

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛОКАР



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839



Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів



Антибіотик

Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н
за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками

Для рецензування у спеціалізоване видання, призначено для медичних установ та бібліотек, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі сирового здоров'я.

Канефрон® Н
Таблетки, вагет об'ємом: 1 таблетка містить порівнює натуральних лікарських рослин: трави золотистого кореня 18 мг, кореня алісмету 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Корені кореня: 100 г кореня містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:3.6) з лікарської рослини: трави золотистого кореня 0,6 г, кореня алісмету 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Розчинник. Для комплексного лікування загальних захворювань, спеціальних цілей. Профілактика утворення конкрементів, у тому числі і після їх видалення.
Протипалевання. Підвищення індивідуальної чутливості до компонентів препарату. Підвищення всмоктування у шлуді та кишечника. Країни не слід застосовувати як монотерапію у випадках гострого функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дуретичної терапії нефритів, стрептококовий скарлатина або нервової недостатності. Уникайте алкоголь. Без рецепту.
*Модернізація до 81. Найбільш ефективний лікарський препарат (БМД 1045) в порівнянні з антибіотичною терапією (Флоксацин триметопім) при лікуванні гострих неускладнених циститів згідно з рекомендаціями цілком у жінок. Подальше спільне, в лавальній групі, рандомізоване багаторівневе дослідження з метою ефективності фази III (до 11.11.19) / 80949368. Форм 2008 рік.
Канефрон® Н таблетки, вагет об'ємом: Р.Л. № UA4708/02/08 від 22.12.2006; Канефрон® Н крапель оральної Р.Л. № UA4708/01/01 від 22.12.2006.
Виробник: Бйонорика СЕ (Німеччина).
ТОВ «Бйонорика СЕ», м. Київ, вул. Жовтєвий Зітот, 9, тел.: (044) 521-05-06, факс (044) 521-05-01, e-mail: info@bionorica.ua.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Перивезикальний
інфільтрат жовчного
міхура з поширенням
на підпечінковий простір

НЕВРОЛОГІЯ

Нейробиологія істерії
та тривоги

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П.
Щодо діагнозу раку
й горбковиці сліпої кишки,
горбкового перитифліту
та горбковиці клубової кишки



№3-4, 2020



АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ,
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



- ◆ Ефективна терапія знеболення та тривожних розладів¹⁻³
- ◆ Кращий профіль безпеки^{4,5}
- ◆ Доведена біоеквівалентність до оригінального прегабаліну⁶



ОГРАНІЯ
PREGABALIN

МАЙСТЕРНІСТЬ ЗНЕБОЛЕННЯ

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ОГРАНІЯ

Склад: діюча речовина: прегабалін; 1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Фармакологічні властивості. Прегабалін є аналогом гамма-аміномасляної кислоти ((5)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота). **Механізм дії.** Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею ($\alpha_2\delta$ білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. **Показання.** Невропатичний біль. Застосовують для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. Епілепсія. Призначають як додаткову терапію парціальних судонних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. Генералізований тривожний розлад. Препарат застосовують для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. Фіброміалгія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Діапазон доз може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Дозу розділити на 2 або 3 прийоми. Препарат Огранія можна приймати незалежно від прийому їжі. Призначений виключно для перорального застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Огранія дітям не були встановлені. **Упаковка.** Капсули по 75 мг: по 7 капсул у блістері; по 2 блістери у пачці. Капсули по 150 мг та 300 мг: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Р. н. МОЗ України: № UA/15217/01/01, № UA/15217/01/02, № UA/15217/01/03 від 21.06.2016.

Література: 1. Rowbotham M, APS, 2003. 2. Brasser M, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain in real-life settings, poster EFNS, 2006. 3. Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraorbital block: a controlled, double-blind, dose-ranging trial. / H.B. Cegin, I. Soyars, N. Yurkat et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016. — V. 20. — P. 568–574. 4. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. Journal of Pain Research (2014) 7:439–477. 5. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. Journal of Pain Research (2015) 8:487–497. 6. Звіт Державної Фармакології України, 2015.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розніщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про медичний препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

УКР/ПРОМО/02/2018/ОГР/ДМ/002

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 9, № 3-4 (35), 2020

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

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

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

*Підписано до друку 29.09.2020 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

**Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця.**

Адреса редакції:

Кафедра внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. В. Винниченка, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: dept.intern.med@gmail.com

Видавець:

ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124

Адреса для листування:
а/с-18, м. Київ-108, 04108
zdovado@ukr.net
Тел.: (044) 587-81-07

Керівник проекту

*О.П. Влас
(066) 785-11-56*

Керівник відділу маркетингу

*П.А. Сивківський
(066) 173-75-79*

Випусковий редактор

*Є.О. Скіндер
(093) 701-22-93*

Відділ передплати

*Т.О. Деркач
(093) 827-54-57*

Верстка та дизайн

В.В. Макарович

www.plr.com.ua

www.medkniga.kiev.ua

В.О. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

професор Катеренчук І.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Відповідальний секретар: Свінцицький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

**Журнал індексується
в наукометричних базах**

INDEX  COPERNICUS
I N T E R N A T I O N A L

 Google
Scholar

 НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Стрільчук Л.М., Комариця О.Й.

Роль генетичних мутацій генів транспортерів холестерину
в розвитку кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушень: погляд клініцистів..... 5

Заремба Є.Х., Заремба В.С., Рак Н.О., Гіряк О.Т., Заремба О.В., Бурмай С.В.

Перивезикальний інфільтрат жовчного міхура з поширенням
на підпечінковий простір (клінічний випадок) 10

Супрун Е.В. Клінічне застосування вітчизняного препарату Вазитрен..... 16

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Дідушко О.М. Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок:
сучасні можливості цукрознижувальної терапії 21

Олійник В.А., Булдигіна Ю.В. Протокол ведення хворих:
Автоімунний тиреоїдит (Е06.3) 26

НЕВРОЛОГІЯ

Орос М.М., Орос М.М. (молодший). Нейробіологія істерії та тривоги
(огляд літератури та власні дослідження)..... 31

РЕВМАТОЛОГІЯ

Журавльова Л.В., Олійник М.О. Анкілозивний спондиліт (лекція) 41

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П. Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту
та горбковиці клубової кишки (закінчення) 49

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Дземан М.І. На 90-річчя народин галицького професора-інтерніста
Мирослава Миколайовича Бережницького
Частина 6: Про науково-педагогічний чин Вчителя (подання друге)..... 56

МЕДИЧНІ ПОДІЇ

Чернікова Д. ESC Congress 2020: акцент на digital-технологіях 73

TABLE OF CONTENTS

INTERDISCIPLINARY ISSUES IN INTERNAL MEDICINE

Strilchuk L.M., Komarytsya O.M.

Role of genetic mutations in genes of cholesterol transporters in the development of cardiovascular and hepatobiliary disorders: clinical physicians' point of view 5

Zaremba Y.H., Zaremba V.S., Rak N.O., Hirnyak O.T., Zaremba O.V., Burmai S.V.

Perivesical infiltration of gallbladder spreading to subhepatic space (clinical event)..... 10

Suprun E.V. Clinical use of the domestic medicinal product Vazitren 16

ENDOCRINOLOGY

Didushko O.M. Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease:

modern opportunities for antihyperglycemic therapy 21

Oliynyk V.A., Buldygina Yu.V. Patient management protocol:

autoimmune thyroiditis (E06.3)..... 26

NEUROLOGY

Oros M.M., Oros M.M. (junior). Neurobiology of hysteria and anxiety

(literature review and own research) 31

RHEUMATOLOGY

Zhuravlova L.V., Oliynyk M.O. Ankylosing spondylitis (lecture)..... 41

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

Obraztsov V.P. Regarding cancer diagnosis and cecum tuberculosis,

perityphlitis tuberculosis and ileum tuberculosis (final part) 49

HISTORY OF MEDICINE

Dzeman M.I. Tribute on 90th birth anniversary of galician professor

of internal medicine Myroslav Mykolaiovych Berezhnytskiy

Chapter 6: about scientific and educational endeavours of the teacher (second part) 56

MEDICAL EVENTS

Chernikova D. ESC Congress 2020: emphasis on digital technologies 73

Л.М. Стрільчук, О.Й. Комариця
Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ МУТАЦІЙ ГЕНІВ ТРАНСПОРТЕРІВ ХОЛЕСТЕРИНУ В РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ: ПОГЛЯД КЛІНІЦИСТІВ

Резюме. Практичні лікарі недостатньо обізнані з генетичними мутаціями транспортерів холестерину (ХС), що впливають на стратегію медикаментозного лікування багатьох пацієнтів. З метою оцінки сучасних поглядів на роль мутацій генів транспортерів ХС — протеїну Німана — Піка (ПНП) та ABCG5/G8 — у розвитку кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушень проведено огляд літератури в базі Pubmed. Встановлено, що майже половина випадків ішемічної хвороби серця (ІХС) мають генетичні аномалії — передусім локусів транспортерів ХС — NPC1L1, ABCG5/G8, а також PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R та LDLR, кожен з яких має множинні нуклеотидні поліморфізми, що утруднює використання їх у клініці. Генетично детерміновані вищі рівні печінкового Х-рецептора та фарнезоїд Х-рецептора в периферійних мононуклеарах і знижена кількість дуоденального ПНП викликають стеатоз печінки, а інші зміни транспортерів ХС асоціюються з більшим вірусним ураженням печінки. Мутації генів обох транспортерів ХС (NPC1L1 та ABCG8) достовірно пов'язані з холестазом та холелітазом. **Висновки.** Ураження серця (ІХС, артеріальна гіпертензія, кардіопатії), печінки (стеатоз), жовчного міхура (холестероз, поліпи, холелітаз) розвиваються за участю величезної кількості спільних генетично зумовлених змін білків-транспортерів ХС — активації/пригнічення ПНП та АТФ-зв'язувальних транспортерів ABCG5/G8. Розуміння генетичних основ хвороб важливе для профілактики, прогнозу та лікування кардіоваскулярних та гепатобіліарних патологій, тісно пов'язаних між собою.

Ключові слова: транспортер холестерину, протеїн Німана — Піка, мутації генів, кардіоваскулярні ураження, гепатобіліарні порушення.

Ураження серця (ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), кардіоміопатії), печінки (неалкогольний стеатогепатит), жовчного міхура (ЖМ) (холестероз, поліпи ЖМ, холецистит, холелітаз), підшлункової залози (стеатоз, панкреатит) є мультифакторними хворобами, що розвиваються під впливом спільних чинників ризику, модифікованих і немодифікованих, до яких можна віднести і генетично зумовлені розлади ліпідного метаболізму [1]. Рівень холестерину (ХС) в організмі залежить від його синтезу, катаболізму, біліарної екскреції та кишкової абсорбції з їжі та жовчі [2], у яких важливу роль відіграють транспортери ХС — протеїн Німана — Піка (ПНП, Niemann — Pick C1 Like 1 protein, NPC1L1) та два гетеродимери АТФ-зв'язувальних транспортерів G5 і G8 (ABCG5/G8). Мутації генів транспортних білків ХС можуть бути спільним генетичним підґрунтям для виникнення так званих «хвороб стилю життя» — сладжу та холелітазу, атеросклеротичного ураження судин та різних

кардіоміопатій, неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу підшлункової залози, цукрового діабету та ожиріння, АГ [2], однак лікарі недостатньо обізнані з тим механізмом, що впливає на стратегію медикаментозного лікування таких пацієнтів.

Мета: оцінити сучасні погляди на роль мутацій генів транспортерів ХС — протеїну ПНП та ABCG5/G8 у розвитку кардіоваскулярних і гепатобіліарних порушень.

Матеріали та методи

Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed за ключовими словами: «Niemann-Pick C1 Like 1 protein», «NPC1L1», «ABCG5/G8» + «cardiovascular diseases», «biliar disorders», «cholelithiasis», «non-alcoholic steatohepatitis», «steatosis», де було знайдено понад тисячу джерел, з яких обрані ті, які відповідали меті.

Результати та їх обговорення

Аналіз літератури щодо субстратів генетичних аномалій при кардіоваскулярних та

© Л.М. Стрільчук, О.Й. Комариця

гепатобіліарних хворобах показав, що такими спільними генетичними механізмами їх розвитку можуть бути зміни генів, що кодують білки-транспортери ХС — ПНП та АТФ-зв'язувальні протеїни ABCG5/G8, відповідальні за захоплення ХС ентероцитами з просвіту кишківника, гепатоцитами із системної циркуляції та виділення його до жовчі [3]. Патологічним вважається як підвищення захоплення ХС із кишок, що призводить до гіперліпідемії та атеросклерозу, так і підвищення захоплення ліпідів гепатоцитами, що призводить до стеатозу печінки, а також збільшення виведення його до жовчі, що зумовлює холелітіаз.

ПНП кодується локусом на 7-й хромосомі й забезпечує гепатоентеральну циркуляцію ХС шляхом регуляції його везикулярного ендоцитозу в ентероцити кишківника [3, 4] та гепатоцити, біліарну екскрецію, а також транспорт альфа-токоферолу до клітин. Зміни цього білка-транспортера є патогенетичною основою хвороб серця, печінки та ЖМ, але кількість таких генетичних аномалій є величезною. Генні мутації ПНП активно вивчаються впродовж останніх років, однак думки науковців та клініцистів поки що не однакові. Протеїн-транспорт ABCG5/G8 є напів-транспортером, який, навпаки, обмежує кишкову абсорбцію та посилює біліарну екскрецію ХС; міститься в тканинах печінки, тонкої та товстої кишки. Кодуючий ген даного транспортера локалізований на 2-й хромосомі.

Порушення активності ПНП відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних хвороб (табл.). Вважається, що майже половина випадків ІХС мають в основі генетичні аномалії [5], зокрема, на 2, 7 та 9-й хромосомах [6]. За останні 10 років знайдено понад 175 генетичних локусів, які асоціюються із циркуляцією ліпідів крові, серед яких одні є специфічними лише для одних ліпідних фракцій, а інші — для усіх (зокрема, SUGP1, ZPR1, TRIB1, HERPUD1 та FADS1) [7]. Дослідження GWAS (Genome-wide Association Studies) показали, що пов'язаними з ІХС виявились понад 50 генних локусів, із них найбільш вагомо — 25 локусів, зокрема NPC1L1, ABCG5-G8, HMGCR, PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R та LDLR. Це обґрунтувало доцільність застосування препаратів для впливу на відомі генні мішені, наприклад статинів — на HMGCR, моноклональних антитіл — на PCSK9, езетимібу — на NPC1L1.

A. Muendlein та співавт. (2015) проаналізували вплив 34 однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генного локусу ПНП на наявність коронарного атеросклерозу та кардіоваскулярних подій серед 984 пацієнтів європеїдної раси з ангіографічно підтвердженим діагнозом ІХС і виявили достовірні асоціації з кардіоваскулярними подіями у 24 локусів. За їхніми даними, найбільший вплив мав ОНП rs55837134 (навіть після

Таблиця. Генетичні аномалії транспортерів ХС та клінічні прояви

Генетичні аномалії	Джерело
Пов'язані з кардіоваскулярними проявами	
24 різних однонуклеотидних поліморфізмів генного локусу NPC1L1 асоціюються з кардіоваскулярним ризиком, особливо rs55837134	[8]
У гомозиготних носіїв мінорних алелей чотирьох ділянок гена NPC1L1 (–18A>C, 1679C>G, V1296V та U3_28650A>G) спостерігалися на 2-8% вищі рівні ХС ЛПНЩ та збільшений вихідний ризик ІХС	[9]
Певні мутації гена NPC1L1 супроводжуються меншим ризиком ІХС	[2]
Пов'язані з ураженнями печінки та ЖМ	
G-алель гена g1679C>G (rs2072183) асоціюється з ЖКХ та нижчою експресією NPC1L1 у печінці	[10]
В осіб із холелітіазом мають місце мутації 19H гена ABCG8 і меншою мірою гена NPC1L1 у локусах rs41279633, rs17655652, rs2072183, rs217434 та rs2073548	[11]
48 мутацій генів ABCB4, ABCB11, ATP8B1, SLC4A2 та GPBAR1 пов'язані з внутрішньопечінковим холестазом і холелітіазом	[12]
GCKR rs1260326: T>C, TTC39B rs686030: C>A, ABCG8 rs4953023: G>A, ABCG8 rs4299376: G>T, ABCG5 rs6544718: T>C та ABCG5 rs6720173: G>C асоціювалися із хворобами ЖМ	[13]
Пов'язані з кардіоваскулярними та біліарними проявами одночасно	
ABCG5/8 зменшує ймовірність ІМ, але збільшує ризик холелітіазу	[14]

Примітка. ХС ЛПНЩ — ХС ліпопротеїнів низької щільності; ЖКХ — жовчнокам'яна хвороба; ІМ — інфаркт міокарда.

стандартизації за віком, статтю, загальним ХС, ХС ЛПНЩ (ХС ліпопротеїнів низької щільності) та іншими факторами кардіоваскулярного ризику) [8]. За іншими даними, у європейців — гомозиготних носіїв мінорних алелей чотирьох ділянок гена ПНП (–18A>C, 1679C>G, V1296V та U3_28650A>G) спостерігалися на 2-8% вищі рівні ХС ЛПНЩ та збільшений вихідний ризик ІХС порівняно з гомозиготними носіями звичних алелей через зміни у всмоктуванні ХС [9]. Ще одні автори зазначають, що в носіїв інакших мутацій гена ПНП ризик ІХС був, навпаки, меншим [2], що, імовірно, пов'язано з кодуванням як структури, так і функції ПНП. Отже, генетично зумовлене посилення всмоктування ХС із кишківника за участю ПНП призводить до підвищення вмісту ХС та його атерогенних фракцій у крові, відкладання в стінках судин і мононуклеарах, які перетворюються на піністі клітини, формування атеросклеротичних бляшок із погіршенням кровопостачання й розвитком клінічних проявів атеросклеротичних хвороб.

Підвищення захоплення ХС та зменшення його біліарного виведення внаслідок змін ПНП можуть створювати генетичне підґрунтя для розвитку жирової хвороби печінки. Описано, що за умов неалкогольного стеатогепатиту в периферійних мононуклеарах були вищими рівні печінкового Х-рецептора (LXR) та фарнезоїд Х-рецептора (FXR), а кількість дуоденального ПНП

була зниженою порівняно з особами без даного захворювання. До того ж вміст дуоденального ПНП корелював з експресією LXR на мононуклеарах [15]. В експерименті показано, що висока експресія печінкового ПНП на тлі високожирової дієти дуже швидко викликала стеатоз печінки, який міг бути не тільки попереджений, а й повністю виликаний застосуванням езетимібу [16]. Крім простого відкладення жиру, генетичні місценс-мутації генів ПНП призводять і до внутрішньопечінкового холестазу, який ще більше поглиблює внутрішньоклітинні зміни гепатоцитів. Зокрема, аналіз 48 варіантів генів ABCB4, ABCB11, ATR8B1, SLC4A2 та GPBAR1 показав, що 25 із них асоціювались із внутрішньопечінковим холестазом [12]. Цікаво, що генетичні варіанти гена ПНП асоціювались не лише із стеатозом та холестазом, а й з частішими та більш вираженими ураженнями за умов інфікування вірусом гепатиту С, що також корелювало з біохімічними характеристиками таких пацієнтів [17].

Третім органом-мішенню, на який впливає генетично змінена активність ПНП, є ЖМ. Мутації генів обох транспортерів ХС відіграють провідну роль у патогенезі біліарних порушень. Показано, що в осіб, у яких упродовж 10 років спостереження розвинулись камені ЖМ, мали місце мутації 19H гена ABCG8 і меншою мірою — гена ПНП у локусах rs41279633, rs17655652, rs2072183, rs217434 та rs2073548 [11]. У жінок із холелітазом печінкова експресія ПНП була знижена, вміст ХС у жовчі — збільшений [10], а незалежна від статі експресія ПНП у слизовій оболонці травного тракту — збільшена [18]. Двадцять п'ять варіантів генів ABCB4, ABCB11, ATR8B1, SLC4A2 та GPBAR1 були пов'язані з холелітазом [12].

J. Wu та співавт. (2016) порівняли ОНП гена ПНП і його експресію в біоптатах печінки пацієнтів із холелітазом та здорових осіб і встановили, що алель G гена g1679C>G (rs2072183) істотно асоціювався з холелітазом: у носіїв цього алеля експресія ПНП у печінці супроводжувалась істотно вищими показниками вмісту ХС у жовчі та індексу насичення жовчі ХС [10]. За непрямыми ознаками автори також припустили, що носійство G-алеля асоціюється з посиленою абсорбцією ХС. На думку інших дослідників, знижена печінкова експресія ПНП може призводити до збільшеної біліарної секреції ХС, що створює умови для його преципітації [19].

B.K. Lauridsen та співавт. (2015) встановили, що певні варіанти гена, який кодує ПНП, супроводжуються збільшенням ризику симптоматичного холелітазу на 22% передусім у жінок [4]. Генотипування понад 15 тис. жінок європеїдної раси показало, що з холелітазом були істотно пов'язані місценс-мутації GCKR rs1260326: T>C, TTC39B rs686030: C>A, ABCG8 rs4953023: G>A,

ABCG8 rs4299376: G>T, ABCG5 rs6544718: T>C та ABCG5 rs6720173: G>C [13].

Ці дані свідчать про роль ПНП у стимуляції літогенезу, шляхами якої можуть виступати посилене захоплення ХС ентероцитами з просвіту кишечника та посилене захоплення ХС гепатоцитами з крові, що спричиняє жировий гепатоз, який практично завжди є супутником кардіоваскулярних хвороб.

Місценс-мутації навіть одного гена можуть викликати різні зміни. Зокрема, певні генетичні варіації ПНП асоціюються зі зменшенням ризику ішемічних атеросклеротичних уражень судин та збільшенням ризику холелітазу [4,14], як і генетичні варіації іншого транспортера ХС — ABCG5/8, пов'язані з нижчим рівнем ХС ЛПНЩ, що зменшує ризик інфаркта міокарда, але збільшує ризик жовчнокам'яної хвороби [14]. Однак вже не підлягає сумніву те, що кардіоваскулярні та гепатобіліарні порушення мають в основі генетично зумовлені зміни білкових транспортерів ХС.

Отже, у пацієнтів із кардіоваскулярними хворобами та гепатобіліарними ураженнями спостерігаються генетично зумовлені підвищення активності ПНП та/або зниження ABCG5/8, що не лише пояснює спільні ланки патогенезу цих станів, а й відкриває перспективи для симптоматичної корекції. Безумовно, генетичні поліморфізми не підлягають корекції, однак фармакологічний вплив на активність білків-транспортерів ХС можливий. Станом на сьогодні наявний єдиний інгібітор активності ПНП — езетиміб, який зменшує абсорбцію ХС ентероцитами та не впливає на виведення ХС у жовч. Пригнічення активності ПНП езетимібом приводить до зниження вмісту ХС ЛПНЩ [3]. Серед науковців існувала думка, що лікування езетимібом здатне провокувати утворення жовчних каменів шляхом пригнічення печінкового ПНП, однак дослідження не виявили різниці в частоті літогенезу через 6 міс. [20] та навіть упродовж 6 років спостереження (дослідження IMPROVE-IT) [21]. До того ж у невеликій групі хворих із холелітазом 30-денне лікування езетимібом навіть знижувало вміст ХС у жовчі [22]. Тобто, езетиміб не впливає на виведення ХС у жовч і потенційно запобігає утворенню жовчних каменів шляхом зниження біодоступності ХС кишкового походження для печінки та десатурації жовчі [23]. Такий ефект езетимібу подібний до певних генетичних варіацій ПНП, пов'язаних зі зниженням ризику ІХС [4]. Важливо, що носійство G-алеля гена ПНП супроводжується посиленою відповіддю на езетиміб порівняно з гомозиготними за звичним алелем особами [24].

Таким чином, новочасні досягнення в галузі генетики здатні виявити біологічні механізми, що лежать в основі розвитку кардіоваскулярних хвороб і гепатобіліарних уражень, а також

пропонують нові терапевтичні мішені для впливу лікарських препаратів та інтервенційних стратегій. Розуміння генетичних основ хвороб володіє великим потенціалом для створення ефективних стратегій профілактики, прогнозу та лікування серцево-судинних хвороб і патологічних станів гепатобілярної системи.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Майже половина випадків ІХС характеризуються генетичними аномаліями передусім локусів транспортерів ХС — NPC1L1, ABCG5/G8, а також PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, APOA, PMAIP1-MC4R та LDLR, кожен з яких має множинні нуклеотидні поліморфізми, що утруднює використання їх у клініці.
2. Генетично детерміновані вищі рівні печінкового Х-рецептора (LXR) та фарнезоїд Х-рецептора

(FXR) у периферійних мононуклеарах і знижена кількість дуоденального ПНП викликають стеатоз печінки, а інші зміни транспортерів ХС асоціюються також із більшим ураженням печінки при вірусних гепатитах.

3. Мутації генів обох транспортерів ХС (NPC1L1 та ABCG8) достовірно пов'язані з холестазом та холелітіазом.
4. Ураження серця (ІХС, АГ, кардіоміопатії), печінки (стеатоз), ЖМ (холестероз, поліпи, холелітіаз) розвиваються за участю величезної кількості спільних генетично зумовлених змін білків-транспортерів ХС — активації/пригнічення протеїну Німана — Піка (NPC1L1) та АТФ-зв'язувальних транспортерів (ABCG5/G8).
5. Розуміння генетичних основ хвороб важливе для профілактики, прогнозу та лікування кардіоваскулярних і гепатобілярних патологій, тісно пов'язаних між собою.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

Список використаної літератури

1. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease // *Lancet*. — 2006. — 368 (9531). — P. 230-9.
2. Yamanashi Y., Takada T., Suzuki H. Associations between Lifestyle-Related Diseases and Transporters Involved in Intestinal Absorption and Biliary Excretion of Cholesterol // *Biol. Pharm. Bull.* — 2018. — 41 (1). — P. 1-10. DOI: 10.1248/bpb.b17-00690.
3. Pirillo A., Catapano A.L., Norata G.D. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Inhibition and Cardiovascular Diseases // *Curr. Med. Chem.* — 2016. — 23 (10). — P. 983-99. DOI: 10.2174/0929867323666160229114111.
4. Lauridsen B.K., Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease // *Eur. Heart. J.* — 2015. — 36 (25). — P. 1601-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv108.
5. Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention // *J. Intern. Med.* — 2015. — 278 (5). — P. 433-46. DOI: 10.1111/joim.12407.
6. Joseph P.G., Pare G., Asma S., Engert J.C., Yusuf S., Anand S.S. Impact of a Genetic Risk Score on Myocardial Infarction Risk Across Different Ethnic Populations // *Can. J. Cardiol.* — 2016. — 32 (12). — P. 1440-1446. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.05.014.
7. Van der Laan S.W., Harshfield E.L., Hemerich D., Stacey D., Wood A.M., Asselbergs F.W. From lipid locus to drug target through human genomics // *Cardiovasc. Res.* — 2018 Jul 15. — 114 (9). — P. 1258-1270. DOI: 10.1093/cvr/cvy120.
8. Muendlein A., Leiberer A., Saely C.H., Rein P., Zanolini D., Kinz E., Brandtner E.M., Fraunberger P., Drexel H. Common single nucleotide polymorphisms at the NPC1L1 gene locus significantly predict cardiovascular risk in coronary patients // *Atherosclerosis*. — 2015. — 242 (1). — P. 340-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.011.
9. Polisecki E., Peter I., Simon J.S., Hegele R.A., Robertson M., Ford I., et al. Genetic variation at the NPC1L1 gene locus, plasma lipoproteins, and heart disease risk in the elderly // *Journal of lipid research*. — 2010. — 51 (5). — P. 1201-7. DOI: 10.1194/jlr.P001172.
10. Wu J., Cui W., Cai Q., Fei J., Zhang S.D., Han T.Q., Hu H., Jiang Z.Y. The NPC1L1 Polymorphism 1679C>G Is Associated with Gallstone Disease in Chinese Patients // *PLoS One*. — 2016. — 11 (1). — P. e0147562. DOI: 10.1371/journal.pone.0147562.
11. Nissinen M.J., Pitkanen N., Simonen P., Gylling H., Viikari J., Raitakari O., Lehtimäki T., Juonala M., Pakarinen M.P. Genetic polymorphism of sterol transporters in children with future gallstones // *Dig. Liver. Dis.* — 2018. — 50 (9). — P. 954-960. DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.007.
12. Huynh M.T., Nguyen T.-T., Grison S., Lascols O., Fernandez E., Barbu V. Clinical characteristics and genetic profiles of young and adult patients with cholestatic liver disease // *Revista Española De Enfermedades Digestivas*. — 2019. — 111. PMID: 31538484.
13. Rodriguez S., Gaunt T.R., Guo Y. Lipids, obesity and gallbladder disease in women: insights from genetic studies using the cardiovascular gene-centric 50K SNP array // *European journal of human genetics*. — 2016. — 24 (1). — P. 106-12. DOI: 10.1038/ejhg.2015.63.
14. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — 63 (20). — P. 2121-2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.055.
15. Ahn S.B., Jun D.W., Jang K., Lee B.H., Shin K.J. Duodenal Niemann-Pick C1-like 1 expression was negatively correlated with liver X receptor expression in nonalcoholic fatty liver disease // *Korean J. Intern. Med.* — 2019. — 34 (4). — P. 777-784. DOI: 10.3904/kjim.2017.100.
16. Toyoda Y., Takada T., Umezawa M., Tomura F., Yamanashi Y., Takeda K., Suzuki H. Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery // *FASEB Bioadv.* — 2019. — 1 (5). — P. 283-295. DOI: 10.1096/fba.2018-00044.
17. Zhang A.M., Zhang C.L., Song Y., Zhao P., Feng Y., Wang B., Li Z., Liu L., Xia X. Genetic variations of the NPC1L1 gene associated with hepatitis C virus (HCV) infection and biochemical characteristics of HCV patients in China // *Int. J. Infect. Dis.* — 2016. — 53. — P. 6-11. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.10.007.
18. Jiang Z.Y., Jiang C.Y., Wang L., Wang J.C., Zhang S.D., Einarsson C., et al. Increased NPC1L1 and ACAT2 expression in the jejunal mucosa from Chinese gallstone patients // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2009. — 379 (1). — P. 49-54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.11.13.

19. Jungst D., Gussmann E., Zundt B., Meyer G., Jungst C., Del Pozo R., et al. Solubility of cholesterol in the crystal-free gallbladder bile of gallstone patients // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. — 2004. — 144 (3). — P. 134-40.
20. Stein A., Hermoni D., Elis A., Konikoff F.M. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis // *World journal of gastroenterology*. — 2012. — 18 (40). — P. 5789-92. DOI:10.3748/wjg.v18.i40.5789.
21. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *The New England journal of medicine*. — 2015. — 372 (25). — P. 2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489.
22. Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N., Uribe M., Wang D.Q. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. — 2008. — 134 (7). — P. 2101-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.011.
23. Portincasa P., Wang D.Q. Effect of Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption on the Prevention of Cholesterol Gallstone Formation // *Med. Chem.* — 2017. — 13 (5). — P. 421-429. DOI: 10.2174/1573406413666170209122851.
24. Pisciotto L., Fasano T., Bellocchio A., Bocchi L., Sallo R., et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients // *Atherosclerosis*. — 2007. — 194 (2). — P. e116-22.

Надійшла до редакції 03.09.2020 р.

ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN GENES OF CHOLESTEROL TRANSPORTERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR AND HEPATOBILIARY DISORDERS: CLINICAL PHYSICIANS' POINT OF VIEW

L.M. Strilchuk, O.M. Komarytsya

Abstract

Physicians often lack knowledge in the field of genetic mutations in genes of cholesterol (Ch) transporters, which influence the strategy of pharmacological treatment of many patients. With the aim of estimation modern points of view on the role of mutations in genes of Ch transporters, namely, Niemann — Pick protein (NPP) and ABCG5/G8, in the development of cardiovascular and hepatobiliary disorders we made a search in Pubmed database. It was revealed that almost a half of cases of ischemic heart disease (IHD) is characterized by genetic anomalies, firstly, in locuses of Ch transporters — NPC1L1, ABCG5/G8, and also PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R and LDLR, each of which has multiple nucleotid polymorphisms. The latter fact challenges its usage in practice. Genetically determined higher levels of liver X-receptor and farnesoid X-receptor in peripheral mononuclears together with decreased amount of duodenal NPP lead to liver steatosis, whereas other genetic changes of Ch transporters are associated with more significant viral injury of liver in case of hepatitis. Mutations of genes of both Ch transporters (NPC1L1 and ABCG8) are significantly associated with cholestasis and cholelithiasis. Conclusions. Disorders of heart (IHD, arterial hypertension, cardiomyopathies), liver (steatosis) and gallbladder (cholesterosis, polyps, cholelithiasis) develop with a huge amount of genetically determined changes of Ch-transporting proteins, namely, activation/inhibition of NPP and ATP-binding transporters ABCG5/G8. Understanding of genetic background of diseases is important for prevention, prognosis and treatment of cardiovascular and hepatobiliary pathological conditions, which are tightly connected.

Keywords: cholesterol transporter, Niemann — Pick protein, genetic mutations, cardiovascular disorders, hepatobiliary disorders.

Є.Х. Заремба¹, В.С. Заремба¹,
Н.О. Рак¹, О.Т. Гірняк²,
О.В. Заремба¹, С.В. Бурмай¹

¹ Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

² Комунальне некомерційне
підприємство КЛШМД, м. Львів

ПЕРИВЕЗИКАЛЬНИЙ ІНФІЛЬТРАТ ЖОВЧНОГО МІХУРА З ПОШИРЕННЯМ НА ПІДПЕЧІНКОВИЙ ПРОСТІР (клінічний випадок)

Резюме

У статті наведено клінічний перебіг перивезикального абсцесу жовчного міхура з поширенням на підпечінковий простір, сучасні методи діагностики та лікування.

Ключові слова

Жовчний міхур, перивезикальний інфільтрат, перивезикальний абсцес, хронічний холецистит, клінічний перебіг, діагностика, лікування.

Хворий К., 1948 року народження, перебував на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КНП КЛШМД) м. Львова» з 28.08.2018 по 10.09.2018. Звернувся зі скаргами на стискаючий біль в ділянці серця і за грудниною в стані спокою та під час незначного фізичного й психоемоційного навантаження, без іррадіації, тривалістю 10 хв, які минав після прийому 1 таб. нітрогліцерину, відчуття прискореного серцебиття, перебоїв в роботі серця, задишку, коливання артеріального тиску до 170/100 мм рт. ст., головний біль і біль у правому підребер'ї, здуття живота, підвищення температури тіла до 39 °С, загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що у 2016 році отримав травму в ділянці правого підребер'я. Виникав періодичний біль у правому підребер'ї, не лікувався. У 2016 та 2017 рр. було проведено УЗД органів черевної порожнини (УЗД ОЧП): патології не виявлено. У 2018 р. амбулаторно проведено УЗД ОЧП, виявлено збільшення жовчного міхура в розмірах до 118x62 мм, стінка нерівномірно потовщена до 1 см, у порожнині тканинний утвір, конкременти. Рекомендовано ретельне дообстеження. Скерований до Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру для подальшої діагностики та лікування. Хворому проведено:

Комп'ютерна томографія (22.08.2018): легеневої поля прозорі, легеневий рисунок звичайний, візуалізуються в S_{1-2} лівої легені субплевральні вогнища 6 мм, S_4 справа — 4 мм, S_6 справа — 5 мм. Бронхопульмональні лімфатичні вузли до 5-6 мм. Медіастинальні лімфатичні вузли, аксиллярні, підключичні вузли до 10 мм, ліпоматозні. Печінка — контури чіткі, рівні, збільшена дещо в розмірах. Структура паренхіми гомогенна, внутрішньопечінкові протоки не розширені. Ширина портальної вени — 13 мм. Жовчний міхур овальної форми, розміри 95x75 мм, стінки — до 11 мм, потовщені, рентгеноконтрастні конкременти не візуалізуються. Хоledох не розширений. Підшлункова залоза розміщена типово, фрагментація згладжена, структура гомогенна, додаткові утвори не візуалізуються. Вірсунгова протока не розширена. Селезінка не збільшена, форма бобоподібна. Нирки: розміри N, контури чіткі, паренхіма достатня. Порожниста система не розширена, екскреторна функція збережена, сечоводи не розширені. Надниркові залози: форма обох V-подібна, структура гомогенна, розміри N. Жовчний міхур великих розмірів, стінки потовщені, інфільтровані, накопичують інтенсивно контраст. Ложе міхура інфільтроване. Оточуюча паренхіма печінки в радіусі від стінок міхура, інфільтрована на 15-16 мм. До зміненого жовчного міхура підтягнута стінка печінкового кута ободової кишки протягом 35 мм, стінка кишки інфільтрована; у брижі кишки вузлики 5-9 мм. У воротах печінки вузли 22 та 20 мм.

© Є.Х. Заремба, В.С. Заремба, Н.О. Рак, О.Т. Гірняк, О.В. Заремба, С.В. Бурмай

Висновок: патологічна ділянка жовчного міхура з найбільшою ймовірністю Сг? з інфільтрацією ложа міхура, паренхіми печінки, стінки печінкового кута ободової кишки. Вогнища в легенях потребують контролю в динаміці для диференційної діагностики між гранульомами та вторинними ураженнями. Лімфоаденопатія вузлів воріт печінки.

Консультація лікаря-онколога (22.08.2018): скарги на загальну слабкість, біль у правому підребер'ї, схуднення, запаморочення. Живіт м'який, дещо болючий у правому підребер'ї та епігастрії.

Результати морфологічного, рентгенологічного та інших спеціальних досліджень: КТ (22.08.2018): Сг жовчного міхура з інвазією в печінку.

Висновок: Сг жовчного міхура, стадія IV, з інвазією в печінку та товсту кишку. T4N1M0. Механічна жовтяниця, виснаження, IV клінічна група.

Рекомендовано: нагляд онколога, симптоматична терапія, у разі потреби — опіати.

Після отриманої інформації хворий відчув болі за грудниною та в ділянці серця в стані спокою, без іррадіації, тривалістю 10 хв, які минали після прийому 1 таб. нітрогліцерину, прискорене серцебиття, перебої в роботі серця, задишку під час незначного фізичного навантаження, головні болі, нестабільність артеріального тиску та підвищення його до 180/100 мм рт. ст. Хворий звернувся в КНП КЛШМД м. Львова, був госпіталізований до кардіологічного відділення для подальшої діагностики та лікування. З анамнезу життя відомо, що в матері — цукровий діабет. В анамнезі: цукровий діабет 2-го типу, хронічний калькульозний холецистит, поліп шлунка. Часто вживав вино домашнього приготування.

При об'єктивному обстеженні загальний стан хворого середньої важкості, свідомість ясна, положення активне. Будова тіла правильна, нормостенічна. Шкіра та видимі слизові блідо-рожеві, вологі. Лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла — 37,8 °С. Дихання через ніс вільне. Частота дихання — 22/хв. Грудна клітка правильна, при пальпації неболюча. Межі легень не змінені. Перкуторно ясний легеневиий звук. При аускультатії: дихання ослаблене. Ділянка серця без патології. Верхівковий поштовх у 5 міжребер'ї на 1,5 см ліворуч від середньоключичної лінії. ЧСС — 82/хв. Пульс — 80/хв. Дефіцит пульсу — 2. АТ — 160/100 мм рт. ст. Аускультативно: тони аритмічні, ослаблені, акцент II тону над аортою. Живіт не збільшений, округлої форми, перистальтика збережена. При пальпації живіт болючий у правому підребер'ї, відмічається ущільнення. Печінка на 3 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Сечовипускання вільне. Стілець без особливостей.

В умовах стаціонару хворому було проведено лабораторно-інструментальні методи дослідження:

Загальний аналіз крові: ШОЕ — 35 мм/год, лейкоцити — $12,7 \times 10^9$ в 1 л, гемоглобін — 142 г/л, еритроцити — $4,2 \times 10^{12}$ в 1 л, еозинофіли — 2, паличкоядерні — 2, сегментоядерні — 76, лімфоцити — 17, моноцити — 3, тромбоцити — 294×10^9 в 1 л; **біохімічний аналіз крові:** АСТ — 27 од. л, АЛТ — 23 од. л, цукор крові — 13,0 ммоль/л, білірубін — 18,9 мкмоль/л, креатинін — 126 мкмоль/л, сечовина — 9,48 ммоль/л, тригліцериди — 1,36 ммоль/л, холестерин — 3,36 ммоль/л, сечова кислота — 293 мкмоль/л, амілаза — 37 од/л, онкомаркер підшлункової залози, жовчного міхура (CA-19-9): <2,50 од/мл (норма для чол. — <18,3); **загальний аналіз сечі** (білок — 0,033, епітелій — 10-12 у полі зору, лейкоцити — 4-5 од. у полі зору); **проба за Аддісом — Каковським:** лейкоцити — 1 666 666 за добу; **дослідження ліпідного обміну:** В-ліпопротеїди — 40 од., холестерин ЛПВЩ — 0,80 мм/л, ЛПНЩ — 1,94 мм/л, ЛПДНЩ — 0,62 мм/л, коефіцієнт атерогенності — 3,20; **гострофазові показники:** АСЛО — 48,66, С-реактивний білок — 40,6 мг/л, ревматоїдний фактор — 15,70, серомукоїди — 4,2 од.; **коагулограма** (протромбінований час — 17,5', протромбіновий індекс — 85,7%, загальний фібриноген — 6,5 г/л).

Інструментальні методи дослідження:

Електрокардіограма (28.08.2018): ритм неправильний, несинусовий, наявні хвилі f. Електрична вісь відхилена вліво. Вольтаж достатній. ЧСС — 105/хв.

ЕхоКГ (30.08.2018): ПШ — 2,1 см, перегородка — 1,1 см, ЛШ — 4,0 см, стінка ЛШ (діаст.) — 1,0 см, ФВ — 70%, ВАо — 3,3 см, ЛП — 3,1 см. Висновок: розмір камер серця — норма. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка незначна. Атеросклероз аорти. Скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна. ФВ — 70%. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка I тип. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується.

УЗД органів черевної порожнини (28.08.2018): печінка — 175 мм, збільшена, структура зерниста, ехогенність знижена. Жовчні протоки не розширені, судини не розширені, у лівій частці неоднорідний тканинний утвір 80×64 мм. Хоledох не розширений. Жовчний міхур візуалізується погано. Підшлункова залоза — розміри збережені, структура зерниста, об'ємних утворів не виявлено, підвищеної ехогенності. Нирки: права — кірковий шар 17 мм, не потовщений, середньої ехогенності, ЧМС не розширена, без затримки сечі, солі; ліва — кірковий шар 16 мм, не потовщений, ехогенність середня, ЧМС не розширена, без затримки сечі, солі. Селезінка — норма.

Висновок: тканинний утвір у печінці (не виключено Сг жовчного міхура). Рекомендовано КТ.

