланувати найбільш важливі та необхідні зустрічі осіб, які приймають рішення щодо закупівлі медичної та фармацевтичної продукції, з учасниками, які представляють відповідну номенклатуру. Найбільші байери, котрі відвідали експозицію: медичний центр «Дивосил», Новгород-Волинське міськрайонне територіальне об'єднання, «Медіал Компані», «Лабдіагностика», медичний центр «Здорова Родина плюс», «Медтехоптик», «НОВА МАРКЕТ», центр здоров'я «Екофарма», клініка «Ваше здоров'я», медичний центр «МЕДІСКАН», клініка «Дарлін», клініка «ІСІДА-IVF», медичний центр Sokruta Medical Group, діагностичний центр «Медекс», «Мед-ПрофЦентр», стоматологічна клініка «БІГ-клінік», медичний центр «ЛеоМед», «УКДЕНТ-ЛТД», Требухівська медична амбулаторія загальної практики — сімейної медицини, ТОВ «БМДЦ», медичний центр «Технологія здоров'я» та інші.

Україна – перспективний гравець на глобальному ринку медтуризму

Цієї осені спільно із виставкою «Охорона здоров'я 2015» відбулась також важлива подія галузі медичного та оздоровчого туризму — III Міжнародна виставка та конференція медичного туризму МТЕС.Kiev 2015. Завдяки сусідству з найбільшою туристичною виставкою осені UITM'2015 та головною медичною виставкою «Охорона здоров'я 2015» до

теми медичного туризму вдалось залучити максимум уваги аудиторії як ринку подорожей, так і медицини.

Участь у МТЕС.Kiev 2015 взяли медичні центри, центри реабілітації та фізіотерапії, приватні клініки, лікарні, санаторії, термальні курорти, представники spa- та wellness-туризму, медичні турагенти, інші компанії як з України, так і зарубіжні, що представляють послуги в даній сфері.

Основу ділової програми становили заходи в рамках III Міжнародного конгресу медичного туризму. Із 2013 р. цей конгрес став глобальною практичною платформою для обговорення актуальних питань розвитку медичного туризму в СНД та сусідніх країнах. Темою пленарного засідання стали особливості просування продукту та напрямів медичного туризму на російськомовному ринку. Уже втретє делегати конгресу зустрінуться на загальному пленарному засіданні, а відтак продовжать дискусії та обмін досвідом на вузькоспеціалізованих сесійних панелях, що присвячені реабілітації та інновації в медицині.

На завершення слід зазначити, що 24-а Міжнародна спеціалізована виставка «Охорона здоров'я 2015» стала платформою для обговорення законопроектів, перебігу реформ, перших результатів впровадження системи електронних закупівель у медичній галузі. Її різнопланова програма об'єднала небайдужих представників законодавчої та виконавчої влади, територіальних громад, громадських організацій, медіа, медичних функціонерів та спеціалістів, які отримали можливість обговорити майбутні реформи та рівень готовності галузі до них. Адже процеси, завдяки яким країна повинна досягти світових стандартів охорони здоров'я, вже йдуть, і вони необоротні.

Прем'єр Експо, Україна

Телефон: +38044496-86-45

Факс: +38044496-86-46

ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua





Галицькі Експозиції®

2016

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

13-15 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

22

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:

- Лікувальне та діагностичне обладнання
- Лабораторна техніка та медицина
- Санітарно-гігієнічне обладнання
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Засоби надання невідкладної допомоги
- Фармацевтичні препарати
- Інформаційно-телекомунікаційні технології
- Сучасна клініка та послуги
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції
- Медичний туризм
- Біологічно активні добавки, фітопродукти та лікувальна косметика

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- 13 КВІТНЯ** Науково-практична конференція «Сімейна (родинна) медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку»
- 14 КВІТНЯ** Науково-практична конференція «Комплексний підхід до питань реабілітації»
- 15 КВІТНЯ** Науково-практична конференція «Новітні тенденції лікування та профілактики дерматовенерологічних та косметичних проблем в рамках доказової медицини»

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Генеральний інформаційний партнер:

Головний інформаційний спонсор:

Генеральний телепартнер:

УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

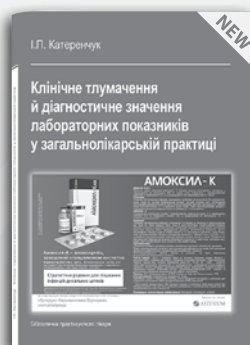
RASPARSKY

Гал-ЕКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

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

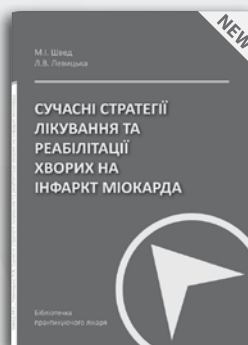
GO



І.П. Катеренчук
**Клінічне тлумачення
 і діагностичне значення
 лабораторних показників
 у клініці внутрішньої
 медицини**

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у терапевтичній клініці, визначено референтні норми клінічних і біохімічних показників крові й сечі та інших біологічних рідин залежно від

віку й статі, висвітлено механізми змін цих показників при різних захворюваннях і патологічних станах, акцентовано увагу на тому, що точний результат можливий лише за умови чіткого дотримання правил проведення діагностичної процедури.



М.І. Швед, Л.В. Левицька
**Сучасні стратегії лікування
 та реабілітації хворих
 на інфаркт міокарда**

У монографії узагальнені дані літератури та результати власних клінічних спостережень щодо загальних принципів і методів реабілітації хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, неускладнений або ускладнений інфаркт міокарда. Нове, третє видання враховує дані останніх українських та європейських стандартів

діагностики й тактики лікування хворих на різні форми гострого коронарного синдрому, принципи правильної логістики гострого коронарного синдрому як запоруки ефективної ранньої реабілітації, а також оригінальні диференційовані програми медико-соціальної, у тому числі фізичної, реабілітації таких хворих.



И.И. Мечников
Этюды о природе человека

«Стремление выработать сколько-нибудь общее и цельное воззрение на человеческое существование привело к сочинению, русский перевод которого предлагается читателю» — так говорил И.И. Мечников в предисловии к первому русскому изданию своей книги «Этюды о природе человека» в 1903 году. «Ему это замечательно удалось» — можем сказать мы через 112 лет, в который

раз переиздавая данное исследование. Книга, которую вы держите в руках, — золотое наследие классической медицины, стимулирующее целые поколения на научное познание, развитие и усовершенствование человеческого организма.



М.І. Дземан
**Цицурін Федір Степанович:
 погляд крізь сторіччя**

Книга присвячена звитяжній діяльності фундатора Київської школи внутрішньої медицини, першого професора-терапевта Імператорського Університету Святого Володимира Федора Степановича Цицуріна. В останньому десятиріччі першої половини XIX сторіччя за ситуаційно сприятливих історичних передумов він успішно засновує на основі плідної інтеграції

передових досягнень європейської та здобутків вітчизняної медицини один із найяскравіших національних українських наукових клінічних осередків із чітко означеним власним системним підходом і гуманістичними традиціями — Київську школу терапевтів.

Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.

Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.

Проблема боли в общеврачебной практике. Лысенко Г.И.

Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінціцький А.С., Мойсеєнко В.О.

Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. Свінціцький А.С.

Избранные вопросы амбулаторной кардиологии. Корниенко С.И.

Сучасні стратегії лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда. Швед М.І., Левицька Л.В.

Резистентные депрессии. Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії. Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.

Этюды о природе человека. Мечников И.И.

Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя. Дземан М.І.

Мое водолечение. Кнейп С.

Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи.

Самовнушение

Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86 або на сайті www.medkniga.kiev.ua



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

**Запрошуємо Вас відвідати
Конгрес «Людина та ліки» - Україна,
який відбудеться 31.03–1.04.2016 р.
у Конгрес-холі готелю «Космополіть»
(м. Київ, вул. В.Гетьмана, 6)**

Чернівці

вул. Комарова, 13А (Комплекс «Черемош»)
25 травня 2016

Дніпропетровськ

пл. Шевченка, 1 (парк ім. Шевченка)
15 вересня 2016

Вінниця

5 жовтня 2016

Львів

20 жовтня 2016

Одеса

3 листопада 2016

Харків

24 листопада 2016



Ресструйтеся на сайті
chil.com.ua

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій
на головній сторінці portalу <http://www.chil.com.ua>**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»

Адреса: Київ, С. Петлюри, 13/135, 2 поверх, офіс 23

Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
 Українська Гастроентерологічна Асоціація
 Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр
 Київське товариство гастроентерологів

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю — **XVIII Національної школи гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні досягнення в галузі профілактики і лікування захворювань органів травлення»**, який відбудеться **07-08 квітня 2016 р.** у м. Києві.