УЗД органів черевної порожнини (30.08.2018): печінка — не виступає з-під краю реберної дуги,

край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішні печінкові протоки не розширені, у проекції жовчного міхура візуалізується великий об'ємний утвір 12х11 см із неоднорідним густим вмістом. Стінка товщиною 5-9 мм. Візуалізуються перегородки в просвіті утвору. Кровоплин у масі утвору не візуалізується. До описаного утвору прилягає печінковий вигин товстої кишки з потовщеною до 5-6 мм стінкою. Гепатикохоledох — 6 мм. Ворітна вена — 11 мм. Відхилені частково описаним утвором. Селезінка гомогенна — 10х4,6 см. Підшлункова залоза чітка, паренхіма її зерниста, контур рівний. Ехогенність звичайна. Головка — 33 мм, тіло — 17 мм, хвіст — 23 мм. Вірсунгова протока не розширена. Заочеревинний простір не набряклий, без розріджень. Нирки розташовані типово, права — 10х4,1 см, кірковий шар чіткий, товщиною 17 мм, ЧМС не розширена, помірний сольовий діатез. Ліва нирка — 10,1х4,1 см, кірковий шар — 17 мм, ЧМС не розширена, помірний сольовий діатез.

Висновок: дана картина може бути при гострому холециститі з вторинними змінами товстої кишки. Також є ймовірність, що це тумор жовчного міхура або товстої кишки з проростанням у жовчний міхур. Рекомендовано КТ із контрастом, ЕндоКС, ЕндоЕГДС. Діагноз: об'ємний утвір у проекції жовчного міхура. Потовщена стінка печінкового вигину товстої кишки.

КТ (30.08.2018): жовчний міхур чітко не візуалізується, у його проекції визначається кістозно-тканинний утвір розмірами 90х93х105 мм. Має перетинки, виражено накопичує КР по контурах. Щільність вмісту — до 20 НУ. Утвір прилежить до стінки поперечно-ободової кишки. Стінка кишки в місці контакту циркуляторно потовщена. Просвіт кишки збережений. Печінка звичайних розмірів, паренхіма печінки без вогнищевих змін, внутрішньопечінкові та позапечінкові протоки не розширені. Селезінка типово розташована, розміри не збільшені, контури чіткі. Підшлункова залоза не потовщена, звичайних розмірів, протока залози не розширена. Нирки розташовані типово, розміри не змінені, контури нирок чіткі, паренхіма звичайної товщини, кірково-медулярна диференціація збережена, порожниста система не деформована. Сечоводи не розширені, без патологічних включень. Надниркові залози розташовані типово, звичайної форми, не потовщені. У проекції воріт печінки визначаються лімфатичні вузли розмірами 10-18 мм, перифокально до печінкової артерії лімфатичний вузол до 16 мм.

Висновок: ознаки об'ємного утвору жовчного міхура зі сформованим підпечінковим абсцесом, інфільтрація стінки поперечно-ободової кишки. Лімфаденопатія воріт печінки, парааортальна лімфаденопатія (найбільш ймовірно вторинне ура-

ження). Для уточнення змін у попереково-ободовій кишці доцільна колоноскопія.

Колоноскопія (03.09.2018): Хронічний коліт. Геморой.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (28.08.2018): патологічних тіней у легенях не виявлено, помірні фіброзні зміни. Корені широкі за рахунок судинного компонента. Куполи діафрагми чіткі, синуси вільні. Сog — норма. Висновок: сколіоз, остеохондроз у грудному відділі.

ЕФГДС (31.08.2018): стравохід вільно прохідний. Хіатус змикається на 39 см від різців, на 2 см від Z-лінії та початку шлункових складок. У шлунку слиз, слина, складки еластичні, згладжені, слизова витончена з вогнищевою гіперемією. Воротар вільно прохідний. Цибулина 12-палої кишки з вогнищевою гіперемією, набрякла, постбульбарний відділ без патології.

Висновок: Атрофічний гастрит, бульбіт.

Консультація хірурга (04.09.2018): проведено об'єктивне обстеження: шкірний покрив блідо-рожевий, відмічав незначні болі в правому підребер'ї, живіт не здутий, нудота та блювота відсутні, сеча та кал без особливостей. При лабораторному дослідженні: від'ємний онкомаркер СА-19-9, нормальні значення АЛТ, АСТ та білірубину, незначний лейкоцитоз із нормальною лейкоцитарною формулою, підвищення кількості С-реактивного білка. Зважаючи на всі дані, розходження клініки з можливим діагнозом, було встановлено діагноз: хронічний калькульозний холецистит. Інфільтрат жовчного міхура та підпечінкового простору.

Рекомендовано: цебопім 1,0 в/в крап. 2 рази на день; диклоберл 75 мг 2 рази на день в/м.

Клінічний діагноз: ІХС. Прогресуюча стенокардія (від 28.08.2018 р.). Фібриляція передсердь, персистуюча форма, тахісistolічний варіант (травень 2018 р.). Стабільна стенокардія напруги (від 03.09.2018 р.). ФК ІІІ. Поодинокі шлуночкова екстрасистолія. Гіпертонічна хвороба ІІ стадія, 3-й ступінь, ризик дуже високий. Атеросклероз аорти.

СН ІІА, ФК ІІІ зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ — 70%). Діастолічна дисфункція ЛШ І тип.

Цукровий діабет 2-го типу, середньої важкості, стадія субкомпенсації. Діабетична мікро- та макроангіопатії. Діабетична полінейропатія. Діабетична гепатопатія, нефропатія.

Атрофічний гастрит, бульбіт.

Хронічний калькульозний холецистит у стадії загострення. Інфільтрат жовчного міхура та підпечінкового простору. Доброякісна гіперплазія простати.

Хронічний коліт. Геморой.

Сколіоз. Остеохондроз грудного відділу хребта.

Проведено лікування: режим І, раціон № 4, Sol. Analgini 50% 2,0 + Sol. Dimedroli 1% 1,0 в/м 2 р/д, Tab. Nitrosorbidi 10 мг 1 таб. 3 р/д, Tab.

Aspirini-cardio 100 mg 1 таб. 1 р/д, Tab. Chartuli-AM 10/5 по 1 таб. 2 р/д, Tab. Diabetoni 60 mg 1 таб. 1 р/д → Tab. Siofori 850 mg 1 таб. 1 р/д → Gutte Diabetini 30 крапель 3 р/д, Oil Amaranti 1 ч/л 3 р/д за 20 хвилин до їди, Tab. Chofitoli 2 таб. 3 р/д, Sol. Dicloberli 75 mg в/м 1 р/д, Sebopim + Sol. NaCl 0,9% 100,0 в/в пов. крап. 2 р/д, Sol. Glucosae 5% 200,0 + Insulini 4 OD + Sol. Panangini 3,0 + Sol. Riboxini 10,0 в/в крап. 1 р/д, Corvitini 0,5 + Sol. NaCl 0,9% 50,0 в/в крап. за схемою, Sol. Gera-merzi + Sol. NaCl 0,9% 100,0 1 р/д.

Після проведеного лікування стан хворого з позитивною динамікою, відсутні болі в правому підребер'ї та здуття живота, температура тіла — 36,6 °С. Проведено повторні лабораторні обстеження (06.09.2018). **Загальний аналіз крові:** ШОЕ — 7 мм/год, лейкоцити — $7,0 \times 10^9$ в 1 л, гемоглобін — 125 г/л, еритроцити — $3,8 \times 10^{12}$ в 1 л, еозинофіли — 0, паличкоядерні — 3, сегментоядерні — 63, лімфоцити — 30, моноцити — 4, тромбоцити — 295×10^9 в 1 л; **біохімічний аналіз крові:** АСТ — 25 од. л, АЛТ — 18 од. л; цукор крові — 15,0 ммоль/л, білірубін — 6,95 мкмоль/л, креатинін — 91 мкмоль/л, сечовина — 6,40 ммоль/л, тригліцериди — 2,02 ммоль/л, холестерин — 3,82 ммоль/л, сечова кислота — 231 мкмоль/л; **загальний аналіз сечі:** білок — 0,033, епітелій — 1-2 в полі зору, лейкоцити — 3-5 од. у полі зору; **дослідження ліпідного обміну:** В-ліпопротеїди — 50 од., холестерин ЛПВЩ — 0,81 мМ/л, ЛПНЩ — 2,09 мМ/л, ЛПДНЩ — 0,92 мМ/л, коефіцієнт атерогенності — 3,72; **гострофазові показники:** АСЛО — до 200, С-реактивний білок — 36 мг/л, ревматоїдний фактор (–), серомукоїди — 0,148 ум. од.; **коагулограма:** протромбінований час — 18', протромбіновий індекс — 83,3%, загальний фібриноген — 7,2 г/л.

Хворий виписаний під постійний нагляд за місцем проживання сімейним лікарем, кардіологом, ендокринологом, урологом, офтальмологом, хірургом.

Амбулаторно хворому було проведено УЗД ОЧП:

КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» (08.11.2018): печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішньопечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур зморщений, із неоднорідним густим вмістом, із групою конкрементів 7 мм. Товста кишка без видимої потовщеної стінки.

Висновок: Жовчнокам'яна хвороба. Зморщений жовчний міхур.

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (20.11.2018): печінка — візуалізація задовільна, капсула не потовщена, зовнішні контури чіткі,

рівні, у розмірах не збільшена, структура середньозерниста з ознаками дистрофічних змін паренхіми, судинний рисунок не змінений, внутрішньопечінкові жовчні ходи не розширені. Жовчний міхур — вільний просвіт не визначається, у його проекції визначаються гіперехогенні включення з акустичною тінню до 8 мм.

КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» (24.11.2018): печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішньопечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур зморщений, практично без жовчі, з групою конкрементів 7 мм. Товста кишка без видимої потовщеної стінки.

Висновок: Жовчнокам'яна хвороба. Зморщений жовчний міхур.

Львівська обласна клінічна лікарня (26.11.2018): печінка збільшена, однорідна. Жовчний міхур — зморщений, стінки ущільнені, вміст неоднорідний (фото). Наявні УЗД-ознаки фіксованого сальника та 12-палої кишки хронічного запального характеру.

Судововишнянська клінічна міська лікарня (12.12.2018): печінка +1,5 см із-під краю реберної дуги. Ехоструктура неоднорідна. Кут зморщений. Жовчний міхур невеликих розмірів 43x20 мм, неправильної форми, стінка нерівномірно потовщена, щільна. Містяться конкременти до 8 мм.

Висновок: хронічний холецистит, зморщений жовчний міхур.

КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» (19.02.2019): печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішні печінкові протоки не розширені. Жовчний міхур зморщений, розмірами 2,7x0,9 см, практично без жовчі, з групою конкрементів по 7-8 мм. Товста кишка без видимої потовщеної стінки.

Висновок: жовчнокам'яна хвороба, зморщений жовчний міхур.

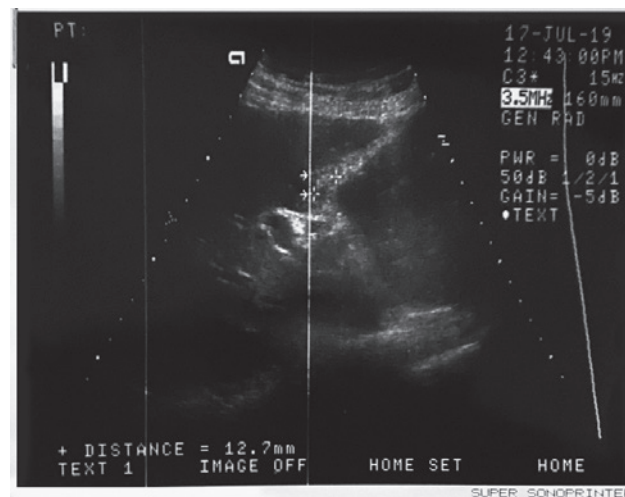


Фото. Зморщений жовчний міхур

Львівська обласна клінічна лікарня (21.02.2019): печінка на рівні реберної дуги, без видимих вогнищевих новоутворень. Жовчний міхур зморщений, візуалізується у вигляді маленького двокамерного резерву. Холедох — 4 мм.

Судововишнянська клінічна міська лікарня (13.07.2019): печінка по краю реберної дуги. Кут згладжений. Жовчний міхур зменшений в об'ємі, стінка нерівномірно потовщена, ущільнена, склероз поширюється на печінку. Розміри міхура — 40x20 мм, усередині конкременти.

Висновок: хронічний калькульозний холецистит.

КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» (27.01.2020): печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна. Об'ємні утвори не візуалізуються. Внутрішні печінкові протоки не розширені. Жовчний міхур практично не візуалізується (зморщений).

Діагноз: зморщений жовчний міхур.

Одним із частих ускладнень гострого холециститу або хронічного загострення є утворення перивезикального інфільтрату, як правило, на 3-4-у добу захворювання внаслідок переходу запального процесу за межі серозної оболонки стінки жовчного міхура. Характерними ознаками є тупий біль, наявність ущільненого пухлинного утворення з нечіткими контурами в правому підребер'ї. При прогресуванні захворювання розвивається перивезикальний абсцес, який клінічно може проявлятися погіршенням загального стану пацієнта, підвищенням температури тіла, лихоманкою, прогресуванням інтоксикації [6].

Перивезикальний інфільтрат — утвір запального характеру, що включає жовчний міхур та прилеглі до нього органи (печінка, дванадцятипала кишка, товста кишка, великий сальник, іноді шлунок). Утворюється при гострих холециститах, коли перелічені органи рихло або щільно фіксуються до жовчного міхура за результатами поширення на них запалення.

Перивезикальний абсцес — гнійник, розташований у ділянці жовчного міхура, як правило, від граничного перивезикального інфільтрату. Часто локалізується в ложі жовчного міхура, може розташовуватися в підпечінковому просторі або під діафрагмою. Інфільтрат жовчного міхура як ускладнення холециститу має окрему групу захворювань. При цьому деструктивні зміни в жовчному міхурі обмежені від навколишніх тканин та очеревини. За наявності інфільтрату невеликого розміру та сприятливому перебігу під впливом консервативної терапії необхідна вичікувальна тактика до повного розсмоктування інфільтрату з наступним обов'язковим операційним лікуванням у «холодному» періоді захворювання, не раніше як через 3 місяці. З глибоким деструктивним процесом можливе утворення емпієми жовчного міхура та

параміхурцевого абсцесу, що потребує виконання невідкладного операційного втручання [1].

Лікування холециститів є актуальною проблемою. Утворення інфільтрату в черевній порожнині при різних запальних захворюваннях спостерігають нерідко (при захворюваннях органів травного каналу, гінекологічних, апендикулярний інфільтрат тощо). Запальний процес, що почався в жовчному міхурі, нерідко поширюється на анатомічно близько розташовані органи та тканини: великий сальник, поперечну ободову кишку та її брижу, гепатодуоденальну зв'язку, край печінки [1]. Розміри інфільтрату різноманітні. Він може поступово збільшуватися або при успішному лікуванні зменшуватися з наступним утворенням рубців навколо жовчного міхура. У товщі інфільтрату, що включає запалений жовчний міхур, часто з конкрементами, вклиненням конкременту в його шийку, або утворення пролежня стінки жовчного міхура та навколо нього, відбуваються запалення, некротичні процеси. У більшості спостережень інфільтрат утворюється при повторному запаленні жовчного міхура, що супроводжується гострим больовим нападом, коли великий сальник вже під'єднаний до стінки запального жовчного міхура [1].

Гнійні захворювання як ускладнення холециститу займають ключову роль. Серед них найчастіше трапляються перивезикальні інфільтрати (15,0%), емпієма жовчного міхура (12,4-16,1%), підпечінковий абсцес (2,3-3,6%), водянка жовчного міхура (4,7-7,2%), місцевий перитоніт (0,4-1,3%), розлитий перитоніт (1,4-2,3%) [2].

До 20% хворих похилого та старечого віку звертаються по хірургічну допомогу на 3-4-у добу з моменту захворювання. Як правило, захворювання в цей період ускладнюється утворенням перивезикального інфільтрату, наявністю змін у стінці жовчного міхура, у запальний процес залучаються навколишні тканини. У працях Темірбулатова В.М. (2008) при УЗД-діагностиці жовчного міхура з 403 пацієнтів у 324 (80,4%) хворих був виявлений перихолецистит, у 73 випадках — перивезикальний інфільтрат, найчастіше в ділянці шийки жовчного міхура та печінково-дванадцятипалої зв'язки. На ранніх стадіях запалення на УЗД візуалізуються гіперехогенні поля без чітких меж, через деякий час відбувається відмежування запального процесу з формуванням інфільтрату в перивезикальній ділянці, який виявляється у вигляді гіперехогенного утворення з чіткими контурами [3].

Макроскопічно морфологічні зміни в зоні жовчного міхура в значному ступені залежать від тривалості хвороби та трапляються при холециститі в трьох варіантах. У 50% випадків спостережень за період від 24 до 72 годин у хворих розвивався так званий «рихлий» інфільтрат із залученням у запальний процес жовчного міхура та сальника. При відокремленні сальника від стінок жовчного

міхура у хворих, у яких раніше було загострення запального процесу, виявлялися щільні вирости різної форми та розмірів. До 3-4-го дня захворювання в 37,5% спостережень в інфільтрат залучалися навколишні органи. При цьому найчастіше всі підходи до жовчного міхура сальник заблокував, накриваючи дванадцятипалу кишку, шлунок, ободову кишку. З перших днів запалення поширюється на черевну порожнину в ділянці трикутника Кало. Унаслідок збільшення термінів захворювання набрякова очеревина в 4,6-37,5% спостережень обмежує можливість диференціювання залучених у запалення жовчної протоки та міхурцевої артерії [4].

«Рихлі» інфільтраційні зміни довкола жовчного міхура до третього дня зменшуються з 28,3 до 13,8%. Унаслідок збільшення термінів захворювання «рихлий» інфільтрат трансформується в щільний інфільтрат шийки жовчної протоки в 4,7-25,3% спостережень. На другий день захворювання в 13,1% спостережень жовчного міхура створюється щільна інфільтрація із залученням у процес сальника та у 2-4% спостережень — 12-палої кишки, шлунка, ободової кишки. На 3-4-й день захворювання частота розвитку щільного інфільтрату збільшується від 7,7 до 44,6%. При холециститі, ускладненому інфільтратом, у патологічний процес залучаються інші органи й утворюється щільний інфільтрат, у 3,1-7,7% спостерігали перивезикальні абсцеси, 1,6-13,8% — некроз стінки жовчного міхура, 1-4,6% — локальний некроз стінки загальної жовчної протоки [4].

Унаслідок перенесеного захворювання та проведеного лікування у хворого утворився зморщений жовчний міхур, що являє собою один із варіантів склерозу жовчного міхура. У цьому випадку розвиток виростів і рубців призводить до того, що жовчний міхур перетворюється в невеликий утвір сполучної тканини, який важко відділяється від печінки.

Інфільтрат жовчного міхура був складним для діагностики. Багатьма лікарями-терапевтами, хірургами та функціоналістами діагностувався як злоякісна пухлина з метастазами.

Клінічно перебіг інфільтрату жовчного міхура різноманітний, а отже, тактика повинна бути відповідною. При інфільтраті невеликих розмірів і задовільному перебігу під впливом консервативної терапії необхідна вичікувальна тактика до повного розсмоктування інфільтрату. При утворенні водянки жовчного міхура виконують відтерміновану операцію. Глибокий деструктивний процес може завершитися утворенням емпієми жовчного міхура та периміхурового абсцесу, що потребує невідкладного операційного втручання. Таким чином, інфільтрат жовчного міхура як ускладнення гострого холециститу є окремою формою захворювання. Цей процес, будучи захисним механізмом організму, обмежує деструктивний процес жовчного міхура від навколишніх тканин. Перебіг захворювання з прогресуванням деструктивного процесу та інтоксикацією свідчить про важкість процесу й необхідність виконання операційного втручання [1].

Список використаної літератури

1. Инфильтрат желчного пузыря / К.С. Долимов, Ф.А. Ильхамов, А.Ш. Абдумажидов и др.; Ташкентский педиатрический медицинский институт Республика Узбекистан // Клінічна хірургія. — 2014. — № 3. — С. 23-24.
2. Ильченко А.А., Ильченко А.Л. Классификация желчнокаменной болезни // Терапевтический архив. — 2004. — № 2. — С. 75-78.
3. Тимебулатов В.М., Верзакова И.В. Ультразвуковая диагностика острого холецистита и его осложнений // Анналы хирургической гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 76-82.
4. Этиология «сложных» лапароскопических холецистэктомий / В.П. Сажин, И.В. Сажин, И.А. Подъяблонская и др.; Кафедра хирургии с курсом эндохимирии факультета дополнительного постдипломного образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. — 2016. — С. 62-64.
5. Косаева С.Б. Современный взгляд на диагностику и лечение острого холецистита у лиц старше 60 лет; Кафедра интернатуры по хирургии Государственного медицинского университета г. Семей, Республика Казахстан // Наука и Здравоохранение. — 2018. — Т. 20, № 20. — С. 1-20.
6. Захараш М.П. Хірургія. — Вінниця: Нова книга, 2014. — 165 с.

Надійшла до редакції 18.03.2020 р.

PERIVESICAL INFILTRATION OF GALLBLADDER SPREADING TO SUBHEPATIC SPACE (CLINICAL EVENT)

Y.H. Zaremba, V.S. Zaremba, N.O. Rak, O.T. Hirnyak, O.V. Zaremba, S.V. Burmai

Abstract

The article provides clinical course of perivesical abscess spreading to subhepatic space, modern diagnostics and treatment methods.

Keywords: gallbladder, perivesical infiltration, perivesical abscess, chronic cholecystitis, clinical course, diagnostics, treatment.

Е.В. Супрун
ТОВ «Фармасел»

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ВАЗИТРЕН

Резюме. В оглядовій статті розглянуто результати досліджень клінічного застосування пентоксифіліну при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок і переміжній кульгавості, судинних мозкових порушеннях, цукровому діабеті, хронічній нирковій недостатності, хронічній серцевій недостатності, неалкогольній жировій дистрофії печінки, ревматоїдному артриті та при COVID-19. Аналіз досліджень показав, що пентоксифілін є ефективним препаратом для лікування як гострих, так і хронічних захворювань. Це зумовлено не тільки численними клінічними дослідженнями, але й доброю переносимістю, універсальністю дії й економічною доступністю препарату.

Ключові слова: пентоксифілін, мікроциркуляція, метилксантини, вазодилатація, Вазитрен.

Молекула пентоксифіліну добре відома та вивчається вже понад 40 років, однак і сьогодні є актуальною в клінічній практиці. Її діюча речовина пентоксифілін є похідним метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов'язують із пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладенької мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, знижує підвищену концентрацію фібриногену в плазмі крові та посилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові й поліпшує її реологічні властивості [1]. Крім того, пентоксифілін має слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір і має позитивний іотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну поліпшується мікроциркуляція і постачання тканин киснем, найбільше — у кінцівках, центральній нервовій системі, помірно — у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини.

Пентоксифілін має також антиоксидантну та протизапальну дію.

Антиоксидантні властивості пов'язані насамперед зі зниженням активації нейтрофілів унаслідок генерування супероксиду за допомогою НАДФН-оксидази активованими нейтрофілами [2]. Окрім цього, наявні повідомлення про те, що пентоксифілін (Вазитрен) сприяє зниженню плазматичного рівня прозапальних цитокінів, насамперед фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та інтерлейкінів-1 і -6 [3].

У клітинах мозку препарат має позитивний ефект на рівні іонів натрію, калію і води. При набряку мозку пентоксифілін зменшує кількість іонів натрію і води в нервових клітинах при одночасному збереженні калію, покращуючи енергетичний потенціал нервових клітин та їх функцію [4, 5].

Також пентоксифілін значно знижує загальний периферичний опір за рахунок міотропної судинорозширювальної дії.

Унаслідок застосування пентоксифіліну поліпшується мікроциркуляція і постачання тканин киснем. Пентоксифілін розслабляє гладком'язові клітини, у тому числі судинної стінки, за рахунок збільшення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ. Завдяки цій властивості його і відносять до групи вазодилаторів [7].

Отже, унікальні властивості пентоксифіліну (Вазитрен) віднаходять широке клінічне застосування в лікуванні багатьох захворювань.

Облітерувальний атеросклероз судин нижніх кінцівок і переміжна кульгавість. Ефективність пентоксифіліну у хворих із порушеннями периферичного кровообігу різного генезу була показана у великій кількості клінічних випробувань. Пентоксифілін є добре вивченим лікарським засобом при переміжній кульгавості. До недавнього часу це був єдиний препарат, схвалений FDA для лікування цього захворювання [8, 9].

Хворим з атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок пентоксифілін призначають у середньому від 600-1200 мг/добу. Його терапевтична ефективність високо оцінюється пацієнтами. Вони відзначають, що можуть пройти

більшу відстань, ніж раніше, без виникнення болю в ногах, відсутність парестезій та судом у ногах, швидке усунення набрякlostі ніг і загоєння трофічних виразок. Наведене є ознаками того, що пентоксифілін збільшує кровотік і покращує мікроциркуляцію в уражених кінцівках [5, 10].

Так, у плацебо-контрольованих дослідженнях загальні показники ефективності були значно кращими при застосуванні пентоксифіліну (від 59 до 74%), ніж при прийомі плацебо (від 5 до 29%). Самопочуття поліпшилося в більшості пацієнтів — це стосувалося ходьби, болю в спокої, парестезій, судом, загоєння виразок, набряків, ціанозу. Також покращувалися об'єктивні вимірювання: реактивна гіперемія, а також осцилографічні, термографічні, плетизмографічні, сцинтиграфічні та ультразвукові тести [11].

Судинні мозкові порушення. Порушення мозкового кровообігу є однією з основних причин виникнення ішемії головного мозку і його віддалених наслідків. Зниження церебрального кровотоку є серйозним симптомом, який призводить до загибелі клітин головного мозку внаслідок церебральної ішемії. Інші фактори, такі як атеросклероз, тромбоз, і низка судинних і гемолітичних змін також можуть зменшити кровотік і тим самим призвести до ішемії головного мозку.

Пентоксифілін збільшує капілярну перфузію і регіонарний церебральний кровотік, що зумовлено переважно гемореологічними властивостями препарату, який знижує в'язкість крові, покращує гнучкість еритроцитів і перешкоджає агрегації тромбоцитів [12].

У подвійному сліпому дослідженні застосування внутрішньовенної інфузії в дозуванні 200 мг/добу пентоксифіліну двічі на день у 25 пацієнтів з ішемічним інсультом мало переваги порівняно з 32 хворими групи порівняння. У подальшому було проведено 2-річне ретроспективне дослідження для порівняння результатів у пацієнтів з інсультом, які отримували або не отримували пентоксифілін. Одна третина пацієнтів, які отримували пентоксифілін, була майже повністю відновлена порівняно тільки з однією п'ятою пацієнтів, які отримували інші види парентерального лікування. Ці результати показують, що, крім поліпшення серцево-судинного статусу і зменшення набряку мозку, фармакологічне поліпшення кровотоку є багатообіцяючим терапевтичним принципом у лікуванні ішемічного інсульту [13]. Проведено дослідження включення пентоксифіліну в лікування черепно-мозкової травми в дозі 2-3 мг/кг/добу. Як результат — зниження летальності на 10% у цій важкій категорії пацієнтів [29].

Ефективність пентоксифіліну при судинній патології мозку продемонстрована у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 10 423 пацієнтів із різними цереброваскулярними

захворюваннями. Лікування пентоксифіліном проводилося в дозі від 300 до 600 мг/добу впродовж двох місяців. Оцінювали як суб'єктивні, так і об'єктивні зрушення в проявах хвороби. Загальна клінічна ефективність становила 86%. За суб'єктивною оцінкою, у хворих, які скаржилися на шум у вухах, головний біль, запаморочення, поліпшення становило до 87%, у пацієнтів із порушеннями пам'яті, зниженням настрою і наявністю безсоння покращення відзначалося в 78%, із порушеннями мови — у близько 65% [14].

Застосування при цукровому діабеті. Ефективність пентоксифіліну підтверджує проведення у 2015 році подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Загалом 174 пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та альбумінурією (>30 мг/г креатиніну) були кваліфіковані для отримання пентоксифіліну (1200 мг/добу, щодня; n=87) або плацебо (n=87) протягом 6 місяців. Клінічну ефективність препарату оцінювали за рівнем протеїнурії, функції нирок і контролю глюкози. Встановлено зниження протеїнурії порівняно з вихідним рівнем у групах пацієнтів, які отримували пентоксифілін, і в групі плацебо на 23 і 4% відповідно (p=0,012). Крім того, значне зниження рівня глюкози в плазмі натще, глікозильованого гемоглобіну і резистентності до інсуліну за залишковою оцінкою моделі гомеостазу спостерігалось в групі хворих, які отримували пентоксифілін, порівняно з групою плацебо. Отже, пентоксифілін є терапевтично ефективним для лікування цукрового діабету і діабетичної нефропатії [15].

Застосування пентоксифіліну при хронічній нирковій недостатності. З метою визначення ефективності лікування анемії при хронічній нирковій недостатності проводили багатоцентрове рандомізоване дослідження. У групу були включені 53 хворих з анемією, які отримували пентоксифілін (400 мг/добу; n=26) або відповідно плацебо (контроль; n=27) впродовж 4 місяців. Як результат — застосування пентоксифіліну значно підвищувало ефективність лікування анемії [27].

Антипротеїнуричний ефект терапії пентоксифіліном у пацієнтів із мембранозним гломеруло-нефритом вивчено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Пацієнти без цукрового діабету, з гістологічно підтвердженим гломерулонефритом і екскрецією білка із сечею >500 мг/добу становили групу дослідження, яке тривало впродовж 6 місяців. У результаті в групі хворих, які отримували 800 мг/добу пентоксифіліну, значно покращилася клубочкова фільтрація і зменшився рівень білка в сечі [28].

Використання пентоксифіліну (Вазитрен) при хронічній серцевій недостатності (СН). Для вивчення ефективності пентоксифіліну при СН було проведено метааналіз рандомізованих

контрольованих досліджень, у яких пентоксифілін порівнювався із плацебо. Для аналізу включено шість рандомізованих досліджень за участю 221 пацієнта зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ($\leq 40\%$).

Хворі отримували препарат у дозі 1200 мг/добу. У результаті встановлено, що летальність серед пацієнтів, які отримували пентоксифілін, була майже в чотири рази нижчою, ніж у групі плацебо (5,4% проти 18,3%). Окрім цього, кращими виявились показники оцінки задишки і ФВ ЛШ у пацієнтів, які отримували пентоксифілін [16].

Застосування при неалкогольній жировій дистрофії печінки. Неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП) діагностується часто і трапляється в людей будь-якого віку й будь-якої етнічної групи, вважається серйозною проблемою охорони здоров'я. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тісно пов'язана з ожирінням та інсулінорезистентністю і являє собою печінкову маніфестацію метаболічного синдрому [17]. Нещодавні дослідження показали, що пентоксифілін може впливати на різні фізіологічні зміни на клітинному рівні, транскрипцію гена циклічного АМФ і фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), множинні етапи шляху цитокін/хемокін, які всі пов'язані з механізмом НАЖДП.

У 2014 році були опубліковані цікаві дані про ефективність пентоксифіліну при НАЖДП. Із 1997 року по липень 2013 року був проведений метааналіз, що включав п'ять досліджень (3 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження і 2 проспективних когортних дослідження з одночасним контролем) за участю 147 пацієнтів; доза пентоксифіліну коливалася від 800 до 1200 мг/добу. Після дослідження були зроблені висновки, що терапія пентоксифіліном значно знижує масу тіла, АЛТ, АСТ, глюкозу і фактор некрозу пухлини α . Пентоксифілін також знижував показник активності НАЖДП і поліпшував лобулярне запалення в пацієнтів із НАЖДП. Таким чином, пентоксифілін може бути включений у терапію лікування хворих із НАЖДП [18].

Застосування пентоксифіліну у хворих із цирозом печінки. З огляду на те, що пентоксифілін є інгібітором фактора некрозу пухлини α , виник інтерес до застосування даного препарату у хворих із цирозом печінки. Із цією метою провели рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження в 335 пацієнтів із цирозом печінки (клас С за Чайлдом — П'ю). Пацієнти були розподілені на групи, що одержували або пентоксифілін (1200 мг/добу; $n=164$), або плацебо ($n=171$) протягом 6 місяців. Первинною кінцевою точкою була смертність через 2 місяці. Вторинними кінцевими точками були смертність через 6 місяців і розвиток ускладнень, пов'язаних

із цирозом печінки. Під час дослідження були отримані такі результати: у групі пентоксифіліну було значно менше ускладнень цирозу печінки (бактеріальна інфекція, ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія або шлунково-кишкові кровотечі) порівняно з групою плацебо через 2 місяці (78,6% проти 63,4%; $p=0,006$) і 6 місяців (66,8% проти 49,7%; $p=0,002$). Були зроблені висновки, що пентоксифілін істотно знижує ризики ускладнення цирозу печінки у хворих [19].

Застосування в дерматології. У лікуванні псоріазу застосування пентоксифіліну в терапевтичних дозах пригнічувало активність циркулюючих мононуклеарів, нейтрофілів і Т-лімфоцитів, а також знижувало синтез прозапальних цитокінів. У літературі описано дослідження застосування пентоксифіліну в 30 пацієнтів при вульгарному псоріазі, які отримували пентоксифілін у дозі 600 мг/добу в комплексі фотохіміотерапії, порівняно з пацієнтами, що отримували традиційну терапію, але без пентоксифіліну. Результати дослідження показали, що у хворих після прийому пентоксифіліну зменшилися терміни перебування в стаціонарі, збільшився термін ремісії захворювання, покращилися суб'єктивні відчуття (відсутність свербіння шкірних покривів) [20].

Застосування пентоксифіліну при ревматоїдному артриті. Можливість пригнічувати фактор некрозу пухлин і здатність пригнічувати запалення викликало інтерес у дослідників для застосування пентоксифіліну в комплексному лікуванні ревматоїдного артриту. З метою з'ясування ефективності проведено 8-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване одноцентрове дослідження. Сорок дев'ять пацієнтів були розділені на дві групи: перша на тлі основної терапії отримувала пентоксифілін у добовій дозі 800 мг/добу, друга група — плацебо. Висновки: пентоксифілін істотно знизив біль у суглобах, набряклість суглобів, ранкову скутість. Покращились суб'єктивні відчуття хворих. Пентоксифілін значно знижував прозапальні маркери (TNF, hsCRP), тривалість ранкової скутості і серцево-судинний ризик. Це свідчить про те, що пентоксифілін може бути багатообіцяючою і корисною стратегією для зниження системного запалення, серцево-судинної захворюваності і смертності, які спостерігаються в пацієнтів із ревматоїдним артритом [26].

Застосування при COVID-19. Клінічний прояв COVID-19 може варіювати від безсимптомних або грипоподібних симптомів до системних уражень, які проявляються як сепсис, септичний шок і синдром поліорганної недостатності. Загрозливими є розвиток дихальної недостатності, респіраторного дистрес-синдрому (ARDS), які потребують механічної вентиляції і лікування у відділенні інтенсивної терапії. З огляду на унікальний вплив

пентоксифіліну на імунотимізацію, гомеостаз, фібриноліз і його підтримувальний вплив на окислювальний стрес при недостатності органів, препарат може являти собою багатоцільову і загалом безпечну ад'ювантну терапію для пацієнтів із COVID-19 [21].

За даними огляду літератури 1995-2020 рр., пентоксифілін виявляв вплив на імунотимізацію, гемореологію, окислювальний стрес і поліорганну недостатність. Дослідження показало потенційний протівірусний ефект пентоксифіліну в боротьбі із запаленням і пов'язаними з ним ускладненнями, такими як легеневий фіброз, ГРДС, поліорганна недостатність, сепсис. Дослідження показують ефективність пентоксифіліну в лікуванні органів-мішеней, включаючи серце, нирки, печінку і головний мозок. Пентоксифілін допомагає більш ефективно контролювати сепсис, знижуючи смертність у дорослих і новонароджених [22-24].

Таким чином, пентоксифілін може бути застосований як допоміжна терапія для COVID-19 на підставі індивідуальних особливостей пацієнтів, клінічних міркувань і протипоказань [21].

Висновки

Таким чином, пентоксифілін (Вазитрен) має такі лікувальні властивості:

1. Судинний, гемореологічний, імунотимізуючий і протизапальні ефекти.
2. Виявляє протівірусну активність, фібринолітичну дію.
3. Сприяє нормалізації ліпідного обміну [25].

Сподіваємося, що пентоксифілін (Вазитрен) посяде гідне місце серед препаратів для лікування пацієнтів як із гострими, так і хронічними захворюваннями. Це зумовлено не тільки численними клінічними дослідженнями, але й доброю переносимістю, універсальністю дії та економічною доступністю препарату.

Список використаної літератури

1. Інструкція препарату Вазитрен. Режим доступу: <http://nikopharm.ua/ru/nproduct/pentoxifylline/>
2. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature // *Open. Heart.* — 2016. — 3. — P. e000365.
3. Доказанная эффективность пентоксифиллина в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией // *Практична ангіологія.* — 2017. — 1 (76). — С. 42-46.
4. Barton M.H., Moore J.N., Norton N. Effects of pentoxifylline infusion on response of horses to in vivo challenge exposure with endotoxin // *Am. J. Vet. Res.* — 1997. — № 11 (9). — P. 1300-1307.
5. Кузнецова С.М., Петлицкая В.В. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskyi.* — 2018. — Т. 6, № 2.
6. Porter J.M., Cutler B.S., Lee B.Y., Reich T., Reichle F.A., Scogin J.T., Strandness D.E. Pentoxifylline Efficacy in the Treatment of Intermittent Claudication: Multicenter Controlled Double-Blind Trial With Objective Assessment of Chronic Occlusive Arterial Disease Patients.
7. Пентоксифиллин в лечении сосудистых осложнений // *Клінічна ангіологія.* — 2007. — 5 (10). Режим доступу: <https://angiology.com.ua/ru-issue-article-104>
8. Colgan M.P., Dormandy J.A., Jones P.W. et al. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg // *BMJ.* — 1990. — 300. — P. 972-975.
9. Кошкин В.М. Место Трентала® (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений. Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-trentala-pentoksifillina-v-programme-lecheniya-hronicheskikh-obliteriruyuschiy-zabolevaniy-arteriy-konechnostey-i-razlichnyh>
10. Moher D., Pham B., Aulsebrook M. et al. Pharmacological management of intermittent claudication: a metaanalysis of randomised trials // *Drugs.* — 2000. — № 59 (5). — P. 1057-1070.
11. Ward A. Pentoxifylline. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic Efficacy. Drug Evaluation Published: 23 October 2012.
12. Zhang M. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases // *Exp. Clin. Cardiol.* — 2004. — 9 (2). — P. 103-111.
13. Beyreder J. Treatment of Acute Cerebrovascular Insufficiency // *Eur. Neurol.* — 1983. — 22. — P. 116-123
14. Танашян М.М. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1885>
15. Han S.J., Kim H.J. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2015. — 7. — P. 64. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546105/#:~:text=Pentoxifylline%20therapy%20reduced%20proteinuria%20and,treating%20diabetes%20and%20diabetic>
16. Champion S., Lapidus N., Cherié G., Spagnoli V., Oliary J., A.C. Solal. Pentoxifylline in Heart Failure: A Meta-Analysis of Clinical Trials. Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1755-5922.12076>
17. Bugianesi E., McCullough A.J., Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease // *Hepatology.* — 2005. — 42. — P. 987-1000.
18. Du J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2014 Jan 14. — 20 (2). — P. 569-577.
19. Lebre D., Thabut D. Pentoxifylline Does Not Decrease Short-Term Mortality but Does Reduce Complications in Patients With Advanced Cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2010 May. — 138 (5). — P. 1755-62.
20. Марцинковский Д.А. Способ лечения псориаза // 2394575 Изобретение относится к медицине, дерматологии и может быть использовано для лечения псориаза. Режим доступу: <https://findpatent.ru/byauthors/411241/>

21. Seirafianpour F. Treatment of COVID -19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.13733>.
22. Champion S., Lapidus N., Cherié G., Spagnoli V., Oliary J., Solal A.C. Pentoxifylline in heart failure: a meta-analysis of clinical trials // *Cardiovasc. Ther.* — 2014. — 32 (4). — P. 159-162.
23. Yang S.K., Duan S.B., Pan P., Xu X.Q., Liu N., Xu J. Preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced acute kidney injury in hypercholesterolemic rats // *Exp. Ther. Med.* — 2015. — 9 (2). — P. 384-388.
24. Dong J., Yuan X., Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion-induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // *Mol. Med. Rep.* — 2018. — 17 (1). — P. 1141- 1147.
25. Bernard C. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*—1995. — Vol. 25 (Suppl. 2). — P. 30-33.
26. Mohammed S.I., Gorial F.I., Majeed I.A. Pentoxifylline as Adjuvant Therapy to Etanercept in Patients with Moderately to Highly Active Rheumatoid Arthritis. Режим доступу: <http://pubs.sciepub.com/ajps/1/4/4/index.html>
27. Johnson D.W. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Anemic Patients With CKD: The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) Trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2015 Jan. — 65 (1). — P. 49-57.
28. Badri S., Dashti-Khavidak S. Effect of Add-on Pentoxifylline on Proteinuria in Membranous Glomerulonephritis: A 6-month Placebo-controlled Trial. Published: 08 February 2013.
29. Черний В.И. Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // *Український хіміотерапевтичний журнал.* — 2008. — № 1-2 (22).

Надійшла до редакції 04.09.2020 р.

CLINICAL USE OF THE DOMESTIC MEDICINAL PRODUCT VAZITREN

E.V. Suprun

Abstract

The article gives a review of research results regarding clinical use of pentoxifylline to treat the following diseases: lower limb vessels arteriosclerosis obliterans and remittent limp, cerebral vessel disorders, diabetes, chronic renal disease, chronic cardiac disease, non-alcoholic fatty liver disease, rheumatoid arthritis and COVID-19. Research analysis showed that pentoxifylline is an efficient product to treat both acute and chronic diseases. It is based not only on numerous clinical investigations but also on the product's good tolerance, its versatile activity and economical availability.

Keywords: pentoxifylline, microcirculation, methyl xanthine, vasodilation, Vazitren.

О.М. Дідушко

Івано-Франківський національний
медичний університет, м. Івано-
Франківськ, Україна

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За світовими даними, понад 80% випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією або їх поєднанням. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед тих, хто вже страждає від діабету. Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну ускладнена через високий ризик гіпоглікемій. У статті проведено огляд літератури та рекомендацій щодо безпеки й можливостей застосування цукрознижувальних засобів у хворих на ЦД 2-го типу та ХХН. Препарати із доведеними кардіопротекторними та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу не застосовуються при ШКФ <45 мл/хв/1,73 м², агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 — при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХХН. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП) в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі). Особлива увага приділена відагліптину — селективному пероральному інгібітору ДПП-4, що завдяки сприятливому профілю безпеки успішно застосовується в пацієнтів із ЦД 2-го типу літнього віку та хронічною нирковою недостатністю, тяжкою кардіоваскулярною патологією в анамнезі, на всіх стадіях ХХН (включно з уремічною), у пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемій. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими з урахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, цукрознижувальна терапія, огляд.

Цукровий діабет (ЦД) — всесвітня проблема охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у світі близько 463 мільйонів хворих на ЦД, і спостерігається тенденція до зростання кількості людей, які живуть із ЦД [1, 2]. Серед усіх пацієнтів із діабетом понад 90% припадає на ЦД 2-го типу [2, 3]. ЦД є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За даними Великобританії та США, у близько 40% людей, хворих на ЦД, розвиватимуться хронічні захворювання нирок. Зведені дані з 54 країн показують, що понад 80% випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) або їх поєднанням [2, 4-9]. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед

тих, хто вже страждає від діабету. Скринінг на альбумінурію й розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) рекомендується проводити відразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу та щорічно в усіх хворих на ЦД 2-го типу; щорічно в пацієнтів із ЦД 1-го типу тривалістю ≥5 років; щорічно в усіх пацієнтів із супутньою АГ [2, 3, 9-11]. Основним показником стадії ХХН є рівень ШКФ. Розрахунок ШКФ в осіб віком понад 18 років проводиться за формулою CKD-EPI: [www/kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm) [12, 13]. Прогресування ХХН визначається на підставі показника ШКФ (категорія G; табл. 1) та рівня альбумінурії (категорія A; табл. 2). ШКФ визначається (розрахункова ШКФ) на підставі концентрації креатиніну або цистатиніну С у сироватці. Рівень альбумінурії визначається на підставі співвідношення альбумін/креатинін у довільному зразку сечі або добової втрати альбуміну із сечею [9, 13-17].

© О.М. Дідушко

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) належить до категорій G3-G5 ХХН.

Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску [10, 11]. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну вкрай ускладнена через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниження ренального глюконеогенезу, кумуляції інсуліну, цукрознижувальних середників і їх метаболітів, невірності значень глікованого гемоглобіну (HbA1c) при анемії, що прогресує.

Таблиця 1. Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м²) при ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія ШКФ	Показник ШКФ	Характеристика
G1	≥90	Нормальна або підвищена ШКФ
G2	60-89	Незначне зниження ШКФ
G3a	45-59	Зниження ШКФ поміж незначним і помірним
G3b	30-44	Зниження ШКФ поміж помірним і тяжким
G4	15-29	Тяжке зниження ШКФ
G5	<15	Термінальна ниркова недостатність

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія	Добова втрата із сечею, мг/добу	Індекс альбумін/креатинін, мг/добу
A1	<30	<30
A2	30-300	30-300
A3	>300	>300

Національне когортне дослідження, проведене Y.L. Lee і співавт. (2019), показало, що тяжка гіпоглікемія негативно впливає на хворих із ЦД 2-го типу не лише внаслідок збільшення ризиків інфаркту міокарда, інсульту та смертності, як це вже було встановлено раніше, але й збільшення ризиків розвитку мікросудинних захворювань, а також вона провокує швидке прогресування ниркової недостатності. Власне кажучи, тяжка гіпоглікемія є незалежним чинником ризику зростання рівня креатиніну крові і зниження ШКФ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а початково високий рівень креатиніну, тривалий анамнез ЦД і більш низький рівень HbA1c є факторами ризику прогресування ниркової недостатності в групі пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією [18, 19]. При виключенні явних причин гіпоглікемії: введення інсуліну, прийому пероральних цукрознижувальних препаратів, застосування медикаментів, які

індукують гіпоглікемію, недоїдання, вживання алкоголю, сепсису, хвороби печінки, застійної серцевої недостатності — гіпоглікемія вважається спонтанною. Спонтанна гіпоглікемія при уремії пояснюється дефіцитом попередника глюконеогенезу — аланіну, недостатнім глюконеогенезом, порушенням глікогенолізу, зменшенням ниркового глюконеогенезу, у деяких випадках — дефіцитом контрінсулярних гормонів — катехоламініну і глюкагону. Механізми розвитку гіпоглікемії відрізняються в різних пацієнтів. Діаліз також є фактором, що спричинює гіпоглікемію. Гіперінсулінемія, індукована введенням глюкози, асоціюється з гіпоглікемією після діалізу, що зумовлено високим вмістом глюкози в діалізаті. При гіпоглікемії в пацієнтів з уремією переважають нейроглікопенічні прояви через часту дисфункцію вегетативної нервової системи й відсутність викиду катехоламінів у відповідь на гіпоглікемію [20]. Важливим, на наш погляд, є те, що пацієнти із ХХН часто не відчують гіпоглікемію у зв'язку з автономною нейропатією.

Згідно з консенсусом ADA-EASD2019, вибір другої лінії терапії нині заснований на наявності встановлених атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та ХХН із подальшою глікемічною ефективністю, безпекою, необхідністю контролю маси тіла і вартістю. Якщо в пацієнта домінує серцева недостатність або ХХН, рекомендуються препарати із доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2), якщо ШКФ у межах допустимих значень, або агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1). Рекомендовані до застосування, відповідно до консенсусу, у хворих із ХХН також інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), похідні сульфонілсечовини та інсулін [10, 21]. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими з урахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології. Терапія інсуліном, особливо новими його аналогами, дозволяє адекватно управляти гіперглікемією в таких пацієнтів, але різні режими його введення повинні бути індивідуалізовані, щоб уникнути гіпоглікемії [20, 22].

Метформін можна використовувати як монотерапію або в поєднанні з іншими пероральними антидіабетичними лікарськими препаратами, але його прийом повинен бути зупинений при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [10].

Інгібітори ІНЗКТГ2 дапагліфлозин та емплагліфлозин необхідно відмінити при ШКФ 45 мл/хв/1,73 м² і нижче, при рівнях ШКФ 60-45 мл/хв/1,73 м² не розпочинати прийом дапагліфлозину, не розпочинати прийом та знизити дозу до

10 мг/добу, якщо хворі отримували емпагліфлозин [10]. Дискусії й дослідження щодо можливості, переваг та недоліків застосування цих препаратів у хворих із ІІІА ст. ХХН тривають, результати є неоднозначними, тому потребують подальшого вивчення [23-26].

Агоністи ГПП-1 мають нефропротекторний ефект, проте їх необхідно відмінити при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [10, 26-29]. Крім того, інЗКТГ2 та агоністи ГПП-1 не рекомендуються пацієнтам похилого віку із ХНН [20].

Більша частина препаратів сульфонілсечовини може застосовуватися при ХХН (гліклазид, глімепірид, гліквідон). Винятком є глібенкламід, протипоказаний при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², особливо в пацієнтів старшого віку. Гліклазид і гліквідон та репаглінід не потребують корекції дози при ХНН, дозу глімепіриду при ШКФ 45-30 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити на 1/2. Однак пацієнтам із ХНН ІІІ-ІV стадій похідні сульфонілсечовини повинні призначатися з обережністю через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниженого ниркового виведення й уповільнення метаболізму. У термінальній стадії ниркової недостатності (категорія G5) препарати сульфонілсечовини необхідно відмінити [10, 20].

Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХХН, завдяки поліпшенню функції β-клітин, посиленню глюкозозалежної секреції інсуліну, нормалізації глюкозозалежної секреції глюкагону, сприятливим серцево-судинним ефектам, здатності контролювати масу тіла. Рецептори ДПП-4 і ДПП-1 експресуються практично у всіх ключових органах і системах організму, що і визначає ефективність і спектр застосування препаратів, які тепер широко використовуються. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні інгібіторів ДПП-4 як у вигляді монотерапії, так і при приєднанні до інших цукрознижувальних препаратів в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі) [26, 27].

Ситагліптин — перший схвалений до застосування інгібітор ДПП-4. Близько 87% препарату виводиться в незміненому вигляді із сечею. На

сьогодні ситагліптин дозволений до застосування при будь-якому ступені ХХН за умови корекції дози (табл. 3).

Саксагліптин — високоефективний селективний інгібітор ДПП-4. Близько 60% препарату екскретується через нирки (у незміненому вигляді 24% й у вигляді активних метаболітів 36%). Метаболізм саксагліптину відбувається в основному за участю цитохрому Р450 3А4/5 (СYP 3А4/5) з утворенням сполуки, що інгібує ДПП-4, дія якого вдвічі поступається дії вихідної речовини. Це вимагає обережності при призначенні саксагліптину хворим із термінальною нирковою недостатністю, які отримують інгібітори (кетоконазол, циметидин) або активатори (рифампін) СYP 3А. Застосування саксагліптину в осіб із ШКФ 50-80 мл/хв/1,73 м² не потребує корекції дози препарату. При ШКФ <50 мл/хв/1,73 м² дозу саксагліптину необхідно знижувати до 2,5 мг/добу [27, 30].

Лінагліптин — високоселективний інгібітор ДПП-4. Фармакокінетика лінагліптину не залежить від функції нирок. Препарат екскретується переважно з жовчю через кишечник. Попередні дослідження показали високу ефективність лінагліптину у хворих на ЦД 2-го типу з нирковою недостатністю, відсутність нефротоксичності при його призначенні в повній терапевтичній дозі пацієнтам із І-ІV стадією ХХН. Інгібітори ДПП-4 при ХНН ефективні й добре переносяться, при цьому лінагліптин не потребує корекції дози [31].

Вілдагліптин — потужний селективний пероральний інгібітор ДПП-4. Ниркова екскреція вілдагліптину становить 85%, при цьому в незміненому вигляді виводиться 25% препарату, решта — у вигляді неактивних метаболітів [27]. Експозиція препарату в плазмі у хворих із тяжкою нирковою недостатністю підвищується лише вдвічі порівняно зі здоровими добровольцями, а C_{max} практично не змінюється. Перед виведенням вілдагліптин практично повністю метаболізується чотирма основними шляхами, без залучення системи цитохромів (СYP), що виключає взаємодію з препаратами інгібіторами або індукторами системи цитохрому Р450 [28]. Оскільки вілдагліптин виводиться через нирки на 23% в незміненому вигляді і на 77% — у вигляді неактивних метаболітів, кратність прийому

Таблиця 3. Рекомендації з титрування доз інгібіторів ДПП-4

Препарат	ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 60-45 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 45-30 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 30-15 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ²
Ситагліптин	100 мг/добу	Без змін	Корекція дози, 50 мг/добу	Корекція дози, 25 мг/добу	Корекція дози, 25 мг/добу
Вілдагліптин	50 мг 2 рази/добу	Без змін	Без змін	Корекція дози, 50 мг/добу	Корекція дози, 50 мг/добу
Лінагліптин	5 мг/добу	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
Саксагліптин	5 мг/добу	Корекція дози, 2,5 мг/добу	2,5 мг/добу	2,5 мг/добу	2,5 мг/добу
Алогліптин	25 мг/добу	Без змін	Без змін	Протипоказаний	Відмінити

вілдагліптину при ШКФ <50 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити до 50 мг/добу, що зумовлено збільшенням періоду напіввиведення препарату. Зниження ефективності препарату при цьому не спостерігається.

R. Trevisan у своєму дослідженні показав, що вілдагліптин при відповідній корекції дози забезпечує клінічно важливе зниження HbA1c без збільшення маси тіла та ризику гіпоглікемії навіть у пацієнтів із тяжким хронічним захворюванням нирок [32]. Ще одне нещодавнє багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження тривалістю 24 тижні порівняло безпеку й ефективність вілдагліптину та ситагліптину в 142 пацієнтів із ЦД 2-го типу і тяжким порушенням функції нирок (середня ШКФ становила 19,7 мл/хв/1,73 м² у групі вілдагліптину та 20,4 мл/хв/1,73 м² — у групі ситагліптину). Було продемонстровано, що вілдагліптин 50 мг один раз на добу та ситагліптин 25 мг один раз на добу мають подібні профілі ефективності й безпеки в пацієнтів

із тяжким порушенням функції нирок. Зокрема, не спостерігалось погіршення функції нирок ні із ситагліптином, ні із вілдагліптином [33].

Дослідження показали, що інгібітори ДПП-4 можуть успішно застосовуватися в літніх пацієнтів, пацієнтів на гемодіалізі та перитонеальному діалізі, не спричиняючи гіпоглікемії, завдяки сприятливому профілю безпеки [34-38].

Таким чином, при виборі й інтенсифікації цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД потрібні обережність та індивідуальний підхід.

На сьогодні на ринку України вілдагліптин представлений виробником АТ «Фармак». У переліку лікарських засобів цієї компанії є препарат Айгліп®, що не поступається за безпекою й ефективністю оригінальному препарату з діючою речовиною вілдагліптин та має доведену біоеквівалентність. А прийнятність ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список використаної літератури

1. WHO. Diabetes. WHO, Geneva, 2018.
2. IDF DIABETES ATLAS. Ninth edition, 2019.
3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Zhang X.X., Kong J., Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies // Journal of Diabetes Research. — 2020. Article ID: 2315607. 11 p. <https://doi.org/10.1155/2020/2315607>
5. Zhang N., Gao Z.N. Prevalence and risk factor analysis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Journal of aerospace medicine. — 2016. — 27. — P. 1473-1476.
6. Weng J., Ji L., Jia W. et al. Standards of care for type 2 diabetes in China // Diabetes Metabolism Research and Reviews. — 2016. — 32 (5). — P. 442-458. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2827>
7. Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D. et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. — 2009. — 10 (12). — P. 3-12. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x.
8. Komenda P., Ferguson T.W., Macdonald K., Rigatto C., Koolage C., Sood M.M. et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review // Am. J. Kidney Dis. — 2014. — 63 (5). — P. 789-97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012.
9. Іванов Д.Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції // Укр. мед. часопис. — 2018. — 2 (124). — С. 1-5.
10. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism // World of Medicine and Biology. — 2018. — P. 59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
11. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020 // Diabetes Care. — 2020. — 43 (1). — S4-S6. <https://doi.org/10.2337/dc20-Srev/>
12. National Kidney Foundation. 2009. GFR Calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
13. Matsushita K., Tonelli M., Lloyd A. et al. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — 60 (2). — P. 241-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.016.
14. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
15. KDOQI 2012. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/diabetes-ckd-update-2012.pdf>
16. National Kidney Foundation. 2015. Global Facts: About Kidney Disease. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
17. NICE2015. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#classification-of-chronic-kidney-disease>
18. Lee Y.L., Chen B.K., Lin K.D., Su R.W., et al. The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2015. — 108 (3). — P. 448-455. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.028.
19. Lee Y.L., Yen S. — J., Shin S.J., et al. Severe Hypoglycemia as a Predictor of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: A National Cohort Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2019. — 16 (5). — P. 681. DOI: 10.3390/ijerph16050681.
20. Моргунов Л.Ю. Гипогликемия и возможности пероральной терапии сахарного диабета типа 2 при хронической болезни почек // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2018. — 7 (4). — С. 23-31. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14003.
21. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal. — 2020. — 41 (2). — P. 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

22. Iglesias P., Heras M., Diez J.J. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly // *Nefrologia*. — 2014. — 34 (3). — P. 285-292. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319.
23. Иванов Д.Д., Rostaing Lionel. Диуретики и новые возможности в нефропротекции // *Нирки*. — 2019. — 8 (1). — С. 1-6.
24. Морзунов Л.Ю., Бондаренко Т.В., Магер А.А. Дапаглифлозин при хронической болезни почек: реальная клиническая практика // *Лечение и профилактика*. — 2019. — 9 (2). — С. 50-55.
25. Carretero Gomez J., Arevalo Loido J. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease // *Rev. Clin. Esp.* — 2018. DOI: 10.1016/j.rce.2018.03.016.
26. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function» // *J. Nephrol.* — 2020. — 33 (1). — P. 9-35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x.
27. Трубицына Н.П., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — 61 (6). — С. 31-35. <https://doi.org/10.14341/probl201561636-43>
28. Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2014. — 10 (2). — P. 88-103. DOI: 10.1038/nrneph.2013.272.
29. Muskiet M.H., Lennart Tonneijck L., Mark M., Smits M.M. GLP-1 and the Kidney: From Physiology to Pharmacology and Out-comes in Diabetes // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2017. — 13 (10). — P. 605-628. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123.
30. Perl S., Cook W., Wei C. et al. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment // *Diabetes. Ther.* — 2016. — 7. — P. 527-535. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0184-9>
31. Rosenstock J. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial // *Journal of American Medical Association*. — 2019. — 321 (1). — P. 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
32. Trevisan R. The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction // *Diabetes Ther.* — 2017. — 8 (6). — P. 1215-1226. DOI: 10.1007/s13300-017-0302-3.
33. Kothny W., Lukashevich V., Foley J.E., Rendell M.S., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial // *Diabetologia*. — 2015. — 58 (9). — P. 2020-2026. DOI: 10.1007/s00125-015-3655-z.
34. Terawaki Y., Nomiyama T., Akehi Y. et al. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2013. — 5 (1). — P. 10. DOI: 10.1186/1758-5996-5-10.
35. Ito M., Abe M., Okada K. et al. The dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis // *Endocr J.* — 2011. — 58 (11). — P. 979-987. DOI: 10.1507/endocrj.EJ11-0025.
36. Ito H., Mifune M., Matsuyama E. et al. Vildagliptin is effective for glycemic control in diabetic patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis // *Diabetes Ther.* — 2013. — 4 (2). — P. 321-329. DOI: 10.1007/s13300-013-0029-8.
37. Kume S., Uzu T., Takagi C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in type 2 diabetic patients on hemodialysis // *J. Diabetes Investig.* — 2012. — 3 (3). — P. 298-301. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00169.x.
38. Betonico C.C., Titan S.M., Correa-Giannella M.L., Nery M. et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2016. — 71 (1). — P. 47-53. DOI: 10.6061/clinics/2016(01)08.

Надійшла до редакції 04.09.2020 р.
Статтю надано АТ «Фармак».

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: MODERN OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY

O.M. Didushko

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD). It is important that besides the increased morbidity of type 2 DM, the frequency of diabetic nephropathies increased too. According to the world data, more than 80% of CKD terminal cases are caused by DM, hypertension, or comorbidity. The most effective strategy to decrease the influence of diabetic nephropathy is the prevention of type 2 DM, as well as diagnosis and treatment of CKD in early stages among those who are already suffering from diabetes. Compensation of carbohydrate metabolism and the control of blood pressure play the leading role in decreasing the risk of diabetic kidney disease or slowing its progression. But on advanced stages of CKD, the compensation of carbohydrate metabolism is complicated due to the high risk of hypoglycemia. The article reviews the publications and guidelines on the safety and opportunities for use of hypoglycemic agents in patients with type 2 DM and CKD. Drugs with proved cardioprotective and nephroprotective properties, namely sodium-glucose transporter protein 2 inhibitors, are not used at glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min/1.73 m², and glucagon-like peptide-1 receptor agonists — at GFR <30 ml/min/1.73 m². Incretin mimetics had proven themselves as drugs for metabolism control in the comprehensive therapy of patients with type 2 DM, including those with CKD. Published data show the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors used nowadays in patients with decreased GFR (including people on dialysis). Special attention is paid to vildagliptin, a selective oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, which due to its favorable safety profile is used successfully in elderly patients with type 2 DM and CKD, as well as with a history of severe cardiovascular pathology, at all stages of CKD (including uremia), in patients with high hypoglycemia risk. Target glycemic levels in patients with type DM and CKD have to be individualized considering life expectancy, renal function, risk of hypoglycemia, and comorbid pathology.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, antihyperglycemic therapy, review.

В.А. Олійник, Ю.В. Булдигіна

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН
України»

ПРОТОКОЛ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ (Е06.3)*

Загальна інформація

Автоімунний тиреоїдит — хронічний автоімунного ґенезу запальний процес у щитоподібній залозі, який супроводжується виразною лімфоїдною інфільтрацією, деструкцією тиреоцитів.

Клінічна епідеміологія

Автоімунний тиреоїдит — це досить поширене захворювання з постійною тенденцією до прогресування, трапляється в Україні в 3-11% населення і становить 46% у структурі захворювань щитоподібної залози.

Окрім економічних (прямих медичних і немедичних) затрат, пов'язаних із лікуванням, необхідно враховувати і нематеріальні затрати — тяжкі фізичні й моральні страждання пацієнтів. Неадекватні профілактичні та діагностичні заходи призводять до значного збільшення прямих медичних затрат, збільшується тривалість госпіталізації, з'являється необхідність у нових медикаментах. У низці випадків це призводить до збільшення кількості хірургічних втручань. Збільшуються також і всі інші затрати, пов'язані з лікуванням тиреоїдиту.

Етіологія

Етіологічна, імунopatологічна та клінічна гетерогенність автоімунних тиреоїдних синдромів знайшла відображення в значній кількості запропонованих класифікацій. Загальноприйнятою є класифікація таких клініко-морфологічних варіантів хронічних тиреоїдитів:

- гіпертрофічний тиреоїдит (зоб Хашимото) (Е0.6.3);
- атрофічний тиреоїдит чи первинна мікседема;
- фіброзно-інвазивний тиреоїдит (зоб Ріделя) (Е0.6.5);
- післяпологовий тиреоїдит (Е0.6.9).

Етіологія автоімунних тиреоїдитів вивчена недостатньо. У міру розширення уявлень стосовно механізмів реалізації автоімунітету, стала зрозумілою мультифакторіальна природа розвитку даної патології. Існує декілька концепцій розвитку автоімунного тиреоїдиту:

мілою мультифакторіальна природа розвитку даної патології. Існує декілька концепцій розвитку автоімунного тиреоїдиту:

- перехресне реагування антигенів;
- вірусна чи бактеріальна інфекція;
- аберантна експресія HLADR тиреоцитами;
- порушення імунорегуляції;
- спадковість.

Провокуючими факторами в розвитку хронічного тиреоїдиту можуть бути радіаційне ураження, надлишкове вживання йоду, йодовмісних препаратів (аміодарону), використання рентгеноконтрастних речовин, препаратів літію, куріння, вагітність та старіння, кожен з яких впливає на імунну систему.

Патогенез

До розвитку явних клінічних проявів АІТ автоімунний процес проходить декілька етапів розвитку. Сучасні автори найбільш раціональним вважають виділення таких етапів:

1. Генетичної схильності.
2. Індукції автоімунітету.
3. Неконтрольованого утворення автореактивних Т-клітин та автоантитіл (IgG), що виникає в результаті порушення імунної регуляції.
4. Ефекторний.
5. Підтримання автоімунної реакції.

Етіологія та патогенез зоба Ріделя також остаточно не з'ясовані. Поєднання тиреоїдиту з фіброзом інших локалізацій (ретроперитонеальним, медіастинальним, ретробульбарним), а також фіброзом інших органів (очей, язика) дозволяє стверджувати, що фіброзний тиреоїдит є проявом багатоцентрового фіброзу в організмі. Сполучна тканина проростає не тільки в щитоподібну залозу, а й в її капсулу і прилеглі тканини та органи.

Морфологія

На підставі морфологічних досліджень тканини щитоподібної залози виділяють три основні морфологічні варіанти автоімунного тиреоїдиту:

- 1) класичний (зоб Хашимото): дифузний чи дифузно-вузловий;

* Затверджено на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Протокол №8 від 02.04.2019 р.

© В.А. Олійник, Ю.В. Булдигіна

2) хронічний лімфоматозний тиреоїдит: значна лімфоїдна інфільтрація;

3) хронічний лімфоматозний струміт: лімфоїдна інфільтрація ні тлі зобнозміненої тиреоїдної тканини.

Патоморфологи виділяють дифузну, вогнищеву, перитуморальну та ювенільну форми аутоімунного тиреоїдиту.

Фіброзний тиреоїдит характеризується лімфоцитарною інфільтрацією та скупченням гігантських клітин.

Клінічна картина захворювання

Аутоімунний тиреоїдит розвивається поступово і тривалий час пацієнтів не турбує. Найчастіше захворювання діагностують у хворих на зоб (дифузний чи вузловий) та в стані гіпотиреозу (20% випадків).

Гіпертрофічний варіант АІТ (зоб Хашимото) трапляється майже в 90% випадків, проявляється прогресуючим збільшенням щитоподібної залози та відносно повільним розвитком гіпотиреозу. Невиразність скарг пацієнтів властива цій формі захворювання. Характерним раннім симптомом захворювання є збільшення щитоподібної залози. Традиційними скаргами є: відчуття здавлення, напруги чи біль на передній поверхні шиї. Інколи можуть бути легка дисфагія чи охриплість голосу. Неприємні відчуття в передній поверхні шиї можуть бути викликані швидким збільшенням щитоподібної залози, але частіше вона збільшується поступово.

Клінічна картина на момент огляду залежить від функціонального стану щитоподібної залози. Під час розвитку явного гіпотиреозу хворих турбують набряки, стомлюваність, надмірна вага тіла, жовтяничність шкіри, сонливість, закрепи, мерзлякуватість, погіршення слуху та пам'яті, у жінок — маткові кровотечі типу менорагій та метрорагій, які посилюють властиву гіпотиреозу анемію. Але найчастіше симптоми гіпотиреозу мало виражені, і діагноз встановлюється лише за результатами лабораторних досліджень.

Фізикальне обстеження: наявність симетричного, щільного, рухливого зоба, частіше неоднорідної або вузлової консистенції. Інколи в щитоподібній залозі може формуватись поодинокий вузол.

У літніх людей (середній вік — 55 років) може траплятися атрофічна форма захворювання — первинний ідіопатичний гіпотиреоз. У таких випадках зоб відсутній, а дефіцит тиреоїдних гормонів проявляється в'ялістю, сонливістю, охриплістю голосу, набряками, брадикардією. Вважається, що первинний ідіопатичний гіпотиреоз викликаний тиреоїдблокуючими аутоантитілами.

Тиреотоксична форма хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту (хашитоксикоз) трапляється

у 2-4% випадків. У деяких серед цих хворих під час первинного обстеження виявляють незвичайно щільний зоб і високі титри антитиреоїдних аутоантитіл. Для таких хворих характерним є легкий чи помірний тиреотоксикоз, викликаний тиреоїд-стимулюючими аутоантитілами. Вважають, що тиреотоксична форма захворювання є поєднанням хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту та дифузного токсичного зоба. В інших хворих цієї групи тиреотоксикоз розвивається на тлі попереднього гіпотиреозу. Можливо, у таких випадках тиреотоксикоз викликаний клонами В-лімфоцитів, що з'являються повторно, які секретують тиреоїд-стимулюючі аутоантитіла.

Хронічний фіброзний тиреоїдит — запальне захворювання, яке характеризується вираженим фіброзом щитоподібної залози та оточуючих тканин. Захворювання проявляється симптомами здавлення поворотного гортанного нерва; хворі скаржаться на здавлення в ділянці шиї, погіршення дихання та ковтання. Під час пальпації виявляють надзвичайно щільну нерухому щитоподібну залозу. Рівномірно збільшеною може бути вся залоза або тільки одна її частка; іноді залоза кільцем охоплює трахею.

Під час дослідження функції щитоподібної залози приблизно у 25% хворих виявляють гіпотиреоз. Антитиреоїдні аутоантитіла, як правило, відсутні.

Післяпологовий тиреоїдит виникає в перші місяці після пологів на тлі безсимптомної форми захворювання. Починається переважно з тиреотоксикозу. Визначаються високий рівень вільного тироксину, трийодтироніну, зменшення рівня ТТГ, значні рівні антитіл до тиреоглобуліну та пероксидази. Упродовж 2-3 місяців стан тиреотоксикозу змінюється на еутиреоз.

Лабораторна діагностика

Приблизно у 80% хворих із хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом у момент встановлення діагнозу рівні загального T_4 , загального T_3 та ТТГ у сироватці є нормальними, але секреторна функція щитоподібної залози знижена. На це вказує посилення секреції ТТГ у пробі з тиреоліберіном. Більше ніж у 85% хворих на хронічний лімфоцитарний тиреоїдит виявляються аутоантитіла до тиреоглобуліну, мікросомальних антигенів і йодпероксидази.

Необхідно відзначити, що сцинтиграфія щитоподібної залози в разі підозри на хронічний лімфоцитарний тиреоїдит має невелике діагностичне значення.

Для скринінгу аутоімунного тиреоїдиту та його діагностики цінним є УЗД щитоподібної залози. Головні ультразвукові ознаки цього захворювання: неоднорідність структури залози, зменшення ехогенності, наявність додаткових ультразвукових

ознак. Під час доплерографії судинний малюнок у залозі посилений та деформований.

Цитологічне дослідження аспірату при тонко-голковій аспіраційній біопсії належить до методів, що можуть характеризувати автоімунний тиреоїдит.

За класичного варіанта захворювання в пункті визначають велику кількість клітин — це лімфоїдні елементи різного ступеня зрілості, домішки імунобластів, плазматичних клітин, макрофагів. Характерною є наявність гігантських еозинофілних клітин (В-клітин). Тиреоцитів у препараті мало.

Фіброзному варіанту властиве збіднення пунктату. Спостерігають незначну кількість лімфоїдних і плазматичних зрілих клітин, клітин строми, тиреоцитів дуже мало.

Диференціальна діагностика

Для проведення диференціальної діагностики потрібно враховувати, що автоімунний тиреоїдит може бути складовою інших ендокринних та не-ендокринних захворювань, в основі чи патогенезі яких є автоімунний компонент.

Захворювання, за яких можливе поєднання з автоімунним тиреоїдитом:

- I. Ендокринні захворювання:
 1. Дифузний токсичний зоб.
 2. Цукровий діабет 1-го типу.
 3. Хронічна недостатність надниркових залоз.
 4. Автоімунні орхіт чи оофорит.
 5. Спонтанний (ідіопатичний) гіпотиреоз.
 6. Автоімунний гіпофізит.
- II. Неендокринні автоімунні захворювання:
 1. Автоімунний гастрит.
 2. Вітиліго.
 3. Ревматоїдний артрит.
 4. Тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа).
 5. Міастенія.
 6. Дерматоміозит.
 7. Хронічний активний гепатит.
 8. Первинний біліарний цироз печінки.
 9. Системний червоний вовчак.
- III. Інші захворювання:

1. Синдром Дауна.
2. Синдром Клайнфелтера.
3. Синдром Шерешевського — Тернера.

Лікування

Засіб вибору — препарати тиреоїдних гормонів у повній замісній дозі. Мета лікування — усунення гіпотиреозу (якщо він є) і зменшення зоба великих розмірів. Замісна терапія тиреоїдними гормонами є ефективною майже завжди. Тільки в невеликій кількості хворих вона не дає значних результатів — регресу зоба. Ефективність лікування тиреоїдними гормонами оцінюють не раніше ніж через 3-6 місяців. Якщо на тлі гормональної терапії розміри щитоподібної залози не зменшуються, то підвищення дози тироксину, найімовірніше, не приведе до регресії зоба. Доречно підкреслити, що для хворих із хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом із гіпотиреозом обов'язковою є позитивна замісна або підтримувальна терапія тиреоїдними гормонами. У хворих з АІТ і еутиреозом неможливо передбачити розвиток гіпотиреозу і збільшення зоба, тому якщо рівень ТТГ є нормальним і залоза невеликих розмірів, то призначення тиреоїдних гормонів є необов'язковим.

Застосування глюкокортикоїдів повинно бути дуже короткочасним, оскільки довготривала глюкокортикоїдна терапія дає тяжкі побічні ефекти.

За великих розмірів зоба досить ефективною є методика введення глюкокортикоїдів у тканину щитоподібної залози.

Хірургічне лікування всіх форм тиреоїдитів показане тільки за великих розмірів зоба із здавленням і зміщенням органів шиї, обструкції дихальних шляхів, що не піддаються консервативному лікуванню, або в разі підозри на злоякісне новоутворення щитоподібної залози.

Профілактика

Автоімунний тиреоїдит визнається захворюванням, що зростає внаслідок техногенного та антропогенного забруднення довкілля. Заходи екологічного плану є й профілактичними заходами.

Диференціальна діагностика автоімунного тиреоїдиту із симптомоподібними захворюваннями

Захворювання	Спільні ознаки	Діагностично значущі відмінності
Вузловий зоб	Щільний вузол у ЩЗ	Відсутня лімфоїдна інфільтрація в пункті із залози Титр антитиреоїдних антитіл у нормі
Рак щитоподібної залози	Збільшення, ущільнення залози Болючість вузлів під час пальпації Збільшення лімфатичних вузлів шиї	Обмеження рухомості залози Зрошення лімфатичних вузлів із прилеглими тканинами Ознаки малігнізації в пункті зі щитоподібної залози
Дифузний токсичний зоб	Симптоматика тиреотоксикозу	Ступінь тиреотоксикозу — легкий або середній, можливі спонтанні ремісії Швидке досягнення стану еутиреозу після короткого курсу антитиреоїдної терапії і навіть розвиток медикаментозного гіпотиреозу Під час кольорової доплерографії: значне посилення кровотоку, турбулентний характер його з відтворенням картини «тиреоїдного пекла»
Фіброзний тиреоїдит Ріделя	Збільшена, ущільнена залоза, дисфагія	Щитоподібна залоза зрощена з прилеглими тканинами Завжди еутиреоз Титри антитіл до ТГ та ПО в межах фізіологічної норми

ми щодо автоімунного тиреоїдиту. На тлі наявного автоімунного тиреоїдиту завдання полягає в якомога тривалішому збереженні життєвої активності та працездатності хворих. Заходи вторинної профілактики: своєчасне виявлення переходу автоімунного тиреоїдиту в гіпотиреоїдний стан і призначення адекватної замісної терапії. Автоімунні процеси і формування новоутворень у щитоподібній залозі розвиваються водночас. Виражене збільшення залози в розмірах, утворення вузлів у ній повинні насторожувати щодо наявності злоякісних пухлин. Ультразвукові обстеження, цитологічні дослідження дозволяють досить рано діагностувати рак щитоподібної залози.

Із метою профілактики післяпологового тиреоїдиту у вагітних зі зменшеною чи збільшеною щитоподібною залозою потрібно визначати титри антитіл до тиреоглобуліну і пероксидази.

Класифікація та приклади формулювання діагнозу

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E06.3 Автоімунний тиреоїдит Тиреоїдит Хашимото Хашитоксикоз Лімфоаденоматозний зоб Лімфоцитарний тиреоїдит Лімфоматозна струма	Підгострий тиреоїдит

Ознаки чи критерії діагностики захворювання

Основні критерії: підвищений рівень автоантитіл до тиреоглобіну чи тиреопероксидази (не менше ніж у 2,5 рази), цитологія пунктату.

Допоміжні критерії: рівень ТТГ більше ніж 10 мОд/л, мозаїчність ультразвукової структури залози, пальпаторно тверда залоза із неправильними контурами, можливо, болюча.

Для встановлення діагнозу необхідним є один основний критерій та не менше ніж два чи чотири допоміжних.

Умови, в яких повинна надаватись медична допомога

Хворі з автоімунним тиреоїдитом Хашимото з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом, хворі з атрофічним тиреоїдитом і субклінічним гіпотиреозом, хворі з післяпологовим тиреоїдитом та еутиреозом чи субклінічним гіпотиреозом отримують лікування в амбулаторних умовах під наглядом ендокринолога.

Хворі з автоімунним тиреоїдитом та некомпенсованим гіпотиреозом отримують медичну допомогу в поліклініках під наглядом ендокринолога чи в умовах спеціалізованих відділень.

Хворі з автоімунним тиреоїдитом та зобом великих розмірів чи в разі підозри на малігнізацію вогнищевих утворень і хворі з фіброзним тиреоїдитом отримують медичну допомогу в умовах хірургічних відділень спеціалізованих ендокринологічних установ.

Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту

1. Обстеження пацієнтів, відповідно до розділу «Діагностика».
2. Лікування пацієнтів, відповідно до розділу «Лікування».

Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту

1. Повторні УЗД.
2. Повторні визначення гормонів і антитіл.
3. Імунограма.
4. Лазеротерапія.
5. Введення глюкокортикоїдів у тканину щитоподібної залози.

Можливі результати надання клінічної допомоги:

1. Зменшення розмірів зоба за гіпертрофічної форми захворювання.
2. Зменшення рівня автоантитіл.
3. Нормалізація показників імунограми.
4. Нормалізація рівня гормонів.
5. Стійка ремісія захворювання.

Можливі побічні явища терапії: зменшення рівня кальцію в крові, зростання рівня глюкози в крові під час лікування глюкокортикоїдами, зростання рівня артеріального тиску під час гормональної терапії.

Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування:

- компенсація гіпотиреозу за його наявності (ТТГ у межах 0,5-4,5 мОд/л);
- зменшення розмірів зоба та його щільності, унаслідок чого зменшення компресії на оточуючі органи;
- зменшення рівня всіх типів автоантитіл до нормальних рівнів;
- повне видалення щитоподібної залози в разі неефективності медикаментозної терапії з подальшою замісною терапією.

Рекомендації щодо подальшого в разі потреби надання медичної допомоги хворому

1. Один раз на 6 місяців контрольний огляд ендокринолога.
2. Один раз на 6 місяців проведення УЗД щитоподібної залози за показаннями.
3. Один раз на 6 місяців контроль рівня тиреоїдних гормонів та ТТГ у крові за показаннями.
4. Один раз на 6 місяців контроль рівня автоантитіл за показаннями.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Харчування, що забезпечує необхідну добову потребу в йоді, не менше і не більше, ніж фізіологічна норма (150 мкг/добу дуля дорослого).

Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації

У хворих на автоімунний тиреоїдит працездатність збережена. Лише за тяжких форм гіпотиреозу, які не можна повністю компенсувати

тиреоїдними гормонами, хворих визнають інвалідами.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації не передбачено.

Юридичні аспекти

Форма інформованої згоди пацієнта на виконання протоколу

Під час надходження до стаціонарного відділення пацієнта інформують про перебіг захворювання, обсяг необхідного та додаткового обстеження й лікування. Спеціальна форма інформованої згоди не передбачена.

Примітка: дані про інформування пацієнта та його згода на лікування реєструються на спеціальному бланку згідно з наказом.

Правила змін вимог до виконання протоколу.

Вимоги до протоколу припиняють діяти за відсутності клінічних та лабораторних ознак аутоімунного тиреоїдиту.

Вартісні характеристики протоколу.

Вартісні характеристики протоколу визнача-

ються згідно з нормативними документами.

Моніторування протоколу:

- регулярний огляд ендокринолога із занесенням даних обстежень до амбулаторної картки;
- реєстрація та оцінка побічних ефектів, розвиток ускладнень фіксується в амбулаторній картці хворого, історії хвороби і в протоколі побічних дій медичних препаратів;
- проміжні результати ефективності виконання протоколу і внесення змін до нього фіксуються в амбулаторній картці хворого;
- параметри оцінки якості життя під час виконання протоколу:
 - а) покращення загального стану хворого;
 - б) зменшення розмірів зоба;
 - в) компенсація гіпотиреозу;
 - г) нормальні показники гемодинаміки;
 - д) збереження працездатності;
- оцінка вартості виконання протоколу: клініко-економічний аналіз проводиться згідно з нормативними документами.

Список використаної літератури

1. Ендокринологія / За ред ПМ Боднара. К.: Здоров'я, 2002:507.
2. Эндокринология / Под ред. Н Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999:1128.
3. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Кремская ВМ. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002.
4. Караченцев ЮИ. Аутоиммунный тиреоидит (сучасні погляди на етіопатогенез та діагностику). Ендокринологія. 1998;3(2):203-210.
5. Левит ИД. Аутоиммунный тиреоидит. Челябинск, 1991:156.
6. Пилипенко НИ, Афанасьева НИ. Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984-1994 годы. Тези доп Українського конгресу радіологів (Київ, 15-18 травня 1995 р.). К., 1995:179-180.
7. Берёзов ХС. Аутоиммунный тиреоидит: Предисловие. Бишкек, 1996:5-6.
8. Кудряшов ВК, Гоч ЕМ, Плохов ВН. Хирургическая тактика при хроническом аутоиммунном тиреоидите. Пробл эндокринол. 1992;38(2):29-31.
9. Аширов АА, Романчишен АФ. Отдаленные результаты хирургического лечения аутоиммунного тиреоидита. Хирургия эндокринных желез: Материалы IV Рос симпозиума по хирургической эндокринологии (Уфа, 26-28 сентября 1995 г.). Санкт-Петербург, 1995:8-10.
10. Серпуховитин СЮ. Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита: Лекция. Пробл эндокринол. 1992;38(1):37-39.
11. Oleynik V, Zubkova S, Buldigena Y. Laser therapy in treatment patients with autoimmune thyroiditis. IV European congress of endocrinology, 9-13 May, 1998:135.
12. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. in: LE. Braverman, RD. Utiger (eds.): Werner and Ingbar's the Thyroid, 7th ed., Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers, 1996:738-748.
13. Калинин АП, Потёмкина ЕЕ, Пешева НВ. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита. Пробл эндокринол. 1994;40(1):56-57.
14. Drexhage HA. The Spectrum of Thyroid Autoimmune Diseases. Pathogenetic Mechanisms. Thyroid International. 1994;4:3-14.
15. Chiovato L, Filetti S, Pinchera A. Clinical aspects of autoimmune thyroiditis. in: M Andreoli, M Shields (eds.): Frontiers in Endocrinology: Highlights in Molecular and Clinical Endocrinology, Rome, Ares-Serono Symposia Publications. 1994:123-132.
16. Sanders J, Oda Y, Roberts S et al. The interaction of TSH receptor autoantibodies with 125I-labelled TSH receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3780-3797.
17. Paolieri F, Salmaso C, Battifora M et al. Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in «destructive» organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis). Ann NY Acad Sci. 1999;876:221-228.
18. Chiyuko Kaneko, Mihikio Shamoto. The relationship between thyroid gland diseases and interleukin-6. Acta cyt. 1998;42(2):503.
19. Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP et al. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1984-1988.
20. Huang W, Kukes G. Hashimoto's thyroiditis: an organ-specific autoimmune disease — pathogenesis and recent development. Lab Invest. 1999;79(10):1175-1178.
21. Watanabe H, Inaba M, Adashi Y et al. Experimental autoimmune thyroiditis induced by thyroglobulin-pulsed dendritic cells. Autoimmunity. 1999;31(4):273-282.
22. Fisfalen ME, Palmer EM. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T-cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11):3655-3663.
23. Каминский АВ. Хронический аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, радиационные аспекты). Український медичний часопис. 1999;9(1):16-22.
24. Портянкіна ЛБ, Гасанова ТА, Шанина ЛН, Коноплёва ТН. Роль вирусно-бактериальных инфекций в развитии хронического аутоиммунного тиреоидита. Педиатрия. 1991;2:41-44.
25. Volpe R. Autoimmune thyroid diseases. in: LE Braverman (ed.): Diseases of the thyroid, Totowa: Humana Press. 1997:125-154.

М.М. Орос, М.М. Орос (молодший)

Ужгородський національний
університет

НЕЙРОБІОЛОГІЯ ІСТЕРІЇ ТА ТРИВОГИ (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Тривожні розлади та конверсійний розлад є однією із найчастіших причин функціонального порушення нервової системи. Концепції останніх років зменшили акцент на ролі психосоціальних стресорів із відповідним збільшенням нейробіологічних пояснень цього захворювання. Однак все ще безліч доказів підтверджують роль психосоціальних негараздів (наприклад, стресових життєвих подій, міжособистісних труднощів) як важливих факторів ризику функціональних неврологічних розладів (ФНР). Тому існує необхідність інтеграції психосоціальних та нейробіологічних факторів (наприклад, сенсомоторних та когнітивних функцій) у сучасні моделі ФНР. Змінена емоційна обробка інформації може являти собою ключ до зв'язку між психосоціальними факторами ризику та основними особливостями ФНР. У цій статті підсумовуємо й критично оцінюємо експериментальні дослідження емоційної обробки при ФНР, використовуючи поведінкові, психофізіологічні та/або нейровізуальні тести в поєднанні із завданнями на афективну обробку. Сучасний підхід передбачає, що посилена передсвідомі (імпліцитна) обробка емоційно виражених подразників, пов'язана з підвищеною лімбічною реактивністю (наприклад, у мигдалині), може сприяти ініціації основних афективних/оборонних реакцій по гіпоталамічних та мозково-стовбурових шляхах (наприклад, періакведуктальній сірій речовині) [54]. Паралельно зони мозку, пов'язані з афектом, можуть одночасно чинити руйнівний вплив на кола нейроциркуляції, які беруть участь у вольовому руховому контролі, усвідомленні та емоційній регуляції (наприклад, сенсомотор, сенсорність, центральні виконавчі мережі). Лімбічно-паралімбічні порушення у хворих можуть являти собою одну з декількох нейробіологічних адаптацій, пов'язаних із ранніми, важкими та/або тривалими психосоціальними негараздами. Враховуючи вплив прегабаліну на мигдалину, є теоретичні обґрунтування та практичний досвід використання його для корекції тривожних і конверсійних розладів.