У рамках симпозиуму буде проведено **Європейський курс післядипломної освіти «Нові горизонти в лікуванні хронічного панкреатиту та захворювань печінки»**. Курс організований **Європейською Асоціацією Гастроентерології, Ендоскопії та Нутриціології — EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition)** спільно з **НМАПО імені П.Л. Шупика, Українською Гастроентерологічною Асоціацією**.

Керівник європейського курсу післядипломної освіти — **Президент EAGEN Т. Milosavljevic**. У роботі Школи будуть брати участь провідні фахівці Європи та України.

Науковий керівник Національної школи гепатологів, гастроентерологів України **член.-кор., професор Н.В. Харченко**.

Під час проходження сесії Школи буде проведено **засідання Академії здорового харчування**, де будуть розглянуті актуальні питання профілактичного та лікувального харчування.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, актовий зал.
Початок о 9:00.

Науковий симпозиум проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають Європейський сертифікат з післядипломної освіти.

Телефон для довідок: (044) 432-04-73,
електронна адреса: gastro_endo@ukr.net



МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



23-25 березня 2016

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15, (М) Лівобережна

Розділи:

- пластична хірургія
- гінекологія
- дієтологія
- дерматовенерологія, мікологія
- менеджмент приватних клінік
- ортопедія і травматологія NEW
- лабораторна діагностика NEW
- алергологія NEW
- онкологія NEW
- реабілітація NEW



Організатор:

PREMIER EXP



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



Виріжте запрошення та відвідайте виставку безкоштовно. Обміняйте запрошення на бейдж на стійці реєстрації в дні роботи виставки.



23-25 березня 2016

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15, (М) Лівобережна

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ

ЗАПРОШЕННЯ

Нові розділи:

- Ортопедія та травматологія
- Лабораторна діагностика
- Алергологія
- Онкологія
- Реабілітація



Форум проходить
за підтримки:



Додаткові запрошення отримаєте
безкоштовно на сайті:

www.medforum.kiev.ua



ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та Міністерство охорони здоров'я України запрошують взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Сучасні аспекти клінічної неврології»**, що відбудеться **10-11 березня 2016 р.** у с. Паляниця, Буковель (м. Яремче, Івано-Франківська область), відповідно до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2016 р.».

Запрошуємо взяти участь фахівців-неврологів та всіх бажаючих.

Під час конференції будуть розглянуті питання:

1. Оптимізація терапії та реабілітації хворих на мозковий інсульт на підставі доказової медицини згідно клінічних настанов МОЗ України. Досвід застосування локальних клінічних протоколів.
2. Сучасний підхід до терапії когнітивних порушень та депресії.
3. Нейроінфекції, діагностика, лікування, прогноз.
4. Хвороби периферичної нервової системи; сучасний стан проблеми.
5. Лікування гострих і хронічних вертеброгенних та міофасціальних больових синдромів.
6. Актуальні питання терапії пацієнтів із захворюваннями екстрапірамідної системи.
7. Діагностика та лікування пароксизмальних станів та епілепсії.
8. Наукові та практичні питання оптимізації медичної допомоги дітям із хворобами нервової системи.

Науково-практична конференція відбудеться в конференц-залі готельного комплексу Radisson Blue Resort, Bukovel (с. Паляниця, м. Яремче, Івано-Франківська область, Україна).

Довідки з організаційних питань можна одержати за телефонами:

з питань наукової програми: (067) 676-71-17 — к.м.н., доцент Дорошенко Олександр Олександрович;

з питань реєстрації та розміщення в готельному комплексі Radisson Blue Resort, Bukovel та інших готелях Буковелю: (097) 367-98-76 — Громадська Марія Євгенівна.

З повагою, ОРГКОМІТЕТ

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

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