Ключові слова: функціональний розлад, істерія, конверсія, прегабалін, Огранія.

Тривога та конверсія, а тепер функціональний неврологічний (конверсійний) розлад (ФНР) визначаються наявністю неврологічних симптомів (наприклад, сенсорно-моторних, когнітивних), які не пояснюються ідентифікованою неврологічною патологією. ФНР може бути подібним майже до будь-якого неврологічного захворювання (наприклад, епілепсія, інсульт, хвороба Паркінсона) і являє собою значну частину неврологічних амбулаторних скерувань [24, 65]. ФНР часто призводить до тяжких і/або хронічних симптомів, що суттєво впливають на соціальне/професійне функціонування пацієнтів, на додаток до значних витрат на охорону здоров'я та суспільство. Проте існує невідповідність діагностичної класифікації та термінології розладу і його підтипів [1, 4, 69]. Тому Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R. наводять термінологію, яку рекомендують використовувати: ФНР — функціональний неврологічний розлад, ФНР-суд — ФНР із судомами, ФНР-рух — ФНР із ненормальними рухами (наприклад, тремор, хода, дистонія), ФНР-пар — ФНР із паралічем/парезом [54, 70].

© М.М. Орос, М.М. Орос (молодший)

Біопсихосоціальні рамки визнають різноманітні пошкоджуючі (наприклад, психосоціальні негаразди, стать, фізичні захворювання, вплив моделей симптомів/хвороб), уражаючі (наприклад, фізичні травми, симптоми психічного здоров'я, міжособистісний конфлікт, інші стресові ситуації) та наслідкові психологічні (наприклад, уникнення, очікування хвороби, соціальна ізоляція) фактори, які можуть сприяти ФНР [3, 64, 68]. Однак точний механізм(-и), що лежать в основі симптомів ФНР, повністю досі не вивчені, і немає всієї прийнятої пояснювальної моделі. Сучасні пояснення походять від психодинамічних моделей, орієнтованих на травми, і натомість підкреслюють дисфункцію когнітивних процесів вищого порядку. Проте важливість психосоціальних проблем при ФНР не можна недооцінювати, враховуючи, що рівень впливу подій ранніх років життя та недавніх неприємних подій виявлялися неодноразово вищими у хворих із ФНР щодо контрольної групи. Як правило, хворі з ФНР часто повідомляють про різні стресові події життя: постійні проблеми у відносинах, професійний стрес та обов'язки, що обтяжені відповідальністю [21].

Також вони часто повідомляють про труднощі в емоційному функціонуванні, включаючи тривожність, депресію, алекситимію та/або афективну дисрегуляцію [7-9]. Більші психосоціальні проблеми та/або афективна дисфункція пов'язані з гіршою якістю життя, більшою вираженістю симптомів, зниженою стійкістю, підвищеною дисоціацією та гіршими прогнозами у хворих із ФНР. Психологічні втручання (наприклад, когнітивно-поведінкова терапія), що прагнуть виявити взаємозв'язок між емоціями, недоброзичливими думками/поведінкою, психосоціальними труднощами та симптомами ФНР, показують непогану ефективність у лікуванні ФНР, підкреслюючи важливу роль зміни емоційної обробки інформації в цих хворих [11-13, 27, 73].

Останнім часом зростає зацікавленість у дослідженні зміни емоційної обробки інформації при ФНР, виходячи за межі методів самозвітності і, нарешті, доходячи до контрольованих експериментальних досліджень, які базуються на перевірених завданнях [59, 94].

Емоційна обробка при ФНР: огляд. Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R. провели огляд більшості опублікованих експериментальних досліджень у галузі зміни емоційної обробки при ФНР із 1965 року. За базами даних Embase, PsychInfo та Medline/PubMed були використані такі терміни: конверсійний розлад, функціональний неврологічний, істерія/істеричний, психогенний, неепілептичні та епілептичні судоми і дисоціативні напади, поєднані з емоцією та афектом. Дослідження представляють вивчення емоційних стимулів (тобто приємних/апетитних чи неприємних/відразових) у поєднанні з вимірюванням принаймні одного домену відповіді (тобто суб'єктивного/поведінкового, психофізіологічного, нейровізуалізаційного) у лабораторних умовах. Дослідження, що використовували лише заходи самододповіді та/або якісні методи, були виключені, як і клінічні випадки та матеріали конференцій. На підставі проведеної роботи вчені отримали такі результати [6, 54, 65].

Поведінкові та психофізіологічні реакції.
Аналіз виразів обличчя. Підвищення підсвідомої (імпліцитної) уваги щодо розлючених та/або щасливих обличч спостерігається в людей із ФНР-суд. Підвищення уваги до розлючених обличч мало зв'язок з історією сексуального насильства та базовим рівнем кортизолу, тоді як до щасливих — із частотою нападів. Емоційна міміка також непропорційно порушувала постійну когнітивну обробку в людей із ФНР-суд, включаючи робочу пам'ять та продуктивність переключення між завданнями [31, 32, 67].

Є деякі свідчення про змінену експліцитну (свідому, навмисну) обробку емоцій обличчя в людей із ФНР. Зниження точності розпізнавання

емоційної міміки обличчя та зниження фазової електродермальної активності спостерігали в учасників ФНР-суд в одному з досліджень. Також є інформація про змінений час реакції для експліцитного виявлення сумних і щасливих обличч у дітей та підлітків із ФНР, поряд із підвищеною частотою серцевих скорочень (ЧСС) та зниженою варіабельністю серцевого ритму (BCR). Окрім того, спостерігалися уникнення поведінкових реакцій на розгнівані обличчя при ФНР-суд. Три дослідження, однак, не повідомили про різницю в точності розуміння міміки обличчя в людей із ФНР, що свідчить про необхідність подальших досліджень [15, 61].

«Теорія розуму/менталізації». Деякі дослідження вказували на можливу «теорію розуму» (TR) («Theory of Mind», або менталізуючий дефіцит у хворих із ФНР). Порушення «афективної TR» спостерігалось у вибірці зі змішаними симптомами ФНР, і загальна картина «перементалізації» була зареєстрована в людей із ФНР-суд. Остання тенденція до «перементалізації» мала сильний зв'язок зі стресом у попередньому місяці в цій групі. Ми (Орос та ін., 2019) провели дослідження реакції на вираз обличчя залежно від статі та встановили, що жінка, яка плаче, викликає набагато більший соціальний відгук і співпереживання, ніж чоловік. Особливо велика різниця виявлена в їхньому ставленні до осіб протилежної та своєї статі. Виявлено, що агресивна жінка викликає набагато менший емоційний відгук у представниць своєї статі. Жінки не бажають розібратися в причині агресії інших жінок, на відміну від чоловіків [5, 19, 33, 79].

Афективні парадигми-малюнки. Змінені суб'єктивні, психофізіологічні, рухові та/або соматосенсорні реакції спостерігали у хворих із ФНР під час впливу афективних зображень із Міжнародної системи афективних зображень (MCA3) (International Affective Picture System (IAPS)). У різних зразках або підгрупах людей із ФНР виявлено підвищення будь-яких суб'єктивних або соматичних (вегетативних, рефлексивних) реакцій на зображення з MCA3, але не підвищення в обох реакцій, що дозволяє припустити відсутність зв'язку між інтеграцією свідомого та тілесним емоційним переживанням [37, 88].

Також виявлені можливі взаємозв'язки між емоційними та соматомоторними реакціями під час обробки подразників із MCA3. Fiess та ін. повідомляли про посилення симптомів ФНР та зниження порогу дискомфорту після навмисної регуляції емоцій під час сеансу з малюнками MCA3. Ці дані свідчать про можливий посилюючий вплив негативної емоції та/або навмисної регуляції емоцій на соматосенсорну обробку [17, 37].

Емоційне навчання та пам'ять. Існують попередні докази дефіциту інструментального

навчання в людей зі змішаними симптомами ФНР, що було досліджено за допомогою парадигми грошової винагороди/втрати. Також одне дослідження виявило, що попередня асоціація слухових подразників з емоціями на обличчі не впливала на подальше виконання суб'єктивного завдання, що включає ті самі слухові подразники. Необхідні подальші дослідження асоціативного та інструментального навчання для розширення цих початкових висновків. Наразі немає жодних явних доказів порушення емоційної пам'яті в людей із ФНР. Браун та ін. перевіряли пам'ять на емоційні та нейтральні слова в людей із ФНР-пар, повідомляючи про загальний дефіцит уваги, який не був специфічним для емоційного стану. Крім того, Айбек та ін. відмічали відсутність відмінностей у поведінкових реакціях на особистісні нагадування про життєві події в людей із ФНР-пар та контрольної групи [42-44].

Підвищене афективне (вегетативне) збудження. Спостерігається підвищене вегетативне збудження на початковому рівні або під час афективної обробки з використанням різноманітних психофізіологічних заходів. Отримані дані включають підвищені кортизол слини, ЧСС, рівень шкірної провідності, електродермальну активність та знижену варіативність серцевого ритму. Крім того, у пацієнтів із ФНР-пар спостерігалися відповіді на потенційний страх [16, 44].

Підсумки щодо поведінкових та психофізіологічних реакцій. ФНР має зв'язок із зміненим соціально-емоційним пізнанням, включаючи імпліцитне збільшення уваги до емоцій обличчя й порушені поведінкові та вегетативні реакції. Виявлено базове гіперзбудження, зміннені вегетативні реакції та розбіжність між суб'єктивними й об'єктивними реакціями під час афективної обробки. Попередні дані свідчать про можливий дефіцит інструментального навчання та ненормальні сенсомоторні реакції під час завдань для афективної обробки [16, 44, 54].

Нейровізуальні дослідження на основі завдань. На рис. 1 підсумовані нейронні ділянки, у яких були послідовно відмічені зміни активності під час афективної обробки в людей із ФНР, а також показані можливі відмінності функціональних зв'язків порівняно з нормою [22, 45, 54].

Обробка виразів обличчя. Змінена активність часто спостерігається в пов'язаних з афективною обробкою регіонах під час завдань з обробки виразів обличчя. Три дослідження повідомили про підвищену активність мигдалини для одного або декількох емоційно насичених мімічних виразів. Цікаво, що в одному дослідженні підвищена активність мигдалини спостерігалася лише під час пасивного переміщення ураженої кінцівки в пацієнтів із ФНР-пар. Підвищення активності також спостерігалася в кількох інших

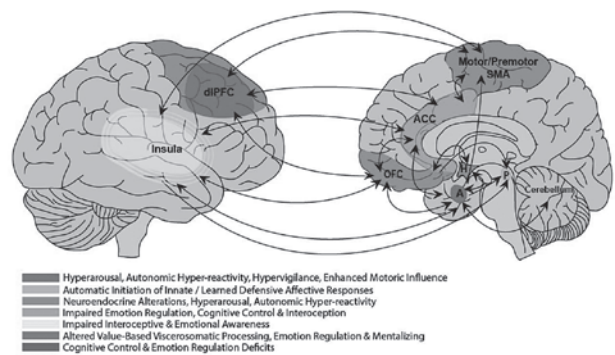


Рис. 1. Схематичне представлення ключових відхилень у активності певних зон кори мозку та змін функціональних зв'язків у пацієнтів із ФНР під час емоційної обробки. Основні висновки з літератури включають посилену лімбічну (мигдальну) та рухову (SMA/PMA/M1, мозочок) активацію; посилений функціональний зв'язок лімбічно-моторної мережі; змінена префронтальна і паралімбічна (ACC, dIPFC, OFC, острівця) взаємодія та підвищений функціональний зв'язок із руховою системою (зі статті Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R.): A — мигдала; ACC — передня поясна звивина; dIPFC — дорсолатеральна префронтальна кора; H — гіпоталамус; OFC — орбітофронтальна кора; P — періакведуктальна сіра речовина; SMA — додаткова рухова зона

лімбічно-паралімбічних ділянках у різних пацієнтів із ФНР, включаючи періакведуктальну сіру речовину (ПСР), дорсолатеральну префронтальну кору (dIPFC), парагіпокампальну звивину і поясну кору / припоясну звивину. Однак відмічено певне зменшення активності орбітофронтальної кори (ОФК), острівця та парагіпокампальної звивини в деяких пацієнтів [51, 66, 82].

Інша закономірність, яка зазвичай спостерігається під час обробки емоцій обличчя, — це зміна активності в моторних ділянках. Наприклад, спостерігається підвищена активність у додатковій руховій зоні (ДРЗ) / премоторній корі, прецентральної звивини та мозочку. І навпаки, зменшення активності в прецентральної звивини, шкаралупі та мозочку також відмічено в інших контрастах. Особливо важливою знахідкою є більший функціональний зв'язок між мигдалиною та моторними ланцюгами під час завдань з обробки емоцій обличчя [2, 49, 50].

Афективні парадигми-малюнки. Про зміни лімбічної/паралімбічної ділянки та рухових ланцюгів (наприклад, префронтальної кори, задньої частини поясної звивини, острівця, мигдалини, гіпокампа, мозочка, шкаралупи) повідомлялося в кількох дослідженнях під час впливу подразників МСАЗ. Крім того, було продемонстровано підвищений функціональний зв'язок середньої лобової звивини та мигдалини [41, 52-54].

Емоційне навчання та пам'ять. Повідомлялося про гіперактивність мигдалини під час грошових втрат у людей із ФНР, поряд із тенденцією до зменшення залучення дорсолатеральної префронтальної кори. Пацієнти з ФНР-рух також виявляли підвищену активність у моторній, скроневій ділянках та дорсолатеральній префронтальній корі під час впливу факторів, що нагадували про негативні життєві події, у дослідженні Aybek та ін. Це саме дослідження також показало підвищений зв'язок між мигдалиною та моторними ділянками (SMA) під час експерименту. Таким чином, результатом аналізу є підвищена активність мигдалини, посилена активність моторних ланцюгів, зміна активності префронтальної кори та посилений функціональний зв'язок моторно-лімбічних ланцюгів під час завдань афективної обробки в декількох підгрупах хворих із ФНР [6, 47, 71].

Обговорення. Змінене соціально-емоційне пізнання. Є вагомі докази порушення соціально-емоційного пізнання в людей із ФНР. Доволі надійне дослідження стверджує про те, що найважливішим фактором у цьому є імпліцитне/несвідоме підвищення уваги до емоційної міміки в людей із ФНР-суд, що пов'язано з несприятливими життєвими подіями, дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової осі та важкістю симптомів [28-30]. Ці поведінкові дані пов'язують безпосередньо з підвищеною активністю мигдалини, що спостерігається під час імпліцитної обробки виразів обличчя, що разом дозволяє припустити наявність посиленої афективної вираженості цих подразників [49-51, 56].

Посилення підкіркової «несвідомої» обробки потоку інформації (наприклад, через таламо-мигдалевий шлях), поряд з ініціацією основних афективних реакцій через гіпоталамус та ПАСР, може, безумовно, призвести до автоматичної та швидкої алокації уваги до таких подразників. Зменшені розміри таламуса та підвищена активність ПАСР, про що повідомляється у хворих із ФНР, надають додаткову підтримку цій гіпотезі [10]. Крім того, Perez та співавт. відзначили, що індивідуальні відмінності в розмірах мигдалини та ПАСР у пацієнтів із різними видами ФНР мають зв'язок із симптомами порушеного психічного здоров'я, ознаками тривоги та обмеженням соціальної ролі внаслідок афективних порушень. Разом ці дані підтримують гіпотезу про зв'язок між структурними та функціональними змінами в патофізіології хворих із ФНР [26, 52, 62].

Існують певні докази явних відмінностей в обробці виразів обличчя як у дітей, так і дорослих із ФНР, пов'язані з попередніми психосоціальними стресорами та/або з дезадаптацією пристосувальних стилів поведінки. Ці результати поведінки підкріплюються змінами обробки

емоцій у таких ділянках, як мигдалина, орбітофронтальна кора та інсула. Відмінності в обробці виразів обличчя також відзначалися при інших соматичних розладах. Дослідження, що визначають порушення менталізації, вказують на труднощі в точному визначенні ментальних станів та емоційних переживань у хворих із ФНР [36-38, 72].

Ці зміни в соціально-емоційному пізнанні мають бути важливими ознаками в майбутніх перспективах теоретичного вивчення та психологічного лікування хворих із ФНР. Саме особливе місце мигдалеподібного тіла та активація мигдалево-таламічного шляху наводять на думку про доцільність використання прегабаліну не тільки емпірично, а й науково обґрунтовано. В Україні використовується препарат Огранія, який має високу біоеквівалентність щодо оригінального прегабаліну й ефективний у лікуванні ФНР [57-59, 76].

Порушення інтероцептивної обізнаності. Кілька дослідників виявили невідповідність між суб'єктивними (когнітивними) реакціями та психофізіологічними діями під час емоційної обробки, що свідчить про зменшення інтеграції між свідомим емоційним досвідом та соматичними реакціями. Вісцеромоторні реакції на емоційні подразники можуть бути не сприйняті точно або неправильно інтерпретовані людьми з ФНР, що являє собою збій «інтероцепції». Інше дослідження, у якому було вивчено нейроендокринні реакції на соціальний стрес, також показало розбіжність між суб'єктивними та нейроендокринними реакціями на стрес у пацієнтів із ФНР-пар. Існують також попередні експериментальні докази інтероцептивного дефіциту при проходженні класичного завдання на виявлення серцебиття в пацієнтів із ФНР [9, 23]. Потенційна нейробіологічна основа для інтероцептивного дефіциту при ФНР може задіювати інсулу. У дослідженнях, розглянутих у цій статті, у людей із ФНР-суд інсула була менш задіяна під час випадкової обробки нейтральної міміки та під час обробки неприємних/нейтральних зображень МСАЗ у пацієнтів із ФНР-рух. Крім того, інсула є структурною основою і, відповідно, є задіяною в нейровізуалізації. Крім того, розмір передньої інсули не мав зв'язку із вираженістю симптомів у жінок із змішаним ФНР [18, 48, 63].

Вегетативна гіперреактивність. У кількох дослідженнях було виявлено підвищене початкове вегетативне збудження та підвищену активність осі ГГА в людей із ФНР, а інші дослідження відзначали подібні підвищення під час експериментальних емоційних завдань з обробки емоційної інформації або фазових реакцій на афективні подразники. Пов'язані із серцем вегетативні експерименти показують, що симпатична активність підвищена на початковому рівні або

преіктально в людей із ФНР-суд, але вона знижується під час та/або після нападів, виявляючи можливу функцію нападів як засобу зменшення посиленого фізіологічного/афективного збудження, про яке деякі пацієнти усвідомлюють. Підвищена ЧСС та знижений тонус блукаючого нерва також спостерігалися при ФНР-рух. Крім того, висновки Баквіса та ін. збігаються з іншими дослідженнями про порушене функціонування осі ГГА в людей із ФНР, причому два дослідження демонструють наявність зв'язку між маркерами осі ГГА та несприятливими життєвими явищами [35, 42-44].

Спостережувана підвищена вегетативна реактивність при ФНР, імовірно, пов'язана з гіперактивністю та зменшенням пристосуванням мигдалини, що спостерігається під час завдань з афективної обробки. Цей профіль нагадує дані щодо кількох інших нервово-психічних розладів і може являти собою «лімбічний шрам», що виникає внаслідок раннього або хронічного психосоціального стресу [25, 77, 78].

Подібне збільшення базового рівня або підвищена вегетативна / ГГА-активність при виконанні завдань також спостерігалися при інших соматичних розладах. Існують також дані про зменшення розмірів гіпофіза як у людей, що страждають на ФНР, так і в іпохондриків. У сукупності ці дослідження привертають увагу до підвищеного збудження та вегетативної реактивності як важливої патофізіологічної особливості, яка може бути пов'язана зі зміненим соціальним пізнанням, психосоціальними негараздами та вразливістю до інших соматичних розладів і симптомів [60, 80, 81].

Підвищена активність моторних ланцюгів та зв'язків лімбічно-рухової системи.

Підвищена активність у рухових ділянках кори під час афективної обробки інформації часто спостерігається при виконанні афективних завдань у багатьох дослідженнях. Ці результати перегукуються з попередніми повідомленнями про низку структурних змін у рухових нейроциркуляціях у хворих із ФНР. Наприклад, повідомлялося про атрофію кори в премоторних та моторних ділянках у людей із ФНР-суд, який був пов'язаний із депресивними симптомами. На противагу цьому, Айбек та ін. повідомляли про потовщення кори премоторної зони в людей із ФНР-суд, а відмінності труднощів із прийняттям відповідальності (тобто з адаптаційною відповіддю) були пов'язані з індивідуальними відмінностями в товщині вентральної премоторної кори в пацієнтів із змішаним ФНР. Об'ємне збільшення додаткової моторної зони було відмічено в молодих людей із ФНР, при цьому об'єми додаткової моторної зони (ДМЗ) негативно корелювали з часом визначення мімічних

емоцій. Вважається, що ДМЗ бере участь у відборі послідовностей дій у відповідь на внутрішні сигнали, тоді як премоторна ділянка — у виборі дій у відповідь на зовнішні сигнали. Мозочок, який, як повідомлялося, демонструє розмірні відмінності в пацієнтів із змішаним ФНР та ФНР-суд, має добре задокументовану роль у координації рухово-когнітивно-афективної обробки [7, 54, 85-87].

Підвищений зв'язок лімбічно-моторних ланцюгів спостерігається також під час афективної обробки завдань та в спокої у хворих із ФНР. Можливо, що посилений лімбіко-моторний зв'язок може опосередковувати вплив емоцій на довільний руховий контроль у хворих із ФНР, сприяючи автоматичній активації або гальмуванню послідовностей рухів [20]. *Шляхи, за допомогою яких цей вплив може здійснюватися, потенційно включають інсулу, передню поясну звивину або вентральне смігасте тіло.* Саме ці зони, зокрема інсула, є місцем прикладання дії препарату прегабаліну (Ограніі). Крім того, існують дані про прямі зв'язки між мигдалиною і довільною руховою корою в людей і тварин, і хоча, як вважають, ці шляхи є менш сильними, ніж інші фронтолімбічні шляхи, можливо, вони могли бути структурно або функціонально сильнішими в людей із ФНР [54, 89, 90].

Порушена регуляція емоцій / префронтальна активність. Виявлено відмінності в декількох префронтальних ділянках під час завдань з афективної обробки, включаючи дорсолатеральну префронтальну кору та поясну кору / припоясну звивину [52, 53, 83].

Дорсолатеральна префронтальна кора бере участь у когнітивній регуляції емоційних станів, а передня поясна звивина, як відомо, є важливою для когнітивного контролю та регуляції сенсомоторних/вегетативних афективних реакцій. Отже, порушена передфронтальна кора під час виконання цих завдань може означати порушення в розподілі ресурсів, спрямованих на регулювання емоцій [46, 91-93].

Ділянки префронтальної кори тісно пов'язані з мигдалиною та ПАСР, тому підвищена лімбічна активність може потенційно порушити функціонування префронтальної кори за допомогою зворотних взаємодій. Окрім того, нейроендокринні реакції на стрес (тобто вивільнення глюкокортикоїдів), опосередковані мигдалиною та гіпоталамусом, також можуть негативно вплинути на функціонування систем регуляції емоцій префронтальною корою. Проте необхідно провести більше досліджень, щоб зрозуміти специфіку профілів активації префронтальної кори в патофізіології ФНР. Для узагальнення розуміння процесів наводимо схему зі статті Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R. (рис. 2) [54].



Рис. 2. Схема нейробіології емоційних розладів за Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R., де: ПФК — префронтальна кора, ДЛПФК — дорсолатеральна префронтальна кора, ОФК — орбітофронтальна кора, ППЗ — передня поясна звивина, ПРЗ — первинна рухова зона, ДРЗ — додаткова рухова зона

Короткий огляд можливої ролі емоційної обробки в генеруванні та збереженні функціональних неврологічних симптомів. Ключові відмінності в емоційній обробці включають розлади концентрації на афективні подразники, неточну інтероцепцію та спотворену емоційну регуляцію [8]. Афективне перезбудження та гіперреактивність пов'язані з підвищеною лімбічною активністю, яка виявляє руйнівний вплив на нейроциркуляцію, що має вирішальне значення для когнітивного контролю, ініціації поведінкових/рухових реакцій та усвідомлення. Вплив на лімбічну систему прегабаліну пояснює ефективність його використання при тривожних розладах та ФНР. В Україні активно використовується прегабалін (Огранія) у дозах 75-600 мг. Певно, гіперактивація мигдалини та інсулі є рівнем вибору дози препарату, тобто функція прегабаліну (Огранії) — нормалізувати імпліцитну (мигдалина) реакцію на стимул [34, 40, 55, 84].

Зміни емоційної обробки при ФНР включають:

1. Лімбічну гіперактивацію (а саме мигдалеподібного тіла), надмірне афективне (вегетативне) збудження та соматосенсорну ампліфікацію, пов'язану із загрозою.
2. Порушення інтероцепції вісцеромоторних емоційних реакцій, що, можливо, сприятиме зниженню емоційного сприйняття та

недостатній інтеграції афективних, когнітивних та вісцеросоматичних переживань.

3. Субоптимальну емоційну регуляцію, яка має тенденцію до гіпо- та гіперрегуляції в різних випадках у однієї і тієї самої особи.
4. Порушення в явних (суб'єктивних) інтерпретаціях афективних подразників (наприклад, розпізнавання емоцій та менталізація) [54, 75].

Змінена емоційна обробка в пацієнтів із ФНР може порушити усвідомлення та/або вищий контроль над низкою інших когнітивних, поведінкових та соматичних процесів, тим самим сприяючи генеруванню симптомів ФНР таким чином:

- Лімбічна гіперактивація та вегетативне перезбудження сприяє активізації вивчених алгоритмів (тобто ФНР-руховий; ФНР-рецепторний) та/або вроджених афективних реакцій (наприклад, автономне збудження, тонічна нерухомість, психомоторне збудження; ФНР-руховий; звичайний ФНР) через лімбічні аферентні шляхи до свідомих моторних регіонів і районів ПАСР відповідно [54, 74].
- Зменшене суб'єктивне усвідомлення одного або декількох процесів нижчого рівня (наприклад, відчуття, поведінка, рухові реакції) опосередковується порушенням зв'язку між лімбічними ділянками та такими, які пов'язані з усвідомленням власної особистості, тіла та

поведінки (наприклад, поясно-інсулярних, скронево-парієтальних ділянок).

- Змінений («згори вниз») контроль сенсомоторних та афективних реакцій, який може бути опосередкований зміненими взаємодіями ПФК-мигдалини, призводить до того, що в пацієнтів із ФНР відсутній свідомий/несвідомий контроль [39, 54].

Майбутні напрямки. Цей огляд вказує на кілька важливих напрямків майбутніх досліджень. Реплікації існуючих висновків потрібні в широкому діапазоні типів симптомів ФНР із додатковими експериментальними парадигмами та більшими вибірками.

Включення як клінічних, так і неклінічних контрольних груп із подібними факторами ризику до розвитку ФНР, а саме тих досліджуваних, які зазнали травми і/або легкої помірної тривожності та депресії.

Необхідно залучити мультимодальну вибірку реакцій на емоційну обробку замість того, щоб спиратися лише на поведінкові, психофізіологічні, нейроендокринні або нейровізуалізаційні заходи.

Має бути визначене співвідношення між відповідними коморбідними симптомами (наприклад, посттравматичним стресовим розладом, депресією, дисоціацією), психосоціальними факторами ризику (тобто травмою, життєвими подіями) та змінами емоційної обробки при ФНР [54].

Майбутні дослідження повинні додатково вивчити інтероцептивну обізнаність у вибірках пацієнтів із ФНР.

Емоційну обробку слід вивчати поза лабораторними умовами, щоб підвищити екологічну обґрунтованість результатів.

Необхідна додаткова робота для вивчення траєкторій розвитку змін емоційної обробки та

пов'язаних із ними нейробіологічних процесів у дитячих прикладах ФНР.

Слід детальніше вивчити перехрест обробки емоцій, управління рухом, сприйняття дійсності та соматичні відчуття.

Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки. Огляд літератури вказує на посилену підсвідому («знизу вгору») обробку емоційно підсилених подразників, надмірне афективне збудження, порушену регуляцію «згори вниз» та змінене взаємодіяння тілесних емоційних реакцій у людей із ФНР. Крім того, є дані про гіперактивацію лімбічної та рухової системи й посилену взаємодію цих нейроциркуляторних взаємодій під час емоційної обробки у вибірці пацієнтів із ФНР. Вплив на лімбічну систему прегабаліну пояснює ефективність його використання при тривожних розладах та ФНР. В Україні активно використовується прегабалін (Огранія) у дозах 75-600 мг. Ми припускаємо, що ці зміни в емоційній обробці могли б безпосередньо сприяти породженню симптомів ФНР завдяки посиленому лімбічному впливу на низку нейронних ланцюгів, що беруть участь в усвідомленні й контролюванні багатьох процесів нижчого рівня, включаючи сенсорні, рухові та поведінкові функції. Ці відмінності в емоційній обробці можуть виникати з різних біологічних і психосоціальних факторів ризику, включаючи, але не обмежуючи, аберантну нейропластичність кортиколімбічних ланцюгів, пов'язану з ранніми або тривалими психосоціальними негараздами. Ця перспектива інтегрує нейробіологічні та психосоціальні процеси в єдину модель ФНР і вказує чіткі напрямки майбутніх досліджень.

Список використаної літератури

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edn. — Washington: American Psychiatric Association, 2013.
2. Apazoglou K., Mazzola V., Wegrzyk J., et al. Biological and perceived stress in motor functional neurological disorders // *Psychoneuroendocrinology*. — 2017. — 85. — P. 142-50. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.08.023.
3. Atmaca M., Aydin A., Tezcan E., et al. Volumetric investigation of brain regions in patients with conversion disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2006. — 30. — P. 708-13. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.01.011.
4. Atmaca M., Baykara S., Mermi O., et al. Pituitary volumes are changed in patients with conversion disorder // *Brain. Imaging Behav.* — 2016. — 10. — P. 92-5. doi:10.1007/s11682-015-9368-6.
5. Atmaca M., Yildirim H., Sec S., et al. Pituitary volumes in hypochondriac patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2010. — 34. — P. 344-7. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.12.012.

6. Aybek S., Nicholson T.R., Draganski B., et al. Grey matter changes in motor conversion disorder // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2014. — 85. — P. 236-8. doi:10.1136/jnnp-2012-304158.
7. Aybek S., Nicholson T.R., O'Daly O., et al. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an FMRI study // *PLoS One*. — 2015. — 10. — P. e0123273. doi:10.1371/journal.pone.0123273.
8. Aybek S., Nicholson T.R., Zelaya F., et al. Neural correlates of recall of life events in conversion disorder // *JAMA Psychiatry*. — 2014. — 71. — P. 52-60. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2842.
9. Bakvis P., Roelofs K., Kuyk J., et al. Trauma, stress, and preconscious threat processing in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. — 2009. — 50. — P. 1001-11. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01862.x.
10. Bakvis P., Spinhoven P., Giltay E.J., et al. Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. — 2010. — 51. — P. 752-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02394.x.
11. Bakvis P., Spinhoven P., Putman P., et al. The effect of stress induction on working memory in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* — 2010. — 19. — P. 448-54. doi:10.1016/j.yebeh.2010.08.026.
12. Bakvis P., Spinhoven P., Roelofs K. Basal cortisol is positively correlated to threat vigilance in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* — 2009. — 16. — P. 558-60. doi:10.1016/j.yebeh.2009.09.006.
13. Bakvis P., Spinhoven P., Zitman F.G., et al. Automatic avoidance tendencies in patients with psychogenic non-epileptic seizures // *Seizure*. — 2011. — 20. — P. 628-34. doi:10.1016/j.seizure.2011.06.006.
14. Blakemore R.L., Sinanaj L., Galli S., et al. Aversive stimuli exacerbate defensive motor behaviour in motor conversion disorder // *Neuropsychologia*. — 2016. — 93. — P. 229-41. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.005.
15. Bodde N.M., Brooks J.L., Baker G.A., et al. Psychogenic non-epileptic seizures — definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review // *Seizure*. — 2009. — 18. — P. 543-53. doi:10.1016/j.seizure.2009.06.006.
16. Bogaerts K., Van Eylen L., Li W., et al. Distorted symptom perception in patients with medically unexplained symptoms // *J. Abnorm. Psychol.* — 2010. — 119. — P. 226-34. doi:10.1037/a0017780.
17. Brown L.B., Nicholson T.R., Aybek S., et al. Neuropsychological function and memory suppression in conversion disorder // *J. Neuropsychol.* — 2014. — 8. — P. 171-85. doi:10.1111/jnp.12017.
18. Brown R.J., Reuber M. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): a systematic review // *Clin. Psychol. Rev.* — 2016. — 45. — P. 157-82. doi:10.1016/j.cpr.2016.01.003.
19. Carson A., Lehn A. Epidemiology // *Handb. Clin. Neurol.* — 2016. — 139. — P. 47-60. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00005-9.
20. Dannlowski U., Stuhrmann A., Beutelmann V., et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging // *Biol. Psychiatry*. — 2012. — 71. — P. 286-93. doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.021.
21. Ding J.R., An D., Liao W., et al. Altered functional and structural connectivity networks in psychogenic non-epileptic seizures // *PLoS One*. — 2013. — 8. — P. e63850. doi:10.1371/journal.pone.0063850.
22. Dixon M.L., Thiruchselvam R., Todd R., et al. Emotion and the prefrontal cortex: an integrative review // *Psychol. Bull.* — 2017. — 143. — P. 1033-81. doi:10.1037/bul0000096.
23. Edwards M.J., Adams R.A., Brown H., et al. A Bayesian account of 'hysteria' // *Brain*. — 2012. — 135 (Pt 11). — P. 3495-512. doi:10.1093/brain/aww129.
24. Espay A.J., Maloney T., Vannest J., et al. Dysfunction in emotion processing underlies functional (psychogenic) dystonia // *Mov. Disord.* — 2018. — 33. — P. 136-45. doi:10.1002/mds.27217.
25. Espay A.J., Maloney T., Vannest J., et al. Impaired emotion processing in functional (psychogenic) tremor: a functional magnetic resonance imaging study // *Neuroimage Clin.* — 2018. — 17. — P. 179-87. doi:10.1016/j.nicl.2017.10.020.
26. Etkin A., Büchel C., Gross J.J. The neural bases of emotion regulation // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2015. — 16. — P. 693-700. doi:10.1038/nrn4044.
27. Fiess J., Rockstroh B., Schmidt R., et al. Emotion regulation and functional neurological symptoms: Does emotion processing convert into sensorimotor activity? // *J. Psychosom. Res.* — 2015. — 79. — P. 477-83. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.10.009.
28. Fiess J., Rockstroh B., Schmidt R., et al. Functional neurological symptoms modulate processing of emotionally salient stimuli // *J. Psychosom. Res.* — 2016. — 91. — P. 61-7. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.10.007.
29. Freese J.L., Amaral D.G. Neuroanatomy of the primate amygdala. In: *The Human Amygdala* / P.J. Whalen, E.A. Phelps. — New York: Guildford Press, 2009. — P. 3-42.
30. Goldstein L.H., Chalder T., Chigwedere C., et al. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT // *Neurology*. — 2010. — 74. — P. 1986-94. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e39658.
31. Grèzes J., Valabrégué R., Gholipour B., et al. A direct amygdala-motor pathway for emotional displays to influence action: A diffusion tensor imaging study // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — 35. — P. 5974-83. doi:10.1002/hbm.22598.
32. Gul A., Ahmad H. Cognitive deficits and emotion regulation strategies in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a task-switching study // *Epilepsy Behav.* — 2014. — 32. — P. 108-13. doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.015.
33. Hassa T., Sebastian A., Liepert J., et al. Symptom-specific amygdala hyperactivity modulates motor control network in conversion disorder // *Neuroimage Clin.* — 2017. — 15. — P. 143-50. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.004.
34. Horvath T., Friedman J., Meares R. Attention in hysteria: a study of Janet's hypothesis by means of habituation and arousal measures // *Am. J. Psychiatry*. — 1980. — 137. — P. 217-20. doi:10.1176/ajp.137.2.217.
35. Jalilianhasanpour R., Williams B., Gilman I., et al. Resilience linked to personality dimensions, alexithymia and affective symptoms in motor functional neurological disorders // *J. Psychosom. Res.* — 2018. — 107. — P. 55-61. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.02.005.
36. Kienle J., Rockstroh B., Bohus M., et al. Somatoform dissociation and posttraumatic stress syndrome — two sides of the same medal? A comparison of symptom profiles, trauma history and altered affect regulation between patients with functional neurological symptoms and patients with PTSD // *BMC Psychiatry*. — 2017. — 17. — P. 248. doi:10.1186/s12888-017-1414-z.
37. Kozłowska K., Brown K.J., Palmer D.M., et al. Specific biases for identifying facial expression of emotion in children and adolescents with conversion disorders // *Psychosom. Med.* — 2013. — 75. — P. 272-80. doi:10.1097/PSY.0b013e318286be43.
38. Kozłowska K., Griffiths K.R., Foster S.L., et al. Grey matter abnormalities in children and adolescents with functional neurological symptom disorder // *Neuroimage Clin.* — 2017. — 15. — P. 306-14. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.028.
39. Kozłowska K., Palmer D.M., Brown K.J., et al. Reduction of autonomic regulation in children and adolescents with conversion disorders // *Psychosom. Med.* — 2015. — 77. — P. 356-70. doi:10.1097/PSY.0000000000000184.
40. Kranick S.M., Moore J.W., Yusuf N., et al. Action-effect binding is decreased in motor conversion disorder: implications for sense of agency // *Mov. Disord.* — 2013. — 28. — P. 1110-6. doi:10.1002/mds.25408.
41. Labate A., Cerasa A., Mula M., et al. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study // *Epilepsia*. — 2012. — 53. — P. 377-85. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03347.x.
42. Lader M., Sartorius N. Anxiety in patients with hysterical conversion symptoms // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1968. — 31. — P. 490-5. doi:10.1136/jnnp.31.5.490.
43. Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. International affective picture system (IAPS): instruction manual and affective ratings. — University of Florida, 2005.
44. Ludwig L., Pasman J.A., Nicholson T., et al. Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies // *Lancet Psychiatry*. — 2018. — 5. — P. 307-20. doi:10.1016/S2215-0366(18)30051-8.
45. Maurer C.W., Liu V.D., LaFaver K., et al. Impaired resting vagal tone in patients with functional movement disorders // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2016. — 30. — P. 18-22. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.06.009.

46. Morris L.S., To B., Baek K., et al. Disrupted avoidance learning in functional neurological disorder // *NeuroImage Clin.* — 2017. — 16. — P. 286-94.
47. Myers L., Lancman M., Laban-Grant O., et al. Psychogenic non-epileptic seizures: predisposing factors to diminished quality of life // *Epilepsy Behav.* — 2012. — 25. — P. 358-62. doi:10.1016/j.yebeh.2012.08.024.
48. Nicholson T.R., Aybek S., Kempton M.J., et al. A structural MRI study of motor conversion disorder: evidence of reduction in thalamic volume // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2014. — 85. — P. 227-9. doi:10.1136/jnnp-2013-305012.
49. Novakova B., Howlett S., Baker R., et al. Emotion processing and psychogenic non-epileptic seizures: a cross-sectional comparison of patients and healthy controls // *Seizure.* — 2015. — 29. — P. 4-10. doi:10.1016/j.seizure.2015.03.007.
50. Passingham R.E. The frontal lobes and voluntary action. — Oxford University Press: Oxford, 1993.
51. Pedrosa Gil F., Ridout N., Kessler H., et al. Facial emotion recognition and alexithymia in adults with somatoform disorders // *Depress Anxiety.* — 2009. — 26. — P. E26-E33. doi:10.1002/da.20456.
52. Perez D.L., Matin N., Barsky A., et al. Cingulo-insular structural alterations associated with psychogenic symptoms, childhood abuse and PTSD in functional neurological disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2017. — 88. — P. 491-7. doi:10.1136/jnnp-2016-314998.
53. Perez D.L., Williams B., Matin N., et al. Corticolimbic structural alterations linked to health status and trait anxiety in functional neurological disorder // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2017. — 88. — P. 1052-9. doi:10.1136/jnnp-2017-316359.
54. Pick S., Goldstein L.H., Perez D.L., Nicholson T.R. Emotional processing in functional neurological disorder: a review, biopsychosocial model and research agenda // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* — 2019. — 90 (Issue 6).
55. Pick S., Mellers J.D., Goldstein L.H. Dissociation in patients with dissociative seizures: relationships with trauma and seizure symptoms // *Psychol. Med.* — 2017. — 47. — P. 1215-29. doi:10.1017/S003329716003093.
56. Pick S., Mellers J.D., Goldstein L.H. Emotion and dissociative seizures: a phenomenological analysis of patients' perspectives // *Epilepsy Behav.* — 2016. — 56. — P. 5-14. doi:10.1016/j.yebeh.2015.12.010.
57. Pick S., Mellers J.D., Goldstein L.H. Explicit facial emotion processing in patients with dissociative seizures // *Psychosom. Med.* — 2016. — 78. — P. 874-85. doi:10.1097/PSY.0000000000000327.
58. Pick S., Mellers J.D.C., Goldstein L.H. Autonomic and subjective responsivity to emotional images in people with dissociative seizures // *J. Neuropsychol.* — 2018. — 12. — P. 341-55. doi:10.1111/jnp.12144.
59. Pick S., Mellers J.D.C., Goldstein L.H. Implicit attentional bias for facial emotion in dissociative seizures: Additional evidence // *Epilepsy Behav.* — 2018. — 80. — P. 296-302. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.004.
60. Poldrack R.A. Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? // *Trends Cogn. Sci.* — 2006. — 10. — P. 59-63. doi:10.1016/j.tics.2005.12.004.
61. Pollatos O., Herbert B.M., Wankner S., et al. Autonomic imbalance is associated with reduced facial recognition in somatoform disorders // *J. Psychosom. Res.* — 2011. — 71. — P. 232-9. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.03.012.
62. Ponnusamy A., Marques J.L., Reuber M. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: potential and limitations // *Epilepsy Behav.* — 2011. — 22. — P. 685-91. doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.020.
63. Reinsberger C., Perez D.L., Murphy M.M., et al. Pre- and postictal, not ictal, heart rate distinguishes complex partial and psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* — 2012. — 23. — P. 68-70. doi:10.1016/j.yebeh.2011.10.008.
64. Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model // *Neurol. Clin.* — 2009. — 27. — P. 909-24. doi:10.1016/j.ncl.2009.06.004.
65. Ricciardi L., Demartini B., Crucianelli L., et al. Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms // *Biol. Psychol.* — 2016. — 113. — P. 68-74. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.10.009.
66. Rief W., Shaw R., Fichter M.M. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome // *Psychosom. Med.* — 1998. — 60. — P. 198-203. doi:10.1097/00006842-199803000-00016.
67. Roberts N.A., Burleson M.H., Weber D.J., et al. Emotion in psychogenic nonepileptic seizures: responses to affective pictures // *Epilepsy Behav.* — 2012. — 24. — P. 107-15. doi:10.1016/j.yebeh.2012.03.018.
68. Roelofs K., Keijsers G.P., Hoogduin K.A., et al. Childhood abuse in patients with conversion disorder // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — 159. — P. 1908-13. doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1908.
69. Roelofs K., Spinhoven P., Sandijk P., et al. The impact of early trauma and recent life-events on symptom severity in patients with conversion disorder // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 2005. — 193. — P. 508-14. doi:10.1097/01.nmd.0000172472.60197.4d.
70. Schaefer M., Egloff B., Gerlach A.L., et al. Improving heartbeat perception in patients with medically unexplained symptoms reduces symptom distress // *Biol. Psychol.* — 2014. — 101. — P. 69-76. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.05.012.
71. Schönenberg M., Jusyte A., Höhnle N., et al. Theory of mind abilities in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsy Behav.* — 2015. — 53. — P. 20-4. doi:10.1016/j.yebeh.2015.09.036.
72. Seignourel P.J., Miller K., Kellison I., et al. Abnormal affective startle modulation in individuals with psychogenic [corrected] movement disorder // *Mov. Disord.* — 2007. — 22. — P. 1265-71. doi:10.1002/mds.21451.
73. Selkirk M., Duncan R., Oto M., et al. Clinical differences between patients with nonepileptic seizures who report antecedent sexual abuse and those who do not // *Epilepsia.* — 2008. — 49. — P. 1446-50. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01611.x.
74. Shackman A.J., Salomons T.V., Slagter H.A., et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2011. — 12. — P. 154-67. doi:10.1038/nrn2994.
75. Stone J., Carson A., Duncan R., et al. Who is referred to neurology clinics? The diagnoses made in 3781 new patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — 112. — P. 747-51. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011.
76. Stone J., Carson A.J. The unbearable lightheadedness of seizing: wilful submission to dissociative (non-epileptic) seizures // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2013. — 84. — P. 822-4. doi:10.1136/jnnp-2012-304842.
77. Stone J., Sharpe M., Binzer M. Motor conversion symptoms and pseudoseizures: a comparison of clinical characteristics // *Psychosomatics.* — 2004. — 45. — P. 492-9. doi:10.1176/appi.psy.45.6.492.
78. Stone J., Zeman A., Simonotto E., et al. fMRI in patients with motor conversion symptoms and controls with simulated weakness // *Psychosom. Med.* — 2007. — 69. — P. 961-9. doi:10.1097/PSY.0b013e31815b6c14.
79. Stonnington C.M., Locke D.E., Hsu C.H., et al. Somatization is associated with deficits in affective Theory of Mind // *J. Psychosom. Res.* — 2013. — 74. — P. 479-85. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.04.004.
80. Szaflarski J.P., Allendorfer J.B., Nenert R., et al. Facial emotion processing in patients with seizure disorders // *Epilepsy Behav.* — 2018. — 79. — P. 193-204. doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.004.
81. Tamietto M., de Gelder B. Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2010. — 11. — P. 697-709. doi:10.1038/nrn2889.
82. Teicher M.H., Samson J.A. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect // *J. Child Psychol. Psychiatry.* — 2016. — 57. — P. 241-66. doi:10.1111/jcpp.12507.
83. Teodoro T., Edwards M.J., Isaacs J.D. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2018: jnnp-2017-317823. doi:10.1136/jnnp-2017-317823.
84. Timmann D., Drepper J., Frings M., et al. The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review // *Cortex.* — 2010. — 46. — P. 845-57. doi:10.1016/j.cortex.2009.06.009.
85. Tojek T.M., Lumley M., Barkley G., et al. Stress and other psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Psychosomatics.* — 2000. — 41. — P. 221-6. doi:10.1176/appi.psy.41.3.221.

86. Tunca Z., Fidaner H., Cimilli C., et al. Is conversion disorder biologically related with depression? A DST study // *Biol. Psychiatry*. — 1996. — 39. — P. 216-9. doi:10.1016/0006-3223(95)00474-2.
87. Van den Bergh O., Witthöft M., Petersen S., et al. Symptoms and the body: taking the inferential leap // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2017. — 74. — P. 185-203. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015.
88. van der Kruis S.J., Jagannathan S.R., Bodde N.M., et al. Resting-state networks and dissociation in psychogenic non-epileptic seizures // *J. Psychiatr. Res.* — 2014. — 54. — P. 126-33. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.010.
89. Voon V., Brezing C., Gallea C., et al. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder // *Mov. Disord.* — 2011. — 26. — P. 2396-403. doi:10.1002/mds.23890.
90. Voon V., Brezing C., Gallea C., et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder // *Brain*. — 2010. — 133 (Pt 5). — P. 1526-36. doi:10.1093/brain/awq054.
91. Vuilleumier P. Brain circuits implicated in psychogenic paralysis in conversion disorders and hypnosis // *Neurophysiol. Clin.* — 2014. — 44. — P. 323-37. doi:10.1016/j.neucli.2014.01.003.
92. Williams B., Jalilianhasanpour R., Matin N., et al. Individual differences in corticolimbic structural profiles linked to insecure attachment and coping styles in motor functional neurological disorders // *J. Psychiatr. Res.* — 2018. — 102. — P. 230-7. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.04.006.
93. Wolf L.D., Hentz J.G., Ziemba K.S., et al. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures and epilepsy: the role of somatization and alexithymia // *Epilepsy Behav.* — 2015. — 43. — P. 81-8. doi:10.1016/j.yebeh.2014.12.010.
94. World Health Organisation. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. — Geneva: Switzerland: World Health Organisation, 1992.

Надійшла до редакції 15.09.2020 р.

NEUROBIOLOGY OF HYSTERIA AND ANXIETY (literature review and own research)

M.M. Oros, M.M. Oros (junior)

Abstract

Anxiety disorders and conversion disorders are one of the most common causes of functional disorders of the nervous system. Concepts of recent years have reduced the accent on the role of psychosocial stressors with the corresponding increase in neurobiological explanations for this disease. However, much evidence still confirms the role of psychosocial disorders (eg, stressful life events, interpersonal difficulties) as important risk factors for functional neurological disorders (FND). Therefore, there is a need to integrate psychosocial and neurobiological factors (eg, sensorimotor and cognitive functions) into modern models of FND. Altered emotional processing of information may be the key to the relationship between psychosocial risk factors and the main features of FND. In this article we summarize and critically evaluate experimental studies of emotional processing in FND, using behavioral, psychophysiological and / or neurovisual tests in combination with tasks for affective processing. The current approach suggests that enhanced subconscious (implicit) processing of emotionally expressed stimuli associated with increased limbic reactivity (eg, in the amygdala) may promote the initiation of major affective/defensive responses in the hypothalamic and brainstem pathways (eg, periaqueductal grey matter) [54]. In parallel, the areas of the brain associated with affect can simultaneously have a devastating effect on the circuits of neurocirculation that are involved in volitional motor control, awareness and emotional regulation (eg, sensorimotor, sensory, central executive networks). Limbic-paralimbic disorders in patients may be one of several neurobiological adaptations associated with early, severe, and/or prolonged psychosocial disturbances. Considering the effect of pregabalin on the amygdala, there are theoretical justifications and practical experience of its use for the correction of anxiety and conversion disorders.

Keywords: functional disorder, hysteria, conversion, pregabalin, Ogrania.

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник
Харківський національний медичний
університет

АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ (лекція)*

Резюме. У лекції наведено основні дані про профілактику, діагностування й лікування анкілозивного спондиліту. Описано фізикальні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Наведено класифікації анкілозивного спондиліту та приклади формулювання клінічного діагнозу. Особливий акцент зроблено на принципах використання медикаментозної й немедикаментозної терапії.

Ключові слова: профілактика, діагностика, лікування, анкілозивний спондиліт (хвороба Бехтерева).

Анкілозивний спондиліт (АС), або хвороба Бехтерева — хронічне запальне захворювання з групи спондилоартритів, що характеризується обов'язковим ураженням крижово-клубових суглобів (ККС) і/або хребта з потенційним виходом їх в анкілоз, із частим залученням до патологічного процесу ентезисів та периферичних суглобів. Поширеність анкілозивного спондиліту (АС) залежить від частоти HLA-B27 (HLA — Human Leukocyte Antigens) — лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності людини в конкретній популяції, а остання зростає від екватора (0%) до навколоарктичних регіонів (25-40%) Землі. Відповідно, поширеність хвороби в екваторіальних країнах становить практично 0%, а в навколоарктичних популяціях Скандинавії, Чукотки, Аляски сягає 1,5-2%. Серед жителів середніх широт і європеїдної раси поширеність АС коливається від 0,1 до 0,2%. Пік захворюваності АС припадає на віковий інтервал 25-35 років. Хвороба дебютує в 10-20% випадків до 18-річного віку, а у віці старше від 50 років хворіють не більше як 5-7%. Чоловіки в 3-6 разів хворіють частіше, ніж жінки. Проте останніми роками з розвитком вчення про спондилоартрити це співвідношення все більше наближається до 2:1 і навіть до 1:1 при ранніх формах. Вважається, що в жінок менш виражені клінічні прояви захворювання і рентгенологічна картина.

Наслідки у хворих на АС зазвичай сприятливіші, ніж при РА, хоча частота інвалідизації приблизно однакова. У значної частини пацієнтів захворювання носить хронічний характер і поступово прогресує, призводячи до вираженої функціональної недостатності та інвалідизації внаслідок ураження осевого скелета і не в останню чергу — кульшових

суглобів (коксит). Тривалість життя пацієнтів з АС практично не відрізняється від популяції загалом, за винятком тих, у кого важкий перебіг хвороби або в кого розвиваються ускладнення у внутрішніх органах — серці, нирках тощо.

Етіологія АС невідома, але можна говорити про поєднання генетичної схильності й впливу чинників навколишнього середовища. Виражена асоціація АС із HLA-B27 є прямим доказом важливості генетичної схильності. Люди, гомозиготні за HLA-B27, мають вищий ризик розвитку АС, ніж гетерозиготні. Серед хворих на АС цей антиген виявляють у 90-97%, серед їх родичів — у 30-50%. Носії HLA-B27 мають ризик захворіти на АС у 100 разів вищий, ніж за його відсутності. Однак тільки в 15-20% носіїв HLA B27 розвивається захворювання. Зважаючи, що АС не розвивається в кожного пацієнта з HLA-B27, очевидно, що певні додаткові чинники також мають значення в розвитку захворювання. Припускається тригерна роль факторів навколишнього середовища, травм. Однак жодні наукові дослідження не підтверджують травматизацію як причину АС. Вважається, що ІЛ-23R, який кодує рецептор для ІЛ-23, також пов'язаний з АС. ІЛ-23 сприяє виживанню Th17 CD4+ Т-клітини. Клітини Th17 відіграють важливу роль у запальних реакціях шляхом продукування різних прозапальних цитокінів (наприклад, ІЛ-17, ІЛ-6 і ФНП-α) і залучення інших запальних клітин (наприклад, нейтрофілів) при запальних та інфекційних захворюваннях. Таким чином, вони можуть відігравати важливу роль у патогенезі АС та інших спондилоартропатій.

Іншим можливим механізмом індукції АС є поява артритогенного пептиду від кишкових бактерій зі специфічними молекулами HLA. Багато пацієнтів з АС мають субклінічне запалення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підвищений рівень IgA проти *Klebsiella*. Бактерії можуть спричинити хронічне запалення й підвищену проникність кишечника у генетично чутливого господаря. Згодом

© Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

*У листопаді 2020 року у видавництві «Медкнига» виходить у світ книга «Основи діагностики та лікування захворювань суглобів» за ред. проф. Журавльової Л.В. Детальнішу інформацію про видання та попереднє замовлення — див. на сайті <https://medkniga.kiev.ua/ua/>

бактеріальні антигени, що містять артритогенні пептиди, потрапляють в організм через кровотік.

Локалізація патології в певних типах сполучної тканини (наприклад, розвиток ентезитів) може бути пояснена спорідненістю бактеріальних антигенів до цих специфічних ділянок. Біомеханічний стрес у ділянці хребта і нижніх кінцівок може сприяти розвитку ентезиту в цих місцях.

Патогенез. Спондилоартропатії (СпА) є хронічними запальними захворюваннями, які найчастіше пов'язані із залученням крижово-клубового зчленування й осового скелета, рідше — кульшових і плечових суглобів. Периферичні суглоби і деякі позасуглобові прояви, включаючи ураження очей, шкіри і залучення серцево-судинної системи, трапляються не так часто.

Основним проявом АС є ентезит із хронічним запаленням, із залученням CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів та макрофагів. Цитокіни, зокрема ФНП- α і трансформуючий фактор росту β (ТФР- β), також відіграють роль у запальному процесі, призводячи до фіброзу та скостеніння в місцях ентезиту. На ранніх етапах розвитку відбувається прогресивне збільшення субхондральної грануляційної тканини, яка руйнує суглоб, з поступовим заміщенням фіброзною та кістковою тканиною. Це відбувається у зв'язках і капсулах, у місцях прикріплення до кістки. У хребті цей процес відбувається в місцях з'єднання хребців і фіброзного кільця міжхребцевих дисків. Зовнішні волокна дисків зрештою піддаються скостенінню з утворенням синдесмофітів, що призводить до розвитку так званого «бамбукового» хребта.

Позасуглобові ураження можуть включати гострий передній увеїт та аортит. Гострий передній увеїт трапляється у 25-30% хворих, в основному є одностороннім. Симптоми включають біль, сльозотечу, світлобоязнь та затьмарення зору. Залучення серця, включаючи аортальну недостатність і дефекти провідності, як правило, є пізнім проявом і трапляється досить рідко. Залучення легенів зазвичай є вторинним до запалення міжхребцевих суглобів, що призводить до обмеження екскурсії грудної клітки. Легеневий фіброз, як правило, є безсимптомним випадковим рентгенологічним виявленням.

Клінічна картина. Найчастіше анкілозивний спондиліт починається з болю в спині, але можлива його маніфестація з ураження периферичних суглобів, особливо в дітей і жінок, значно рідше — з гострого іридоцикліту (іриїту або переднього увеїту). Інші ранні симптоми захворювання включають зменшення екскурсії грудної клітки внаслідок ураження реберно-хребцевих зчленувань, невелике підвищення температури тіла, слабкість, втрату апетиту, зниження маси тіла й анемію.

Біль у спині часто розвиваються в нічний час, може мати різну інтенсивність, схильний до

рецидивування. Характерними є ранкова скутість, що зникає після рухів, та спазм паравертебральних м'язів. Критеріями для визначення запального характеру болю в спині є (ASAS, 2009):

- хронічний біль у спині (тривалість понад 3 міс.);
- поліпшення після виконання фізичних вправ;
- нічний біль (із поліпшенням при пробудженні);
- поступовий початок;
- вік початку <40 років;
- відсутність поліпшення в спокої.

Наявність 4 із 5 критеріїв підтверджує запальний характер болю. Чутливість — 79,6% і специфічність — 72,4%. Гострий початок болю, посилення симптомів на тлі фізичної активності та іррадіація болю характеризують механічний або дегенеративний процес у хребті.

Намагаючись полегшити біль і спазм м'язів, хворі прагнуть зігнутися, у результаті за відсутності лікування найчастіше розвивається кіфоз. У пізніх стадіях відзначається виражений кіфоз, втрата поперекового лордозу, пацієнти постійно перебувають у положенні нахилу вперед, що порушує функцію легенів і зумовлює нездатність лежати на рівній поверхні.

Позааксіальні прояви (ураження скелета, окрім хребта). Периферичний артрит трапляється практично в кожного другого хворого на АС. Рекомендується описувати поширеність ураження суглобів — моно-, оліго- або поліартрит. Можливе потенційно деформуюче ураження периферичних суглобів, іноді пальців (дактиліт). Дактиліт трапляється в 3-7% пацієнтів з АС. Додатково слід виносити в діагноз ураження кульшових і нижньощелепних суглобів, яке відноситься до факторів несприятливого прогнозу. Ентезит практично завжди спостерігається у хворих на АС. Часто він не спричиняє істотних больових відчуттів, тому хворий про них не згадує. Лікар також може не звернути на нього уваги або розцінити як прояв артриту чи артралгії. Характерними локалізаціями ентезиту є:

- I груднинно-реберне зчленування;
- VII груднинно-реберне зчленування;
- задньоверхня і передньоверхня ость клубової кістки;
- гребінь клубової кістки;
- остистий виросток V поперекового хребця;
- місце прикріплення ахіллового сухожилля до п'яркової кістки.

Може розвинути тендиніт ахіллового сухожилля і надколінника. У третини хворих виникають системні прояви, спостерігаються також позаскелетні прояви (патологія інших, окрім опорно-рухового апарату, органів і систем, характерних для всієї групи СпА). Насамперед до них відносяться:

- ураження очей (увеїт); часто розвивається рецидивуючий гострий передній увеїт, який добре відповідає на місцеву терапію; іноді він

переходить у зтяжну стадію і досягає значної вираженості, провокуючи порушення зору;

- ураження шкіри (псоріаз);
- ураження кишечника (запальні ураження кишечника).

Діагноз цих патологічних станів повинен верифікувати відповідний фахівець. Можуть розвиватися неврологічні ознаки, котрі виникли в результаті компресійного радикуліту або ішіазу, перелому хребців або їх підвивихів, а також унаслідок розвитку синдрому кінського хвоста. Серцево-судинні прояви включають недостатність аортального клапана, аортит, стенокардію, перикардит, порушення провідності (можуть перебігати безсимптомно).

Задишка, кашель і кровохаркання в рідкісних випадках можуть бути наслідком нетуберкульозного фіброзу або утворення порожнин у верхній частці легені; у таких випадках каверни можуть вторинно заражатися грибами роду *Aspergillus*. У рідкісних випадках АС призводить до розвитку вторинного амілоїдозу. Підшкірних вузликів не утворюється.

Діагностика. Усіх хворих із болем у спині первинно повинні оглядати терапевти (лікарі загальної практики, сімейні лікарі). У разі виявленні запального болю в спині або супутнього набрякання суглоба/суглобів чи ахіллобурситу пацієнти повинні скеровуватися на консультацію до ревматолога. При АС важливим є детальний збір анамнезу, передусім щодо болю в спині в минулому. З'ясовується його характер (запальний або механічний), тривалість (понад 3 міс.), причина виникнення і провокуючі фактори (травми, інфекції тощо), іррадіація (імовірність корінцевого болю), наявність переміжного болю в сідницях (велика ймовірність наявності активного сакроілеїту), поширення на інші відділи хребта, вплив болю на повсякденну активність і працездатність, наявність обмежень функціональних можливостей. Також важливою є наявність артриту, ентезиту та позаскелетних проявів (псоріаз, увеїт, запальні захворювання кишечника, ураження серця, нирок) у минулому і сьогоденні. Спадковий анамнез за наявності ревматичних захворювань, болю в спині, увеїту, псоріазу, запальних захворювань кишечника.

Фізикальні методи дослідження. Хронічний запальний процес хребта може призвести до зменшення обсягу рухів і злиття тіл хребців. Залучення шийного і верхнього грудного відділів хребта може призвести до зрощення в нахиленому вперед зігнутому положенні. Це положення може значно обмежити здатність пацієнта пересуватися і дивитися прямо перед собою. Ригідність хребта і кіфоз, що призводять до сутулості, характерні для розгорнутої стадії АС.

До того ж у перебігу захворювання можуть спостерігатися непрямі ознаки сакроілеїту й

спондиліту, у тому числі болючість при пальпації в ділянці крижово-клубових з'єднань (спричинена або прямим тиском, або опосередкованим стисненням). Деякі пацієнти можуть мати деформацію хребта, найчастіше з втратою поперекового лордозу й акцентованим грудним кіфозом. Обмеження обсягу рухів поперекового відділу хребта можна оцінити за допомогою різних методів, з яких найпопулярнішим є тест Шобера (не є специфічним для АС). Виконується в положенні пацієнта стоячи прямо: по середній лінії спини відмічається точка на уявній лінії, що з'єднує задньоверхні ості клубових кісток. Потім відмічається друга точка на 10 см вище від першої. Після цього пацієнта просять нахилитися максимально вперед, не згинаючи колін, і в цьому положенні вимірюють відстань між двома точками. У нормі ця відстань становить більше ніж 15 см. Згинання в тораколюмбальному відділі може бути оцінено за допомогою модифікованого тесту Шобера. Попросіть пацієнта максимально зігнутися вперед, потім відмітьте три 10-сантиметрових відрізки на хребті, починаючи з верхнього остистого виростка хребця. Після цього попросіть хворого розігнутися та знову заміряйте відстані між відмітками: нижній відрізок повинен зменшитися щонайменше на 50%, середній — на 40% і верхній — на 30% (вкорочення більше у високих людей).

Для оцінки рухливості в поперековому відділі хребта у фронтальній площині використовують вимір бокового згинання в цьому відділі. Спочатку в пацієнта визначається відстань між кінчиком середнього пальця руки і підлогою, після чого його просять нахилитися вбік (без нахилу тулуба вперед і згинання колін) і знову вимірюють цю відстань за допомогою вертикальної лінійки, що стоїть на підлозі. При цьому оцінюється різниця між вихідною відстанню і відстанню після нахилу. У нормі ця різниця повинна становити не менше ніж 10 см. Для оцінки ступеня вираженості шийного кіфозу використовується відстань козелок — стіна і потилиця — стіна (симптом Форестье): хворого ставлять спиною до стіни і просять притиснути до неї лопатки, сідниці і п'ятки. Після цього йому пропонується торкнутися стіни потилицею, не піднімаючи підборіддя вище від звичайного рівня.

Неможливість дістати потилицею до стіни свідчить про ураження шийного відділу, а відстань від потилиці (козелка) до стіни, виміряна в сантиметрах, може слугувати динамічним показником вираженості цього ураження. Ротація в шийному відділі хребта вимірюється за допомогою гоніометра, у нормі кут повороту має бути не менше ніж 70°.

Окремо проводиться оцінка обмеження дихальної екскурсії. Екскурсія грудної клітки визначається як різниця між її окружністю під час вдиху і видиху на рівні IV міжребер'я. У нормі вона повинна бути не менше ніж 5 см.

Суглобові прояви. Необхідні ретельний огляд, пальпація і визначення обсягу рухів у суглобах, що дозволяє виявити артрит, синовіт, дактиліт, деформацію і підвивихи суглобів. Залучення периферичних суглобів трапляється приблизно в третини, найчастіше кульшових, у перші 10 років перебігу захворювання, має двобічний характер.

Периферичний ентезит часто визначається болючістю та набряком сухожиль і зв'язок, спостерігається приблизно в 33% пацієнтів. Деякі анатомічні ділянки можуть бути більш схильні до ентезиту через біомеханічний стрес. Ретельно обстежуйте пацієнтів щодо болючості при пальпації.

Найбільш поширеними і характерними місцями розвитку ентезиту є ділянки п'яткових кісток (ахіллобурсит, плантарний фасциїт).

Дактиліт (сосископодібна деформація пальців) дуже рідко спостерігається в пацієнтів з АС. Ізолюване ураження дрібних суглобів рук і ніг більшою мірою вказує на реактивний, псоріатичний артрит або недиференційовану спондилоартропатію.

Лабораторні методи дослідження. Специфічних лабораторних тестів для визначення активності АС немає. У клінічному аналізі крові може відзначатися підвищення ШОЕ. Деколи відзначається гіпохромна анемія у 25% випадків. Певне значення для діагностики загострення може мати визначення СРБ, фібриногену, загального білка, глобулінових фракцій.

Важлива роль у розвитку АС належить спадковим чинникам. Основне значення в успадкуванні схильності має HLA-B27, який включений як одна з ознак як для аксіального, так і периферичного спондилоартритів. Водночас окремої діагностичної значущості без клінічних проявів HLA-B27 при АС не має.

Інструментальні методи дослідження. Рентгенодіагностика. Рентгенографія є основним методом виявлення структурних змін у крижово-клубових суглобах (сакроілеїт) і хребті (квадратизація хребців, ураження Романуса (ерозії, остеосклероз або «сяючі кути»), синдесмофіти). Виявлення достовірного сакроілеїту (II стадія і вище) є одним з альтернативних візуалізаційних критеріїв діагнозу АС.

Рентгенографію таза, якщо вже виявлено достовірний сакроілеїт, не слід повторювати систематично, оскільки його динаміка не має значення для перебігу й лікування АС. При ураженні кульшових суглобів початкова і наступна рентгенографія таза проводиться не частіше як 1 раз на рік. Рентгенограми шийного і поперекового відділів хребта в бічній проекції проводяться початково для оцінки структурних змін і в динаміці, не частіше як 1 раз на 2 роки, оскільки структурні зміни розвиваються повільно і суттєві відмінності раніше цього строку знайти складно.

КТ має допоміжну роль у діагностиці АС.

MPT-діагностика. МРТ необхідно використовувати для діагностики сакроілеїту і спондиліту при АС у дорослих, для виявлення локальної активності хвороби та спостереження за ефективністю лікування.

Для діагностики сакроілеїту при АС основне значення має набряк кісткового мозку в прилеглих до суглоба кістках, що виявляється при МРТ-дослідженні, — «достовірний сакроілеїт». Наявність тільки синовіту крижово-клубового з'єднання, капсуліту або ентезиту без субхондрального набряку кісткового мозку/остейту узгоджується з діагнозом активного сакроілеїту, але не є достатньою для його встановлення. Якщо наявний тільки один сигнал (запальні зміни тільки в одній ділянці), він повинен визначатися щонайменше на двох зрізах. Якщо виявляється більше ніж два сигнали на одному зрізі, одного зрізу може бути досить для підтвердження певного сакроілеїту.

Набряк кісткового мозку виглядає як гіперінтенсивний сигнал на МР-томограмах у STIR-режимі і режимі T1 із пригніченням сигналу від жирової тканини (fat-saturated) з контрастним посиленням; у T1-зваженому режимі набряк кісткового мозку виглядає як гіпоінтенсивний сигнал. Чим сильніший гіперінтенсивний сигнал, тим із більшою ймовірністю він відображає активне запалення (інтенсивність гіперінтенсивного сигналу аналогічна такому в кровоносних судинах або лікворі). Уражені ділянки кісткового мозку при АС зазвичай розташовані періартикулярно.

Набряк кісткового мозку є характерним для активного сакроілеїту, але може виявлятися і при іншій патології крижово-клубового з'єднання і кісток таза (інфекційний сакроілеїт, захворювання крові).

За відсутності сакроілеїту на рентгенографії МРТ є методом вибору для діагностики сакроілеїту.

Інструментальне обстеження пацієнтів із підозрою на АС повинно починатися з проведення стандартної рентгенографії крижово-клубових суглобів (оглядовий знімок таза). Після встановлення діагнозу рентгенографію таза слід проводити не частіше ніж 1 раз на 2 роки за відсутності кокситу. За наявності клінічних показань (біль запального ритму в нижній частині спини при відносно невеликій давності захворювання — до 2-3 років) і відсутності достовірних ознак сакроілеїту на рентгенограмах доцільне проведення МРТ крижово-клубових суглобів з обов'язковим використанням T1 і T2 FatSat (або T2 STIR) імпульсних послідовностей у напівкоронарній площині з товщиною зрізу не більше ніж 4 мм. КТ ККС доцільно проводити в разі наявності сумнівних змін за даними рентгенографії і відсутності МРТ-ознак достовірного сакроілеїту. За наявності клінічних показань (біль запального ритму в певному відділі

хребта) з метою виявлення поширеності процесу, а також диференційної діагностики з запальними захворюваннями хребта доцільне проведення MPT у режимах T1 і T2 FatSat (або T2 STIR) у сагітальній проекції з товщиною зрізу не більше ніж 4 мм у T2 FatSat (або T2 STIR) імпульсної послідовності.

Визначення активності при анкілозивному спондиліті повинно ґрунтуватися на індексах BASDAI і ASDAS. Індекс BASDAI засновано на самостійному заповненні опитувальника хворими; відображає їх суб'єктивні відчуття (теоретичною основою його розробки є концепція, згідно з якою рівень болю є суб'єктивним відображенням активності АС). Однак цей індекс має свої недоліки, такі як суб'єктивність оцінки хворим свого стану, на який активно впливає психоемоційний фон, неможливість лікарем перевірити достовірність результатів і градація активності тільки на високу і низьку. Комбінований індекс ASDAS заснований на поєднанні суб'єктивних відчуттів пацієнта і лабораторних показників системного запалення (ШОЕ або СРБ).

Консультації спеціалістів. Рекомендуються такі огляди:

1. Окуліст — розвиток і лікування увеїту.
2. Дерматолог — розвиток і лікування псоріазу.
3. Кардіолог — розвиток і лікування недостатності аортального клапана або порушення атріо-вентрикулярної провідності.
4. Гастроентеролог — за наявності скарг з боку шлунково-кишкового тракту.
5. Ортопед — значне порушення функцій кульшових або колінних суглобів, суглобів стопи, виражений кіфоз, розвиток остеопоротичних переломів хребта.
6. Інструктор із лікувальної фізкультури — усім хворим зі встановленим діагнозом АС.

Диференціальна діагностика. Біль у спині — симптом, що часто трапляється в клінічній практиці, який може виявлятися при більше ніж 80 нозологічних форм. Найчастіше спостерігається при міофасціальному синдромі й дегенеративних ураженнях хребта. Для диференціальної діагностики основне значення має ритм больових відчуттів (запальний), наявність і тривалість ранкової скутості (більше ніж 30 хв) і особливості обмеження рухів у хребті (характерною є поява або наявність обмеження в сагітальній площині).

Певне значення можуть мати величина ШОЕ і вміст СРБ, а також характерна рентгенологічна картина ураження кістково-суглобового апарату. При диференціальній діагностиці з інфекційним спондилітом, спондилодисцитом і сакроілеїтом основне значення мають дані томографічного дослідження, при якому запальні зміни перетинають анатомічні межі крижово-клубових суглобів або

тіла хребця з формуванням «натічників» у прилеглих до кісток м'яких тканинах.

Рентгенологічні прояви АС необхідно диференціювати з рентгенологічними змінами при хворобі Педжета (деформуючий ілеїт) і хворобі Форест'є (ідіопатичний дифузний гіперостоз скелета), гіпопаратиреозі, аксіальній остеомалії, флюорозі, вродженому або набутому кіфосколіозі, конденсуючому ілеїті. Однак у всіх перерахованих вище випадках поєднання клінічної картини і даних рентгенологічного або МРТ-дослідження не задовольняють критеріям діагнозу АС.

Класифікація АС (згідно з АРУ, 2004).

За формою:

- центральна — ураження хребта та осьових суглобів (плечових, кульшових), без ураження периферичних суглобів;
- периферійна — ураження периферичних суглобів окремо або в поєднанні з ураженням хребта та осьових суглобів;
- вісцеральна — поєднання центральної або периферичної форми, з ураженням внутрішніх органів.

За перебігом: повільнопрогресуючий; повільнопрогресуючий із періодами загострення; швидкопрогресуючий.

За клініко-рентгенологічними стадіями АС:

- I (початкова або рання) — помірне обмеження рухів у хребті чи в уражених суглобах (через больовий синдром); рентгенологічні зміни можуть бути відсутніми, або виявляються нечіткість чи нерівність поверхонь крижово-клубових суглобів, вогнища субхондрального остеосклерозу, розширення суглобових щілин;
- II (помірні ураження) — обмеження рухів у хребті чи в периферичних суглобах (унаслідок запалення та контрактур); звуження щілин крижово-клубових суглобів або їхнє часткове анкілозування, звуження міжхребцевих суглобових щілин або ознаки анкілозу суглобів хребта;
- III — значне обмеження рухів у хребті чи великих суглобах унаслідок анкілозування; кістковий анкілоз крижово-клубових суглобів, міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів з осифікацією зв'язкового апарату.

За ступенем активності АС:

- 0 — активність хвороби відсутня, якщо немає скутості й болю в хребті та суглобах кінцівок, ШОЕ — до 20 мм/год, СРБ (—).
- I — мінімальна — незначна скутість і біль у хребті та суглобах зранку, ШОЕ — до 20 мм/год, СРБ (+);
- II — помірна — постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, ранкова скутість, що триває протягом кількох годин, ШОЕ — до 40 мм/год, СРБ (++);
- III — виражена — постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, скутість протягом дня,

ексудативні зміни в суглобах, субфебрильна температура, вісцеральні прояви, ШОЕ перевищує 40 мм/год, СРБ (+++/++++).

За ступенем функціональної недостатності:

- I — зміни фізіологічних згинів хребта, обмеження його рухливості та суглобів кінцівок; здатність до самообслуговування збережена чи незначно порушена;
- II — рухливість хребетного стовпа та суглобів кінцівок значно обмежена, що примушує хворого змінити професію; здатність до самообслуговування значно порушена;
- III — анкілоз усіх відділів хребта та кульшових суглобів, втрата працездатності та можливості самообслуговування.

За позаскелетними проявами: увеїт; запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт); псоріаз; IgA-нефропатія; порушення провідної системи серця; аортит.

Додаткова імуногенетична характеристика: HLA B27(+); HLA B27(-).

Рентгенологічні стадії сакроілеїту:

- 0 — норма;
- I — на тлі рівномірного остеопорозу виявляються ділянки склерозу, у субхондральному відділі суглобова щілина нерівномірно розширена, суглобові поверхні втрачають чіткість (розмита суглобова щілина);
- II — зростає субхондральний склероз, фрагментуються замикальні пластинки, суглобові щілини нерівномірно звужені, скостеніння крижово-клубових зв'язок, картина «нитки перлів»;
- III — ерозії, значне звуження суглобової щілини, частковий анкілоз клубово-крижових суглобів, скостеніння зв'язкового апарату;
- IV — анкілоз клубово-крижових суглобів.

Ускладнення: амілоїдоз; остеопороз; атеросклероз; порушення ритму серця; аортальна вада серця; перелом синдесмофітів; підвивих атланта-аксіального суглоба; анкілоз скронево-нижньощелепних суглобів; шийно-грудний кіфоз (відстань потилиця — стіна); порушення функції кульшових суглобів; контрактури периферичних суглобів.

Приклади формулювання клінічного діагнозу:

1. Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт. I ст., центральна форма, з ураженням шийного, грудного, поперекового відділів хребта ФП II ст., осифікуючий лігаментит, двобічний сакроілеїт (рентгенологічно III ст.).
2. Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт. II ст., периферична форма, двобічний сакроілеїт (рентгенологічно II ст.), з ураженням шийного відділу хребта ФП II ст., грудного, поперекового відділів хребта ФП I ст., осифікуючий лігаментит. Поліартрит з ураженням дрібних суглобів стоп, колінних, променево-зап'ясткових, гомілковостопних суглобів, ПФС I ст.; правого кульшового суглоба (рентгенологічно III ст.), ПФС

II ст., лівого кульшового суглоба (рентгенологічно II ст.), ПФС I ст.

3. Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт. II ст., суглобово-вісцеральна форма: з ураженням шийного відділу ФП II-III ст., грудного, поперекового відділів хребта, ФН I-II ст., С-подібний сколіоз грудного відділу хребта II ст., сколіотична деформація грудної клітки; двобічний сакроілеїт, рентгенологічно II ст., осифікуючий лігаментит, двобічний коксартроз, ПФС I ст., рентгенологічно I ст.; з ураженням серця — комбінована мітрально-аортальна вада: недостатність у сполученні з пролабуванням мітрального клапана з регургітацією I ст., аортальна недостатність із регургітацією I ст.

Лікування АС проводять протягом усього життя пацієнта, терапія повинна бути оптимальною й ґрунтуватися на взаєморозумінні лікаря і хворого. Оптимальна терапія АС базується на комбінації нефармакологічних і фармакологічних методів. Метою лікування є досягнення стійкої клінічної, лабораторної та МРТ-ремисії або (альтернативна мета) щонайменше стійкої низької активності хвороби, що забезпечує стабілізацію функціональних можливостей пацієнта, збереження якості життя і працездатності. Сучасна стратегія лікування АС будується за принципом «лікування до досягнення мети» (Treat to target) і передбачає активне призначення НПЗП із моменту діагностування АС, об'єктивний контроль за станом пацієнта, зміну схеми лікування за відсутності достатньої відповіді на терапію аж до досягнення цілей лікування, після чого проводять постійне динамічне спостереження.

Лікування пацієнтів АС має бути індивідуальним згідно з такими параметрами:

- наявні на момент огляду клінічні прояви хвороби (ураження осового скелета, периферичних суглобів, ентезисів та інших органів і тканин);
- характер вираженості клінічних симптомів та наявність факторів несприятливого прогнозу;
- загальний клінічний статус (стать, вік, коморбідність, проведена терапія, психосоціальні фактори).

Нефармакологічні методи лікування АС. Освіта та навчання пацієнтів. Основу навчання становить уявлення основної інформації про захворювання та принципи терапії. Необхідне проведення навчання хворих у «школах АС» техніці самомоніторингу. Оскільки захворювання може викликати легеневий фіброз, паління недопустиме.

Лікувальна фізкультура (ЛФК) посідає основне місце серед нефармакологічних методів лікування. Заняття ЛФК при АС є життєво необхідними, тому що тільки рухова активність зберігає обсяг руху в суглобах і хребті. Тривалість і кількість занять визначаються руховим режимом протягом дня, тижня, місяця, року. Заняття ЛФК дозволяють

зміцнити ті групи м'язів, які протидіють потенційній деформації (тобто тренувати м'язи-розгиначі, а не згиначі). Для ефективного розгинання спини рекомендується тривале перебування в положенні лежачи на животі з опорою на лікті або подушки.

Ранкова гімнастика є невід'ємною складовою щоденного лікувального рухового режиму, оскільки процеси запалення й анкілозування при АС активуються саме під час нічного відпочинку. Доведено, що ранкова гімнастика усуває скутість і відновлює обсяги рухів. **Рекомендується** протягом дня робити 2-4 мінізаняття — гімнастичні «п'ятихвилинки», а в разі потреби — проводити їх щогодини.

Медикаментозна терапія. Основними цілями медикаментозної терапії є зменшення (купірування) запалення, поліпшення самопочуття, збільшення функціональних можливостей і уповільнення (запобігання) структурних пошкоджень. До лікарських засобів, які активно використовуються і рекомендуються при АС, відносяться:

- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- анальгетики;
- глюкокортикоїди (ГК);
- базисні протизапальні препарати;
- інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (іФНП-α).

Нестероїдні протизапальні препарати. АС є, мабуть, єдиним ревматичним захворюванням, при якому тривалий прийом НПЗП патогенетично обґрунтований, високоефективний і не має альтернативи, крім лікування іФНП-α.

Принципи використання нестероїдних протизапальних препаратів:

- НПЗП є препаратами першої лінії у хворих на АС;
- НПЗП повинні бути призначені хворому на АС відразу після встановлення діагнозу, незалежно від стадії захворювання;
- у пацієнтів із персистуючою активністю АС терапія НПЗП повинна бути тривалою;
- безперервний прийом НПЗП уповільнює прогресування хвороби, тоді як прийом «на вимогу», тобто при болях, на прогресування практично не впливає;
- при призначенні НПЗП необхідно враховувати кардіоваскулярний ризик, наявність шлунково-кишкових захворювань і захворювань нирок.

Анальгетики, такі як парацетамол і трамадол, можуть бути використані для додаткового короткострокового симптоматичного лікування, особливо в тих випадках, коли терапія болю за допомогою НПЗП неефективна, протипоказана та/або погано переноситься.

Принципи використання глюкокортикоїдів:

- системне застосування ГК (у таблетках) як при аксіальній формі АС, так і за наявності периферичного артриту(-ів) не рекомендується;

- при периферичному артриті, сакроілеїті та ентезиті можна використовувати локальне введення ГК;

- місцеве лікування ГК ефективно при увеїті.

Принципи використання базисних протизапальних препаратів:

- для лікування АС тільки з ураженням аксіального скелета не рекомендується призначення базисних протизапальних препаратів, таких як сульфасалазин, метотрексат або лефлуномід;
- у пацієнтів із периферичним артритом рекомендується лікування сульфасалазином, який допомагає знизити прояви в периферичних суглобах і лабораторні маркери запалення в деяких пацієнтів; стартова доза повинна становити 500 мг/добу, зі збільшенням на 500 мг/добу з інтервалом в 1 тиждень до 1-1,5 г двічі на день; оскільки можливе виникнення гострої нейтропенії, вміст клітин має контролюватися на початку терапії або в разі підвищення дози препарату;
- симптоми, що є характерними для периферичних суглобів, можуть також зменшуватися при призначенні метотрексату, але симптоми, пов'язані з хребтом, зазвичай не зникають; ефективність оцінюється протягом 3 місяців.

Принципи використання інгібіторів фактора некрозу пухлини альфа (іФНП-α) та інших генно-інженерних біологічних препаратів:

- за наявності таких основних клінічних проявів АС, як біль, скутість, периферичні артрити та ентезити, ефективність усіх дозволених до використання іФНП-α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт, голіумаб) практично однакова;
- терапія іФНП-α повинна бути призначена/розпочата хворому під час персистуючої високої активності АС, яка зберігається, незважаючи на стандартну терапію НПЗП при аксіальному варіанті, сульфасалазину і локальну терапію при периферичному артриті;
- аксіальний варіант АС не потребує обов'язкового призначення базисної терапії перед призначенням терапії іФНП-α й одночасно з нею;
- у разі призначення терапії іФНП-α слід враховувати наявність позааксіальних і позаскелетних проявів, імовірність розвитку небажаних явищ і кращий спосіб введення препарату;
- у випадку втрати ефективності одного з іФНП-α (вторинна неефективність) доцільне призначення іншого іФНП-α;
- при АС немає доказів ефективності інших генно-інженерних біологічних препаратів, окрім іФНП-α;
- доведено, що ефективність терапії іФНП-α є набагато вищою на ранній стадії хвороби і при її високій активності, однак і у випадку розгорнутої і пізньої стадії захворювання вони часто

дають добрий клінічний ефект (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт, голімумаб);

- є дані про поліпшення функціональних можливостей у хворих на АС навіть при рентгенологічно виявленому повному анкілозі хребта.

Інгібітори ФНП- α — штучно синтезовані моноклональні антитіла і гібридні білки, які блокують активність прозапальних цитокінів ФНП- α . За відсутності протипоказань їх слід призначати хворим зі встановленим діагнозом АС у таких випадках:

- У разі високої активності хвороби (BASDAI >4 або ASDAS >2,1) і резистентності (або непереносимості) двох попередніх НПЗП, призначених послідовно в повній терапевтичній дозі з тривалістю застосування в цілому не менше ніж 4 тижні; у хворих із периферичним артритом при резистентності (або непереносимості) до терапії сульфасалазином у дозі не менше ніж 2 г протягом не менше ніж 3 місяці і внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК (не менше ніж 2).
- За наявності в пацієнта з достовірним АС рецидивуючого (або резистентного до стандартної терапії) увеїту, без урахування активності хвороби.
- За наявності в пацієнта з достовірним АС швидкопрогресуючого кокситу, без урахування активності хвороби.

Перед призначенням іФНП- α обов'язковим є скринінг на туберкульоз (проба Манту або Діаскін-тест (квантифероновий тест) і рентгенографія легень) і повторення його 1 раз на 6 місяців на тлі терапії.

Інші лікарські засоби. Міорелаксанти. Ефективність застосування міорелаксантів при АС не доведена, тому їх застосування при цьому захворюванні не рекомендується.

Бісфосфонати. Ефективність бісфосфонатів при лікуванні АС не доведена, тому на цей час не рекомендується.

Хірургічна допомога. Хірургічне лікування у хворих на АС орієнтовано на лікування ускладнень захворювання і показано при розвитку виражених деформацій хребта, переломах хребців, стенозі хребетного каналу й ураженні (насамперед тазостегнових) суглобів, а також серця.

Моніторинг захворювання. Оскільки перебіг АС різний у різних пацієнтів і в одного пацієнта в різні періоди життя, то частота оглядів пацієнтів повинна бути індивідуальною й залежати від

перебігу хвороби, тяжкості і проведеної терапії. Спостереження за пацієнтами має включати такі показники (табл.):

- анамнез за минулий період спостереження;
- клінічні параметри (біль, функція хребта і суглобів); лабораторні тести (ШОЕ, СРБ); дані візуалізації досліджень (МРТ, УЗД, рентгенографія).

Таблиця. Рекомендації щодо термінів моніторингу основних показників залежно від виду терапії

Вид терапії	ШОЕ, СРБ	БАК, ЗАК, ЗАС	Зміна хребетних індексів	ЕКГ, ЕхоКГ	МРТ хребта
Початково	+	+	+	+	+
НПЗП	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	За показаннями	Через 3-12 міс.
Сульфасалазин	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 12 міс.	За показаннями	
іФНП- α	Через 2 тиж., потім кожні 2-3 міс.	Через 2 тиж., потім кожні 2-3 міс.	Через 2 тиж., потім кожні 12 міс.	За показаннями	Через 3-12 міс.

Примітка: БАК — біохімічний аналіз крові; ЗАК — загальний аналіз крові; ЗАС — загальний аналіз сечі.

Критеріями ефективності терапії є:

- Нормалізація (зниження) клініко-лабораторних показників активності захворювання.
- Уповільнення рентгенологічного прогресування АС.

Прогноз. Вважається, що для прогнозу функціональної недостатності має значення швидкість розвитку клініко-рентгенологічних змін хребетного стовпа і ступінь їх вираженості протягом перших 10 років хвороби, характер терапії, що проводиться, її переносимість і результати. При АС епізоди загострення носять, як правило, помірний характер, а подальший перебіг характеризується низькою активністю або повною відсутністю активних проявів захворювання. Раціональна терапія допомагає мінімізувати функціональні порушення, покращуючи якість життя пацієнтів. При швидкопрогресуючому перебігу АС та/або неадекватній терапії протягом 5-10 років розвивається повне анкілозування хребта, що призводить до виражених функціональних розладів та унеможливорює самообслуговування хворих. У більшості випадків інвалідизація хворих настає через 11-20 років після перших ознак захворювання.

Список використаної літератури

- Болезни суставов: рук-во для врачей / Под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. — 397 с.
- Головач І.Ю. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій / І.Ю. Головач, Є.Д. Єзудіна // Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. — 2019. — Берез. № 1 (62).
- Свінціцький А.С. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навч. посібник / А.С. Свінціцький. — К.: Видавничий дім «Медкнига», 2017. — 372 с.

(Повний список використаної літератури — у редакції)

В.П. Образцов

ЩОДО ДІАГНОЗУ РАКУ Й ГОРБКОВИЦІ СЛІПОЇ КИШКИ, ГОРБКОВОГО ПЕРИТИФЛІТУ ТА ГОРБКОВИЦІ КЛУБОВОЇ КИШКИ*

Б. Горбковиця сліпої кишки (5 випадків):

1. Д. Г-ч, 45 р., офіцер із Волинської губернії. Перший раз з'явився до мене 3.02. 1895 року.

Хворіє 1 рік. Скаржиться на біль у попереку з правого боку, що віддає, з одного боку, до правого підребер'я приблизно до серединної лінії, а з іншого — у праву клубову ділянку. Крім того, нерідко шум у вухах та задишка. Охота до їжі добра. Останні 5 років покашлює, але непостійно і незначно. Крові в харкотинні не помічав; харкотиння мало; виділяється воно вільно. Серцебиття немає. Диспептичних явищ теж немає. На жовтяницю не страждає. Випорожнення нормальні, щодня 1-2 рази. Сечовипуск і властивості сечі без відхилень. Батькові хворого 73 роки; мати померла в 63 роки; одна сестра у 25 років і дід по батьківській лінії у 27 років померли від сухот. Статура міцна; підшкірний жир розвинений помірно, блідуватий. У правій верхівці легень незначне зменшення звучності і незначний видих. Тільки за повторних кашльових рухів дуже мізерні субкрепітуючі хрипи. У лівій верхівці легень за нормальної звучності злегка ослаблені дихальні шуми. Серце без відхилень. У правій половині живота, при дослідженні положенні стоячи, зразу ж під реберною дугою, неясно промацується край якогось органа. При дослідженні в положенні лежачи: печінка по сосковій лінії на 3 см нижче від дуги. Консистенція її нещільна; край рівний; болючості при пальпації немає. Селезінка не пальпується. Сигмоподібна кишка завтовшки

із середній палець, безболісна. Поперечна кишка приблизно такої самої товщини, — на рівні пупка, нечутлива. Нижня межа шлунка на 2 см вище від пупка. Ділянка тонких кишок тупо-барабанна. Клубова кишка пальпується у вигляді помірно щільного, рівного (негорбкуватого), нечутливого шнура. *Сліпа кишка пальпується у вигляді пружної груші, у нижній частині з товщиною приблизно в 5 см, дещо нерівна, рухлива, дещо чутлива; стінки її інфільтровані (потовщені): при постукуванні дає тупо-барабанний звук.* Її нижній край або межа є на 4 см вище від рівня ості (міжостної лінії). Від сліпої кишки вгору і дещо назовні йде пружний циліндр (висхідна кишка), який швидко зникає під печінкою. Інфільтрація сліпої кишки доверху поступово зменшується. У сечі відсутні білок, цукор і жовчні пігменти.

При першому ж дослідженні, на підставі інфільтрації сліпої кишки, не схожого за щільністю та іншими властивостями на інфільтрацію, яка буває при раку сліпої кишки, а також і небездоганному стані правої верхівки і підозрілій спадковості, я припустив горбковицю сліпої кишки і тому дослідив кал. *Кал являв собою невеликі, не особливо щільні (нормальної щільності) шматки, у яких знайдено багато туберкульозних паличок.*

10.04. хворий знову прийшов до мене і повідомив, що 15.03. у нього почалася блювота з болями в животі, яка тривала до 25.03. До туалету і при болях ходив правильно. Клубова кишка не пальпується. У глибині правої клубової впадини промацується сліпа кишка у вигляді невеликої груші, рухомої, що змінює свою щільність, але з тими самими властивостями, що й при першому дослідженні. Права частина поперечної кишки, товщиною з великий палець, більш чутлива, ніж раніше. Ліва, як і раніше, нечутлива й сигмоподібна. Тонкі кишки, як і раніше, тупо-барабанні; при пальпації в правій клубовій впадині бурчання не отримано. Були знову досліджені випорожнення: вони і на цей раз являли собою ті самі

* © В.П. Образцов

* У попередніх номерах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018, № 1-4 за 2019 та № 1, 2 за 2020 роки) публікацією адаптованих українською мовою оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики».

Сьогодні продовжуємо цю тему текстом 2-ї частини статті «Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту та горбковиці клубової кишки» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 г. [Адаптовано Михайлом Дземаном (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)].

одноманітні грудки, але трохи більш блискучі, ніж зазвичай; у них знову знайдено у великій кількості туберкульозні палички. *Палички горбковиці знайдені також у харкотинні.* З 10.03 по 25.03 горбковиця кишечника, імовірно, зробила подальші кроки, а оскільки тонкі кишки не змінили своїх властивостей, треба думати, саме донизу, права ж частина доступної для пальпації поперечної кишки стала дещо товщою і більш чутливою.

2. Д. А-кий, 20 років, гімназист із Херсона. З'явився 25.03. Три місяці кашляє. Шість років тому запримітив біль у животі, який посилювався з грудня 1897 року. Болі періодичні, нападами, тривають по 5-6 днів, поширюються по всьому животу, але при натисканні на живіт біль є особливо вираженим справа. Болі супроводжуються бурчанням, здуттям живота. Випорожнень під час нападів болів не буває, але не буває і блювоти. Охота до їжі належна, але через боязнь болю хворий утримується від їжі. В останні 2 роки має сиплий голос. До останніх 3 місяців кашель був тільки після застуди. Кровохаркання ніколи не було. Є поколювання в боках і плечах. Без нападів болю до грудня 1897 року справляв нужду правильно; зрідка тільки бували проноси; з грудня ж випорожнюється після клізми. Сечовипускання без відхилень; ні крові, ні каламуті в сечі не помічав. В останні місяці щодня лихоманить, вечорами до 39 °С. Три місяці тому помітив набряк шийних залоз. Наприкінці лютого став погано володіти лівою ступнею, яку погано згинає і тепер. До цієї недуги мав тільки в дитинстві кір. Батьки здорові. Два брати померли в дитинстві.

Високий на зріст, дуже виснажений, блідий. Шкіра на дотик гаряча. Підщелепні і задні шийні залози збільшені. Звуки серця чисті. У лівій верхівці зменшення звучності при постукуванні, ослаблене дихання і субкрепітуючі хрипи; у правій — видих. Лівий бік вільний; у правому пальпується, напевне, печінка, що виходить на 2 пальці з-під дуги. Водянки живота немає. При дослідженні черевної порожнини в положенні лежачи печінка на 3 см нижче від дуги по сосковій лінії; край її при обмацуванні нечутливий; поперечна кишка на 2 см нижче від пупка, завтовшки із середній палець, нечутлива. По ходу клубової кишки прощупується мотузок, завтовшки з вказівний палець, який змінює свою щільність. *Сліпа кишка у вигляді роздутої грушоподібної пухлини з інфільтрованими стінками, помірно чутлива при натисканні, дає при постукуванні притуплено барабанний звук і незвичайно рухлива:* вона може бути піднята вище від гребеня клубової кістки і зведена до безіменної лінії. Висхідна товста кишка у вигляді пружної, напруженої трубки, завтовшки приблизно 5 см. Сеча без відхилень.

Зроблено негайно-таки припущення щодо горбковиці сліпої кишки та легень. *Випорожнення*

сформовані, щільні, з безліччю туберкульозних паличок; у харкотинні теж палички горбковиці.

3. С-ва, 28 років, дружина священника з Миколаєва. Обстежена 22.03.1898 р. Хворіє 2 роки на горбковицю легень. В останні 4-5 місяців постійні проноси. Крім субкрепітуючих хрипів в обох верхівках, гучне бурчання при пальпації в правій клубовій впадині і *розтягнута сліпа кишка з потовщеними, нерівними стінками.* У рідких випорожненнях і в мокроті туберкульозні палички.

4. Д. П-н, 85 років, київський міщанин. Поступив до Олександрівської лікарні 10-го, помер 15.04.1898 р. З раннього віку кашляє. Випорожнення в останні місяці рідкі, але не часті. Сонливий. Шкіра гаряча, язик сухий. Дихання прискорене. В обох верхівках бронхіальне дихання і крепітація; у нижніх відділах вологі бронхіальні хрипи. Звуки серця глухі. Селезінка видається на два пальці, здуття живота. У ділянці тонких кишок за обмацування рясне бурчання; окремі частини товстих кишок не пальпуються. *При промацуванні в правій клубовій впадині на 4 см усередину від верхньої передньої ості клубової кістки пальпується рухливий вузол, як слива.* Сумнів щодо того, чи не маємо ми справу із шматком щільного калу, що знаходиться в сигмоподібній кишці, яка іноді заходить у праву клубову впадину, було усунуто завдяки дослідженням прямої кишки через задній прохід; пряма кишка виявилася наповненою рідким калом, що вже саме по собі виключало можливість знаходження щільних грудок калу у верхніх частинах. Тож було зроблено припущення про горбковицю кишківника, — головним чином тонких кишок, — за цього пропальпований вузол міг відноситися як до тонких кишок, так і не виключалася й сліпа. *У рідких випорожненнях знайдені палички горбковиці.*

При розтині (проф. В.К. Високович), крім горбковиці легень, знайдена кругова виразка в сліпій кишці, одразу ж під баугінієвою заслінкою, з фіброзним дном, яке має поїдені, ущільнені краї і жовті вузлики в них. У тонких кишках 7 таких самих кругових виразок, з яких та, що лежить найвище, перебувала в нижній частині тонкої кишки, а найдалша — внизу в клубовій, близько 115 см від баугінієвої заслінки. Важко сказати, яку із цих ущільнених виразок я пропальпував за життя; найімовірніше, що виразку сліпої кишки, але можливо, що й одну із виразок клубової.

5. Д. К-е, 30 років, поміщик Київської губернії. Представлений мені моїм асистентом, д-ром Гофманом, 8 червня з розпізнаним стражданням легень і сліпої кишки.

Кашляє 6 місяців; у січні знайдені палички горбковиці. З березня випорожнення неправильні; то проноси, то закрепи, останній місяць схильність до проносів. Статура і вгодованість середні. У лівій верхівці, ззаду, притуплення звуку і видих із дуже мізерними субкрепітуючими хрипами.

При дослідженні в положенні стоячи у верхній частині правої клубової впадини пальпується пухлина, яка вельми нагадує опущену нирку. Однак за дослідження в положенні лежачи ця пухлина цілковито чітко виявляється в межах сліпої кишки у вигляді невеликої груші, з різко потовщеними нерівними стінками. Щільність пухлини часто змінюється. При постукуванні пухлина дає тупо-барабанний звук. Нижня межа сліпої кишки є на 4 см вищою від рівня остей. До неї підходить із малого таза, майже прямовисно, товщиною з вказівний палець клубова кишка, яка часом скорочується, негорбувата, нечутлива. Цілком рухлива ущільнена сліпа кишка переходить у досить напружену висхідну товсту. Ділянка тонких кишок тупо-барабанна. Шлунок не доходить до пупка на 1 см. На рівні пупка поперечна кишка злегка бурчить. Сигмоподібна кишка товщиною з вказівний палець, нормальної щільності. У нормально сформованих випорожненнях багато туберкульозних паличок. Сеча без змін; у харкотинні також палички горбковиці.

З наведених історій хвороб видно, що для розпізнавання горбковиці сліпої кишки є дві головні ознаки: *інфільтрація стінок сліпої кишки, що при промацуванні має вигляд пухлини, і наявність паличок горбковиці у випорожненнях*. У трьох перших та в п'ятому випадках, у яких була перша з щойно названих ознак, сліпа кишка при пальпації зберігала свої обриси, свою звичайну форму і, якщо й була збільшена, то збільшення це відносилось до неї всієї цілком. Інфільтрація стінок, що виражена найбільше в нижній частині сліпої кишки, поступово зменшувалося догори, до переходу у висхідну товсту, яка прощупується у вигляді напруженої трубки, але без інфільтрованих стінок. Друга ознака — наявність у випорожненнях паличок горбковиці, — імовірно, також є постійною. Я знайшов у всіх моїх випадках туберкульозні палички, і не в малій кількості, не після тривалих пошуків, а майже в кожному препараті, і не тільки в слизово-гнійних грудках, а й в самому калі, який у трьох випадках був сформованим; у першому ж випадку слиз був тісно змішаним із випорожненнями, а в другому і п'ятому в щільному калі мікроскопічно слизу не було помітно зовсім. Мені, звичайно, добре відомо, що лише по знаходженню туберкульозних паличок у випорожненнях ще не можна судити про горбковицю кишок взагалі, оскільки в сухотних пацієнтів можна натрапити на туберкульозні палички у випорожненнях і без горбковиці в кишках, — так само, як можна натрапити на них у випорожненнях тварин, яким дають корм із паличками горбковиці. Мені відомо й те, що при туберкульозних виразках у кишках паличок горбковиці у випорожненнях не знаходять. Цілком допускаючи існування таких розбіжностей туберкульозних виразок

у кишківнику з наявністю паличок горбковиці у випорожненнях, я, проте, схильний все-таки думати, що ці розбіжності є винятком і можуть бути не часто. Але для того щоб отримати незаперечний доказ на користь цієї думки, я наприкінці квітня цього року запропонував своїм ординаторам — д-рам Гончарукову, Гофману і Комаровському — дослідити випорожнення усіх наявних тоді в моєму відділенні сухотних хворих. Усіх таких виявилось дев'ять. Я дуже добре розумію, що ця кількість надто мала, що для вирішення подібних питань повинні бути проведені масові спостереження¹ з численними розтинами, але все-таки і такі малі кількості про дещо свідчать. Із 9 хворих у тих восьми, у яких не було жодних об'єктивних вказівок на зміни в кишках, то й паличок у калі не було знайдено; у дев'ятого ж хворого виявлені (спершу д-ром Биховським) такі зміни в клубовій кишці, що палички горбковиці в калі можна було очікувати з упевненістю, і такі, дійсно, були знайдені (цей випадок описаний мною нижче).

Можна ще заперечити, що наявність паличок у калі при ураженні сліпої кишки не свідчить ще про те, що палички ці вийшли неодмінно з неї, а не з гніздища, що знаходиться будь-де вище від сліпої кишки, у тонких кишках, або нижче — у товстих, але недоступного клінічному визначенню. Звичайно, це можливо; і в цьому відношенні мої випадки 3-й і 4-й повинні бути розглянуті як випадки з множинним туберкульозним ураженням кишок, і переважно тонких. Тут я маю розглянути одну ознаку, яка має значення для розпізнавання горбковиці кишківника загалом і сліпої кишки зокрема. Яким є виділення калу при горбковиці сліпої кишки? З моїх п'яти хворих у двох кал був рідким, у одного правильним (оформлений у вигляді циліндра — *ред.*), у одного існували закрепи, а в одного то проноси, то закрепи. Чим зумовлюється ця різниця? Для відповіді на це питання, як на мене, необхідно повідати декілька загальних міркувань щодо причин проносів. Проносні випорожнення, по суті, є проявом катарального запалення в *тонкому* кишківнику; це ознака ентериту. Такий погляд було висловлено мною ще в 1895 р.², і мої подальші спостереження в цьому напрямку змушують мене дотримуватися цієї основної точки зору щодо походження проносів. Тому наявність виразки в сліпій кишці жодним чином не викликати проносних випорожнень, а оскільки запалення слизової оболонки сліпої кишки — *typhilitis catarrhalis* — супроводжується зазвичай закрепами³, то і при горбковиці однієї

¹ Більш докладні спостереження із цього питання ведуться сьогодні д-ром Гончаруковим.

² Русскій Архив паталогіі, клініческой медицини і бактеріології, 1896, т. I.

³ Див. мою згадану вище роботу про гостре катаральне запалення сліпої кишки.

сліпої кишки ми можемо спостерігати швидше закрепи, що й було у другому випадку, у гімназиста А-кого, хоч і не в чистому вигляді, адже в нього існували, крім того, ще й явища звуження сліпої кишки. Інша справа, якщо виразки поширюються і на тонкі кишки; тоді, звичайно, з'являється пронос. Але туберкульозні виразки викликають його не самі по собі. Припустимо, що ми маємо перетворення всієї величезної поверхні тонкого кишківника в одну суцільну виразку. Створимо ми цим умови для проносу? Анітрохи. Ми будемо мати лієнтерію — виділення в калі неперетравленої їжі, можливо і рідке, з домішком гною, але це не буде проносне випорожнення, для якого потрібне випотівання з гіперемійованої і запаленої слизової оболонки тонких кишок, — потрібно, одним словом, запалення кишки, більш-менш поширене; потрібен такий стан тонких кишок, який у найбільш типовій формі ми спостерігаємо при азіатській холері. Оскільки поява великих виразок, у тому числі й туберкульозних, у тонкому кишківнику, як і на будь-яких інших слизових оболонках, викликає одночасно й катаральне запалення навколо виразок, за якого відбувається, залежно від поширеності виразок, патологічно посилене випотівання з поверхні слизової оболонки, то цим, звичайно, і зумовлюються проноси при горбковиці тонких кишок. При горбковиці сліпої кишки пронос зазвичай необов'язково повинен викликатися туберкульозними виразками в тонких кишках; хіба мало при сухотах інших впливів і подразників, що викликають запалення тонких кишок; але, якщо при туберкульозному ураженні сліпої кишки існує пронос, — разом з іншою об'єктивною ознакою запалення тонких кишок, бурчанням у правій клубовій впадині при пальпації, — тоді ми можемо тільки зробити висновок, що він може залежати і від туберкульозних виразок у тонких кишках, а якщо він не зникає, незважаючи на всі засоби, то це припущення набуває ще більшої ймовірності, незважаючи на відсутність вузлів горбковиці в тонких кишках, доступних пальпації. Поширення ураження вниз дає явища іншого роду: значний домішок слизу до калу і потовщення та болючість товстої кишки, як це і було, у слабкому ступені, у першому випадку в офіцера Г-ча, у якого верхня частина товстої кишки, приблизно до середини поперечної, при вторинному дослідженні виявилася потовщеною і болісною, а сформовані випорожнення мали особливий блиск, залежно від понаднормового вмісту в них слизу.

У всіх моїх випадках *інфільтрована сліпа кишка була рухливою*. Рухливість ця — одна з розпізнавальних вказівок, що інфільтрацію слід віднести на рахунок внутрішнього, а не позакишкового розростання тканин, тобто що ми маємо ураження слизової, а не серозної оболонки сліпої кишки.

Важливою підмогою при розпізнаванні горбковатості сліпої кишки слугує стан легень, бо у величезній більшості випадків ураження сліпої кишки, як і взагалі кишечника, є явищем вторинним, що слідує за ураженням легень. У всіх моїх п'яти випадках легені були уражені.

При *диференціальній діагностиці* слід передусім мати на увазі *рак сліпої кишки*. Власне ознаки, не кажучи вже про наявність туберкульозних паличок, для горбковиці сліпої кишки такі: 1) при раку сліпої кишки сама кишка не прощупується, а прощупується лише пухлина, зазвичай разом із циліндром, що веде до неї, і висхідною товстою кишкою, що відходить від неї, а при горбковиці сліпої кишки в більшості випадків пальпується сама сліпа кишка з її характерними особливостями; тільки стінки цієї кишки промацуються потовщеними, інфільтрованими; 2) при раку ми пальпуємо зазвичай пухлину з різкими, ніби відрізаними краями, проте за горбковиці інфільтрація зникає більш-менш поступово; 3) при раку швидко розвивається звуження сліпої кишки.

В. Туберкульозний перитифліт (1 випадок)

Д. Х-н, 55 років, міщанин Чернігівської губернії, поступив до Олександрівської лікарні 25 лютого 1898 р., переведений до лікарні для чорноробів 9.03. Операція 12.03.

Років шість тому вперше з'явилися болі в животі, з блювотою і закрепами. Болі тривали 1-2 доби і в подальшому стали повторюватися 1-2 рази на рік. 3 жовтня 1897 року болі з'являються набагато частіше, мало не щодня, то посилюючись, то вгаваючи. На початку лютого 1898 року хворий сам помітив пухлину в правій клубовій впадині. В останні 3-4 тижні то проноси, то закрепи. Уночі мочиться 3-4 рази. Лихоманки немає. Батьки хворого були людьми здоровими. Один брат помер від сухот. Сам хворий до 10,5 років був слабкою дитиною, але жодних захворювань не пам'ятає.

Статура і вгодованість середні. У правій верхівці, ззаду, бронхіальне дихання, без хрипів. Серце без відхилень. Селезінка і печінка не пальпуються. *У правій клубовій ділянці пальпується пухлина, величиною з кулак, горбиста, щільна, яка дає при постукуванні туго-барабанный звук. Пухлина нерухома, неправильно яйцеподібна. Межі її догори згладжуються поступово. Сеча без змін.*

У лікарні впродовж 12 днів кишкової перистальтики не помічено жодного разу. При триразовому ретельному дослідженні випорожнень на *палички горбковиці* таких не знайдено. Немає їх і в харкотинні. Діагноз: туберкульозний перитифліт, що розвинувся, імовірно, від попереднього запалення червоподібного відростка.

12.03; пробний розтин черевини, виконаний приватним практиком К.М. Сапежко. *Сліпа кишка виявлена оповитою великими фіброзними*

зрощеннями, які містять безліч вузлів горбковиці. Зрощення сальника із сліпою кишкою. Висипання свіжих вузлів горбковиці на очеревині прилеглих петель тонких кишок.

Діагноз у цьому випадку було встановлено на підставі таких міркувань. У хворого з бронхіальним видихом у правій верхівці пальпувалась щільна, горбиста, яйцеподібна пухлина в правій клубовій ділянці, яка давала тупо-барабанний звук при перкусії. Цілком природно було припустити однаковість ураження як у клубовій ямці, так і в легенях. Та повторне дослідження на туберкульозні палички у випорожненнях дало негативний результат. Це значною мірою свідчило проти участі слизової оболонки сліпої кишки в туберкульозному ураженні. Залишалося припустити туберкульозне ураження серозної оболонки, яка оточувала сліпу кишку. На користь останнього припущення свідчила і надзвичайно важлива ознака — *нерухомість пухлини*. Варто зауважити, що сліпа кишка рухома і при диханні, і промацуванні. При глибокому вдиху вона, як про це мною вже було сказано в 1892 р.⁴, може зміщуватися вниз на 3-4 см; при промацуванні вона буквально катається під пальцями. Але ця рухливість негайно ж зникає, щойно її серозний покрив запалюється. Останнє буває найчастіше наслідком запалення червоподібного відростка. Навіть за найменшого поверхневого запалення очеревини сліпої кишки остання стає нерухомою, і нерухомість ця нерідко залишається на цілі роки, а може бути, і на все життя. Особливо міцно закріплюється сліпа кишка в тих випадках, у яких запалення відбулось здебільшого навколо сліпої і висхідної товстої кишок, — у тій формі, яка описана мною під ім'ям перитифліту⁵. Після таких колись перенесених запалень червоподібного відростка ми передусім не можемо цілком чітко пропальпувати саму сліпу кишку: межі її обриси її згладжені; окрім того, вона зовсім нерухома при диханні і промацуванні. Ця, зумовлена перитонічними спайками та зрощеннями, нерухомість сліпої кишки — річ далеко не байдужа, оскільки вона нерідко супроводжується нападами сильного болю в правій клубовій ділянці, які поширюються на весь живіт і супроводжуються блювотою, — словом, явищами, які абсолютно нічим не відрізняються від явищ при коліках червоподібного відростка (colica appendicularis). Мені здається навіть, що остання частіше буває наслідком перитонічних зрощень у ділянці сліпої кишки, ніж уражень, що розвиваються в червоподібному відростку. Зі сказаного випливає, наскільки цінною ознакою слугує для нас нерухомість сліпої кишки, складова, як уже було зазначено, наслідків минулих запалень очеревини. Відсутність рухливості

в щойно описаному випадку, таким чином, з великою ймовірністю вказувала на ураження серозної оболонки сліпої кишки — туберкульозний перитифліт (peritiphilitis tuberculosa).

Наявністю нерухомості, поступовим, а не різким зникненням меж інфільтрації вгорі і відсутністю звуження я й скористався для диференціальної діагностики, виключивши в цьому випадку рак сліпої кишки, який, окрім чітких обрисів, дуже довго залишається рухомим та дуже швидко дає звуження сліпої кишки.

Г. Горбковиця клубової кишки (1 випадок)

Д. Ю-в, 20 років, київський міщанин, поступив до Олександрівської лікарні 26.04, помер 1.05.

Хворіє рік. Кашель, задишка, біль у грудях, лихоманить: нічні поти; було кровохаркання. Останні 4 місяці деколи бували проноси, а в останні 2 місяці кал постійно рідкий.

Виснажений, блідий; шкіра гаряча. В обох верхівках амфоричне дихання і дзвінкі хрипи. Пульс 116, малий. Печінка і селезінка не пальпуються. Нижня межа шлунка на пупку. Ділянка тонких кишок дає барабанний звук. У правій клубовій впадині по ходу клубової кишки паралельно пупартовій зв'язці пальпується шнурок, завтовшки з вказівний палець, нерівний, болючий. Часом шнурок цей розпускається майже до повного пальпаторного несприйняття. Сліпа кишка помірно інфільтрована, чутлива, змінює при дослідженні свою щільність, тобто буває то більше, то менше щільною, причому ущільнення зазвичай починається зі шнурка (скорочення клубової кишки), слідом за яким одразу ж скорочується (ущільнюється) і сліпа кишка. Сеча без змін. У харкотинні палички горбковиці.

На підставі властивостей клубової кишки, її щільності, нерівності та болісності припущена горбковиця цієї кишки, а ймовірно, і сліпої. У рідкому калі знайдені палички горбковиці.

Діагноз: Горбковиця легень; туберкульозні виразки клубової і сліпої (?) кишок.

Розтин виконав проф. В.К. Високович. Витяг із протоколу: «Слизова оболонка тонкої кишки дещо набрякла. У клубовій кишці по всій довжині досить значна кількість дрібних, від просяного зерна до сочевиці, виразок, із жовтуватими набряклими краями, і більшої величини, до мигдалю, на пееєрових бляшках; на останніх, з ясними жовтувато-сірими вузликами по краях. Найбільша виразка, у срібну полтину, розміщена на 3 пальці від баугінієвої заслінки, у пееєровій бляшці, має круглу форму, поїдені краї і зернисте, досить щільне дно, з жовтуватими вузликами в ньому. Ближче до баугінієвої заслінки розташовані численні поверхневі дрібні, із сочевицю, виразки. У сліпій кишці одна виразка розміром у дві та три чверті сантиметрів, а вище від неї знаходяться

⁴ «Врач», 1893, № 13.

⁵ Див. мою вказану вище роботу «Клінічні форми апендициту».

виразки завбільшки із срібний п'ятиалтинник, неправильної круглої форми і таких самих властивостей, як і в клубовій кишці. В інших місцях слизова оболонка товстих кишок є дещо набряклою, гладкою, подекуди налітою.

Розпізнавання горбковиці клубової кишки в цьому випадку було зроблено на тій підставі, що це ураження за місцем збіжне з ураженням клубової кишки при черевному тифі, за якого виразки зазвичай є різкіше вираженими в нижній частині клубової кишки, і власне в тому її відрізку, який іде з малого таза, із-за зовнішнього краю правого прямого м'яза живота, і впадає в сліпу кишку, з її внутрішнього боку. Маючи коротку оточину, цей відрізок є досить постійний стосовно свого положення, і його можна іноді пропальпувати в глибині клубової впадини в здорових людей у вигляді тонкого, дрібного, безболісного шнура, що дає іноді дрібне бурчання. Під впливом виразок та інфільтрації й потовщення кишкової стінки, що супроводжують їх, вказаний відтінок набуває високого ступеня характерних особливостей: він пальпується у вигляді шнура, завтовшки найчастіше з вказівний або середній палець, болісного, нерівного, щільного, але щільність ця змінюється настільки, що кишкова трубка стає під руками дослідника на декілька секунд майже не відчутною, а потім знову починає промацуватись, набуваючи при цьому іноді щільності, близької до хрящової. Такі зміни бувають далеко не у всіх випадках черевного тифу; у більшості випадків клубова кишка або зовсім не пальпується, або промацується з властивостями,

які мало відхиляються від нормальних. Там же, де вказані зміни наявні, вони вказують на глибоке виразкове ураження в тонких кишках. Такі випадки дають тяжкий прогноз, на що мною вже було вказано в 1894 р.⁶, і це я міг би підтвердити численними подальшими спостереженнями. На трапивши в цьому випадку в сухотного хворого на клубову кишку з такими самими властивостями, які бувають при виразковому ураженні черевно-тифозної властивості, я природно припустив таке ж виразкове ураження, але тільки туберкульозного походження. Розтин підтвердив моє припущення.

Із співставлення всіх вищеописаних випадків, що відносяться до різноманітних уражень сліпої та клубової кишок, і тих прийомів, якими я користувався для діагностики, можна зробити висновки, що розпізнавання захворювань черевних органів загалом і кишківника зокрема може бути поставлено на такі самі міцні фізичні основи, на яких базуються і дослідження грудних органів. Як при визначенні недуг легень наші відомості про стан останніх були б вразливими через велику неповноту, якби ми мали у своєму розпорядженні тільки суб'єктивні скарги хворого і різноманітне дослідження його харкотиння, без перкусії та аускультії, так і при визначенні захворювань кишківника недостатньо знати тільки суб'єктивні скарги хворого й досліджувати тільки вміст шлунка і випорожнення.

⁶ «Еженедельник», 1894, № 2.

РЕДАКЦІЙНИЙ КОМЕНТАР

Подальший прогрес у клінічній медицині очікується саме в широкому впровадженні в її практику іще досконалішої лабораторно-інструментальної діагностики. Вже сьогодні завдяки новітнім досягненням суміжних до лікарської практики галузей — генної інженерії, біоартроніки, хронобіології, молекулярної біології, нейробіології, геронтології, екологічної медицини (і багатьох інших дотичних сфер) — вона забезпечує фантастичний рівень пізнання. Але потрібно розуміти, що тут неминуче буде проявлятися й зворотний бік не завжди доцільного перенесення акценту в діагностиці тільки на дані лабораторно-інструментального дослідження. Самим проблематичним тут є віддалення, «захищеного» стандартами й інформативною лабораторно-інструментальною діагностикою, лікаря від пацієнта. І в сучасній клінічній медицині ця негативна (та, відверто кажучи, вже й загрозлива) тенденція стрімко зростає. З цього зазначимо, що діагностично-лікувальні стандарти є визначеними тільки для конкретних захворювань і залежно від рівня наших пізнань постійно дуже динамічно вдосконалюються. А за відсутності в пацієнта діагнозу інтерністу доводиться першочергово визначатись із клінічною ситуацією, оперуючи методологією клінічного мислення. Надважливість правильного вихідного напрямку



Професор В.П. Образцов

здійснення лабораторно-інструментальної діагностики та фахової першочергової медичної допомоги є визначальними. Поза всяким сумнівом, тут успіх можливий тільки відповідного застосування методології клінічного мислення для належної аналітики клініко-анамнестичних даних та результатів фізикального дослідження. Відповідно, натеper все гостріше постають і не прості виклики щодо формування професійного клінічного мислення студентів при вивченні внутрішньої медицини. Це питання в епоху тотальної «діагностично-лікувальної стандартизації» постійно потребуватиме гармонізації алгоритму навчального процесу студента. І з цього приводу ведеться жвава фахова дискусія [1-5].

Наведені Василем Парменовичем Образцовим у його знаковій монографії [6] в розділі «Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту та горбковиці клубової кишки» випадки із його практики є методологічно показовими взірцями клінічних ситуаційних завдань, що спрямовані на формування клінічного мислення.

Підготував М. Дзедман

Список використаної літератури

1. Катеренчук І.П. Формування клінічного мислення при вивченні внутрішньої медицини за кредитно-модульною системою [Текст] / І.П. Катеренчук, О.О. Гуцаленко, Ф.О. Ермалінський // *Європейський вибір — невід’ємна складова розвитку вищої медичної освіти України: Матеріали навчально-методичної конференції*. — Полтава, 2013. — С. 84-86.
2. Місяченко М.М. Науково-методичні основи розвитку клінічного мислення у студентів-стоматологів при вивченні внутрішньої медицини [Текст] / М.М. Місяченко // *Архів клінічної медицини*. — 2014. — № 1. — С. 104-105. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aktm_2014_1_35
3. Московко Г.С. Розвиток клінічного мислення у студентів вищих навчальних медичних закладів, як когнітивна складова професійної компетентності [Текст] / Г.С. Московко.
4. Гуцаленко О.О. Розвиток професійного клінічного мислення студентів при вивченні внутрішньої медицини [Текст] / О.О. Гуцаленко, Ю.А. Кострікова // *Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти в Україні: Матеріали навчально-наукової конференції з міжнародною участю*. — Полтава, 2019. — С. 55-57.
5. Дзедман М.І. Фізикальні методи дослідження в сьогоденні клінічної медицини / М. І. Дзедман // *Практикуючий лікар*. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 52-59. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2018_7_2_9
6. Образцов В.П. К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца. — 4-е изд. (с 12 рисунками на отдельных страницах) [Текст] / В.П. Образцов. — К.: Типография Акц. О-ва «Петр Барский в Киеве», 1915. — 241 с.

М.І. Дземан

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

НА 90-РІЧЧЯ НАРОДИН ГАЛИЦЬКОГО ПРОФЕСОРА- ІНТЕРНІСТА МИРОСЛАВА МИКОЛАЙОВИЧА БЕРЕЖНИЦЬКОГО ЧАСТИНА 6: ПРО НАУКОВО- ПЕДАГОГІЧНИЙ ЧИН ВЧИТЕЛЯ (подання друге)

Резюме. У статті наведено дані про фахову діяльність професора Мирослава Миколайовича Бережницького в період завідування ним кафедрою внутрішньої медицини та керівництва терапевтичною клінікою Івано-Франківської клінічної міської лікарні № 2.

Ключові слова: професор Мирослав Миколайович Бережницький, кафедра пропедевтичної терапії, Івано-Франківська міська клінічна лікарня № 2.



*Завідувач кафедри пропедевтичної терапії
ІФДМІ професор, д.м.н. Мирослав Миколайович
Бережницький*

© М.І. Дземан

У 1975 році Мирославу Миколайовичу було присвоєно вчене звання професора, а в 1978 році він вже очолив у своїй Alma mater кафедру пропедевтичної терапії [1, 2]. Тоді клінічною базою цієї кафедри була затишна та популярна Івано-Франківська міська клінічна лікарня № 2. Вона, на відміну від міської клінічної лікарні № 1, одразу зводилась та почала функціонувати як лікувальний заклад — лічниця доктора Я. Гутта [3, 4]. Розташування клініки на вул. Івана Франка, 17 було дуже вдалим, адже в 10-15 хвилинах неспішної ходи — головний, фізіологічний, стоматологічний, морфологічний корпуси медичного



*Сучасний вигляд будівлі клінічної лікарні
на вул. Івана Франка, 17. [https://westnews.com.
ua/stanisлавiv-vchora-i-sogodni-yak-viglyadala-
vulitsya-franka-100-rokiv-tomu-foto/]*

університету в центральній частині міста — межиріччя Бистриць. Тож при заснуванні Станіславського медичного інституту саме ця лікарня і була визначена клінічною базою кафедри пропедевтичної терапії.

У період завідування професора М.М. Бережницького кафедра провадила в ній лікувальну й науково-педагогічну діяльність на базі терапевтичного та алергологічного відділень. І тут на посаді керівника клініки та завідувача кафедри пропедевтичної терапії даний Мирославу Миколайовичу талан сповна реалізувався у звияжній та багатогранній діяльності вченого-інтерніста, педагога, організатора, гуманіста і патріота. Родина Бережницьких і сьогодні мешкає в приватній кам'яниці, поруч із лікарнею. Засаджена каштанами й липами 600-метрова магістраль з одностороннім рухом у напрямку до вул. Незалежності, лагідно-витончена архітектура її забудов, гамірливі школярі — все це творить неповторно красиву та затишно-естетичну палітру. Вчитель, очолюючи терапевтичну клініку, 14 років натхненно провадив свою діяльність в благодатній атмосфері її затишку. Тож коротка оповідка про благоліпну вулицю Івана Франка, міста-перлини в межиріччі Бистриць. Також з'ясуємо фактаж який нас тісно пов'язує із йменням Каменяря.

Окрім зручної локації та витонченого шарму, вулиця Івана Франка вирізняється своєю визначною історією [5-9]. А давнє реноме її престижних міських шкільних закладів є загальноновизнаним в освітньому просторі Прикарпаття. Вулиця є однією із найдавніших та веде свій відлік починаючи із XVIII сторіччя. Її первинна історична назва — Вузька (Мала чи Нижня) Заболотівська [5, 7-9]. І ця її назва є похідною від цілком поглинутого Станіславом стародавнього бойківського поселення Заболоття [8-13]. Воно знаходилося на березі миловидної річечки Заболотної та ставка в районі сучасного парку воїнів-інтернаціоналістів. Спомин про них тривалий час зберігався в назві так званого Заболотівського передмістя Станіслава та Великої (Широкої, Верхньої), Вузької (Малої, Нижньої) Заболотівської вулиць. Непроста звияга бувальщини нашого міста-перлини Підгір'я показово відтінена в постійній зміні назв цих знакових магістралей міста в різні історичні періоди [8-10]. На превеликий жаль, у найменнях сучасного Івано-Франківська згадка про прадавнє українське селище Заболоття, на території якого значною мірою й постав Станіслав, майже відсутня¹. Велика та Верхня Заболотівська в сьогоднішній модерні міські вулиці М. Грушевського і Сестер Василянок. А історія та

¹ Зазначимо, у Івано-Франківську все ж є нині вуличка Заболотівська. Але вона знаходиться в районі Бельведеру-Звірінця і ніякого відношення до с. Заболоття не має, і назва її є дуже невдалою. Первинно це була вулиця Руда, у періоди польської окупації їй було дано назву вул. Братів Альбертинів, а німецької — Ротліше-штрассе [9].

хронологія назв Нижньої (Малої або Вузької) Заболотівської є не тільки цікавими, а й взірцевими показовими.



[<https://report.if.ua/uncategorized/poshtivky-starogo-stanyslavova-cogo-vy-shche-ne-bachyly/>]

Як зазначено в історичному часописі «Молодий краєзнавець» за 1937 рік, у 1884 році Вузьку Заболотівську було перейменовано на вулицю імені багаторічного (1870-1888) бургомістра Станіслава та депутата австрійського парламенту доктора Ігнація Камінського [7, 14]. До речі, бургомістр із родиною і мешкав на Вузькій Заболотівській [14, 15]. І. Камінський дуже багато зробив для відновлення Станіслава після нищівної «Мармулядової пожежі» 1868 року [7, 14-20]. Та на піку кар'єри він примудрився вплутатись у корупційний скандал і в липні 1888 року був змушений подати у відставку [16]. Зрештою, його виправдали, але репутація була вже втрачена. Тож у 1888 році радні Станіслава (виборні члени міської ради), не бажаючи знову міняти назву вулиці, зупинилися на тому, що вона носить ім'я підстарости Я. Камінського. Останній успішно керував обороною Станіслава від турків у 1676 році [21]. А в 90-х роках пішла в небуття, бо була знесена як аварійна, зведена в 1874 році під патронатом легендарного бургомістра будівля респектабельного колись готелю по вул. Незалежності № 10-10А [7, 22]. У радянські часи там працював ляльковий театр. Але франківчани вперто продовжували називати цю будівлю «готелем Камінського». Тепер на цьому місці будівля Укрексімбанку. Та в часи незалежності пам'ять про знаного городянина Станіслава Ігнація Камінського, постать цікаву та суперечливу, пошановано в елегантному пам'ятнику «Бургомістра-відбудовника Станіслава» [23] та унікальному виданні «Камінський і профітролі» [20]. У цій книзі Іваном Бондаревим та Володимиром Єшкілевим уперше упорядковано матеріали, присвячені урядовцеві позаминулого сторіччя. Вона містить і перекладені Оленою Бучик українською мовою спогади самого Ігнація Камінського. Окрім того, останнім часом маємо низку інтригуючих публікацій про

«скарби Потоцьких», пошуками яких підприємливий бургомістр (а в минулому успішний контрабандист) також активно займався [24-26].

У часи ЗУНР вулиця Вузька Заболотівська отримала почесну назву героя нашої звитяги Антона Могильницького — українського поета та одного з наступників «Руської трійці» (греко-католицького священника, уродженця села Підгірки, тепер Калуша) [5, 27, 28]. Гітлерівці під час окупації дали їй ім'я штрассе Ганса Франка, генерал-губернатора Кракова [29]. У радянський період її знову було перейменовано — вже на вулицю Сталінської Конституції [5]. І тільки наприкінці липня 1956 року на відзначення 100-річчя від дня народження Великого Каменяря вулиця Вузька Заболотівська отримала сьогоденну назву — Івана Франка [5, 7-9]. І з того часу вже саме милозвуччя «вул. Івана Франка в місті Івано-Франківську» творить фантастичну лінгвістичну ауру світлого та променистого сприйняття цієї унікальної, затишної вулиці.

Як відомо, Іван Якович не тільки неодноразово відвідував Станіслав [30], певний період прагнув стати його мешканцем, але й виокремив місто в межиріччі Бистриць у своїй творчості [31]. Так, записана І. Франком «Пісня свіцька о ляхах з москалями» безпосередньо присвячена сумній події захоплення Станіслава російськими військами в 1764 році [7]. У своєму коментарі при опублікуванні цієї пісні Каменярь зазначив, що в ній відтворене «характерне для нашої території свідоцтво про настрій русинів (українців) супроти» усіх зайд-окупантів. Надруковані в газеті «Діло» дві його статті (від 7 грудня «Перед збором руського (українського) жіночого товариства в Станіславові» та 11 грудня 1884 року «Перші загальні збори руського жіночого товариства в Станіславові») присвячені небуденній події в тогочасному громадсько-культурному житті Галичини — заснуванню 9 грудня цього року на установчих зборах «Товариства руських (українських) жінок» [10]. Здебільшого перебування Івана Яковича в нашому місті було пов'язано із його невтомною громадсько-політичною діяльністю. Але якось беручи участь у станіславських диспутах молоді, «що шукала нових доріг для суспільно-політичної праці», 28-річний Іван Франко в будинку Б. Дескура зустрічає своє друге кохання — «горду княгиню» із міста межиріч Бистриць Йосифу (Юзефу) Дзвонковську [31-39]. І візити до Станіслава стають для нього трепетно солодкими. У літературі можемо натрапити на різні (часто й цілком протилежні) трактування та оцінки подарованих Каменярю долею взаємин із коханими жінками [31-45]. Така доля геніїв, що в їх глибоко особистому часто так дріб'язково і нікчемно намагаються копірситися. У випадку із Каменярем, зовсім незважаючи на те, що



Іван Якович Франко

геніальній людині-митцю властиво більшою мірою емоційно-чуттєве світосприйняття, інколи робляться, м'яко кажучи, досить дивні припущення [34, 37, 45, 46]. Наприклад, висмикується із конкретики життєвої дійсності різних періодів сказане митцем Іваном Яковичем у поезіях та особю в пригніченому стані (наприклад, за показового відсторонення Каменяря від святкування низки пам'ятних дат у 1898 році — лист до А. Кримського від 16.08.1897 р.) [39]. Тому давайте ми будемо опиратися тільки на конкретику та логіку загальновідомих фактів.

У 1883 році Іван Якович все ще стоїчно намагався якось справитись із фатальною невдачею свого першого палкого юнацького кохання та вже усвідомив, що омріяну Ольгу Рошкевич — свою «несміливу, як лілея білу, невинну, як дитина, пахучу, як розквітлий свіжо гай» — він втратив назавжди [40-42]. У листі до Агатангела Кримського він із щемливою гіркотою напише: «Наша любов тяглася 10 літ» [34-37]. А реальність для нього була безутішною — безтямно закохана в Івана Яковича та безмежно віддана йому уродженка Станіславщини (с. Лóлин — сьогодні Долинський р-н Івано-Франківської області), горда бойківська панночка ціною власного щастя безкомпромісно відмовилась переступати через волю свого батька [40-42]. А сільський греко-католицький священник Михайло ніяк не міг допустити шлюбу своєї донечки із так радикально революційно налаштованим Іваном Франком. Після арешту бунтівного студента другого курсу філософського факультету Львівського університету за участь у таємній соціалістичній організації в сім'ї Рошкевичів поліція здійснила ретельний трус [40]. На щастя, Ольга встигла заховати деякі листи та

книжки на пасіці. Та о. Михайло не тільки категорично відмовляється благословити шлюб доньки, а й суворо забороняє будь-які стосунки членам своєї сім'ї з ув'язненим І. Франком. Дочці він запропонував готуватись до одруження на її вибір... окрім «того бунтівника». Родичі та друзі жертвовно намагались допомогти закоханим. Молодший брат Ольги Ярик був незмінним та самовідданим зв'язковим закоханих. Дійшло до того, що палкий прихильник творчості Івана Франка Володимир Озаркевич вирішив жертвовно прислужитись за-для їхнього щастя [40, 41]. Проте він і сам неабияк симпатизував панночці Ользі. Та в щирому пориві молодий священник В. Озаркевич (син посла австрійського парламенту, рідний брат письменниці Наталії Кобринської та засновника «Народної Лічниці» Євгена Озаркевича) пропонує О. Рошкевич фактично фіктивний шлюб. І 14 вересня 1879 року та, що «була Рошкевич, стала Озаркевич», і це давало закоханим ще якусь надію поєднати в майбутньому їхні долі. Та тягар їх випробувань виявився занадто важким... І ось Іван Франко і Ольга Рошкевич у 1884 році на вокально-декламаторських вечорницях на честь завершення мандрівок студентів Карпатами танцюють свій вальс прощання [40]. Зміст їх прощальної розмови, окрім них, є відомим тільки провидінню. Та в 1886 році в Озаркевичів вже народжується синочок Йванко, а в 1890 р. — донечка Олена. Але біль розчарування від втрати їхнього кохання супроводжуватимуть Ольгу Рошкевич та Івана Франка до кінця їхнього життя. Розпука незбутого вже не відпустить їх ніколи: як вони не зуміли вберегти своє кохання, так і не змогли відпустити одне одного. У Франковій літературній творчості любов до Ольги Рошкевич увіковічено в збірках «З вершин і низин» (у розділі «Картка любові»), у деяких віршах «Зів'ялого листа» і «З днів журби». У 1886 році він видав під її дівочим іменем збірку лолінських «ладкалок» (*Zbiór wiadomości antropologii krajowej — Akademja Umiejętności w Krakowie, t.X. dz.*). Переклад Гайне «Скін богів» він також присвятив Ользі, а в оповіданні «На дні» постать Галі є прототипом Ольги. Наприкінці життя вже важко хворий Іван Якович проситиме Михайлину Рошкевич вмовити сестру прийти до нього попрощатись. Та Ольга рішуче відмовилась... Пізніше пояснювала, що «...не могла дивитися на руки, які її обнімали... хотіла залишити його у своїй пам'яті юним»² [39].

Цілком очевидно, як боліло Ользі Рошкевич, що доля не дала їй змоги стати на важкій тернистій дорозі поруч із Каменярем... і не вона стала йому непохитною опорою в житті, зрештою не вона... а інша Ольга подарувала щастя продовження родовету Франків. Своїй сестрі

Михайлині вона суворо заповіла покласти її у труну під голову всі Іванові листи. 30 травня 1935 року, ідучи за межу життя, Ольга Рошкевич і на 79-му році так і не змогла розлучитися із згадками про свого коханого і назавжди забрала їх із собою [40].

А тоді, у 1884 році життя поволи брало своє. Тимчасові захоплення [34, 43, 44] і титанічна громадсько-політична діяльність Каменяра були тільки здатними дещо притлумити біль втрати першого кохання. Дослідники стверджують: «Між Ольгою та Юзефою було багато спільного — витонченість натури, шляхетність, делікатність, краса, самопожертва наче дублювала одну жінку в іншій» [33]. Ну вже якщо вести мову про «спільне» уродженець Галичини за безмежного різнобарв'я їх етнічного походження, то віртуозніше за геніального галичанина Леопольда фон-Захер Мазоха сказати й годі. Його «Жіночі образки з Галичини» щодо чуттєвої спорідненості, привабливої ошатності та властиво по-жіночому дуже відповідального світосприйняття галичанок є дуже влучними [47]. А властива їм самовідданість чудово продемонстрована С. Андрухович в її романі-бестселері «Фелікс Австрія» (Видавництво Старого Лева, 2019 р., 288 с.), що екранізований у фільмі «Віддана». Тут потрібно розуміти, що галичанки є самодостатніми представницями прикарпатської мультикультурної громадянської спільноти, яка творилася тисячолітною історією на основі культурного середовища толерантного бойківського краю на спільних засадах європейського світосприйняття.

У «Нарисі історії українсько-руської літератури до 1890 р.» Іван Якович писав, що «з університету я познайомився також з двома станіславськими учениками Дзвонковським і Феліксом Дашинським...» [48]. Очевидно, що брат Владислав і познайомив Йосифу Дзвонковську з Іваном Франком. Попри всю суперечливість поглядів, викладених різними дослідниками на їх стосунки, аналіз поданих ними ж фактів, безперечно, свідчить про взаємність між ними щирих та сильних почуттів. Зрештою, вже 16 червня 1884 року І. Франко просить українську поетесу Уляну Кравченко писати йому до Станіслава саме на адресу Й. Дзвонковської [33]. Але... знаючи про свою, тоді невиліковну недугу, «горда княгиня» із Станіслава відмовляється від пропозиції одружитись [35, 38, 44]. Зрештою, до вродливої Й. Дзвонковської сваталось багато, та... відповідальна галицька панночка, не бажаючи створювати для когось проблеми, без особливих пояснень просто всім відмовляла. Однак, співпереживаючи щирість страждань І. Франка (та і його сприйняття відмови в причині її шляхтанського походження), вона все ж відкрила йому свою сумну таємницю. Юзефі було тільки тридцять років, коли її серце

² Йдеться про характерні для ревматоїдного артрити деформації китиць.

зупинилось [49]. Тільки тридцять... Каменяр присвятив Юзефі Дзвонковській десять віршів, з яких два — польською мовою. В останньому вірші, написаному вже після її смерті, він написав: «Вона умерла! — Ні, це я умер». Так трагічно закінчилось і друге станіславське кохання І.Я. Франка... Спомин про нього залишив свій черговий рубчик у зраненому серці Каменяра, а портрет загадкової панночки з маками у волоссі — коханої «Франкової Беатріче» із Станіслава (картина М. Ройзнера) завжди висів у його робочому кабінеті [34]. За однією із романтичних легенд міста підгір'я Карпат, на могилі Юзефи Дзвонковської і в сьогодення (чи то за дивним збігом, чи то за втручанням невідомих сил), але щороку з'являється букетик свіжих та ніжних фіалок [49]. Могила знаходиться в меморіальному сквері за 100 метрів від монументу Івану Франку.



Меморіальна плита на могилі Юзефи Дзвонковської, її сестри та матері. [https://www.radiosvoboda.org/a/1808548.html]

Ірена Книш у передмові свого видання до 100-річчя з дня народин І. Франка безпосередньо зазначає, що завданням її публікації є «пригадати українським жінкам Того, хто їх любив, страждав через них, навчав їх, виховував і вивів на широку арену культурного й громадсько-політичного життя свого народу» [36]. Привабливість молодого інтелектуала та його щиро поважне сприйняття жіноцтва у всьому як рівноправного партнера інтригували, зачаровували та неймовірно імпонували галицьким панянкам. Але ж жорсткі реалії тогочасного суспільного життя українського політика в окупованій Галичині вимагали від близьких до Каменяра бути готовими до важких випробувань, а то й зречення та самопожертви. І далеко не всі були готовими до цього.

Дослідники життєвого шляху Івана Яковича дискутують про його перше, друге чи третє кохання [32, 34, 35, 37, 44-46]. Зрештою, це закономірно, що в митця, який мав осяйну потугу

створити ніжно-трепетну поезію «Ой ти, дівчино, з горіха зерня...», було непересічне відчуття гармонії жіночої краси і постійна естетична потреба в музі. Та беззаперечним фактом є те, що любов'ю і жінкою всього життя Івана Яковича Франка змогла стати тільки уродженка козацького краю Слобожанщини (нині с. Осоївка Краснопільського району Сумської області) чарівна панночка Ольга Федорівна Хоружинська [50-53]. Горда слобожанська шляхтанка походила із достойного стародавнього українського роду Хоружинських та гетьмана Дем'яна Многогрішного. В її правилах було долати життєві незгоди, незважаючи на обставини, що склалися. Тож закохана в Івана Яковича Ольга Хоружинська категорично відмовилась сприймати застереження найближчих родичів щодо одруження з опальним галичанином і дала щедre продовження родоводу Франків у трьох синових (Андрій, Тарас, Петро) та донечці Анні [51, 54-56]. Вона не тільки зуміла опанувати чуже їй галицьке середовище, але, зважаючи на родовід своїх дітей, фундаментальна, послідовна у всьому та високоосвічена пані Ольга зробила глибоку історичну розвідку «Карпатські бойки і їх родинне життя» [57]. Для Каменяра вона стала вірною опорою, люблячою дружиною, турботливою матір'ю їхніх дітей. Ольга Федорівна із щирою завзятістю, незгасною енергією допомагала йому у творчій роботі, завжди підставляла своє плече, щоб у побуті було якнайменше негараздів. Нерідко сприяла Івану



Андрій (перший зліва), Петро (стоїть у центрі), Тарас (перший справа), Анна (сидить у центрі). Львів, 1902 р. [https://frankolive.wordpress.com/2019/06/17/петро-франко-перевраний-полім/]

Яковичу вирішувати видавничі справи та реалізувати поліграфічну продукцію. Пані Ольга здобула чудову освіту: закінчила Харківський інститут шляхетних панянок, вищі жіночі курси в Києві. Досконало володіла англійською, французькою, німецькою, російською мовами. Жінка з чистим сумлінням, відповідальна в усьому, пані Ольга, не вагаючись, витратила увесь свій посаг на видання книг Івана Яковича, його навчання й отримання ним вченого звання. Маючи контакт із галичанками, що безпосередньо стояли біля витоків українського фемінізму, і відстоюючи гендерну рівноправність, вона до кінця свого життя залишилась турботливою Берегинєю родини Франків. І доля подарувала їй близьку за духом невістку (дружину синопця Петра) Ольгу-Марію з родини галичан Білевичів [58], яка вже, у свою чергу, на батьківщині свекрухи (Слобожанщині — у Харкові) у 1931-1936 роках турботливо оберігала родину Франків. А відійшовши в засвіти, самовіддана дружина Івана Яковича Франка залишилась із ним поруч і похована неподалік від чоловіка всього свого життя на Личаківському цвинтарі, на полі № 4 із скромним, дуже скромним, надгробком.



**Ольга Федорівна
Франко-Хоружинська**



Іван Якович Франко всю свою любов та безмежну вдячність жінці всього свого життя увіковічив у досі так і не надрукованій поезії «Мойй дружині» [53]. І ось декілька зворушливих рядків із неї:

...
Спасибі тобі, моє сонечко,
За промінчик твій — щире словечко!

...
В слоту зимню, в днину млистую
Я дорогою йду тернистою;
Кого я любив, ті забулися,
А з ким я дружив — відвернулися.

...
То ж за дар малий, а безцінний твій,
Що, мов цвіт, скрасив шлях осінній мій,
За той усміх твій не вдослід журбі
Спасибі тобі! Спасибі тобі!

Іван ФРАНКО

Написано 27 січня 1887 р.,
досі не друковано

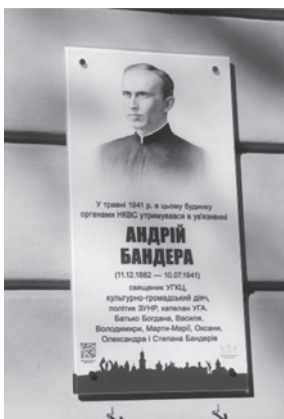
Перебуваючи в нашому місті-перлині, Іван Якович гостював і на вул. Вузькій Заболотівській (тоді вже Камінського) у свого соратника Мелітона Осиповича Бучинського, нотаріуса, літературознавця, одного із засновників філії станіславівської «Просвіти» [17, 60, 61]. У 60-х роках XIX століття родина Бучинських мала помешкання на Великій Заболотівській, 23 (будинок не зберігся). А вже згодом Бучинські звели ще й кам'яницю на Вузькій Заболотівській (сьогодні Івана Франка, 27) [17]. Там у 1890 роках Мелітона Осиповича, окрім І.Я. Франка, відвідували М. Драгоманов, український економіст М. Зібер та Ю. Федькович [7, 17]. А в 1939-1941 роках у СШ № 2 на тодішній вулиці Сталінської Конституції навчалася Зіновія Франко, дочка Тараса Франка і внучка І.Я. Франка, відомий український мовознавець [7].

На вулиці І. Франка знаходяться давні престижні станіславські школи із славною історією [5, 62, 63]. Та не завжди тут амбітна молодь межириччя Бистриць здобувала освіту. У 1939-1941 роках у будівлі СШ № 5 знаходилось управління НКВС, яке перетворило «золотий» вересень у «кривавий», та два наступні роки — у п'яту терору та страху [7]. У період гітлерівської окупації — гестапо, а радянської — знову НКВС. Саме тут, у травні 1941 року, утримувався батько провідника ОУН Степана Бандери, отець Андрій. 15 жовтня 2019 року на фасаді СШ № 5 було відкрито анонсову дошку пам'яті Андрія Бандери [64].

На вулиці Івана Франка знаходяться два лікарняні заклади — один із корпусів обласного фтизіопульмонологічного диспансеру та міська поліклініка № 3. Вишукана добротна будівля поліклініки має особливу ауру і цікава тим, що в ній до 1939 року знаходилася Каса хворих — перший



На передньому плані будинок, що належав Мелітонові Бучинському, нотаріусу, літературознавцеві, одному із засновників філії станіславівської «Просвіти», соратникові І. Франка. Очевидно, І. Франко бував гостем у цьому будинку (вигляд у 1913 році та в сьогодення). [<https://westnews.com.ua/stanislaviv-vchora-i-sogodni-yak-viglyadala-vulitsya-franka-100-rokiv-tomu-foto/>]



Анотаційна дошка пам'яті Андрія Бандери на фасаді СШ № 5. [<https://mi100.info/2019/10/15/u-frankivsku-vidkryly-annotatsijnu-doshku-andriyu-banderi-foto/>]

у нашому місті прототип закладу страхової медицини [7]. У 1978 році поруч із поліклінікою було споруджено скромне погруддя Великого

Каменяра, «що немов виростає зі скелі» роботи скульптора А. Болюка [5]. Справжньою прикрасою історично складеної унікальної самобутності архітектури вул. Івана Франка є центральна частина сучасного корпусу обласного фтизіопульмонологічного диспансеру — майже сторічна будівля лічниці Гутта [65, 66]. Із нею пов'язана не одна інтригуюча станіславська бувальщина [67]. Автору ще доводилось чути, як представники старшого покоління франківчан жартома (та від того не менш щирсердечно) бажали молодят «не



Центральний вхід до Івано-Франківської міської поліклініки № 3



Погруддя Каменяра поруч з Івано-Франківською міською поліклінікою № 3

затягувати і щасливо подолати шлях від Скрута до Гутта». А передісторія цієї станіславівської приповідки така.

У міжвоєнному Станіславі великою популярністю користувалась «цукерня Скрута», що знаходилася по вул. Казимирівській, 4 (нині вул. Мазепи) [68]. Власник кафе-кондитерської, Володимир Скрут, свого часу успішно пройшов повний вишкіл у ремісничній школі Станіслава за фахом «кондитер» і мав невеличке виробництво, де готував найрізноманітніші солодоші за власною рецептурою. Тож у його кафе-кондитерській було все, щоб догодити дамі серця. Зрештою, готову продукцію возили по всіх повітах станіславівського воєводства. Особливою популярністю користувалось знамените скрутівське морозиво на молоці і жовтках. Практично жоден «цукерково-букетний період» станіславівських парочок не обходився без відвідин цього закладу. Зрештою, «любовні маршрути» станіславівських романів, які успішно розвивалися завдяки відвідинам «цукерні Скрута», знаходили своє логічне продовження в «пологовому санаторії», що розміщувався в приватній клініці доктора Яна Гутта по вул. Камінського (нині вул. Франка) [69]. Тому



Кондитерська Володимира Скрута (на вул. Казимирівській, 4 — нині вул. Мазепи)



Приватна клініка доктора Яна Гутта «Пологовий санаторій» на поштівці з колекції Зеновія Жеребецького. [https://report.if.ua/uncategorized/slidamy-starogo-stanyslavova-klinika-doktora-gutta/]

в міжвоєнний період у місті межиріч Бистриць так і говорили: «Починається в Скрута, а закінчується в Гутта».

Історія будівлі Івано-Франківської клінічної лікарні на вул. Івана Франка, 17 цікава [65, 69, 70]. У ній, починаючи від періоду «пологового санаторію», згодом міської терапевтичної та хірургічної клініки, а сьогодні вже й обласного фтизіопульмонологічного центру, було проліковано десятки тисяч франківчан. Тут отримало класичний клінічний вишкіл та самовіддано трудилось не одне покоління прикарпатських медиків³. Її стіни пам'ятають і подих звичаги керівника терапевтичної клініки кафедри пропедевтичної терапії та засновника кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету ІФНМУ галицького професора-інтерніста М.М. Бережницького.

Все почалося із того, що січневі номери станіславських газет повідомили таке: «Лічниця доктора Яна Гутта. Пологовий відділ відкритий 1.01.1926 року. Нормальні пологи — 150 злотих за 10 днів, аномальні — 200 злотих за 10 днів» [65, 67]. Також повідомлялось, що раз на тиждень доктор Гутт приймає пацієнтів безоплатно. Будівлю остаточно добудували тільки в жовтні 1927-го, а на початку 1928 року вже почало працювати й хірургічне відділення.



Так виглядало повідомлення про відкриття лічниці доктора Яна Гутта. [https://westnews.com.ua/stanislawiv-vchora-i-sogodni-yak-viglyadala-vulitsya-franka-100-rokiv-tomu-foto/]

Кошторисна вартість будівлі становила 220 000 злотих. Проект виконав місцевий архітектор Т. Ковальський [65]. Будівля стала цікавим зразком перехідного періоду між сецесією та функціоналізмом. Родзинкою стало влаштування над головним входом відкритої відпочинкової тераси, що спирається на спарені колони. Головною

³ Окрім короткого періоду кінця 30-х — початку 40-х років. У середині 30-х років з Я. Гуттом велися напружені переговори про викуп державою приміщення клініки. Він довго пручався, але фінансова криза все ж вимустила його продати лічницю-санаторій улітку 1939-го. Туди перемістилась польська гімназія з вулиці Казимировської (Мазепи, 20). У радянський час у будівлі розпочала свою діяльність міська лікарня № 2.



Вигляд лічниці Гутта до зведення бокового корпусу. [<https://pravda.if.ua/legendy-stanyslavova-vid-skruta-do-gutta/> та <https://gkpress.if.ua/sprava-chesti-doktor-gutt-mostovij/>]

окрасою кам'яниці є два симетричних наріжних еркери — декоративні аналоги замкових оборонних веж. А вже за проектом відомого прикарпатського архітектора Лукії Лукомської в 1976-1977 роках до центральної частини лікарняної будівлі було добудовано боковий корпус із боку вулиці Драгоманова [65, 71]. У середині 90-х років лікарня стала одним із корпусів обласного фтизіопульмонологічного центру. Ця лікарняна будівля тішить франківчан своїм затишком вже майже сотню років.

Відтак декілька слів про власника клініки доктора Яна Гутта [65, 72], який здобув у місті славу не тільки талановитого гінеколога та хірурга, а й «найсильнішого лікаря» та поліглот (окрім рідної польської, добре знав латину, грецьку, українську, російську, французьку, німецьку, а ще сербську й хорватську). Життя його нагадує пригодницький роман. Народився він у 1886 році в селищі Пороніні високогір'я Карпат (Татри) у багатодітній родині горянина Мос-тowego. У дитинстві малий Ян-Івась пас вівці на полонині. Потім вчився в краківській гімназії, служив в армії, дезертирував і скитався Європою. Осів у швейцарському Базелі, де вступив на



Ян Гутт-борець «Чорна Маска» [4]. [<https://report.if.ua/istoriya/vlasnyky-realnosti-stanyslavova-ii-komu-nalezhal-najkrashchikamyanyci-mista-foto/>]

медичні студії. Грошей на науку бракувало, тож Ян підробляв у цирку як борець. Виступав під чорною маскою, оскільки студентам категорично заборонялось брати участь у платних виступах. Дізнавшись, що у Франції формують польську армію генерала Галлера, не вагаючись, рушив до Парижу, де й очолив медичну службу дивізії. У 1920-му як зв'язковий офіцер англо-французької місії прибув до Станиславова. У місті межиріччя Бистриць Ян Гутт підкорив серце станіславської красуні, доньки бургомістра — вродливої Ізабелли Штигар [73]. Тож після демобілізації оселився в Станиславові, де завдяки приданому, особистим заощадженням та банківським кредитам збудував власну клініку. Довго зберігав чудову спортивну форму, професійно займався боротьбою та активно готувався до Олімпіади в Амстердамі в 1928-му. Подружжя Гуттів виховувало синопка Єндрка і двох донечок — Яніну та Анну. Вже за першої хвилі репресій німецьких окупантів у Станиславові (13 серпня 1941 року) доктора Гутта арештували, місце його страти та поховання невідоме.

У другій половині минулого сторіччя на місці одноповерхових забудов вулиці І. Франка з'явилися багатоповерхові будинки як житлового, так і громадсько-культурного призначення. На перехрестях вулиць І. Франка, Січових Стрільців та Незалежності в 1970 році було відкрито Будинок художника. Його оздобили рельєфно-мозаїчною композицією на тему різних видів мистецтва, а у виставковому залі можна було побачити нові твори наших художників й придбати вироби народного і професійного промислу. На перетині із вулицею М. Драгоманова в 1962-му на місці будинку полковника Коперницького, у якому, до речі, мешкав перший редактор культової газети «Кур'єр Станиславовський» Агатон Гіллер, звели житлову п'ятиповерхівку для персоналу обкому партії [74]. У 80-х рр. на її першому поверсі працювало популярне кафе «Медівня». Його

інтер'єр був створений художником Опанасом Заливахою — репресованим-шістдесятником. Серед співробітників Івано-Франківської клінічної міської лікарні № 2 була неабияка когорта затятих кавоманів. Для них невеличке затишне кафе було улюбленим місцем, де можна випити філіжанку запашної кави та погомоніти. Інколи його відвідували й службовці та візитери двох розташованих на вулиці Івана Франка державних установ — обласного управління МНС та філії проектного інституту «Діпромисто».

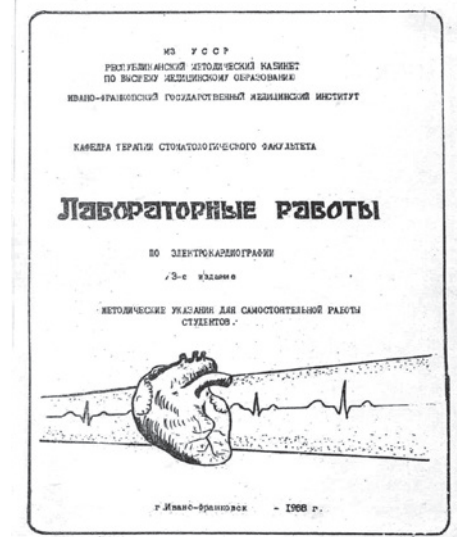
Очолювана професором М.М. Бережницьким терапевтична клініка органічно гармонізувала із вишуканою атмосферою названої на честь Каме-няра затишної вулиці міста межиріч Бистриць. Вишкolenий та високопрофесійний колектив кафедри пропедевтичної терапії бездоганно провадив належну лікувально-консультативну та педагогічну діяльність. Її керівник — фахівець-інтерніст високого ґатунку, харизматичний трудівник та невинуватий оптиміст, Людина з великої літери із невичерпною енергією



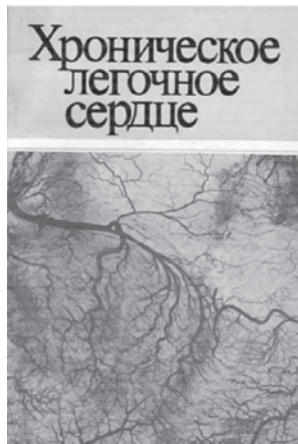
Колектив кафедри пропедевтичної терапії ІФДМІ (професор М.М. Бережницький у першому ряді в центрі)

особистим прикладом невтомно генерував творчу наснагу у ввіреному йому колективі. Ентузіазм Мирослава Миколайовича та привнесені ним перспективні ідеї пожвавили науково-педагогічну діяльність кафедри і дуже швидко дали належні результати. Його щире бажання та вміння згуртувати навколо себе однодумців дозволило в короткий час підготувати та видати ґрунтовні методичні посібники щодо фізикальної та електрографічної діагностики [75-77]. Із кожним перевиданням вони постійно вдосконалювались. Лекції професора М.М. Бережницького вирізнялись чіткістю та доступністю. Його вміння логічно поєднати в лекції оглядову, демонстраційну та інформаційну компоненти дуже imponувало студентам.

Трепетне ставлення керівника клініки до належного забезпечення кафедральної лабораторії приладами для наукових досліджень забезпечило успішне виконання кафедрою комплексної галузевої науково-дослідної роботи щодо розробки підходів до ранньої діагностики, лікування та профілактики розвитку синдрому легеневого серця в пацієнтів із неспецифічними запальними захворюваннями легень. Отримані результати проведених вже на базі Івано-Франківської клінічної міської лікарні № 2 клінічних досліджень стали завершальним етапом амбітного наукового пошуку галицького професора-інтерніста Бережницького М.М. із проблеми хронічного легеневого серця в клініці внутрішніх захворювань. У межах інформативності наявних на той час лабораторно-інструментальних засобів і методологічних підходів до вивчення синдрому хронічного легеневого серця Мирослав Миколайович логічно завершив свою фундаментальну науково-дослідну роботу конкретним визначенням меж та можливостей ранньої діагностики, лікування й профілактики розвитку легенево-серцевої



недостатності в пацієнтів із неспецифічними запальними захворюваннями легень. Поставлене перед ним на початку далеких 60-х років його Вчителем професором М.Л. Авіосором завдання вивчення актуальної проблеми внутрішньої медицини — синдрому хронічного легеневого серця було блискуче завершено. Свої багаторічні оригінальні наукові дослідження професор М.М. Бережницький поетапно систематизував та ретельно виклав у дисертаційних роботах «Гемодинамічні розлади та коронарний кровоплин у хворих із синдромом легеневого серця» (1964) та «Клініко-анатомічні матеріали до проблеми хронічного легеневого серця» (1971), комплексний галузевий науководослідній роботі (1981) і знаковій монографії «Хроническое легочное сердце» (1990) [78]. У них було узагальнено встановлені фундаментальні закономірності адаптивно-компенсаторних механізмів коронарного кровоплину та морфофункціональних змін структур міокарда за легеневої гіпертензії і віртуозно описано клінічну картину їх проявів. У монографії системно викладено актуальні аспекти синдрому легеневого серця з позиції взаємодії функціональних систем та закономірностей багаторівневої реалізації адаптивно-компенсаторних механізмів організму. За цього конкретика реалізації такої взаємодії чітко визначена щодо всіх основних функціональних рівнів — організму, кардіореспіраторного комплексу, окремих систем та органів, трофокапілярного обміну, клітин та субклітинних структур. Відтак для практичної медицини було запропоновано доступні та чіткі критерії оцінки досконалості їх взаємодії, і це надало можливість належно визначати прогноз перебігу легенево-серцевої недостатності в пацієнтів із різними формами хронічного неспецифічного запального захворювання легень. Сьогодні для фахівців-інтерністів ця фундаментальна монографія є бестселером і в сучасності залишається чи не єдиною в царині фундаментального трактування патогенезу синдрому хронічного легеневого серця за канонами системної адаптації організму до поєднаної дії легеневої гіпертензії, гіпоксії, інфекційно-токсичного впливу, підвищеного внутрішньогрудного тиску, мікрогемодикуляторних порушень та ендотеліальної дисфункції. Тож час засвідчив, що професор М.Л. Авіосор далекоглядно і безпомилково визначив гідну особистість для продовження вчення свого Вчителя, академіка



Миколи Дмитровича Стражеска, про хронічну недостатність кровообігу. Медична спільнота має повне право пишатись фундаментальними науковими дослідженнями блискучого галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького.

Мій науковий та клінічний вишкіл під керівництвом мого дорогого першого Вчителя почався в 1979 році. Тоді я, студент 3-го курсу, успішно склавши фундаментальний курс пропедевтичної терапії самому завідувачу кафедри професору М.М. Бережницькому, осмілів настільки, що після загального оголошення результатів іспиту просто підійшов і запитав дозволу порадитись щодо ідеї, яка не давала мені спокою. Складаючи іспит, був приємно здивований його бажанням зрозуміти, наскільки я реально володію практичними навичками, розумію логіку клінічного обстеження та можу трактувати отримані дані. Відповідь професора М.М. Бережницького мене також приємно здивувала. У післяекзаменаційній суеті, у повному розумінні цього слова — «атакований» співробітниками клініки звідусіль, Мирослав Миколайович зупинився і цілком серйозно сказав, що зараз буде коротка кафедральна нарада, а через 45 хвилин може вислухати мене в себе в кабінеті. І рівно через 45 хвилин вже мав нагоду коротко викласти своє розуміння переваг комплексу дихальних вправ із роздільним діафрагмальним, грудним та ключичним диханням при легених захворюваннях. Мирослав Миколайович поцікавився, звідкіля таке розуміння. Я відповів, що за наявності певних проблем із власним здоров'ям маю практичний досвід ефективності почерпнутого із літератури підходу до лікувальної дихальної фізкультури. У його дієвості переконався особисто і тому маю бажання провести клінічні дослідження щодо ефективності комплексу таких вправ. Мирослав Миколайович запропонував практично продемонструвати весь комплекс. Подивившись і помовчавши якось мить, він по-діловому сказав, що згоден дати можливість вивчити їх клінічну ефективність, та для цього потрібно засвоїти і навчитись самому проводити лабораторно-інструментальні дослідження (для початку — виконувати спірографію та визначати рівень систолічного тиску в легеневій артерії за опосередкованою методикою С.А. Душаніна [79]). Тут же зауважив, що реально робити в клініці дослідження я зможу тільки під час літніх канікул, а опрацьовувати зібраний матеріал треба буде протягом навчального року. І вже далі конкретно зауважив, що оскільки сесія закінчилась сьогодні успішним іспитом із пропедевтичної терапії, то потрібно завтра вранці бути на кафедрі і починати засвоювати лабораторно-інструментальні методики.

Вже зранку наступного дня я був представлений завідувачам кабінету функціональної

діагностики та терапевтичного відділення. І тут мені знову неймовірно пощастило. Була середина травня, і місце медсестри кабінету функціональної діагностики виявилось вакантним. Тамарі Степанівні доводилось самій проводити дослідження, а тільки потім робити заключення по даним ЕКГ та спірограм. Я радо погодився спробувати вже сьогодні проводити дослідження під її керівництвом. Завідувачці кабінету функціональної діагностики такий підхід сподобався. І завдяки її чітким поясненням та терпінню я вже через тиждень міг взяти одноканальний електрокардіограф і самостійно в післяопераційного хворого в хірургічному відділенні записати електрокардіограму. З часом Тамара Степанівна поцікавилась, на якому я курсі, а з'ясувавши, що я вже закінчив 3-й курс, домовилась про моє працевлаштування на літній період на посаду медбрата кабінету функціональної діагностики. Завжди із глибокою вдячністю згадую її доброзичливість та настанови.

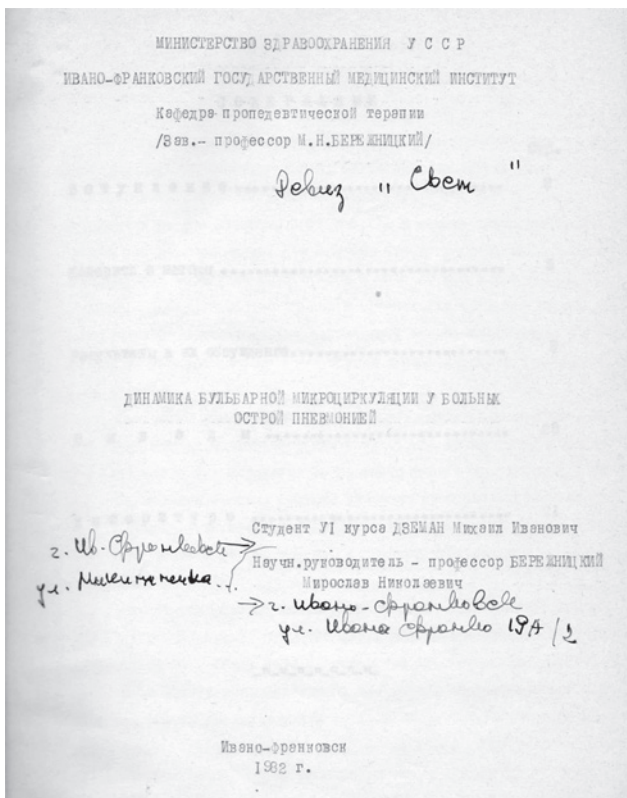
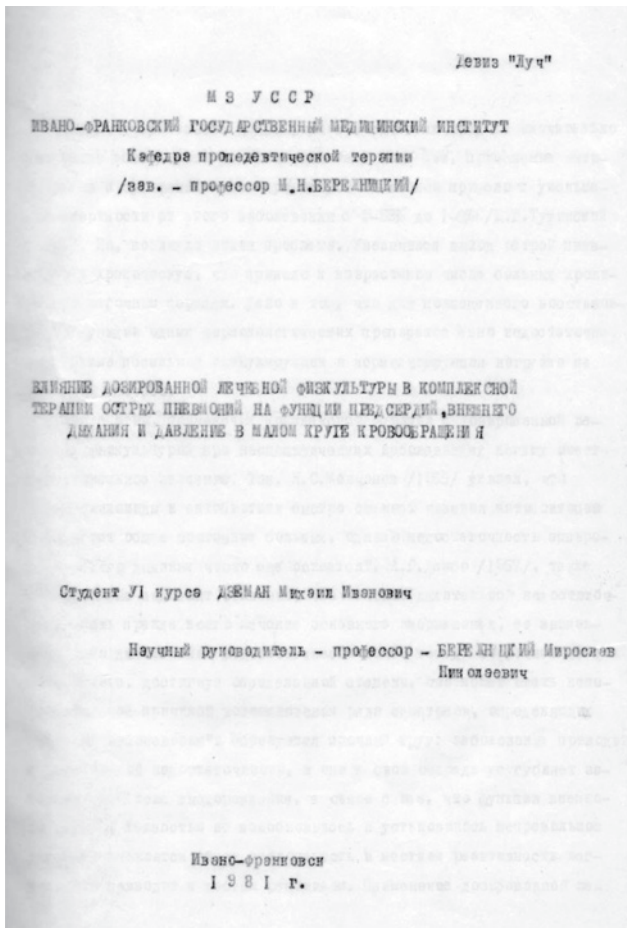
Далі Мирослав Миколайович представив мене доценту Бабенко Ніні Олександрівні. Вона керувала підготовкою інтернів і завідувала кафедральною лабораторно-інструментальною лабораторією. Завдяки її прихильному ставленню та дозволу завідувача кафедри професора М.М. Бережницького я отримав можливість проводити під час літніх вакацій в її просторому кабінеті заняття дихальною гімнастикою та обстежувати хворих. Правда, завідувачка терапевтичного відділення Ярослава Іванівна без особливого ентузіазму поставилась до прохання Мирослава Миколайовича посприяти мені в організації проведення лікувальної дихальної гімнастики у хворих із пневмонією. Особливо її турбував дозвіл керівника клініки робити запис в історії хвороби щодо дат початку і закінчення проведення занять лікувальною фізкультурою. Та після наполягань Мирослава Миколайовича все ж було узгоджено, що я робитиму запис про проведені заняття ЛФК із конкретним зазначенням дат вже при виписці пацієнтів із стаціонару на етапі підготовки історій до здачі в лікарняний архів. Через декілька десятків років, вже здійснюючи лікувально-консультативну роботу доцента в доручених мені лікарняних відділеннях, я часто посилався на цей приклад відповідального ставлення до належного оформлення історій хвороби пацієнтів завідувачкою терапевтичного відділення Івано-Франківської клінічної міської лікарні № 2, заслуженим лікарем України Ярославою Іванівною Юрак.

І на кінець Мирослав Миколайович особисто попросив посприяти мені в налагодженні занять дихальною гімнастикою й вихованку Львівського інституту фізичної культури, інструктора-методиста кабінету ЛФК та масажу клініки Лесю Ярославівну. За відсутності окремого кабінету вона проводила реабілітаційну ЛФК для лежачих пацієнтів

хірургічного відділення безпосередньо в палатах. ЛФК у пацієнтів терапевтичного та алергологічного відділень не мала популярності, але при особистому зверненні лікуючого лікаря Лесю Ярославівна запрошувала пацієнтів у свій скромний кабінет масажу і фахово розробляла для них індивідуальний комплекс лікувальних фізичних вправ. Її рекомендації щодо способу організації занять дихальною гімнастикою в конкретних умовах клініки кафедри пропедевтичної терапії були для мене дуже важливими. Лікувальним масажем Лесю Ярославівна володіла віртуозно і мала непересічний авторитет серед пацієнтів клініки.

Після такого доброзичливого ставлення та прихильної допомоги в належній організації моїх клінічних досліджень я з ентузіазмом пропрацював у клініці до 20-х чисел серпня. Загалом було обстежено біля 60 пацієнтів із пневмонією. Не обійшлося, правда, і без проблем. Кафедральний багатоканальний електрокардіограф «Красногвардеец» у середині вересня вийшов із ладу. Майстер при огляді встановив, що причиною є залитий чорнилами електронний модуль. Довелось електрокардіограф відправляти на ремонт на завод-виробник. Мені було дуже незручно перед Ніною Олександрівною. Безперечно, це далась взнаки недосконалість моєї підготовки «на марші» до роботи з апаратами функціональної діагностики.

Після статистичного аналізу з'ясувалось, що пацієнти із пневмонією, у комплексному лікуванні яких застосовувалась дихальна гімнастика, перебували в стаціонарі на 2,5 ліжко-дні менше. Тож, я окрилено взявся опрацьовувати отримані результати їх обстежень. Мирослав Миколайович терпляче возився зі мною. За його порадою до вивчення, окрім динаміки показників зовнішнього дихання та систолічного тиску в легеневій артерії, було включено й аналіз функції передсердь. Але коли розраховані показники було зведено в таблиці і закінчено статистичну обробку отриманих результатів, Мирослав Миколайович запропонував зупинитись... та не для відпочинку. Кафедра придбала для своєї наукової лабораторії щільну лампу. Вчитель настояв на негайному освоєнні методики мікрогемоциркуляції бульбарної кон'юнктиви. Вивчення стану мікроциркуляції тоді набувало все більшої популярності. Коли ж це завдання було виконано, тоді була продовжена робота над описом отриманих улітку результатів та формуванням висновків. До кінця 1979-1980 рр. навчального року отримані результати було описано. Восени 1980 року на міжнародній студентській конференції в Єревані моя наукова робота з вивчення динаміки показників функції передсердь, зовнішнього дихання та систолічного тиску в легеневій артерії у хворих на пневмонію в процесі комплексної терапії із дозованою



Правки, внесені особисто рукою Вчителя

дихальною гімнастикою була відзначена дипломом I ступеня. За матеріалами цієї роботи було надруковано дві статті в журналі «Врачебное дело» і тези в збірнику міжнародної конференції. Отримані результати навіть були включені в короткий розділ щодо фізичної реабілітації хворих із легенево-серцевою недостатністю комплексної галузевої науково-дослідної роботи.

В подальшому і за матеріалами вивчення стану мікроциркуляції у хворих на пневмонію також було подано роботу на конкурс молодих вчених, надруковано одну статтю в журналі «Врачебное дело» і тези — у збірнику тез республіканської наукової конференції. На 4-6-му курсах я був затятим учасником студентського наукового руху та входив до Ради СНТ інституту.

На превеликий жаль, по закінченню Alma mater жодного шансу продовжити наукові дослідження під керівництвом мого дорогого першого Вчителя, професора Мирослава Миколайовича Бережницького доля мені не дала. Та, незважаючи на це, Мирослав Миколайович продовжував мною опікуватись і залучив мене до написання та підготовки до друку його монографії «Хроническое легочное сердце». Завдяки його турботі я мав можливість брати участь у знакових наукових терапевтичних форумах, що відбувались в Івано-Франківську. У 1983 році Вчитель категорично настояв на моїй доповіді «Булбарная микроциркуляция при острой пневмонии» на симпозиумі «Микроциркуляция в клинике внутренних болезней» у нашій Alma mater. Мирослав Миколайович особисто узгодив моє відраджання до Івано-Франківська із моїм керівником по інтернатурі в Київському медичному інституті на кафедрі професора О.А. Пятака. А під час Всесоюзного пленуму терапевтів у затишній клініці на вулиці Івана Франка, 17 у професора Бережницького М.М. гостювали провідні пульмонологи Гліб Борисович Федосеев та Олексій Миколайович Кокосов. Я пишаюсь тим, що Мирослав Миколайович, представляючи їм своїх співробітників, назвав мене своїм учнем. Я трепетно виконав доручення Вчителя бути гідом у професора О.М. Кокосова при його ознайомленні з Івано-Франківськом. Завдяки цьому в 1985 році я мав можливість ознайомитись із діяльністю провідних відділень Всесоюзного науково-дослідного інституту пульмонології Мінохоронздоров'я СРСР в Ленінграді. За дорученням професора Бережницького М.М. (як голови Івано-Франківського обласного товариства терапевтів) я займався транспортуванням із Києва до Івано-Франківська матеріалів для з'їзду терапевтів України. Важливими для мене була підтримка Вчителя та можливість отримати його пораду хоча б у телефонному режимі. Тож зазвичай після закінчення опрацювання наукової літератури в Республіканській медичній

бібліотеці я із площі Льва Толстого мандрував на Хрещатик і телефонував із Центрального поштамту до рідного Івано-Франківська. Як правило, Мирослав Миколайович ще працював у своєму кабінеті. Отримані поради, а інколи й завдання щодо уточнення останніх даних із проблематики монографії, яку Вчитель готував до друку, неабияк сприяли моєму вдосконаленню. Доблорочно взірцевий приклад опіки професором М.М. Бережницьким став для мене ідеальним зразком для наслідування в багаторічній діяльності керівника студентського наукового гуртка кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [80]. Зазначимо, що для Прикарпатської школи внутрішньої медицини є властивим доброзичливе опікування молоддю, яка має амбіції щодо здійснення наукового пошуку. Показовим у цьому відношенні є впровадження в сьогодення професором, Заслуженим діячем науки і техніки України, академіком АНТКУ Нестором Миколайовичем Середюком новаторська практика діяльності міжкафедрального студентського наукового гуртка з внутрішньої медицини із проведенням інтерактивних конкурсів (останній із них — COR et VASA) [81, 82].

Наприкінці 80-х років наполегливий професор М.М. Бережницький ініціює та успішно реалізує ідею щодо заснування міського ревматологічного відділення. Його очолила його учениця кандидат медичних наук Дарія Никифоровна Гринечко. За результатами виконаних кафедрою на базі новоствореного відділення клінічних науково-дослідних робіт було виконано 1 комплексну науково-дослідну роботу та захищено 1 докторську і 2 кандидатські дисертації. У 1984 році професор



Автор на фоні центрального входу до колишньої Івано-Франківської клінічної міської лікарні № 2. На другому поверсі будівлі на фоні колишньої відкритої відпочинкової тераси у світлиці із трьохрамовим вікном знаходився кабінет професора Мирослава Миколайовича Бережницького

Бережницький М.М. заснував на новоствореному стоматологічному факультеті ІФДМІ кафедру внутрішньої медицини. Міська клінічна лікарня № 2 на затишній вулиці Івана Франка, 17 залишатиметься клінічною базою новоствореної кафедри до 1996 року.

Невтомний дослідник, вчений-інтерніст, педагог, трудівник, невинуватий оптиміст та жителюб-професор М.М. Бережницький завжди і у всьому був налаштований на конструктив. Тож він був успішним, здійснюючи керівництво підрозділами амбулаторно-поліклінічної та стаціонарної медичної допомоги. Його видатні організаторські здібності особливо яскраво проявились на посаді голови Івано-Франківського обласного терапевтичного товариства, голови профкому медичного інституту, завідувача кафедри внутрішньої медицини, члена Президії Всесоюзного і Всеукраїнського наукового товариства терапевтів та ревматологів. Щирістю, добротою, чуйністю до людей, лікарським мистецтвом, визначною організаторською діяльністю, активною участю в громадському житті Мирослав Миколайович здобув належну шану й авторитет серед професорсько-викладацького складу, студентів та пацієнтів не тільки Івано-Франківщини. Тисячі студентів та інтернів пройшли класичний клінічний вишкіл на базі очолюваних ним терапевтичних відділень та кафедр внутрішньої медицини. Сьогодні підготовлені професором М.М. Бережницьким інтерністи гідно працюють на ниві охорони здоров'я, а заснована Вчителем наукова школа внутрішньої медицини є визнаною та популярною. Його учні професори М.А. Оринчак, С.Я. Орнат, Н.Г. Вірстюк, Д.П. Александрук; доценти А.Г. Сьоміна, Н.Р. Артеменко, І.О. Якубська, М.І. Дземан, к.м.н. О.С. Макарчук, Д.Н. Гринечко, Г.М. Струтинський, заслужений лікар України Я.І. Юрак є пошанованими педагогами-науковцями та знаними фахівцями внутрішньої медицини.

Сприймаючи в умовах радянської бюрократії державні нагороди із зрозумілим скепсисом, Мирослав Миколайович все ж був неодноразово відзначений за свою звитяжну діяльність (наприклад — дипломом Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти «За досягнення в навчально-виховній та науково-методичній роботі», відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», медаллю «За доблесну працю», пам'ятною медаллю до 150-річчя з дня народження С.П. Боткіна тощо).

Мирослав Миколайович є уродженцем Прикарпатського краю та одним із перших вихованців Станіславського (із 1963 року Івано-Франківського державного медичного інституту, сьогодні — Івано-Франківського національного медичного університету). Тож підтримка керівництвом ІФНМУ галицької громадськості та медичної спільноти щодо увіковічнення ім'я професора

М.М. Бережницького отримує особливо схвальні відгуки на Прикарпатті [83]. Присвоєння у 2015 році заснованій Вчителем кафедри внутрішньої медицини його імені стало особливо знаковою подією. З того часу причетні до школи професора М.М. Бережницького фахівці є об'єднаним названим на його честь структурним підрозділом Alma mater. 03.06.2019 року стараннями співробітників заснованої ним кафедри внутрішньої медицини за самовідданої організаційної насаги її завідувачки, професора, доктора медичних наук Наталії Вірстюк в актовому залі стародавньої будівлі бібліотеки ІФНМУ була проведена неповторна за своєю благодатною атмосферою камерна імпреза на відзначення 90-річчя від дня народження Вчителя. Девіз цієї імпрези був красномовним.

Ректор Микола Рожко в рік пошанування 75-річного ювілею Івано-Франківського національного медичного університету визначив слухним та важливим заснування науково-практичного медичного журналу «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Бережницького. Вихід у світ



“Будеш, батьку, панувати,
поки живуть люди”
Іван Котляревський: поема «Енеїда» (1798)



першого номера журналу «Терапевтика» імені Вчителя планується вже в першому кварталі 2021 року. Тепер розкидані по світах учні галицького професора-інтерніста М.М. Бережницького матимуть можливість фахового спілкування на шпальтах видання, присвяченого пам'яті свого Вчителя.

Список використаної літератури

1. Особова справа Бережницького Мирослава Миколайовича.
2. Івано-Франківський національний медичний університет. Кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені проф. М.М. Бережницького [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ifnmu.edu.ua/uk/strukturni-pidrozdi-2/kafedry/kafedra-vnutrishnoi-meditsyny-stomatologichnoho-fakultetu-imeni-prof-mmberezhnyskoho>
3. Бондарев Іван, Головатий Михайло. Слідами старого Станиславова. Клініка доктора Гутта [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/slidamy-starogo-stanyslavova-klinika-doktora-gutta/>
4. Бондарев Іван. Власники реальності Станиславова II. Кому належали найкращі кам'яниці міста (Фото) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/istoriya/vlasnyky-realnosti-stanyslavova-ii-komu-nalezhyali-najkrashchi-kamyanyci-mista-foto>
5. Вулиця Івана Франка (Івано-Франківськ) [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Вулиця_Івана_Франка_\(Івано-Франківськ\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Вулиця_Івана_Франка_(Івано-Франківськ))
6. Станіславів вчора і сьогодні: як виглядала вулиця Франка 100 років тому. Фото [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://westnews.com.ua/stanyslaviv-vchora-i-sogodni-yak-vyglyadala-vulytsya-franka-100-rokiv-tomu-foto/>
7. Полек В. Майданами та вулицями Івано-Франківська. Історико-культурний путівник [Текст] / В. Полек. — Львів: Світло і тінь, 1994. — 90 с.
8. Головатий М. 200 вулиць Івано-Франківська [Текст] / Михайло Головатий. — Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2013. — 464 с.
9. Процак Роман. Вулицями і майданами міста. — Івано-Франківськ: Сімік, 2008. — 88 с.
10. Полек Володимир. Майданами та вулицями Івано-Франківська [Текст] / Володимир Полек. — Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2007. — 147 с.
11. Івано-Франківськ. В Енциклопедія історії України: Т. 3. Е — Й [Текст] / Редкол.: В.А. Смолій (голова) та ін. НАН України. Інститут історії України. — К.: Наукова думка, 2005. — 672 с. — (С. 401-403)
12. Історія Івано-Франківська [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.facebook.com/LovelvanoFrankivsk/posts/1551699344905227:0>
13. Ісаїв П. Історія міста Станиславова [Текст] / Петро Ісаїв. — Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2008. — 96 с.
14. Грабовецький Микола. Загадки старого міста: які таємниці Станиславова не можуть пояснити історики [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://versii.if.ua/novunu/zagadki-starogo-mista-yaki-tayemnitci-stanyslavova-ne-mozhut-poyasniti-istoriki/>
15. Бондарев Іван. Із революціонерів у бургомістри [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/iz-revolucioneriv-u-burgomistry/>
16. Бондарев Іван. Станиславівський бургомістрів. Частина I. Світанок демократії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/Galereya-burgomistriv-Chastyna-I-Svitanok-demokratiyi/>
17. Бондарев Іван, Головатий Михайло. Слідами старого Станиславова. Вулиця Камінського [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/polityka/slidamy-starogo-Stanyslavova-Vulytsya-Kaminskogo/>
18. Старий Станиславів: Вулиця Камінського вдруге [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://gk-press.if.ua/staryj-stanyslaviv-vulytsya-kaminskogo-vdrug/>
19. Бондарев Іван. Поштівки старого Станиславова. Цього ви ще не бачили... [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/poshtivky-starogo-stanyslavova-cogo-vy-shche-ne-bachily/>
20. Маленьке задоволення з великим бургомістром: у Франківську Ігнація Камінського вшанували книгою [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kurs.if.ua/news/malenske_zadovolennya_z_velykym_burgomistrom_u_frankivsku_ignatsiya_kaminskogo_vshanuvaly_knygoyu_60680.html
21. Тимів І. Турецько-татарський похід у Галицьку землю в 1676 р.: облога Станіславова [Текст] / Іван Тимів // Сіверянський літопис. — 2019. — № 1 (145). — С. 3-16.
22. Наша історія. Станиславівський оголошення: пам'яті найкращого бургомистра [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kurs.if.ua/news/nasha_istoriya_stanyslavivski_ogoloshennya_pamyati_naykrashchogo_burgomistra_18954.html/
23. Відбудовник Станіславова, що постав перед франківцями у бронзі (ФОТО) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.0342.ua/news/1052939/vidbudovnik-stanyslavova-so-postav-pered-frankivcami-u-bronzi-foto>

24. Секрети Мармулядової пожежі: Знахідка бургомистра Камінського [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kurs.if.ua/blogs/sekrety_marmulyadovoi_pozhezi_znahidka_burgomistra_kaminskogo_26774.html
25. Секрети Мармулядової пожежі: у пошуках «ідеального бастиону» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://firtka.if.ua/blog/view/sekrety-marmuladovoi-pozhezi-u-posukah-idealnogo-bastionu95566>
26. Секрети Мармулядової пожежі: Таємний тестамент Потоцького [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kurs.if.ua/blogs/sekrety_marmulyadovoi_pozhezi_taiemnyy_testament_pototskogo_29265.html/
27. Романюк Василь. Той, хто боровся за українську мову [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://gk-press.if.ua/toj-hto-borovsya-za-ukrayinsku-movu-2/>
28. Могильницький Антін Любич [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Могильницький_Антін_Любич
29. Ганс Михаэль Франк [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.hrono.ru/biograf/bio_f/frank_hans.php
30. Хроніка перебування Івана Франка на Прикарпатті [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://lib.if.ua/franko/1250878924.html>
31. Грицак Ярослав. Пророк у своїй вітчизні. Франко та його спільнота (1856-1886) [Текст] / Ярослав Грицак. — К.: Критика, 2006. — 632 с.
32. Горак Р.Д. Тричі мені являлася любов [Текст]: Повість-есе / Р.Д. Горак. — К.: Рад. письменник, 1983. — 152 с.
33. Чорненський Роман, Гаврилишин Петро. Франко, кохання та Станіславів [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://gk-press.if.ua/franko-kohannya-ta-stanyslaviv/>
34. Бондар Лариса. Невідомі love stories Івана Франка. Історія перша. Перша і остання любов. Історія друга. Друга наречена. Історія третя [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://frankolive.wordpress.com/2018/05/06/невідомі-love-stories-івана-франка-історія-перш/>; <https://frankolive.wordpress.com/2018/05/06/невідомі-love-stories-івана-франка-історія-друг/>; <https://frankolive.wordpress.com/2018/05/06/невідомі-love-stories-івана-франка-історія-третя/>
35. Добощ Галина. Друге кохання Івана Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.radiosvoboda.org/a/1808548.html>
36. Книш Ірена. Іван Франко та рівноправність жінки. У 100-річчя з дня народин [Текст] / Ірена Книш. — Вінніпег. — Накладом авторки. — 1956. — 154 с. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://library.kr.ua/elib/franko/irnish/irknys1.html>
37. Сукач Настя. Франко і жінки, або відверто про особисте життя письменника [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://photo-lviv.in.ua/franko-zhinky-abo-vidverto-pro-osobyte-zhyttya-pysmennyka/>
38. Костюк Іван. Івано-Франківську встановили меморіальну плиту на могилі Юзефа Дзвонковської, жінки, в яку був закоханий Іван Франко [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.radiosvoboda.org/a/950782.html>
39. Загакайло Оксана. Кохання Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zn.ua/ukr/ART/kohannya-franka_.html
40. Черкаська Ганна. Ольга Рошкевич [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://uahistory.com/topics/famous_people/1894
41. Костенко Тетяна. Ольга Рошкевич: перше кохання Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://na-skrzyzhalyah.blogspot.com/2020/02/blog-post_32.html?fbclid=IwAR3olvn7rrQ9XqsoYptrzcUGuVjBaWuuyho-qmuWNbOjm7w3JvCySPNV9c
42. «Він був мужицький син з Нагуєвич, а вона аристократка з ніжними руками», або перше кохання Івана Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://photo-lviv.in.ua/vin-buv-muzhyskyj-syn-z-nahujevych-a-vona-arystokratka-z-nizhnymy-rukamy-abo-pershe-kohannya-ivana-franka/?fbclid=IwAR1V_frhTDe4fCsM_lkjm2r_GzqlQCo7pg8vcGwcfslgD2mwGuOQkTshSQ4
43. Черкаська Ганна. Весняна квітка Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://uamodna.com/articles/vesnyana-kvitka-franka/>
44. Жук Юрій. Жінки Івана Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.volyn.com.ua/news/17843-zhinky-ivana-franka.html>
45. Терещук Галина. Жінки, які кохали Івана Франка, не були щасливі [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.radiosvoboda.org/a/959375.html>
46. Коба Марина. Любов із доктрини: історія кохання Івана Франка і Ольги Хоружинської [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://ivona.bigmir.net/lifestyle/leisure/445432-Ljubov---z-doktrini---stor-ja-kohannja---vana-Franka---Ol-gi-Horuzhinsko->
47. Захер Мазох Леопольд. Вибрані Твори [Текст] / Леопольд фон-Захер Мазох, пер. Іван Герасим, Наталя Іванчук, Теодор Гора. — Львів: Літопис, 1999. — С. 19-37.
48. Франко Іван Якович. Нарис історії українсько-руської літератури до 1890 р. [Текст] / І. Франко. — Львів: Накладом Укр. — рус. вид. спілки, 1910. — 444 с.
49. Парфан Олеся. Станіславське кохання Франка — Юзефа Дзвонковська [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://firtka.if.ua/blog/view/stanislawskie-kohanna-franka-uzefa-dzvonkovska73742>
50. Козир О. З роду зетъмана. До 155-річчя від дня народження Ольги Хоружинської — дружини Івана Франка [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://krasnopillia.info/2019/04/26/z-rodu-het-mana-do-155-richchia-vid-dnia-narodzhennia-ol-hy-khoruzhynskoi-druzhyny-ivana-franka/>
51. Тихолоз Н. Виховання любов'ю (Педагогічні ідеали Ольги Франко). Стаття перша: «...Ведені люблячою рукою мамі...» (Франчата у рідному домі: шляхи формування) [Текст] / Н. Тихолоз // Українська мова й література в середніх школах, гімназіях, ліцеях та колегіумах. — 2009. — № 5. — С. 86-95.
52. Швець Алла. «Прихильниця ваша від усього серця» (Ольга Франко та Олена Пчілка: життєтворча історія) [Текст] / Алла Швець // Українське літературознавство. — 2012. — Вип. 76. — С. 60-80.
53. Франко Ольга Федорівна (Хоружинська) [https://uk.wikipedia.org/wiki/Франко_Ольга_Федорівна_\(Хоружинська\)#cite_ref-4](https://uk.wikipedia.org/wiki/Франко_Ольга_Федорівна_(Хоружинська)#cite_ref-4)
54. Тетяна Кузьмінчук. Діти Франка були унікальними людьми та мали високі досягнення [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zik.ua/news/2016/05/30/yak_skilalas_dolya_nashchadiv_ivana_franka_rozvidka_ziku_703683
55. Тихолоз Н. «Хто ми є і яка наша дорога» (основи національного виховання в родині Франків) (стаття друга із серії «Виховання любов'ю») [Текст] / Н. Тихолоз // Українська мова й література в середніх школах, гімназіях, ліцеях та колегіумах. — 2010. — № 5. — С. 82-91.
56. Тихолоз Наталя. Виховання любов'ю (із секретів пані Франкової) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://frankolive.wordpress.com/2016/05/01/виховання-любовю-із-секретів-пані-фра/>
57. Франко Ольга. «Карпатські бойки і їх родинне життя» (Перший вінок (Жіночий альманах виданий коштом і заходом Наталії Кобринської і Олени Пчілки)) [Текст] / Ольга Франко. — Львів: Друкарня Товариства ім. Шевченка, 1887. — С. 217-230. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://elib.nlu.org.ua/view.html?id=10277>
58. Тихолоз Наталя. Пані дому: штрихи до портрета Ольги-Марії Франко з Білевичів [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://frankolive.wordpress.com/2020/07/21/пані-дому-штрихи-до-портрета-ольги-мар/>
59. Тихолоз Наталя. Виховання любов'ю (із секретів пані Франкової) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://frankolive.wordpress.com/2016/05/01/виховання-любовю-із-секретів-пані-фра/>
60. Полек В. Мелітон Бучинський: голос правди і громадськості [Текст] / В. Полек, П. Арсенич // Українство: національно-духовні виміри. — Івано-Франківськ, 2005. — С. 354-366.
61. Арсенич П. Будівничий «Просвіти» [Мелітон Бучинський] [Текст] / П. Арсенич // Галицька Просвіта. — 2007. — 23 лют.
62. Романюк В.К. Місто між двома Бистрицями. Книга 2 [Текст] / В.К. Романюк, О.В. Лисак (автор шостої частини). — Івано-Франківськ: Симфонія форте, 2015. — 360 с.
63. Івано-Франківська спеціалізована школа № 5 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Івано-Франківська_спеціалізована_школа_№_5
64. Петрів Наталія. У Франківську відкрили анотаційну дошку Андрію Бандері. 15 жовтня 2019 р. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://mi100.info/2019/10/15/u-frankivsku-vidkryly-anotatsijnu-doshku-andriyu-banderi-foto/>
65. Бондарев Іван, Головатий Михайло. Слідами старого Станіславова. Клініка доктора Гутта [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://report.if.ua/gazeta/neformat/slidamy-starogo-stanyslavova-klinika-doktora-gutta/>
66. Ян Гутт та Осип Маланюк [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/istoriya/vlasnyky-realnosti-stanyslavova-ii-komu-nalezhal-najkrashchi-kamyanyci-mista-foto/>

67. Бучик Олена. Наша історія. Станиславівські оголошення: «любовний маршрут» міжвоєнного міста [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://kurs.if.ua/news/nasha_istoriya_stanyslavivski_ogolosheniya_lyubovnyy_marshrut_mizhvoennogo_mista_26704.html/
68. Бондарев Іван. Цукерня Скрута. У Франківську на Мазепи, 4 працювала успішна і популярна цукерня [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://report.if.ua/uncategorized/cukernya-skruta-u-frankivsku-na-mazepi-4-pracyuvala-uspishna-i-populyarna-cukernya/>
69. Бондарев Іван. Легенди Станиславова. Від Скрута до Гутта [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://pravda.if.ua/legendy-stanyslavova-vid-skruta-do-gutta/>
70. Діда Роман. З чого починалося місто. Літопис Станиславова 1925-1926 років [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/istoriya/z-chogo-pochynalosya-misto-litopys-stanyslavova-1925-1926-rokiv/>
71. Мазурок Я.І. Крип'якевич-Лукомська Лукія Львівна [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://esu.com.ua/search_articles.php?id=1585
72. Справа честі — доктор Гутт Мостовий (Переклала з польської Наталя Ткачик із книги Тадеуша Ольшанського «Станиславів однак живе», 2010) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://gk-press.if.ua/sprava-chesti-doktor-gutt-mostoviy/>
73. Бондарев Іван. Галерея бургомістрів. Частина II. Нестабільні двадцяті [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/Galereya-burgomistriv-Chastyna-II-Nestabilni-dvadcyati/>
74. Бондарев Іван, Головатий Михайло. Як змінився Франківськ за сто років. Будинок полковника Коперницького [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://report.if.ua/uncategorized/yak-zminyvsya-frankivsk-za-sto-rokiv-budynok-polkovnyka-kopernickogo/>
75. Бережницький М.Н. Методические указания для студентов на тему: «Аускультация сердца» [Текст] / М.Н. Бережницький, С.Я. Орнат. — Івано-Франковск: ИФГМИ, кафедра пропедевтической терапии, 1983. — 44 с.
76. Бережницький М.Н. Пальпация [Текст] / М.Н. Бережницький, К.Н. Кравец, Д.П. Александрук // Методические указания для самостоятельной работы студентов. — Івано-Франковск: Б.и., 1988. — 32 с.
77. Бережницький М.Н. Лабораторные работы по электрокардиографии. 3-е издание. (Методические указания для самостоятельной работы студентов) [Текст] / М.Н. Бережницький, Н.А. Бабенко. — Івано-Франковск: ИФГМИ, кафедра терапии стоматологического факультета, 1988. — 86 с.
78. Бережницький М.Н. Хроническое легочное сердце [Текст] / М.Н. Бережницький, А.Ф. Киселева, П.В. Бизарь, М.И. Дзедман, М.Б. Хоминская. — К.: Здоровья, 1991. — 152 с.
79. Душанин С.А. Оценка уровня систолического давления в легочной артерии и правом желудочке при пороках сердца по ЭКГ [Текст] / С.А. Душанин. — Укрїнський фізіологічний журнал. — 1971. — 4 (6). — С. 17-21.
80. Свінціцький А.С. Феномен академічної школи Вадима Миколайовича Іванова [Текст] / А.С. Свінціцький, М.І. Дзедман, Г.В. Шило. — К.: Т-во «Знання» України, 2009. — 179 с.
81. Презентація на тему: Міжкафедральний студентський науковий гурток з внутрішньої медицини [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://slide-share.ru/mizhkafedralnij-studentskij-naukovij-gurtok-z-vnutrishnoi-medicini-75363>
82. В ІФНМУ нагородили переможців інтерактивного конкурсу міжкафедального студентського професійно-наукового гуртка «COR et VASA» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ifnmu.edu.ua/uk/2995-v-ifnmu-nahorodyly-peremozhtsiv-interaktyvnoho-konkursu-mizhkafedralnoho-studentskoho-profesiino-naukovoho-hurtka-cor-et-vasa>
83. Дзедман М.І. На 90-річчя народин галицького професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького. Частина 1: Погляд на генезу Прикарпатської школи внутрішньої медицини [Текст] / М.І. Дзедман // Практикуючий лікар. — 2019. — Т. 8, № 1. — С. 70-78 [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2019_8_1_14

TRIBUTE ON 90TH BIRTH ANNIVERSARY OF GALICIAN PROFESSOR OF INTERNAL MEDICINE MYROSLAV MYKOLAIOVYCH BEREZHNYTSKIY. CHAPTER 6: ABOUT SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL ENDEAVOURS OF THE TEACHER (SECOND PART)

M.I. Dzeman

Abstract

Article gives information about activities of professor Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi in the period of holding a Chair of internal medicine and management of internal medicine clinic of Ivano-Frankivsk Clinical City Hospital №2.

Keywords: professor Myroslav Mykolaiovych Berezhnyskyi, chair of internal medicine propedeutics, Ivano-Frankivsk Clinical City Hospital № 2.

Дарина Чернікова,
амбасадор від Робочої групи
з телекардіології
Міжнародного товариства
з телемедицини та e-Health
(ISfTeH) в Україні

ESC CONGRESS 2020: АКЦЕНТ НА DIGITAL-ТЕХНОЛОГІЯХ

Цьогоріч на конгресі, який зібрав лікарів-кардіологів з усіх куточків світу, акцент був зроблений на digital-технологіях.

З 29 серпня по 1 вересня відбулася грандіозна подія у світі кардіології — ESC Congress 2020 — The Digital Experience. У зв'язку з пандемією COVID-19 конгрес уперше був проведений в онлайн-форматі.

Цьогоріч кількість учасників побила рекорди. Майже 100 тисяч реєстрацій (порівняно з 33 тисячами у 2019 році) із понад 200 країн світу. Приємно здивувала кількість молодих докторів, студентів і резидентів — 55%, порівняно з 25% на ESC Congress 2019. А лідерами за кількістю реєстрацій цього року стали Бразилія, Мексика, Великобританія і США. Завдяки зручному формату проведення та наданій можливості безкоштовної реєстрації колеги з найвіддаленіших куточків світу змогли взяти участь у цьому масштабному заході і дізнатися з перших вуст про інновації-2020.

На Конгресі були представлені результати 13 найновіших масштабних клінічних досліджень 2020 року. У фокусі кардіологів залишаються питання профілактики розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), удосконалення системи e-Health, застосування девайсів для інтервенційних втручань, використання препаратів для лікування серцевої недостатності (СН), безпеки антикоагулянтної терапії і запобігання інсультам у хворих із фібриляцією передсердь (ФП).

Були проведені спеціальні сесії, присвячені лікуванню серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із COVID-19. Завдяки самовідданій праці лікарів і медсестер з усього світу, які в цей важкий період не тільки борються за життя пацієнтів, але ще й працюють над клінічними дослідженнями, ми маємо досить велику доказову базу для ефективного лікування СН, міокардитів, тромбозів та інших ускладнень коронавірусної інфекції.

Трансконтинентальні інтервенції

Особливий акцент на Конгресі був зроблений на швидкий розвиток дигітальних, або цифрових, технологій. Останніми роками поняття «штучний інтелект» щільно увійшло практично в усі сфери нашого життя. І кардіологія не виняток. Ось яскравий тому приклад. Наприкінці жовтня 2019 року інтервенційний кардіолог із Мічигану Райан Меддер (Ryan Madder) провів перше

трансконтинентальне черезшкірне коронарне втручання в США. Для цього він використовував систему CorPath GRX з апаратом для проведення віддалених операцій Corindus, яка дозволила йому в реальному часі контролювати дії робота віддалено. На сесії ESC Конгресу професор Jean Fajadet представив відео проведення такої процедури в клініці Clinique Pasteur (Тулуза, Франція). Система для інтервенцій, про яку йшлося, — це рука робота, яка виконує маніпуляцію (наприклад, коронарне стентування) з більшою точністю, а головне інтервенційний кардіолог не піддається рентгенівському випромінюванню, оскільки перебуває за межами катетеризаційної лабораторії. Друге покоління такої роботизованої системи оснащено джойстиком на пульті управління, що дозволяє лікарю просувати або повертати катетер і провідник по судині з точністю до міліметра, що вкрай важко зробити вручну.

Штучний інтелект та моніторинг роботи серця

Дуже важливі аспекти ефективного використання дигітальних технологій — це навчання пацієнта, тісна співпраця з доктором і, звичайно, підтримка держави. Без участі країни у впровадженні програм для ефективних комунікацій розвиток e-Health не буде можливим.

Я наведу декілька прикладів цифрових технологій у дії. Сьогодні існує додаток Babylon App Based Care на базі штучного інтелекту, який використовує медичні дані (принцип електронної енциклопедії) у поєднанні з історією хвороби пацієнта, обробляє мільйони операцій за секунду, у тому числі поточні скарги пацієнта, і приймає рішення про те, чи потрібно йому відвідати лікаря, а також імовірні причини симптомів із прогнозами здоров'я.

Ще один додаток, доступний у 45 країнах, — це MyHF application для оптимізації моніторингу та лікування СН. Приклади автономних девайсів (пристроїв, які можуть працювати незалежно від іншого обладнання) — CardioMEMS™ HF System. У разі використання цієї системи ми маємо на меті виявити зміни в серці до появи симптомів гострої СН або ускладнень хронічної СН і якомога довше зберегти стабільний стан пацієнта. Крім того, на сьогодні існує величезна кількість wearables (так званого смарт-одягу), Apple Watch

для реєстрації ритму серця, виявлення ФП шляхом аналізу фотоплетизмографічних сигналів обличчя пацієнта без фізичного контакту, використовуючи камеру смартфона. Технології не стоять на місці!

Протоколи: актуальні зміни

Наступне актуальне питання — це раціональна медикаментозна терапія. Поки світові фармакологічні інститути розробляють нові молекули, вчені з усього світу проводять масштабні мультицентрові дослідження наявних препаратів, відкриваючи нові ефекти, зокрема антидіабетичні препарати групи інгібіторів SGLT-2 для лікування СН. Як і раніше, актуальним є питання тривалості антикоагулянтної терапії в пацієнтів із гострим і хронічним коронарним синдромом, а також за наявності ФП. Це питання завжди викликало безліч дискусій, оскільки часто досвід застосування цих препаратів на практиці не збігається з результатами досліджень. Тут, як і в медицині загалом, важливий індивідуальний підхід до кожного пацієнта, оцінка співвідношення користі і ризику.

У цьому році робочі групи і вся команда Європейського товариства кардіологів (ESC)

порадували нас публікацією нових рекомендацій. Будучи членом Робочої групи з кардіоваскулярної фармакотерапії, я не з чуток знаю, що оновлення протоколів — це величезна праця. У 2020 році нам доступні такі рекомендації: вроджені вади серця в дорослих (які часто є причиною передчасної смерті), гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, фібриляція передсердь і гайдлайн зі спортивної кардіології. З усіма рекомендаціями можна ознайомитися на офіційному сайті ESC.

Безумовно, онлайн-формат Конгресу цього року — це єдино можливий вихід із положення. Зручний формат? Так. Але що стосується мене, то я сумую за старим форматом офлайн. Бо це можливість отримати нові практичні навички, живе професійне спілкування, емоції. Та, звичайно ж, трошки більше, ніж офіційна програма: школи танців, велопробіги з метою профілактики ССЗ, заняття йогою, вечірки з піснями на різних мовах.

Усе це знову обов'язково буде після того, як ми здолаємо пандемію! Величезна подяка усій команді Європейського товариства кардіологів за чудову організацію, інформативні доповіді та доступ до наукових ресурсів.

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

GO

Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини, ендокринної системи й органів кровотворення (книга 3)

За редакцією Кривенка В.І.

Посібник призначено для лікарів-інтернів, лікарів за фахом «загальна практика – сімейна медицина», терапевтів за фахом «внутрішні хвороби», які здійснюють первинну медико-санітарну допомогу. У посібнику у вигляді алгоритмів наведено інформацію щодо методик оволодіння навичками та вміннями діагностики основних захворювань внутрішніх органів. Використання алгоритмів дозволяє лікарів швидко орієнтуватися в діагностично-лікувальному процесі. До четвертого видання внесено зміни відповідно до останніх протоколів за наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейських товариств.



Катеренчук І.П., Громова А.М.

Захворювання серцево-судинної системи і вагітність

Навчальний посібник

Захворювання серцево-судинної системи у вагітних посідають перше місце серед усієї екстрагенітальної патології, оскільки вагітність є складним багатограним фізіологічним процесом, у якому активну участь бере серцево-судинна система.

У навчальному посібнику для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації викладено особливості ведення вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи відповідно до сучасних міжнародних та національних рекомендацій.

Посібник також буде корисним сімейним лікарям, кардіологам, акушерам-гінекологам, педіатрам і лікарям інших спеціальностей, лікарям-інтернам та аспірантам.



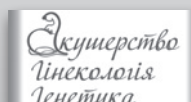
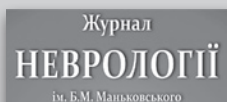
Захворювання серцево-судинної системи і вагітність. Катеренчук І.П., Громова А.М.	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок та сечовивідних шляхів (книга 2).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини, ендокринної системи й органів кровотворення (книга 3).	NEW
Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 3. Нефрологія. Катеренчук І.П.	NEW
Невідкладна допомога в психіатрії та наркології: Монографія. Чабан О.С., Хаустова О.О., Омелянович В.Ю.	NEW
Етюди оптимізму. Мечников І.І.	NEW

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

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



29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



VIII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



LABExpo

Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



**International
Dental
Forum**

VI Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER

In partnership
with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
 МедЕксперт

Увага!
 до 01.06.2020 — вигідна
 вартість участі

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 Листопада, 2020
 КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

ВИГІДНО Базова/Інтерн	ПРИВАБЛИВО Базова/Інтерн	СТАНДАРТ Базова/Інтерн	ВСТИГНУ! Базова/Інтерн
2000/1000грн	2500/1500грн	3500/2500грн	4000/3000грн
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

КУПИТИ КВИТОК

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM

- Міжнародна акредитація
- 10 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
МедЕксперт

Увага!
За умови реєстрації
до 01.09.2020 —
вартість участі 300 грн



WORLD THROMBOSIS DAY

IV Науково-практична конференція, присвячена WORLD THROMBOSIS DAY
**«Тромбопрофілактика в Україні.
Сучасні світові тенденції»**

8 жовтня 2020 року
м. Київ, вул. Антоновича, 52, конференц-хол «ДЕПО»

Запланована одночасна робота трьох залів:

Зал №1 Кардіологи Неврологи Сімейні лікарі	Зал №2 Хірурги Акушери-гінекологи Анестезіологи	Зал №3 Робота кабінету діагностики стану серцево-судинної системи
--	---	---

Секція молодих вчених:

Молоді спеціалісти до 35 років мають змогу подати свої роботи для участі у конференції в якості доповідача.

Детальні умови участі на сайті wtd-ukraine.org

Увага конкурс!!!

Запрошуємо до участі у конкурсі на кращий відеоролик на тему профілактики тромбозу.

За версією глядачів у мережі Facebook буде визначено двох переможців, що наберуть найбільшу кількість Like

Кожен з переможців отримає «weekend на двох» від Travel-партнера.

Детальна інформація на сайті wtd-ukraine.org

TRAVEL PARTNER

DINADIS®
Повний
Оператор
One Step Ahead

WTD-UKRAINE.ORG

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

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
 клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
 неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

Шановні колеги та друзі!

*Вітаємо всіх із підготовкою до друкування й виходом
у світ нового за змістом та ідеологією медичного науково-практичного
міждисциплінарного журналу*

«ТЕРАПЕВТИКА»

імені професора М.М. Бережницького

**Заснування журналу в 75-ті роковини Івано-Франківського Національного
Медичного Університету присвячено світлій пам'яті визначного представника
Прикарпатської медичної школи, засновника кафедри внутрішньої медицини
стоматологічного факультету університету професора-інтерніста
Миросяла Миколайовича Бережницького**

Квартальник присвячено питанням інформування лікарів і науковців про перспективи, досягнення й досвід у царині діагностики, терапії й профілактики внутрішньої та стоматологічної патологій. Планується всебічне висвітлення актуальних проблем поєднання та взаємодії цих напрямків. Журнал публікуватиме результати оригінальних досліджень, практичні матеріали для фахівців, тексти закордонних колег, оглядові статті щодо актуальних проблем внутрішньої медицини й стоматології, рецензії, історичні розвідки тощо. Особливого значення надаватиметься публікаціям кращих науково-дослідних робіт, виконаних сподвижниками Студентських Наукових Товариств медичних вузів України.

Запрошуємо до співпраці як авторів відповідних медичних фахів, так і співвидавців, рекламодавців, спонсорів і всі установи й особи, які зацікавлені в розвитку медичних і міждисциплінарних наук.

Засновники видання — Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» і ТОВ «Видавничий дім «МЕДКНИГА», м. Київ.

Передплатний індекс журналу «Терапевтика» в «Каталозі видань України «Преса поштою» на 2021 рік — 76464.

ДО ЗУСТРІЧІ НА СТОРІНКАХ ВИДАННЯ!

З повагою:

Голова Редакційної Колегії, Рожко Микола Михайлович, д.мед.н., професор, Ректор ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», (0342) 53-32-95, електронна адреса: ifnmu@ifnmu.edu.ua

Головний редактор, Вірстюк Наталія Григорівна, д.м.н., завідувачка кафедри фармакології та внутрішньої медицини № 3 імені професора М.М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», тел. +38-097-860-43-37, електронна адреса: if_dermven@ukr.net

Заступник головного редактора, Дземан Михайло Іванович, к.м.н., Науково-виробничий центр ТОВ «ЕРБІС», м. Київ, тел. +38-067-997-83-70, електронна адреса: misko.dzeman@gmail.com

Керівник проекту, Влас Олександр Павлович, директор, «Видавничий дім «МЕДКНИГА», м. Київ, тел. +38-066-785-11-56, електронна адреса: zdovado@ukr.net

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування

Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віійника наземного (*Herba Calamagrostis epheios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) I-го та II-го типів; вірусами опістувального герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форми; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схема прийому препарату Протефлазід®, краплі, в залежності від віку від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1-2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2-4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4-6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6-9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9-12 років 10 крапель 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віійника наземного (*Herba Calamagrostis epheios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутілгідроксисанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02 C X. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) I-го та II-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу I-го та II-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Перед призначенням ознайомтесь з детальними інструкціями для медичного застосування лікарських засобів Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»

Україна, 04210, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1.
Тел/факс: (044) 594-05-99 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Ketorolac
Амбіт®

Фармак

ПОТУЖНИЙ ЕФЕКТ ЗНЕБОЛЕННЯ^{2,3}



ТРИВАЛІСТЬ ЗНЕБОЛЮЮЧОГО ЕФЕКТУ ДО 10 ГОДИН²

Амбітне рішення – надійне знеболення

- Перша лінія в короткотривалій терапії гострого болю середньої та високої інтенсивності¹
- Ефективне настання знеболення через 8-10 хв^{2, 3, 4, 5}
- Доведена безпечність при коротких курсах лікування^{6, 7}

АМБІТ® (кеторолак) – ненаркотичний анальгетик з потужною знеболюючою дією, який ефективно та практично безпечно може застосовуватися як препарат монотерапії в купуванні гострого болю⁸.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Склад: діюча речовина: ketorolac; 1 мл розчину містить кеторолаку триметамолу 30 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або блідо-жовта рідина. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01AB15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Кеторолак триметамол є сильним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анальгетичну активність. Він не є опіоїдом і не має відомих ефектів на опіоїдні рецептори. Механізм його дії полягає в інгібуванні системи ферменту циклооксигенази таким чином пригнічуючи синтез простагландинів. При застосуванні знеболювальної дози демонструє мінімальну протизапальну дію. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Купірування помірного та сильного післяопераційного гострого болю протягом нетривалого часу. Лікування слід починати тільки в лікарнях. Максимальна тривалість лікування – 2 дні.

Протипоказання.

Кеторолак протипоказаний:

- пацієнтам, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до кеторолаку, будь-якої з допоміжних речовин або інших НПЗЗ та пацієнтам з алергічними реакціями на аспірин, або інші інгібітори синтезу простагландинів в анамнезі (у таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції). Такі реакції включали астму, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку;
- пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі;
- дітям віком до 16 років;
- пацієнтам з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою або перфорацією;

Спосіб застосування та дози. Кеторолак призначений для внутрішньом'язової або болюсної внутрішньовенної ін'єкції. Болюсні внутрішньовенні дози слід вводити протягом не менше 15 секунд. Кеторолак не слід застосовувати для епідурального або спінального введення. Час початку знеболювального ефекту після ін'єкції подібний і становить близько 30 хвилин з його максимальною інтенсивністю протягом 1-2 годин. Середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Підбір та корекцію дози слід проводити відповідно до інтенсивності болю та відповідної реакції на введення препарату. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. **Дорослі.** Рекомендована початкова доза кеторолаку становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолак при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфін, петидину) для оптимального анальгетичного ефекту в ранньому післяопераційному періоді, коли біль найбільш гострий. Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. При використанні в поєднанні з внутрішньом'язовим/внутрішньовенним введенням кеторолаку добова доза опіоїду, як правило, менша за звичайну. Тим не менше, побічні ефекти опіоїдів все ще слід розглядати, особливо при хірургічному втручанні. **Пацієнти літнього віку.** У людей літнього віку підвищений ризик серйозних наслідків побічних реакцій. Якщо застосування НПЗЗ вважається необхідним, слід використовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Під час терапії НПЗЗ слід регулярно контролювати у пацієнта появу кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 мл в ампулі. По 10 ампул у блістері; по 1 блістеру у паці. По 5 ампул у блістері; по 2 блістери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду:** 09.04.2020.

РП №UA/18024/01/01 від 10.04.2020. Наказ МОЗ України від 09.04.2020 №824
УКР/ПРОМО/07/2020/АМТ/Л/001

АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87, e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua