

ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА	5
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ	
<i>Динник Н.В., Свінціцький А.С., Соловйова Г.А., Богомаз В.М.</i> Метод модифікації способу життя в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки	6
<i>Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Деркач И.А.</i> Матриксные металлопротеиназы и их тканевой ингибитор у больных воспалительными заболеваниями кишечника	9
<i>Корендович І.В., Бабенко Т.О.</i> Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту в дітей та підлітків	12
<i>Свінціцький А.С., Ревенок К.М., Корендович І.В., Голишева І.Є., Бердник І.О.</i> Клінічний випадок первинного склерозивного холангіту в дівчини 28 років	17
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
<i>Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.</i> Коморбидность хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2: возможные варианты фармакотерапии	21
<i>Власенко М.В., Кучевська Н.В., Кривов'яз Ю.О., Секрет Т.В.</i> Метформін у лікуванні цукрового діабету 2-го типу: у фокусі уваги — клінічні аспекти.....	26
КАРДІОЛОГІЯ	
<i>Свінціцький І.А.</i> Ішемічна хвороба серця в пацієнтів молодого віку: сучасні аспекти проблеми.....	31
<i>Катеренчук І.П.</i> Шляхи медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку	38
НЕВРОЛОГІЯ	
<i>Волошина Н.П., Васильовський В.В., Черненко М.Е., Вовк В.И.</i> Седафитон Форте в лечении нарушений циркадных ритмов	45
РЕВМАТОЛОГІЯ	
<i>Свінціцький А.С.</i> Подагра: сучасні погляди на діагностику та лікування.....	49
ПУЛЬМОНОЛОГІЯ	
<i>Макаревич А.Э.</i> К проблеме клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких.....	57
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ	
<i>Климанська Л.А., Голубовська О.А.</i> Деякі актуальні питання коінфекції ВІЛ/туберкульоз	68
ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА	
<i>Ревенок К.М., Горголь В.А., Пузанова О.Г.</i> Доказовий підхід у клініці внутрішніх хвороб: розвиток і перспективи	73
НАНОМЕДИЦИНА	
<i>Чекман І.С.</i> Капіляри: фізіологічні, біохімічні, фармакологічні властивості, наномеханізми функціонування	81
БІОЕТИКА	
<i>Піріг Л.А.</i> Медична деонтологія та її засади в клінічній нефрології	88
АЛЬТЕРНАТИВНА МЕДИЦИНА	
<i>Курильчик А.В., Смирнова Е.В., Бульда В.И.</i> Озонотерапия в современной клинической практике.....	92
МЕНЕДЖМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	
<i>Богомаз В.М., Сондак М.С., Могила О.І.</i> Оцінка використання Інтернету для медичних потреб пацієнтами міста Києва	95
ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ	
<i>Дземан М.І.</i> Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 2)	99
ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ	
<i>Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О.</i> Школа професора А.П. Пелешука та українська мова	116
МЕДИЧНІ ПОДІЇ	118

TABLE OF CONTENTS

FOREWORD FROM THE EDITOR-IN-CHIEF	5
GASTROENTEROLOGY	
<i>Dynnyk N.V., Svintsitskyi A.S., Solovyova G.A., Bogomaz V.M.</i> Method of lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease	6
<i>Dorofeyev A.E., Rudenko N.N., Derkach I.A.</i> Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor in patients with inflammatory bowel diseases	9
<i>Korendovych I.V., Babenko T.O.</i> Functional gastrointestinal disorders in children and adolescents	12
<i>Svintsitskyi A.S., Revenok K.M., Korendovych I.V., Golysheva I.Ye., Berdnyk I.O.</i> Clinical case of primary sclerosing cholangitis in a young 28-year old female	17
ENDOCRINOLOGY	
<i>Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Yu.A.</i> Comorbidity of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus: pharmacotherapy options	21
<i>Vlasenko M.V., Kuchevska N.V., Kryvovoz Yu.O., Secret T.V.</i> Metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on clinical aspects	26
CARDIOLOGY	
<i>Svintsitskyi I.A.</i> Ischemic heart disease in young adult patients: current perspectives	31
<i>Katerenchuk I.P.</i> Ways of drug correction of NO-dependent cardiovascular disease in elderly and senile patients ..	38
NEUROLOGY	
<i>Voloshyna N.P., Vasylovskyy V.V., Chernenko M.E., Vovk V.I.</i> Sedafiton Forte in the treatment of disorders of circadian rhythms.....	45
RHEUMATOLOGY	
<i>Svintsitskyi A.S.</i> Gout: current diagnostic and therapeutic considerations.....	49
PULMONOLOGY	
<i>Makarevich A.E.</i> Problem of clinical phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease	57
INFECTIOUS DISEASES	
<i>Klymanska L.A., Golubovska O.A.</i> Some current issues of HIV/TB coinfection.....	68
EVIDENCE-BASED MEDICINE	
<i>Revenok K.M., Gorgol V.A., Puzanova O.H.</i> Evidence-based approach in internal medicine: development and perspectives.....	73
NANOMEDICINE	
<i>Chekman I.S.</i> Capillary vessels: physiological, biochemical, pharmacological properties, nanomechanisms of functioning	81
BIOETHICS	
<i>Pyrih L.A.</i> Medical deontology and its principles in clinical nephrology	88
ALTERNATIVE MEDICINE	
<i>Kurylchuk O.V., Smirnova O.V., Bulda V.I.</i> Ozone therapy in contemporary clinical practice	92
HEALTHCARE MANAGEMENT	
<i>Bogomaz V.M., Sondak M.S., Mogyla O.I.</i> Evaluation of Internet use for medical purposes among patients in Kyiv.....	95
TRADITIONS OF MEDICINE	
<i>Dzeman M.I.</i> Materials concerning history of formation of internal medicine clinical teaching traditions at Saint Volodymyr University (part 2).....	99
HISTORY OF MEDICINE	
<i>Nykula T.D., Moyseyenko V.O.</i> School of professor A.P. Peleshchuk and Ukrainian language.....	116
MEDICAL EVENTS	118

ШАНОВНІ КОЛЕГИ, ДОРОГІ ЧИТАЧІ!



Вітаю Вас на сторінках чергового випуску науково-практичного журналу «Практикуючий лікар», в якому опубліковано матеріали Четвертих наукових читань пам'яті фундатора київської школи терапевтів другої половини XX століття, заслуженого діяча науки УРСР, лауреата Державної премії УРСР, доктора медичних наук, професора Анатолія Петровича Пелешука на тему: «Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини».

Особливу увагу в цьому номері видання зосереджено на висвітленні новітніх світових і вітчизняних досягнень у галузях гастроентерології, ендокринології, пульмонології, кардіології, ревматології, інфекційних хвороб, неврології та наномедицини, а також на обговоренні наявних проблем щодо їх впровадження до клінічної практики.

Окрім того, у 2 статтях представлено опис декількох цікавих клінічних випадків, що, на

нашу думку, стане у нагоді для підвищення фахової кваліфікації як молодих, так і вже досвідчених лікарів.

Не менш важливими є матеріали, присвячені питанням імплементації методологічних засад доказової медицини та принципів медичної етики і деонтології й використання сучасних інформаційних технологій у клініці внутрішньої патології.

Як завжди, насиченими низкою цікавих матеріалів є рубрики «Традиції медицини» та «Історія медицини», які дають змогу нашим читачам детальніше ознайомитися зі славетним минулим вітчизняної медицини.

Маю надію, що представлена на шпальтах журналу інформація допоможе Вам у надбанні необхідних додаткових знань, поширюватиме досвід передових наукових шкіл і стане добрим порадиником та помічником у Вашій щоденній клінічній практиці.

*З глибокою повагою
і найкращими побажаннями,
головний редактор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор*

А.С. СВИНЦІЦЬКИЙ

Н.В. Динник, А.С. Свінціцький,
Г.А. Соловйова, В.М. Богомаз

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

МЕТОД МОДИФІКАЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Резюме

У статті представлено результати дослідження 58 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яких було рандомізовано розділено на дві групи, порівняних за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ). Хворим 1-ї (основної) групи було надано рекомендації стосовно щоденного виконання ними 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само- та лікарського контролю. Для пацієнтів 2-ї (контрольної) групи було надано стандартні рекомендації стосовно зміни малорухливого способу життя на більш фізично активний (виконання близько 10 тисяч кроків на добу), проте в цій групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались. У результаті дослідження виявлено, що зміна малорухливого способу життя на заняття ходьбою (10 тисяч кроків на добу) зменшує ступінь вісцерального ожиріння й рівень запалення та апоптозу клітин печінки в пацієнтів із НАЖХП навіть за відсутності зменшення маси тіла. Визначення фрагментів М30 цитокератину 18 є корисним не лише для верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки у хворих на НАЖХП, але також може бути використано для оцінки ефективності терапії в динаміці. Застосування крокомірів у пацієнтів із НАЖХП сприяє досягненню належного виконання ними рекомендацій із підвищення рівня фізичної активності.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, модифікація способу життя, фізична активність, індекс вісцерального ожиріння, цитокератин 18.

За останнє десятиліття проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набула значної актуальності. Сьогодні вона посідає чільне місце серед найпоширеніших захворювань печінки й безпосередньо пов'язана з неухильним збільшенням споживання калорійної їжі, низькою фізичною активністю (ФА), стрімким збільшенням частки людей із надмірною вагою тіла та ожирінням [3, 7]. НАЖХП являє собою поетапний спектр захворювань печінки, починаючи від ізольованого стеатозу печінки й закінчуючи прогресивним неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом і цирозом печінки, а також нерідко й гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Загальна поширеність НАЖХП у дорослих осіб у західних країнах становить 20-33% [2, 13], причому захворюваність пропорційно зростає в людей з ожирінням та цукровим діабетом [3, 7]. Пацієнти зі стеатозом печінки мають відносно сприятливий прогноз щодо розвитку цирозу печінки, тоді як у хворих на НАСГ ризик розвитку термінального ураження печінки зростає в геометричній прогресії та нерідко відбувається розвиток ГЦК без попереднього студіювання в цироз печінки. Особливо небезпечною НАЖХП робить патогенетична спорідненість із такими патологічними станами, як інсулінорезистентність, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, що станов-

лять другу найпоширенішу причину смертності в цих пацієнтів [7, 13]. Саме тому дана проблематика постійно стимулює науково-медичну спільноту для пошуку нових методів діагностики та лікування НАЖХП. У 2016 році опубліковано настанову з діагностики та лікування НАЖХП, розроблену спільно трьома фаховими європейськими асоціаціями: з вивчення захворювань печінки, діабету та ожиріння (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity) [3], що остаточно підтвердило спільність цих станів в єдиному патогенезі. На сьогодні жодні лікарські засоби не довели суттєвої ефективності в лікуванні НАЖХП порівняно з модифікацією способу життя [4, 6, 9], наразі лише втрата маси тіла на понад 7-10%, дотримання дієтичних рекомендацій та збільшення ФА є основними нормами з ведення хворих на НАЖХП [10, 15, 16]. Проте лікарі у своїй практиці стикаються з тим, що лівова частка пацієнтів не виконує рекомендації з корекції способу життя [3, 8, 11]. На жаль, часто спостерігаються невтішні результати лікування, подальше прогресування НАЖХП і розвиток суміжних патологічних станів. Саме тому залишається відкритим питання щодо подолання даної проблеми за допомогою підвищення прихильності пацієнтів із НАЖХП до дотримання рекомендацій із модифікації способу життя.

© Н.В. Динник, А.С. Свінціцький, Г.А. Соловйова, В.М. Богомаз

Мета дослідження — вивчити вплив підвищення рівня ФА в пацієнтів із НАЖХП на вираженість вісцерального ожиріння й показники запалення та апоптозу клітин печінки, а також з'ясувати ефективність використання крокомірів для досягнення належного виконання хворими рекомендацій щодо корекції малорухливого способу життя.

Матеріали та методи

Для виконання поставленої мети в дослідженні було залучено 58 хворих на НАЖХП.

Критерії включення в дослідження: пацієнти із встановленим діагнозом НАЖХП (стеатоз/стеатогепатит) відповідно до чинних вітчизняних і міжнародних протоколів; вік: 18-65 років. Кожний пацієнт підписав поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення: хворі з історією зловживання алкоголем (для чоловіків — понад 210 г/тиж., для жінок — 140 г/тиж.); пацієнти, в яких встановлені віруси гепатитів В, С, декомпенсований цироз печінки, медикаментозно індукована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен), ГЦК, автоімунний гепатит, хвороба Вільсона — Коновалова; хворі на цукровий діабет, які перебувають на інсулінотерапії; вагітність; відмова пацієнта брати участь у дослідженні на будь-якому його етапі.

При проведенні дослідження застосовувались такі методи:

- загальноклінічні: збір анамнезу, огляд пацієнта;
- антропометричні: вимірювання зросту (з використанням ростоміру), маси тіла (ваги Omron BF-511), обводу талії та стегон (за допомогою сантиметрової стрічки);
- розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$;
- розрахунок індексу вісцерального ожиріння (VAI) за формулами [14]:
 - для жінок: $VAI = [\text{обвід талії} / 36,58 + (1,89 \times ІМТ)] \times [\text{тригліцериди} / 0,81] \times [1,52 / \text{ліпопротеїди високої густини}]$;
 - для чоловіків: $VAI = [\text{обвід талії} / 39,68 + (1,88 \times ІМТ)] \times [\text{тригліцериди} / 1,03] \times [1,31 / \text{ліпопротеїди високої густини}]$;
- біохімічні: печінкові проби, ліпідний профіль, глюкоза крові — реактиви Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти М30 цитокератину 18 (СК 18) — реактиви TPS-Elisa, імуноферментний метод (тканинний специфічний поліпептидний антиген, СК 18, IDL);
- інструментальні: біоелектрична імпедансометрія (OMRON BF36), ультразвукове обстеження у В-режимі (Toshiba Aplio XG).

Всіх пацієнтів було рандомізовано розділено на дві групи, співставні за віком, статтю та ІМТ. Хворим 1-ї (основної) групи було надано рекомендації стосовно щоденного виконання ними 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само-

лікарського контролю (вони щотижня надсилали лікарю електронний звіт із цих пристроїв щодо дотримання отриманих рекомендацій). Для пацієнтів 2-ї (контрольної) групи було надано стандартні рекомендації стосовно зміни малорухливого способу життя на більш фізично активний (виконання близько 10 тисяч кроків на добу), проте в цій групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались.

Статистична обробка даних здійснювалась із застосуванням методів описової статистики за допомогою комп'ютерної програми MedStat. Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних — спочатку здійснювали попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова — Смірнова. За нормального розподілу значення представлено у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу використано параметричний t-критерій Стюдента. При використанні статистичних методів і засобів аналізу за статистично значущі приймали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу підвищення рівня ФА на вираженість вісцерального ожиріння, показники запалення та апоптозу клітин печінки, значення ІМТ та відсоткового вмісту жиру в організмі в пацієнтів основної та контрольної груп наведено в таблиці.

Ми встановили статистично значуще зниження індексу вісцерального ожиріння ($2,28 \pm 0,46$ vs $2,02 \pm 0,42$, $p = 0,034$) та рівня фрагментів М30 СК 18 ($289,14 \pm 45,6$ vs $261,48 \pm 42,3$, $p = 0,017$) через 12 тижнів спостереження в групі, де відбувався само- та лікарський контроль щоденної ФА за допомогою застосування крокомірів. Проте ІМТ ($27,47 \pm 2,9$ vs $26,94 \pm 2,8$, $p = 0,47$) та відсотковий вміст жиру в ор-

Таблиця. Динаміка показників після 12-тижневого спостереження в основній та контрольній групах

Показник	Групи	n	До	Після	p
			$M \pm SD$	$M \pm SD$	
Цитокератин 18, од./л	Основна	29	$289,14 \pm 45,6$	$261,48 \pm 42,3$	0,017*
	Контрольна	29	$288,60 \pm 55,6$	$285,2 \pm 54,5$	0,709
Індекс маси тіла, кг/м ²	Основна	29	$27,47 \pm 2,9$	$26,94 \pm 2,8$	0,475
	Контрольна	29	$27,25 \pm 2,6$	$27,03 \pm 2,9$	0,460
Індекс вісцерального ожиріння, од.	Основна	29	$2,28 \pm 0,46$	$2,02 \pm 0,42$	0,034*
	Контрольна	29	$2,25 \pm 0,54$	$2,09 \pm 0,49$	0,426
Обвід талії, см	Основна	29	$92,65 \pm 7,2$	$88,51 \pm 7,1$	0,025*
	Контрольна	29	$92,52 \pm 8,1$	$90,40 \pm 7,9$	0,233
Відсотковий вміст жиру в організмі, %	Основна	29	$28,19 \pm 4,5$	$27,05 \pm 4,4$	0,314
	Контрольна	29	$28,10 \pm 4,6$	$27,57 \pm 4,5$	0,164

Примітка. Р — оцінка суттєвості різниці до та після лікування в досліджуваних групах; різниця між групами до лікування статистично незначуща ($p > 0,05$); * — $p < 0,05$.

ганізмі ($28,19 \pm 4,5$ vs $27,05 \pm 4,4$, $p=0,31$), оцінений за допомогою біоелектричної імпедансометрії, суттєво не змінилися ($p>0,05$).

Отримані результати висвітлюють ефективність ФА як однієї з основних ланок у лікуванні пацієнтів із НАЖХП [4, 11, 12]. Нам вдалось встановити не лише вплив підвищення рівня ФА, а й спосіб досягнення належного комплаєнсу хворих щодо виконання ними рекомендацій із корекції малорухливого способу життя, що відобразилося в статистично значущому зниженні показників неінвазивного біомаркера запалення й апоптозу клітин печінки СК 18 та індексу вісцерального ожиріння в групі, де застосовувались крокоміри, порівняно з контролем. Саме ходьба 10 тисяч кроків на добу позбавлена можливих побічних проявів і може бути рекомендована усім пацієнтам, незалежно від віку, ступеня фізичної тренуваності та наявності супутніх захворювань. Наявні дані свідчать про її ефективність у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань і зниженні інсулінорезистентності в малорухомих людей у минулому [5]. Ймовірно, позитивний вплив підвищення рівня ФА на зниження показників запалення й апоптозу клітин печінки досягається завдяки потенціюванню зменшення інсулінорезистентності, що еволюційно є патогенетично спорідненим станом із НАЖХП [1]. Проте, за результатами нашого дослідження, інтенсифікації ФА шляхом щоденної ходьби (10 тисяч кроків) протягом 12 тижнів недо-

статньо для зниження ІМТ. Як відомо з попередніх міжнародних досліджень [10], саме зниження маси тіла на 7-10% впливає на позитивну гістологічну відповідь у пацієнтів із НАЖХП, що спонукає нас до розробки та впровадження комплексних програм із модифікації способу життя, зокрема, із включенням корекції харчування [8].

Висновки

На основі наведених вище даних можна зробити такі висновки:

1. Зміна малорухливого способу життя на щоденну ходьбу (10 тисяч кроків на добу) зменшує ступінь вісцерального ожиріння й рівень запалення та апоптозу клітин печінки в пацієнтів із НАЖХП навіть за відсутності зменшення маси тіла.
2. Визначення сироваткових рівнів фрагментів М30 СК 18 є корисним не лише для верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки у хворих на НАЖХП, але також може бути використано для оцінки ефективності терапії в динаміці.
3. Застосування крокомірів у пацієнтів із НАЖХП сприяє досягненню належного виконання ними рекомендацій із підвищення рівня ФА.
4. Неможливість отримання позитивних результатів щодо зменшення маси тіла та відсоткового вмісту жиру в організмі людини лише за допомогою інтенсифікації ФА (виконання 10 тисяч кроків на добу) спонукає нас до розробки комплексних програм із модифікації способу життя.

Список використаної літератури

1. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents / G.J. van der Heijden, Z.J. Wang, Z.D. Chu [et al.] // *Obesity*. — 2010. — Vol. 18. — P. 384-390.
2. Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih, F.R. Jornayvaz // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 218. — P. 25-36.
3. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Obesity Facts*. — 2016. — Vol. 9. — P. 65-90.
4. Hallsworth K. Physical activity, exercise and non-alcoholic fatty liver disease: PhD Thesis / K. Hallsworth. — Newcastle University, 2012. — 208 p.
5. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A. St George, A. Bauman, A. Johnston [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 68-76.
6. Lifestyle modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Bhat, C.S. Baba, A. Pandey [et al.] // *World J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 4. — P. 209-217.
7. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D.M. Hurjui, O. Nita, L.I. Graur [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. — 2012. — Vol. 116. — P. 692-699.
8. Nseir W. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease / W. Nseir, E. Hellou, N. Assy // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 9338-9344.
9. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / K.D. Kistler, E.M. Brunt, J.M. Clark [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 460-468.
10. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 121-129.
11. Rodriguez B. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD / B. Rodriguez, D.M. Torres, S.A. Harrison // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 726-731.
12. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study / S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, R. Goldsmith [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1791-1798.
13. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 58. — P. 2005-2023.
14. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.] // *Diab. Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 920-922.
15. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot [et al.] // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 149. — P. 367-378.
16. Zelber-Sagi S. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence / S. Zelber-Sagi, V. Ratzu, R. Oren // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 3377-3389.

Надійшла до редакції 01.07.2016

А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко,
И.А. Деркач

Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Резюме

У 31 больного неспецифическим язвенным колитом (НЯК), 29 больных с сочетанием НЯК и мочекаменной болезни (МКБ) и 31 здорового человека из контрольной группы изучался уровень матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 9, их тканевого ингибитора (ТИМП1), а также соотношения ММП9/ТИМП1. Установлено, что в группе пациентов с НЯК по сравнению с контрольной группой статистически значимо повышено содержание ММП9, ТИМП1 и соотношение ММП9/ТИМП1. У больных с НЯК и МКБ по сравнению со здоровыми статистически значимо повышен уровень ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, а также понижен ММП1. У больных с НЯК и МКБ по сравнению с больными изолированным НЯК статистически значимо ниже содержание ММП1 и ТИМП1.

Ключевые слова

Воспалительные заболевания кишечника, мочекаменная болезнь, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ.

За последнее десятилетие значительно увеличилась распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). У больных ВЗК обнаружено повышение уровня нескольких типов матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их тканевых ингибиторов (ТИМП). Показано, что при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК) имеется четкая прямая корреляция между активностью кишечного процесса и уровнем ММП9, ТИМП1, а также соотношением ММП9/ТИМП1 [8].

К одному из внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника относят уролитиаз. Показано, что у 12-28% больных ВЗК обнаруживались камни в почках [1]. Отмечается, что при активном НЯК риск развития мочекаменной болезни (МКБ) повышается в 4,2 раза [2]. Выдвигается множество гипотез, объясняющих взаимосвязь этих заболеваний. Лучше изучены механизмы камнеобразования при БК, в то же время особенности литогенеза у больных с НЯК до конца неясны. Среди потенциальных механизмов повреждения паренхимы почек и канальцевого эпителия, являющихся пусковым звеном развития нефролитиаза, рассматривается активация матриксных металлопротеиназ [4].

ММП относятся к цинксодержащим эндопептидазам, выполняющим функцию расщепления всех компонентов внеклеточного матрикса. ММП пред-

ставлены во всех органах и тканях человека, в т.ч. почках и кишечнике. В настоящее время показано их участие в прогрессировании повреждения почек и кишечника при разной патологии, включая хроническое воспаление [5, 6].

Учитывая потенциальную роль ММП в исходном повреждении почечной паренхимы и канальцевого эпителия, мы изучили уровень трех ММП и их тканевого ингибитора в разных группах пациентов.

Материалы и методы

Мы обследовали 31 больного с изолированным НЯК (средний возраст — $39,7 \pm 5,4$ года) и 29 с сочетанием НЯК и МКБ (средний возраст — $43,8 \pm 4,3$ года). Контрольную группу (31 человек, средний возраст — $41,5 \pm 5,2$ года) составили практически здоровые лица с отсутствием симптомов НЯК, сонографических признаков МКБ и приступов почечной колики в анамнезе.

Диагноз НЯК выставлялся на основании клинико-эндоскопических данных с обязательным морфологическим подтверждением. В исследование не включались пациенты с высокой активностью НЯК. Исключались больные, подвергшиеся колэктомии. Диагноз МКБ выставлялся на основании обзорной экскреторной урографии и сонографии, а при необходимости подтверждался при помощи спиральной компьютерной томографии. Исключались больные с аномалиями мочевыводящих пу-

© А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, И.А. Деркач

тей, активной инфекцией мочевыводящих путей, тяжелой ХПН (III-IV) и единственной почкой.

Общая характеристика обследованных. Во всех группах было 52% мужчин и 48% женщин. Среди пациентов с изолированным НЯК у 22 встречался дистальный вариант (Е1 по Монреальской классификации), а у 9 — левосторонний (Е2). По тяжести: у 23 — легкое течение (S1), у остальных 8 — средней тяжести (S2); частота обострений — $1,9 \pm 1,3$ раза в год. У больных с сочетанием НЯК и МКБ в 19 случаях диагностирован вариант Е1, в 10 — Е2; по тяжести: S1 — у 18, S2 — у 11. Средняя частота обострений НЯК у них составляла $2,1 \pm 1,4$ раза в год. Продолжительность течения НЯК составляла $8,4 \pm 2,1$ и $9,2 \pm 2,5$ года соответственно. Таким образом, между обеими группами больных отсутствовали статистически значимые различия в длительности течения, распространенности, тяжести и частоте обострения НЯК ($p > 0,05$).

Исследования химического состава камней проводилось на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss, Jena, Germany) в матрице KBr (калий, бром) в интервале частот $4000-400 \text{ см}^{-1}$ путем изучения количества, положения и интенсивности полос поглощения в инфракрасных спектрах изучаемых образцов. У всех исследуемых изучался уровень содержания ММП1, ММП3, ММП9 и ТИМП1 иммуноферментным методом ELISA с использованием сертифицированных тест-систем.

Результаты и их обсуждение

При НЯК у 48,3% больных обнаруживались оксалатные камни, уратные камни встречались у 20,7%, смешанные оксалатно-фосфатные также у 20,7%, у 4,8% найдены фосфатные и у 3,4% — струвитные камни.

У пациентов с НЯК уровень ММП1 статистически значимо не отличался от контроля ($p > 0,05$). При сочетании НЯК с МКБ по сравнению с контрольной группой уровень этой металлопротеиназы оказался сниженным почти на 40% ($p < 0,002$) и на 53% ниже, чем у больных с изолированным НЯК ($p < 0,001$).

Нами также определялось содержание ММП3 в изучаемых группах. Оказалось, что уровень этой металлопротеиназы в обеих исследуемых группах статистически значимо не отличается от уровня контрольной.

У пациентов с НЯК отмечалось повышение концентрации ММП9 на 98% по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$). При сочетании НЯК и МКБ ее уровень более чем вдвое превышал содержание у здоровых людей ($p < 0,01$). Не обнаружено статистически значимого отличия в содержании этой металлопротеиназы при смешанной патологии по сравнению с изолированным НЯК ($p > 0,05$).

Нами установлено, что у больных НЯК статистически значимо более высокое содержание ТИМП1

по сравнению с контрольной группой на 31% ($p < 0,05$), а также группой сочетания НЯК и МКБ — на 30% ($p < 0,02$). Показано, что отсутствуют статистически значимые различия в содержании этого тканевого ингибитора между контрольной группой обследованных и группой больных с сочетанием НЯК и МКБ ($p > 0,05$).

Большее патофизиологическое значение, чем абсолютные цифры уровней ММП, может иметь их соотношение с концентрацией тканевых ингибиторов. Так как содержание ММП9 более чем на порядок превышает содержание ММП1 и ММП3, мы проанализировали соотношение уровней ММП9 к ТИМП1.

По сравнению с контрольной группой, у больных с НЯК и сочетанием НЯК и МКБ отмечается статистически значимо повышение соотношения ММП9/ТИМП1 на 93 и 114% соответственно ($p < 0,05$). В то же время между больными с изолированным НЯК и сочетанием НЯК и МКБ различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, как видно из рисунка, у больных с сочетанием МКБ и НЯК при сравнении с контрольной группой практически здоровых людей отмечается статистически значимое снижение уровня ММП1, повышение ММП9 и повышение соотношения ММП9/ТИМП1. По сравнению с больными изолированным НЯК при сочетанной патологии обнаружено статистически значимо более низкое содержание ММП1 и ТИМП1. В то же время у пациентов с изолированным язвенным колитом отмечается статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой только уровня ММП9 и соотношения ММП9/ТИМП1.

В настоящее время у человека обнаружено 24 отличающихся по составу и функциям ММП. Лучшее всего изучены ММП1 (из семейства коллагеназ), желатиназа ММП9 и ММП3 (стромелизин). В здоровом организме отмечается баланс между активностью ММП и их естественными ограничителями — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, которые обратимо ингибируют металло-

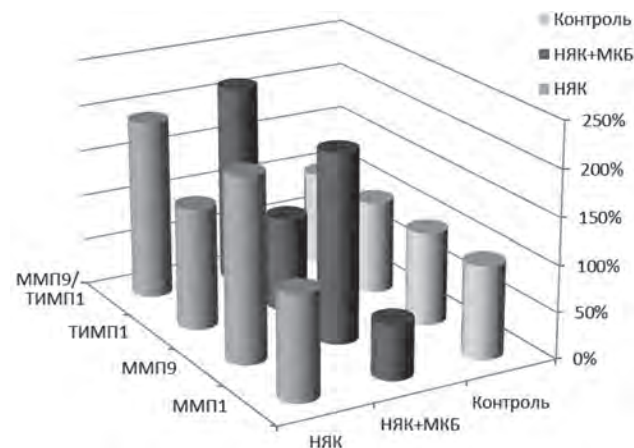


Рис. Уровень ММП1, ММП9, ТИМП1 и соотношения ММП9/ТИМП1 в группах обследуемых (в % к контрольной группе)

протеиназы в соотношении 1:1. На сегодняшний день обнаружено четыре типа таких ингибиторов.

Как показало наше исследование, у больных с НЯК по сравнению с контрольной группой отмечается повышение содержания ММП9 и ТИМП1, однако степень повышения металлопротеиназы превосходит увеличение уровня ее ингибитора, поэтому их соотношение оказывается также достоверно повышенным по сравнению со здоровыми людьми. Повышение сывороточного уровня ММП9 и ТИМП1, а также соотношения ММП1/ТИМП1 при НЯК было показано в исследованиях Lakatos G. et al., причем их содержание коррелировало с выраженностью воспалительной активности в кишечнике [8]. Интересно отметить, что при других воспалительных колитах ММП9 не повышалась [7]. В то же время у больных НЯК отмечалось повышение содержания ММП3 только в воспаленных участках кишечной стенки, а в невоспаленных и при БК этих изменений не наблюдалось [3]. Именно с этим и может быть связано отсутствие повышения уровня ММП3 в сыворотке крови у наших больных. У больных с НЯК как в кишечной стенке, так и в сыворотке определяли увеличение содержания ММП1 [10]. В нашем исследовании уровень этой ММП при НЯК превышал содержание в контрольной группе на 13%, однако эти изменения оказались статистически незначимыми. Эти различия могут объясняться преобладанием среди наших больных НЯК низкой активности, а в исследовании Wang Y.D. большинство пациентов было с активностью средней и высокой степени.

В группе пациентов НЯК с МКБ получены данные, несколько отличающиеся от группы больных с изолированным НЯК. По сравнению со здоровыми людьми у этих пациентов также статистически значимо повышено содержание ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, в то же время повышение

уровня ТИМП1 оказалось статистически незначимым. В отличие от группы с изолированным НЯК у пациентов с вовлечением почек обнаружено статистически значимое снижение уровня ММП1. При сравнении этих двух групп выявлено статистически значимое различие в содержании ММП1 и ТИМП1. В доступной литературе мы не нашли данных об уровне изучаемых металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с МКБ. В обзоре Tan R.J., Liu Y. достаточно подробно рассматривается роль ММП в патогенезе поражения почек при метаболических и иммунных заболеваниях [6]. В эксперименте показана взаимосвязь повышения ММП и развития кальцификации сосудов при уремии [9]. Выявленное нами повышение содержания ММП9 у больных при МКБ на фоне НЯК, а также повышение соотношения ММП9/ТИМП1 может отражать важную роль этой металлопротеиназы в генезе камнеобразования в почках. В то же время пониженное содержание ММП1 в этой группе пациентов может свидетельствовать о ее протективной роли в литогенезе. Разнонаправленное действие ММП1 и ММП9 при уролитиазе может быть связано с разными субстратами (типами коллагена), разрушаемыми этими ферментами.

Выводы

1. В группе пациентов с НЯК по сравнению с контрольной группой статистически значимо повышено содержание ММП9, ТИМП1 и соотношение ММП9/ТИМП1.
2. У больных с НЯК и МКБ по сравнению со здоровыми статистически значимо повышен уровень ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, а также понижен ММП1.
3. У больных с НЯК и МКБ по сравнению с больными изолированным НЯК статистически значимо ниже содержание ММП1 и ТИМП1.

Список использованной литературы

1. Corica D. Renal involvement in inflammatory bowel diseases / D. Corica, C. Romano // J. Crohns Colitis. — 2016. — Vol. 10. — P. 226-235.
2. Cury D.B. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community / D.B. Cury, A.C. Moss, N. Schor // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. — 2013. — Vol. 6. — P. 139-142.
3. High levels of proinflammatory cytokines, but not markers of tissue injury, in unaffected intestinal areas from patients with IBD / A.J. León, E. Gómez, J.A. Garrote [et al.] // Mediators Inflamm. — 2009. — Vol. 2009. — ID580450.
4. Khan S.R. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs / S.R. Khan, B.K. Canales // Urolithiasis. — 2015. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. 109-123.
5. O'Sullivan S. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update / S.O'Sullivan, J.F. Gilmer, C. Medina // Mediators Inflamm. — 2015. — Vol. 2015. — ID964131.
6. Tan R.J. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases / R.J. Tan, Y. Liu // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2012. — Vol. 302. — P. F1351-1361.
7. The behavior of matrix metalloproteinase-9 in lymphocytic colitis, collagenous colitis and ulcerative colitis / G. Lakatos, F. Sipos, P. Miheller [et al.] // Pathol. Oncol. Res. — 2012. — Vol. 18. — P. 85-91.
8. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases / G. Lakatos, I. Hritz, M.Z. Varga [et al.] // Dig. Dis. — 2012. — Vol. 30. — P. 289-295.
9. The matrix metalloproteinases 2 and 9 initiate uraemic vascular calcifications / E. Hecht, C. Freise, K.V. Websky [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2016. — Vol. 31. — P. 789-797.
10. Wang Y.D. Correlation of plasma MMP-1 and TIMP-1 levels and the colonic mucosa expressions in patients with ulcerative colitis / Y.D. Wang, X.Y. Tan, K. Zhang // Mediators Inflamm. — 2009. — Vol. 2009. — ID275072.

Надійшла до редакції 01.07.2016

І.В. Корендович, Т.О. Бабенко

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

ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Резюме

У статті наведено сучасні літературні дані та результати власного дослідження ролі психотравмуючих чинників зовнішнього середовища у розвитку функціональних розладів шлунково-кишкового тракту в дітей. Під час роботи з дітьми та підлітками з функціональними розладами потрібно враховувати не лише клінічні прояви, а й негативний стрес із подальшим їх усуненням, що, у свою чергу, може сприяти зменшенню частоти даних розладів у дорослому віці.

Ключові слова

Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, негативний стрес.

Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ФР ШКТ) — це різноманітні комбінації хронічних та/чи рецидивуючих симптомів, що часто свідчать про порушення рухової функції та чутливості ШКТ [1, 2]. Не несучи загрози для життя пацієнта, вони значно погіршують якість життя. Найчастіше функціональні захворювання діагностують в осіб молодого працездатного віку (20-45 років). Це спричиняє великі економічні збитки для суспільства [2, 3], оскільки поширеність диспепсичних скарг серед дорослого населення досягає 45% (хоча по медичну допомогу звертаються лише до 25% пацієнтів). Поширеність одного з варіантів ФР, синдрому подразненої кишки (СПК), серед дітей різних вікових груп різна і переважає у критичні вікові періоди: 4-7 років — 21,2%, 12-15 років — 19,4% [3]. Зважаючи на схожі статистичні дані серед дорослих, є імовірність існування не лише генетичної схильності, а й інших механізмів, що запускаються тригерними чинниками та беруть свій початок у дитячому віці. Механізми виникнення ФР різноманітні та визначаються насамперед анатомо-фізіологічними особливостями дитячого організму, вегетативними дисфункціями, нерідко пов'язаними із психоемоційними й стресовими чинниками [4]. Психологічний стрес, у свою чергу, здатен індукувати порушення гастро-дуоденальної моторики, підвищення вісцеральної чутливості та можливі зміни з боку центральної нервової системи (ЦНС) (тривога, депресія) [5]. Це може призвести до збільшення частоти та інтенсивності больових відчуттів, а також до по-

силення психологічного дистресу [2]. Від третини до половини всіх випадків ФР ШКТ дорослого віку мають дану проблему з дитинства [3]. Отже, актуальність та соціальна значущість обраної теми обумовлюється поширеністю ФР ШКТ серед дітей середнього та старшого шкільного віку та можливими наслідками даних розладів.

Враховуючи вищезазначене, була визначена **мета даної роботи**: оцінити роль негативно-го стресу у розвитку функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей та підлітків.

Матеріали та методи

Дане обсерваційне дослідження проводилося на базі Бориспільського навчально-виховного комплексу «Гімназія "Перспектива"», Бориспільського НВК «Ліцей "Дизайн-освіта"» імені Павла Чубинського, Бориспільської спеціалізованої школи I-III ступенів № 5 імені Костянтина Могилки протягом грудня 2014 — лютого 2015 років. У ньому могли взяти участь діти та підлітки віком від 10 до 17 років. Критеріями виключення були діти віком до 10 років і підлітки старші за 17 років.

Після згоди дитини на включення її у дослідження їй було запропоновано заповнити індивідуальну анкету — опитувальник функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, що складається з п'яти розділів: «А», «Б», «В», «Г», «Д». У розділі «А» дитині пропонувалося відповісти на низку демографічних (вік, стать) та соціальних (звички, хобі, проведення вільного часу) запитань.

© І.В. Корендович, Т.О. Бабенко

Розділи «Б»-«Д» склалися із запитань, запропонованих Римським комітетом з вивчення функціональної патології органів ШКТ (2006 р.). Розділи «Б» і «В» стосувалися диспепсичних скарг і больового синдрому в різних ділянках живота, а саме вище, навколо та нижче пупка. Розділ «Б» складався з 14 запитань. Перші п'ять запитань стосувалися наявності больового синдрому у верхній частині живота та диспепсичних скарг. Вісім останніх запитань стосувалися частоти та характеру випорожнень, розладів серцево-судинної та нервової систем і опорно-рухового апарату, які могли турбувати дитину чи підлітка, та були оцінені за 5-бальною інтервальною шкалою Лайкерта (0 — ніколи, 5 — завжди).

Розділ «В» також складався з 14 питань. У цій частині перші чотири та чотирнадцять запитання стосувалися наявності больового синдрому в зоні навколо та нижче пупка й диспепсичних скарг. Інші питання були оцінені за 5-бальною інтервальною шкалою Лайкерта (0 — ніколи, 5 — завжди): з 5-го по 8-е запитання стосувалися частоти та характеру випорожнень, а з 9-го по 13-е — розладів серцево-судинної та нервової систем і опорно-рухового апарату, які могли турбувати дитину чи підлітка.

У розділі «Г» містилися питання про частоту і характер випорожнень протягом останніх 2 місяців. Він складався з дев'яти запитань. Перші три, а також восьме та дев'яте запитання стосувалися визначення характеру випорожнень дітей та підлітків за останній період. З четвертого по сьоме запитання були оцінені за 5-бальною інтервальною шкалою Лайкерта (0 — ніколи, 5 — завжди).

У частині «Д» були запропоновані запитання про інші диспепсичні симптоми, що характерні, зокрема, й для функціональних розладів, які могли турбувати дитину чи підлітка. Даний розділ складався з шести запитань. Перші чотири були оцінені за 5-бальною інтервальною шкалою Лайкерта (0 — ніколи, 5 — завжди). Наступні два запитання стосувалися диспепсичних скарг у дітей та підлітків. Отримані результати були занесені до таблиці та обчислені відповідно до інструкції з роботи з опитувальником.

Оскільки метою нашого дослідження було оцінити роль негативного стресу у розвитку ФР ШКТ, усі діти та підлітки, що погодилися взяти участь у дослідженні та заповнили анкету-опитувальник, були розділені на дві групи. Першу групу склали особи, що постійно або щонайменше протягом двох останніх років проживали на території м. Борисполя. До другої групи увійшли діти, що під впливом зовнішніх негативних обставин були переселені до м. Борисполя зі східної частини України протягом 2014 року.

Зважаючи на те, що дане дослідження проведено на вибірковій сукупності, для характеристики статистичних параметрів і можливості їх оцінки для генеральної сукупності розраховувалась середня похибка відповідного показника (m). Для оцінки статистичної значущості різниці між порівнюваними групами використовувалась t -критерій. Розраховані показники оцінювалися при заданому граничному рівні похибки першого роду не вище ніж 5% — $p < 0,05$. Такий методичний підхід забезпечив достатній рівень статистичної потужності дослідження (не нижче ніж 80%). Статистична обробка проводилась із використанням статистичних програм Microsoft Office Excel 2007.

Результати та їх обговорення

У наше дослідження увійшло 65 дітей віком від 10 до 17 років. Першу групу склали 37 дітей, серед них хлопців — 18 (48,64%), дівчат — 19 (51,35%). У другу групу увійшло 28 дітей: 13 (46,42%) хлопців та 15 (53,57%) дівчат. Статистично значущої різниці за статтю між групами не виявлено ($p > 0,05$). При проведенні обробки результатів дослідження нами були окремо проаналізовані діти середнього (10-13 років) та старшого (14-17 років) шкільного віку.

Функціональні розлади частіше реєструвалися серед підлітків 14-17 років. Особливістю клінічної картини дітей та підлітків як I, так і II дослідної груп стала наявність двох або більше розладів з боку ШКТ. Однак комбінація розладів переважала серед дітей-переселенців (II група). Найчастіше одночасно проявлялися функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки та аерофагія. Даний «перехрест» був зареєстрований у 4 (36,4%) дітей II групи віком від 10-13 років та у 8 (47,0%) підлітків віком 14-17 років.

Під час аналізу дітей віком 10-13 років було виявлено, що ФД, так само, як й СПК, статистично значуще частіше виявлялися серед хлопців та дівчат II групи ($p < 0,05$) зі значною перевагою СПК у дівчат ($p < 0,05$). Аерофагія визначалася з однаковою частотою у дітей як I, так і II дослідних груп. Серед підлітків віком 14-17 років ФД та СПК мали аналогічну тенденцію з переважанням у II групі ($p < 0,05$). Однак у старшому віці аерофагія частіше відмічалася у хлопців II дослідної групи ($p < 0,05$). Отримані дані наведені у табл. 1.

Досить часто пацієнти з ФР ШКТ мають супутні скарги, зокрема на біль у різних частинах тіла, головний біль, поганий сон, виражену слабкість. Ми оцінили вираженість даних симптомів у дітей. Отримані дані продемонстровані у табл. 2.

Таблиця 1. Частота різних типів функціональних розладів у дітей та підлітків I та II досліджуваних груп (n,%)

Функціональний розлад	Діти віком 10-13 років				Підлітки віком 14-17 років				P _{I-II} (10-13 р)	P _{I-II} (14-17 р)
	I група (n=14)		II група (n=11)		I група (n=23)		II група (n=17)			
	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата		
Функціональна диспепсія	0	0	2 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (8,7%)	4 (17,4%)	5 (29,4%)	5 (29,4%)	<0,05	<0,05
Синдром подразненої кишки	0	3 (21,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	2 (8,7%)	4 (17,4%)	2 (11,8%)	5 (29,4%)	<0,05	<0,05
Аерофагія	1 (7,2%)	0	1 (9,1%)	0	4 (17,4%)	2 (8,7%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	>0,05	>0,05
Наявність двох або більше розладів	0	0	2 (18,2%)	2 (18,2%)	3 (13,1%)	1 (4,3%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	<0,05	<0,05

Таблиця 2. Характеристика інших розладів у дітей та підлітків I та II досліджуваних груп (n,%)

Інші скарги	Діти віком 10-13 років				Підлітки віком 14-17 років				P _{I-II} (10-13р)	P _{I-II} (14-17р)
	I група (n=14)		II група (n=11)		I група (n=23)		II група (n=17)			
	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата		
Головний біль	1 (7,1%)	2 (14,3)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	6 (26,1%)	5 (21,7%)	7 (41,2%)	7 (41,2%)	<0,05	<0,05
Поганий сон	1 (7,1%)	1 (7,1%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	2 (8,7%)	4 (17,4%)	2 (11,8%)	5 (29,4%)	<0,05	<0,05
Біль у руках, ногах, спині	0	1 (7,1%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	4 (17,4%)	2 (8,7%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	>0,05	>0,05
Виражена слабкість	1 (7,1%)	0	2 (18,2%)	2 (18,2%)	5 (21,7%)	1 (4,3%)	6 (35,3%)	3 (17,6%)	<0,05	<0,05
Чи пропускав фізичну активність?	1 (7,1%)	0	1 (9,1%)	0	4 (17,4%)	1 (4,3%)	5 (29,4%)	2 (11,8%)	>0,05	<0,05

Вищевказані додаткові симптоми частіше реєструвалися у підлітків віком 14-17 років, ніж у дітей середнього шкільного віку. При порівнянні частоти симптомів між I та II дослідними групами нами було відмічено, що додаткові симптоми частіше реєструються у дітей II дослідної групи обох вікових категорій (p<0,05).

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні функціональних розладів, питання досі є недостатньо розкритим. Актуальність та соціальна значущість обраної теми обумовлюються поширеністю ФР ШКТ серед дітей середнього та старшого шкільного віку та можливими наслідками даних розладів у старшому працездатному віці. Згідно з даними літератури, найчастішими причинами розвитку ФР у дитячому віці є стрес та психологічна травма дитини. ФР частіше реєструються у критичні вікові періоди, зокрема у віці 14-17 [6], що не суперечить даним нашого дослідження. Термін «біль» визначається як неприємне сенсорне та емоційне переживання, що пов'язане з істинним чи потенційним пошкодженням тканини [7, 8]. Тому вираженість, час появи та локалізація болю значною мірою залежать від емоційного стану особи на момент його появи. Враховуючи вищеописане різноманіття скарг при ФР, можна припустити, що в цьому і полягає причина мож-

ливої наявності багатьох симптомів в одній дитини.

Спрямоване на поліпшення розуміння та максимальне покращення якості медичної допомоги дітям та підліткам із даною групою розладів. Емоційні стани, які викликають епізоди болю в животі, провокують появу закрепів, проносів, аерофагії та інших симптомів, повинні бути визначені і, за можливості, ліквідовані. Доведено, що діти з постійним абдомінальним болем мають вищі рівні тривоги і депресії, ніж здорові діти. Високий рівень депресії, у свою чергу, індукує розвиток розладів, який можна прогнозувати більш ніж на 5 років [2, 6]. Діти шкільного віку стверджують, що вони зовсім не орієнтуються й не обізнані з проблемою ФР. Схвальні укріплення хворобливого стану дитини батьками сприяють хронізації абдомінального болю [2]. Діти, чії мами посилюють і загострюють увагу на ФР, мають значно сильніший і триваліший біль у животі і набагато більше пропускають навчання порівняно з дітьми без ФР [2]. Уважне спостереження за поведінкою дитини, своєчасне реагування на відхилення, досягнення дитиною стану емоційної рівноваги та психологічного комфорту в сім'ї та школі, пояснення дитині причин розвитку того чи іншого розладу — першочергові рекомендації щодо ведення ФР ШКТ у дітей. Навчання контролю симптомів

ФР вже у дитячому та підлітковому віці сприятиме зменшенню захворюваності на ФР ШКТ у дорослому віці.

Висновки

Визначено, що функціональні розлади частіше реєструвалися у віці 14-17 років та з більшою частотою ($p < 0,05$) у дітей, які зазнали впливу психотравмуючих чинників зовнішнього середовища. Виявлено, що в дітей та підлітків II дослідної групи частіше визна-

чалися два або більше розладів з боку шлунково-кишкового тракту: найчастіше одночасно проявлялися функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки та аерофагія ($p < 0,05$). Під час роботи з дітьми та підлітками з функціональними розладами потрібно враховувати не лише клінічні прояви, а й зовнішні психотравмуючі чинники з подальшим можливим їх усуненням, що, у свою чергу, може сприяти зменшенню частоти даних розладів у дорослому віці.

Список використаної літератури

1. Психофармакологічний підхід з використанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у терапії функціональної диспепсії / І.В. Корендович, А.С. Свінцицький, К.М. Ревенко, С.О. Маляров // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2014. — № 10. — С. 58-64.
2. Rome III The Functional Gastrointestinal Disorders / D. Drossman, E. Corazziari, M. Delvaux [et al.] // Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates, 2006. — Ed. 3. — 1052 p.
3. Dyspeptic symptoms in the general population: A factor and cluster analysis of symptom groupings / H. Piessevaux, B. De Winter, E. Louis [et al.] // Neurogastroenterol Motil. — 2009. — Vol. 21. — P. 378-388.
4. Ткач С.М. Функціональна диспепсія и хронический гастрит: сходство и различия / С.М. Ткач // Гастроентерологія. — 2014. — № 3. — С. 103-108.
5. Functional abdominal pain syndrome / R.E. Clouse, E.A. Mayer, Q. Aziz [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1492-1497.
6. Van Oudenhove L. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia / L. Van Oudenhove, Q. Aziz // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 10. — P. 158-167.
7. Farmer A.D. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders / A.D. Farmer, Q. Aziz // Scandinavian Journal of Pain. — 2014. — Vol. 5. — P. 51-60.
8. Farmer A.D. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders / A.D. Farmer, Q. Aziz // British Medical Bulletin. — 2009. — Vol. 91. — P. 123-136.

Надійшла до редакції 04.07.2016

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

I.V. Korendovych, T.O. Babenko

Abstract

The article presents contemporary literature data and the results of own investigation of the role of stressful environmental factors in the development of functional gastrointestinal disorders in children. When working with children and adolescents with functional disorders, one should take into account not only clinical manifestations, but also negative stress with its subsequent removal, which in turn may help to reduce the frequency of functional disorders in the adult age.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, negative stress.

Міністерство охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Прикарпатське товариство терапевтів

II Міжнародна науково-практична конференція:

«Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»

(присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка)

6-7 жовтня 2016 року

Маємо за честь запросити Вас взяти участь у II Міжнародній науково-практичній конференції: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», присвяченої пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка, яка відбудеться 6-7 жовтня 2016 року в м. Івано-Франківську та м. Яремча.

Програма засідань розрахована не тільки на терапевтів, але й пульмонологів, кардіологів, нефрологів, гастроентерологів, ендокринологів, ревматологів, гематологів, а також на наших колег, які працюють у первинній ланці охорони здоров'я — лікарів загальної практики та сімейної медицини та терапевтів, і для представників суміжних спеціальностей — неврологів, фізіотерапевтів, фахівців із функціональної діагностики. Плануються виступи провідних вчених терапевтичної галузі України та зарубіжжя і мастер-класи за їх участю.

Цей науково-практичний захід внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться в 2016 році» МОЗ та НАМН України (посвідчення № 198 від 01.07.2015 р.).

Під час окремої сесії буде проведений конкурс молодих вчених та сесія стендових доповідей. У межах форуму працюватиме виставка лікарських засобів та виробів медичного призначення. Після завершення конференції всі учасники отримають сертифікати затвердженого зразка.

Тематика конференції:

- внутрішня медицина;
- кардіологія;
- пульмонологія;
- гастроентерологія;
- ревматологія;
- алергологія;
- нефрологія;
- гематологія;
- ендокринологія;
- фізіотерапія та реабілітація.

Реєстрація учасників — 6 жовтня 2016 року о 8:30
Відкриття конференції — 6 жовтня 2016 року о 9:30

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Незалежності, 46, кіноконцертний зал «Арена-центр».

Адреса оргкомітету:

м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

тел. для довідок: +38050540343 — Вакалюк Ігор Петрович,
+380503388571 — Яцишин Роман Іванович,
+380509501166 — Герич Петро Романович.

А.С. Свінціцький¹, К.М. Ревенок¹,
І.В. Корендович¹, І.Є. Голишева²,
І.О. Бердник¹

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

² ДЗ «Республіканська клінічна
лікарня МОЗ України», м. Київ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ В ДІВЧИНИ 28 РОКІВ

Резюме

У статті описано клінічний випадок первинного склерозивного холангіту в дівчини 28 років, який дебютував суглобовим синдромом. Наведені дані про епідеміологію, етіологію, патогенез, клінічні прояви та лікування даної патології.

Ключові слова

Первинний склерозивний холангіт, суглобовий синдром, урсодезоксихолева кислота.

Первинний склерозивний холангіт (ПСХ) відноситься до холестатичних захворювань печінки, що призводить до зниження тривалості та якості життя [1, 9]. Дана патологія характеризується хронічним запаленням поза- і/або внутрішньопечінкових жовчних проток, повільнопрогресивним фіброзом, що у подальшому може призводити до малих мультифокальних стриктур біліарного дерева. Основними ускладненнями захворювання є печінкова остеодистрофія, виражені стриктури холедоху, рецидивний холангіт та злоякісні новоутворення гепатобіліарної системи (особливо холангіокарцинома), підшлункової залози і прямої кишки [1, 7].

Чіткі дані про захворюваність і поширеність ПСХ в Україні відсутні, що, можливо, пов'язано з тривалим прихованим перебігом захворювання та частою асоціацією із запальними захворюваннями кишків (ЗЗК), зокрема неспецифічним виразковим колітом (НВК) та хворобою Крона (ХК). За світовими даними, поширеність ЗЗК у пацієнтів із ПСХ коливається від 60 до 80%. Хворіють частіше чоловіки (2:1) молодого віку (30-40 років). Жінкам, як правило, встановлюється діагноз у більш старшому віці (понад 50 років), які не мають супутнього НВК [6].

Специфічної клінічної картини ПСХ немає, саме тому дане захворювання тривалий період може перебігати без- або малосимптомно. Досить часто першими ознаками захворювання є позапечінкові симптоми: кишкові прояви (діарея з домішками крові при ЗЗК), увеїти, іридоцикліти, суглобові симптоми (артрити, синовіїти), васкуліти тощо [2].

Наводимо опис клінічного випадку, який демонструє нетиповий дебют ПСХ у дівчини 28 років.

До гастроентерологічного відділення ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України» було скеровано дівчину М., 1987 р.н., зі скаргами на постійну важкість та дискомфорт у правому підребер'ї, що посилювались після приймання смаженої та гострої їжі; гіркоту в роті у ранкові години; періодичну нудоту, що не залежала від режиму харчування; здуття та дискомфорт по всьому животу, що не пов'язані з актом дефекації; розріджені та часті випорожнення 2-3 рази на добу, без патологічних домішок, що з'явилися близько 2 місяців тому; біль у колінних суглобах, який виникав при фізичному навантаженні та зменшувався у спокої. При детальному опитуванні відмітила виражену загальну слабкість, погіршення сну, зниження апетиту протягом останніх 2-3 місяців.

Анамнез захворювання: вперше звернулася по медичну допомогу до лікаря ортопеда-травматолога близько 6 місяців тому у зв'язку з появою постійного болю середньої інтенсивності у колінних суглобах, що виникав під час рухів, та незначного збільшення у розмірах вищевказаних суглобів. При проведенні рентгенологічного дослідження патології не виявлено. Рекомендовано курс консервативного лікування, що включав місцеве застосування мазі (диклофенак гель 5% 3 рази на добу, втираючи у шкіру над ураженим суглобом), а за потреби (при вираженому больовому синдромі) — мелоксикам у дозі 7,5 мг на добу. Проте призначена терапія не мала ефекту: правий колінний суглоб значно збільшився у розмірах, у зв'язку з чим вона знову звернулася до лікаря. При повторній консультації її було скеровано на

магнітно-резонансну томографію (МРТ) колінних суглобів. Висновок: «Пошкодження тіла медіального меніска, синовіїт правого та лівого колінних суглобів. Ділянка набряку медіального виростка стегнової кістки». Одночасно з цим проведено комплекс лабораторних досліджень, де були виявлені підвищені рівні аспартатамінотрансферази (АсАТ) — 45 Од/л (референтні значення: 4-31 Од/л), аланінамінотрансферази (АлАТ) — 40 Од/л (референтні значення: 4-31 Од/л), лужної фосфатази (ЛФ) — 230 Од/л (референтні значення: 35-105 Од/л), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) — 340 Од/л (референтні значення: 5-36 Од/л), інші показники — у межах норми. У зв'язку з наявністю синдромів цитолізу та холестазу пацієнтці було призначено препарат аргініну у дозі 2 грами на добу протягом 10 днів. Після повторного визначення печінкових проб рівень АсАТ — 52 Од/л, АлАТ — 45 Од/л. Враховуючи наявність негативної динаміки, з метою дообстеження та визначення тактики подальшого лікування пацієнтка була госпіталізована до гастроентерологічного відділення лікарні.

Анамнез життя: росла і розвивалась відповідно до віку. Туберкульоз, вірусні гепатити, венеричні захворювання заперечує. Близько 5 років тому встановлений діагноз виразкової хвороби ДПК, проведено успішну антихелікобактерну терапію.

При **об'єктивному обстеженні** шкірні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, змін пігментації, елементів висипу виявлено не було. Слизова оболонка внутрішньої поверхні губ та щік, м'якого та твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, без пігментації, афт чи виразкувань. Язик не збільшений, вологий, із помірно вираженим сосочковим шаром, обкладений по всій поверхні жовтим нашаруванням. Живіт у положенні стоячи звичайної форми, не збільшений у розмірах, випинань, видимої перистальтики, колатералей судин по передній та бічних стінках живота немає. При проведенні поверхневої (орієнтовної) пальпації визначалась чутливість у правому підребер'ї. При глибокій методичній ковзній пальпації за Образцовим — Стражеском у лівій здухвинній ділянці пальпувалась сигмоподібна кишка у вигляді помірно рухливого болісного циліндру товщиною близько 1,5 см. Інші відділи товстої кишки — без особливостей. Нижній край печінки м'який, загострений, рівний, безболісний, визначався наприкінці глибокого вдиху на 1 см з-під краю реберної дуги. Межі печінки за Курловим не змінені. Жовчний міхур не пальпувався, міхурові симптоми негативні. Досліджуючи опорно-руховий апарат, звертав на себе увагу правий колінний суглоб, який був дещо збільшений у розмірах, шкіра над ним незначно гіперемована, локальної болісності немає, функціональна недо-

статність суглоба (ФНС) — II. З боку інших органів та систем патології виявлено не було.

Отримані такі результати лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 122 г/л, еритроцити — 4,09 Т/л, КР — 0,89, лейкоцити — 4,5 г/л, тромбоцити — 206 г/л, ШОЕ — 17 мм/г, змін у формулі крові не виявлено.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 16,3 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 350 Од/л (референтні значення: 11-61 Од/л), ЛФ — 357 Од/л (референтні значення: 64-306 Од/л), АлАТ — 0,65 ммоль/л (референтні значення: 0,1-0,68 ммоль/л), АсАТ — 0,35 ммоль/л (референтні значення: 0,1-0,45 ммоль/л), С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний чинник — негативні, білкові фракції: загальний білок — 82,2 г/л, альбуміни — 53,7%, глобуліни — 46,3%, α_1 — 2,4%, α_2 — 11%, β — 8,5%, γ — 24,4%, А/Г коефіцієнт — 1,2.

RW, реакція Грегерсона (аналіз калу на приховану кров), антитіла до ВІЛ, маркери вірусних гепатитів (В, С, D) — негативні.

При **ультразвуковому дослідженні (УЗД)** органів черевної порожнини печінка не збільшена, ехогенність паренхіми нерівномірно підвищена. Внутрішньопечінкові жовчні протоки розширені в обох частках. Новоутворень на оглянутих ділянках не виявлено. Жовчний міхур розташований у типовому місці, розмірами 92x33 мм, овальної форми. Стінки ущільнені, товщиною до 3 мм. Конкрементів не містить. Холедох діаметром 6,1 мм, стінки двоконтурні, потовщені до 2,6 мм.

Враховуючи наявність синдрому холестазу, розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, було проведено **МРТ панкреатогепатобілярної системи** з контрастуванням та отримано такі дані: «Визначається незначне розширення внутрішньопечінкових проток, множинні ділянки нерівномірного звуження і помірного розширення сегментарних і часткових проток, часткових проток і холедеху у ділянці біфуркації; значне звуження загальної жовчної протоки протягом 0,7 см до 1,0 см дистальніше місця впадіння міхурової протоки з помірним пристінковим розширенням (до 0,7 см). Стінки проток у місцях звуження дещо потовщені. Патологічних змін, підозрілих щодо неопластичного процесу, вірогідно виявлено не було. Інших патологічних даних не виявлено. Висновок: МРТ-картина відповідає первинному склерозивному холангіту» (рис. 1).

Беручи до уваги наявність у клініці симптомів кишкової диспепсії, болісності при пальпації відрізків товстої кишки, зміни частоти та консистенції випорожнень, а також часте поєднання ПСХ із ЗЗК, проведено аналіз крові на визначення фекального кальпротектину — 5,11 мкг/г (референтні значення: до 50,0 мкг/г) та скринінг на IgG4-асоційовану

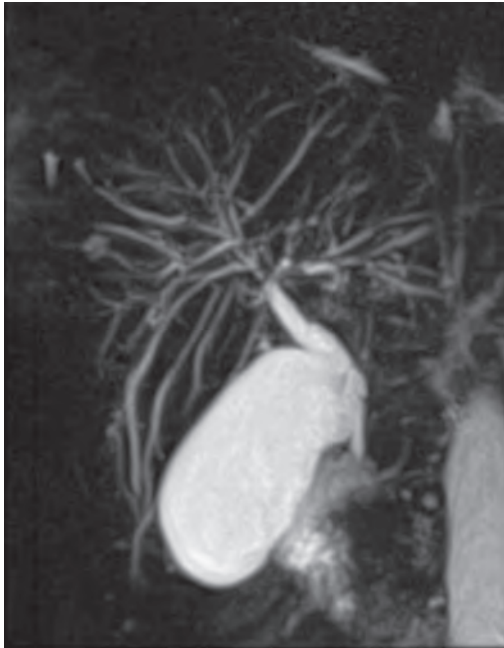


Рис. 1. МРТ панкреатогепатобіліарної системи з контрастуванням (опис у тексті)

патологію — результати негативні. Саме тому визначення навколядерних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (р-ANCA) не проводилось.

Згідно з проведеним нами аналізом літературних даних, встановлено, що етіологія ПСХ до кінця не вивчена, проте є гетерогенною та багаточинковою з розладом генетичних, імуніопосередкованих механізмів та впливом тригерних чинників. Генетичну схильність пов'язують зі змінами в антигенах лейкоцитів людини (HLA), включаючи головний комплекс гістосумісності (МНС) генів, що кодуються на хромосомі 6 — HLA-B8 (60-80%), DR3 (25-70%), DRw52a (100%). На підтвердження даної теорії наводяться дані, що ПСХ досить часто поєднується з іншими аутоімунними хворобами — 33К, патологія щитоподібної залози, цукровий діабет 1-го типу, целіакія, IgG4-асоційовані захворювання [2]. Клітинний механізм полягає в експресії біліарними епітеліальними клітинами HLA II класу, причому кількість CD4⁺-клітин у запальних інфільтратах портальних трактів знижена порівняно з первинного біліарного цирозу та аутоімунного гепатиту 1-го типу. Хоча на сьогодні немає специфічного маркера захворювання, але частота виявлення навколядерних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (р-ANCA) є досить високою і становить до 85% у пацієнтів із НБК. До інших можливих лабораторних маркерів відносять антитіла до кардіоліпіну, ревматоїдний чинник, гіпергамаглобулінемія, антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладенької мускулатури (ASMA) [4].

Тривалий час ПСХ може перебігати безсимптомно, не маючи якихось типових ознак. Пацієнти відмічають слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності, інколи немотивовану

втрату маси тіла. Поява субіктичності слизових оболонок, сверблячки чи висипу на шкірі свідчить про можливий розвиток обтурації біліарного дерева. У деяких пацієнтів на тлі холангіту може підвищуватися температура тіла і розвиватися больовий синдром, у інших пацієнтів може спостерігатися хронічний дискомфорт у правому верхньому квадранті живота, проте цей больовий синдром не є відмінною рисою ПСХ. У 10-13% випадків ПСХ проявляється позапечінковими симптомами або симптомами супутньої аутоімунної патології. Внаслідок неспецифічності клінічної картини запідозрити даний діагноз можливо, враховуючи такі дані: наявність синдрому холестазу (підвищення рівня ЛФ та ГГТП) без іншої причини органічної патології [3, 7].

Для верифікації діагнозу необхідно:

1. Проведення магнітно-резонансної холангіографії (МРХГ), що є кращим та безпечнішим методом дослідження, ніж ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ).
2. Біопсія печінки не є обов'язковим дослідженням при встановленні діагнозу у пацієнтів із підозрою на ПСХ за результатами діагностичної холангіографії.
3. Рекомендовано проводити біопсію печінки для встановлення діагнозу у пацієнтів із підозрою на ПСХ малих проток або для виключення інших патологічних станів, наприклад при підозрі на аутоімунний гепатит.
4. Визначення рівня антимітохондріальних аутоантитіл може бути корисним для виключення первинного біліарного цирозу.
5. У пацієнтів із ПСХ варто як мінімум одноразово визначати рівень IgG4 у сироватці крові [9].

Алгоритм діагностики ПСХ графічно представлено на рис. 2.

Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерологів [9], етіопатогенетичного лікування ПСХ на сьогодні не існує. Однак препарати УДХК є найбільш дослідженими при даному

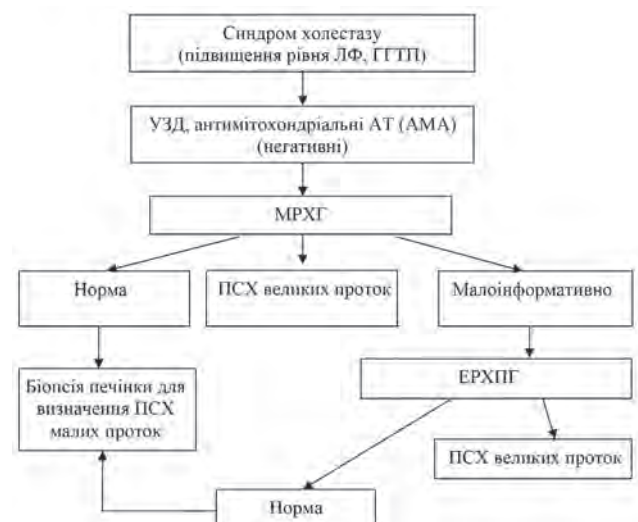


Рис. 2. Алгоритм діагностики ПСХ [7]

захворюванні. Так, відповідно до останніх досліджень, приймання УДХК у дозі 13-15 мг/кг/д суттєво покращує біохімічні показники крові, хоча статистично значущих доказів щодо регресії ендоскопічних змін отримано не було [8].

Пацієнти, в яких лабораторні маркери знизились до нормативних значень та в подальшому не підвищувались, мають кращий прогноз. Призначення препарату у високих дозах (>28 мг/кг/д) не рекомендовано для застосування у зв'язку із вираженою токсичністю та можливим розвитком неоплазій [10]. Водночас не доведено позитивного ефекту глюкокортикостероїдів або цитостатиків на перебіг і прогноз ПСХ [5, 11].

Враховуючи вищеописані дані, пацієнтці було рекомендовано приймання препаратів УДХК у дозі 15 мг/кг/д тривало з подальшим спостереженням та контролем печінкових проб.

Через 1 місяць від початку приймання УДХК пацієнтка відмітила суттєве зменшення дискомфорту у правому підребер'ї, зникли гіркота у роті та нудота, а також поліпшилась функціональна здатність суглобів (ФНС 0-I). При проведенні біохімічного аналізу крові: загальний білірубін — 14,5 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 95 Од/л, лужна фосфатаза — 315 Од/л, АлАТ — 0,45 ммоль/л, АсАТ — 0,3 ммоль/л, СРБ — негативний.

Через 6 місяців спостереження за пацієнткою нами було виявлено позитивну динаміку: майже відсутні прояви з боку гепатобіліарної системи, періодичний дискомфорт у колінних суглобах (переважно перед менструацією), що знімається прийманням нестероїдних протизапальних препаратів (мелоксикам у дозі 7,5 мг). При проведенні біохімічного аналізу крові: загальний білірубін — 12,5 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 72 Од/л, лужна фосфатаза — 308 Од/л, АлАТ — 0,30 ммоль/л, АсАТ — 0,30 ммоль/л, СРБ — негативний, білкові фракції: загальний білок — 75,5 г/л, альбуміни — 57,6%, глобуліни — 42,4%, α_1 — 4,7%, α_2 — 7,1%, β — 9,4%, γ — 21,2%, А/Г — 1,3. Отже, наявність суглобового синдрому в пацієнтки нами було розцінено як первинний прояв ПСХ.

Висновки

ПСХ є холестатичним захворюванням печінки, що не має типових клінічних проявів або специфічних лабораторних маркерів та може дебютувати у вигляді суглобового синдрому як компонента аутоімунного процесу. Незважаючи на те, що частіше хворіють чоловіки, потрібно пам'ятати про можливість розвитку ПСХ й у жінок молодого віку без супутнього ЗЗК. Тому спільна робота з лікарями інших спеціальностей покращує діагностику та раннє встановлення діагнозу у складних клінічних випадках.

Список використаної літератури

1. Свінціцький А.С. Первинний склерозувний холангіт: сучасні погляди на діагностику та лікування / А.С. Свінціцький // Мистецтво лікування. — 2012. — № 9-10. — С. 31-35.
2. Скрипник І.М. Первинний склерозувний холангіт: сучасний погляд на проблему [Електронний ресурс] / І.М. Скрипник // Газета «Новини медицини і фармації». Гастроентерологія. — № 251. — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5777>
3. Щербинина М.Б. Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени / М.Б. Щербинина // Медицинская газета «Здоров'я України». — 2016. — № 7. — С. 74-76.
4. Beery R.M.M. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a review featuring a women's health perspective / R.M.M. Beery, H. Vaziri, F. Forouhar // J. Clinical Transl. Hepatol. — 2014. — Vol. 2. — P. 266-284.
5. Boberg K.M. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis / K.M. Boberg, T. Egeland, E. Schrupf // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 38. — P. 991-995.
6. Boonstra K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review / K. Boonstra, U. Beuers // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 56. — P. 1181-1188.
7. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman, J. Fevery, A. Kallou, D.M. Nagorney // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 660-678.
8. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / S. Al Mamari, J. Djordjevic, J.S. Halliday [et al.] // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 58. — P. 329-334.
9. Lindor K.D. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, M.E. Harrison // Am. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 110. — P. 646-658.
10. Lindor K.D. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, A. Velimir, C. Luketic // Hepatology. — 2009. — Vol. 50. — P. 808-814.
11. Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis / N. Bach, C. Bodian, H. Bodenheimer [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 187. — P. 187-193.

Надійшла до редакції 06.07.2016

CLINICAL CASE OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN A YOUNG 28-YEAR OLD FEMALE

A.S. Svintsitsky, K.M. Revenok, I.V. Korendovych, I.Ye. Golyseva, I.O. Berdnyk

Abstract

The article dwells on a clinical case of primary sclerosing cholangitis in a 28-year old female, which debuted with articular syndrome. The data on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of the disease are also described.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, articular syndrome, ursodeoxycholic acid.

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный
медицинский университет

КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2: ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Резюме

В статье представлены результаты обследования 82 пациентов с сочетанным течением сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронического панкреатита (ХП), средний возраст которых составил $53,5 \pm 1,4$ года. Оценивали показатели структурно-функционального состояния поджелудочной железы, углеводного и липидного метаболизма у обследованных больных в динамике лечения. Пациенты получали терапию с включением препаратов α -липоевой кислоты. Больных обследовали до и через 12 недель после лечения. Доказано положительное влияние комплексной терапии на углеводный обмен, показатели структурно-функционального состояния поджелудочной железы и липидного обмена, что приводит к коррекции метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ХП и СД2. Применение α -липоевой кислоты при СД2 с коморбидным ХП достоверно улучшает компенсацию углеводного обмена, нормализует показатели липидного обмена и структурно-функционального состояния поджелудочной железы.

Ключевые слова

Хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, метаболические нарушения, метформин, панкреатин, α -липоевая кислота.

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган, который благодаря сочетанию инкреторной и экскреторной функций принимает участие во всех физиологических процессах, начиная с пищеварения и заканчивая процессами адаптации [2, 13].

В принципе, любые заболевания ПЖ, в том числе и хронический панкреатит (ХП), имеет смысл рассматривать как заболевания, поражающие и секреторные, и инкреторные отделы органа, а следовательно, приводящие к нарушению постоянства внутренней среды организма [1, 3, 6]. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется в манифестации метаболических нарушений. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ), которая диагностируется по уровню фекальной панкреатической эластазы-1, наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при ХП, сахарном диабете, остеопорозе, после операций на желудке и ПЖ, ожирении и других патологических состояниях [2, 7, 14].

ХП является распространенным рецидивирующим заболеванием ПЖ, этиология которого ассоциируется с метаболическим синдромом, а именно с абдоминальным ожирением, инсулинорези-

стентностью, гиперлипидемией, атеросклерозом и сахарным диабетом типа 2 (СД2). Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, которые вызывают их развитие и прогрессирование, а следовательно, могут инициировать и потенцировать друг друга. По результатам исследований, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая определялась по уровню фекальной панкреатической эластазы-1, встречается в среднем у 53,3% всех обследуемых больных СД2 [5, 15, 16]. Сочетание СД2 и ХП в 2-3 раза повышает риск развития рака ПЖ [14, 18].

Алгоритм лечения пациентов с ХП основывается на купировании болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [4, 6, 17], уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса [5, 10, 11]. При развитии ВНПЖ у больных ХП назначение ферментных препаратов является жизненно необходимым, в том числе и при СД2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами улучшает всасывание жиров; способна нормализовать нутритивный статус, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи; способна предотвратить развитие остеопороза, обусловленного

© Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

мальабсорбцией витамина D; улучшает качество жизни больных ХП [4, 18].

Важной частью лечения больных СД2 является терапия инсулинорезистентности, которая прежде всего заключается в назначении метформина, тиазолидонов. Метформин относится к бигуанидам, он подавляет образование глюкозы в печени и снижает гликемию натощак, повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину (но не влияет на его секрецию), действует на инсулиновые рецепторы. Таким образом, действие метформина способствует уменьшению инсулинорезистентности на различных уровнях: в печени, скелетных мышцах, жировой ткани. Кроме того, метформину свойственно анорексигенное действие. Препарат замедляет развитие СД2, способствует снижению массы тела и имеет защитный кардиоваскулярный эффект, улучшает липидный обмен, что проявляется в снижении уровней свободных жирных кислот, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, повышении уровня ХС ЛПВП, угнетении окислительного стресса, улучшении релаксации сосудов и снижении пролиферации гладкомышечных клеток [10].

Учитывая то, что при СД2 в большинстве случаев встречается липидная инфильтрация целого ряда органов, в том числе и ПЖ, оптимальным является назначение препаратов α -липоевой кислоты, которая служит мощным антиоксидантом.

Механизм антиоксидантного действия α -липоевой и дигидролипоевой кислот (ДГЛК) состоит в следующем [3, 12]: восстановленная форма ДГЛК является донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витаминов С и Е и глутатиона); α -липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярные уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови; через восстановление в ДГЛК обеспечивает постоянное уменьшение содержания внеклеточного и повышения внутриклеточного цистеина, который является составной частью глутатиона; дигидролипоат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации железа, что не позволяет ему принимать участие в ПОЛ; α -липоевая кислота эффективно нейтрализует пероксильные и гидроксильные радикалы, а также радикалы кислорода; оказывает положительное липотропное действие, облегчая транспорт ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения продукции коэнзима А; меняет спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, предупреждая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жировых депо с последующей его утилизацией в энергетическом обмене; принимает участие в углеводном обмене: в аэробном метаболизме продукта гликолиза — пирувата; является коферментом в окислительном декарбоксилировании пирувиноградной

и α -кетоглутаровой кислот в цикле Кребса; способствует ликвидации метаболического ацидоза; регулирует синтез глюкозы в печени; усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы; замедляет процессы глюконеогенеза и кетогенеза [1, 3, 9]. Для клинической практики лечения СД2 важными являются энергетические свойства α -липоевой кислоты, которые заключаются в стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечных тканях независимо от действия инсулина; повышении содержания макроэргических соединений в скелетных мышцах; коррекции нарушений метаболизма железа и меди [1, 9]. При профилактическом введении α -липоевой кислоты значительно снижается продукция NO β -клетками ПЖ. Также имеются данные, что α -липоевая кислота с успехом использовалась при лечении ХП на фоне метаболического синдрома и жировой дистрофии ПЖ [7, 9].

Благодаря универсальному метаболическому действию α -липоевая кислота применяется во всех сферах медицины, особенно в эндокринологии, неврологии, гастроэнтерологии и т.д.

Цель работы — оценить эффективность α -липоевой кислоты в лечении больных с сочетанным течением сахарного диабета типа 2 и хронического панкреатита.

Материалы и методы

В условиях эндокринологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 82 пациента с СД2, у которых также отмечался ХП, однако стаж СД2 был выше, чем ХП. Средний возраст больных составил $53,5 \pm 1,4$ года, гендерный состав — 30 мужчин, 52 женщины. Контрольную группу ($n=20$) составили 20 практически здоровых лиц, максимально сопоставимых по возрасту и полу к обследуемым больным.

Диагноз СД2 устанавливался согласно приказу МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 [8]. Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет (уровень HbA1c не более 8,5%).

Верификация диагноза ХП проводилась на основании стандартов обследования больных ХП согласно приказу МЗ Украины № 638 от 10.09.2014 [7], у всех больных подтверждался диагноз рецидивирующего ХП в стадии неполной ремиссии.

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, нейропсихической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с помощью полуколичественной шкалы с расчетом средней степени тяжести.

Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью HOMA (homeostasis model assessment) — модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин, мкЕД/мл} \times \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, уровень инсулина крови — иммуноферментным методом.

Для характеристики функционального состояния ПЖ оценивали активность в сыворотке крови α -амилазы, которую определяли по унифицированной методике Каравея; уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определялся латексным методом при помощи набора «НВЛ Гранум»; активность эластазы-1 в кале определяли иммуноферментным методом по стандартной методике (Freinstein and Janoff). Также всем больным проводилось ультразвуковое исследование поджелудочной железы на аппарате Philips HDI Medical System.

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)) определяли биохимическим методом с использованием стандартных наборов.

Показатели, отражающие состояние внешнесекреторной функции ПЖ, измерялись дважды. Ультразвуковое исследование ПЖ также проводилось дважды. Первое исследование проводили при поступлении больного в клинику (на 2-3-й день пребывания больного в стационаре), а второе — после окончания лечения.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием основных описательных методов статистики. Сравнение средних в группе до и после лечения проводилось с помощью критерия Вилкоксона.

Больные каждой из групп в зависимости от применявшегося лечения были разделены на 2 группы. Больные основной группы (1-й группы) — 62 (76%) пациента получали препараты базисного лечебного комплекса, которые традиционно применяют для лечения соответствующих заболеваний (для коррекции углеводного обмена: диетотерапия с учетом физической активности, метформин 2 г/сут; в зависимости от тяжести синдрома мальабсорбции назначался панкреатин в виде мини-микросфер по 25-40 тыс. ед. 3 раза в день во время еды на основные приемы пищи, по 10-20 тыс. ед. — на промежуточные приемы пищи). В качестве допол-

нительной терапии больным основной группы назначался препарат α -липоевой кислоты (Диалипон, «Фармак») по 600 мг 1 раз в сутки в таблетированной форме. Больные группы сравнения (2-й группы) — 20 (24%) пациентов получали только базисную терапию. Обследование проводилось до и через 12 недель лечения.

Результаты и их обсуждение

Позитивная динамика болевого синдрома под влиянием лечения была более выражена у больных основной группы. Оказалось, что боли исчезли у 12 (19%) больных, уменьшились — у 44 (71%), остались прежними — у 4 (6%) и усилились — у 2 (3%). Среди больных группы сравнения боли исчезли у 3 (15%) больных, уменьшились — у 8 (40%), остались прежними — у 7 (35%) и усилились — у 2 (10%). Таким образом, болевой синдром купировался под влиянием основного варианта лечения в 1,3 раза чаще, а уменьшался — в 1,78 раза чаще, чем под влиянием только традиционной терапии ХП. В то же время боли оставались прежними среди больных основной группы в 6 раз реже, а усиливались — в 3 раза реже, чем у больных группы сравнения.

Диспептические явления исчезли у 12 (19%), уменьшились — у 38 (61%), остались прежними — у 7 (11%) и усилились — у 5 (8%) больных основной группы. Соответствующие показатели среди больных группы сравнения составили соответственно 4 (20%), 12 (60%), 3 (15%) и 1 (5%). Таким образом, включение препаратов α -липоевой кислоты в комплексное лечение ХП и СД2 было более эффективным и в отношении влияния на диспептический синдром.

Пальпаторная болезненность исчезла или уменьшилась у 45 (73%) больных основной группы и у 11 (55%) больных группы сравнения, что также подтверждает целесообразность использования Диалипона при лечении ХП и СД2.

При анализе динамики показателей фекальной панкреатической эластазы-1 было выявлено, что у пациентов основной группы по результатам эластазного теста ВНПЖ улучшилась под влиянием лечения более отчетливо, чем у больных группы сравнения. Так, если до лечения нормальное содержание эластазы-1 в кале определялось у 7 (11%) больных основной группы и у 5 (25%) больных группы сравнения, то после лечения эти показатели составили соответственно 17 (27%) и 5 (25%) больных. После лечения частота встречаемости легкой панкреатической недостаточности составила 40,3% (25 больных) и 30% (6 больных) в группе сравнения. Частота встречаемости умеренной панкреатической недостаточности составила соответственно 29% (18 больных) и 25% (5 больных), а частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности осталась такой же, как и до лечения. В частности, в основную группу вошли 2 больных с показателями эластазы-1 менее 100 мкг/г, что составило 3%

от всех обследованных больных этой группы. После лечения у всех этих больных результаты эластазно-го теста остались низкими, т.е. сохранялась тяжелая ВПЖ. Аналогичная ситуация отмечена и в группе сравнения. В нее вошли 4 больных с выраженной панкреатической недостаточностью (20% случаев от всех больных группы сравнения). После лечения практически такие же низкие показатели сохранились у всех этих больных.

Следовательно, лечение способствовало учащению встречаемости нормальных показателей фекального эластазного теста при использовании обоих вариантов терапии. Однако в основной группе частота нормальных показателей эластазы-1 после лечения была выше, чем в группе сравнения, на 2%. Хотя, на первый взгляд, разница не очень значительна, но в основной группе после лечения стало на 10 пациентов с нормальными показателями эластазы-1 больше, чем до лечения, т.е. в 2,4 раза. В группе сравнения больных с нормальными данными эластазного теста после лечения осталось столько же. Уменьшение частоты встречаемости легкой недостаточности ПЖ под влиянием лечения произошло в основной группе за счет того, что у 6 больных удалось нормализовать данные эластазного теста, то есть частота такой нормализации в основной группе наблюдалась на 9% чаще, чем в группе сравнения. Умеренная панкреатическая недостаточность встречается отчетливо реже после лечения с использованием α -липоевой кислоты — в 29% случаев (у 18 больных основной группы). В группе сравнения после лечения умеренная недостаточность ПЖ встречалась в 25% случаев (у 6 больных). Т.е. при наличии исходно умеренного снижения внешнесекреторной функции ПЖ динамика этой функции была выражена меньше по сравнению с динамикой легкой панкреатической недостаточности. По нашим данным, динамика от умеренной до легкой панкреатической недостаточности под влиянием терапии наблюдалась у 10 больных основной группы и только у 1 больного группы сравнения. В результате частота умеренного снижения внешней секреции ПЖ после лечения среди больных основной группы была в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения. В итоге нормальные показатели эластазного теста и легкое их снижение после лечения выявлялись у 67,3% больных основной группы и реже — у 55% больных группы сравнения. Частота умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности после лечения, напротив, была выше в группе сравнения — у 45%, а в основной группе — у 33% больных. Следует отметить, что, по данным литературы, результаты исследования фекальной панкреатической эластазы-1 довольно противоречивы, и все же нам удалось получить положительную динамику, особенно в основной группе.

По нашему мнению, за счет эффективного лечения стеатопанкреатита, что и способствовало улучшению функционального состояния ПЖ.

Сравнивались результаты исследования функционального состояния ПЖ в динамике лечения (табл. 1).

При проведении анализа функционального состояния ПЖ было выявлено достоверную активность хронического воспаления ПЖ у пациентов до лечения. Достоверно снижался уровень α -амилазы и СРБ в исследуемых группах.

Комплексное лечение ХП на фоне СД2 сопровождалось достоверным снижением показателей метаболизма углеводов в группе сравнения и основной группе: ГКН — на 21 и 19%, HbA1c — на 7 и 11%, ИРИ — на 22 и 28% соответственно (табл. 2). После окончания лечения показатель индекса НОМА-IR достоверно снизился в группе сравнения и основной группе в 1,6 и 1,9 раза ($p < 0,001$). Прогрессирующая ИР и избыток свободных жирных кислот при ХП приводят к нарушению активности ферментов ПЖ, что усиливает синтез триглицеридов и ЛПОНП и вызывает развитие атерогенной дислипидемии.

Известно, что дислипидемия является одним из важных компонентов метаболического синдрома, в частности СД2, и характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови, в основном повышением уровня ОХС,

Таблица 1. Показатели функционального состояния ПЖ в динамике лечения у больных ХП и СД2

Показатели	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=42)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
α -амилаза, г/г × л	28,75±3,43	22,70±1,93 ^{*)}	22,2±1,54	17,1±0,62 ^{*)#)}
СРБ, мг/л	5,28±0,96	2,43±0,57 ^{*)}	10,1±1,3	6,43±0,87 ^{*)#)}

Примечание: 1. ^{*)} — достоверно при сравнении идентичных показателей до и после лечения ($p < 0,001$); 2. ^{*)} — достоверно при сравнении идентичных показателей после лечения между основной группой и группой сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 2. Динамика показателей сыворотки крови ($M \pm m$) у больных ХП и СД2

Показатель	Группа сравнения (n=20)		p	Основная группа (n=42)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ГКН, ммоль/л	9,08±0,27	7,32±0,23	<0,001	9,93±0,38	7,67±0,31	0,0014
HbA1c, %	7,40±0,13	6,87±0,12	<0,001	7,88±0,23	7,12±0,12	<0,001
ИРИ, мкМЕ/мл	12,84±0,54	9,24±0,57	<0,001	19,79±1,21	12,4±0,82	<0,001
НОМА-IR	5,18±0,38	3,3±0,32	<0,001	9,76±0,54	4,84±0,3	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,6±0,04	4,54±0,08	0,001	6,80±0,24	5,78±0,12	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,07±0,15	1,38±0,17	0,0057	2,72±0,15	1,84±0,24	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,67±0,12	2,64±0,12	<0,001	4,22±0,17	3,82±0,13	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,05	1,52±0,04	0,0015	1,08±0,04	1,63±0,08	<0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,94±0,07	0,73±0,08	0,004	1,42±0,08	0,83±0,05	<0,001

ТГ и ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП [15]. Поэтому определение у больных СД2 наличия дислипидемии будет способствовать объективизации оценки степени тяжести ИР.

Анализ содержания липидов в крови у пациентов с СД2 в сочетании с ХП после лечения свидетельствовал о статистически достоверном снижении показателей в группе сравнения и основной группе: ТГ — на 32 и 30%, ОХС — на 5 и 10%, ХС ЛПНП — на 10 и 9% и ХС ЛПОНП в сыворотке крови — на 22 и 40% ($p < 0,001$) соответственно, а также достоверном повышении уровней ХС ЛПВП на 13 и 32% соответственно.

После лечения среди больных основной группы только у 4 (6%) больных сохранилось увеличение ПЖ, тогда как среди больных группы сравнения было 2 (10%) таких пациентов, т.е. в 1,7 раза больше.

Неоднородная структура ПЖ после лечения определялась у 58 (94%) больных основной группы и у 18 (90%) больных группы сравнения.

Повышение экзогенности ткани ПЖ сохранилось после лечения у всех больных, которые имели этот симптом при поступлении в клинику. Понижение экзогенности ПЖ после проведенной терапии выявлено у 12 (19%) больных основной группы и у 4 (20%) больных группы сравнения. Нормальная экзогенность ПЖ стала выявляться чаще, чем до лечения, причем в основной группе после проведенной терапии этот признак имел место у 10 (16%) больных основной группы и у 2 (10%) больных группы сравнения.

Нечеткость контуров ПЖ и их неровность выявлялись соответственно у 38 (61%) и 40 (65%) больных основной группы после лечения. В группе сравнения эти симптомы после лечения встречались несколько чаще: у 14 (70%) и 16 (80%) больных соответственно.

Кальцинаты и кальцификаты ПЖ, расширение вирсунгианова протока сохранялись и после лечения у всех больных, которые имели их при поступлении в клинику. Частота этих сонографических симптомов распределялась равномерно среди больных обеих групп.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метформина, препарата α -липоевой кислоты (Диалипон) и заместительной ферментной терапии за счет положительного влияния на углеводный обмен и показатели структурно-функционального состояния ПЖ. Такая комбинация воздействует на основные патогенетические звенья ХП и СД2 и способствует коррекции глюкометаболических нарушений. Хорошая переносимость α -липоевой кислоты и ее панкреопротективный эффект обосновывают целесообразность назначения α -липоевой кислоты в комплексной терапии пациентов с СД2 и ХП.

Перспективы дальнейших исследований — в расширении понимания изменений в ПЖ на фоне СД2 и разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения СД2 и ХП.

Список использованной литературы

1. Альфа-липоевая кислота как пищевая добавка: молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал / К.Р. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith [et al.] // *Therapia*. — 2010. — № 4. — С. 40-50.
2. Гриневич В.Б. Особенности течения хронического панкреатита у тучных пациентов с моторными нарушениями / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология*. — 2012. — № 7. — С. 29-34.
3. Губергриц Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич, О.А. Бондаренко. — Донецк: ООО «Лебедь», 2013. — 236 с.
4. Дегтярева И.И. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации / И.И. Дегтярева, М.Н. Козачок, М.Н. Селюк // *Укр. воен.-мед. акад.* — К., 2003. — 12 с.
5. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин. — М.: Изд-во «Мед. информ. агентство», 2011. — 220 с.
6. Ивашкин В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколина и др. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2006. — № 4. — С. 32-37.
7. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 (1.11). — 2 с.
8. Лобас Е.В. Результаты лечения больных сочетанными хроническими алкогольными заболеваниями печени и поджелудочной железы, протекающими на фоне ожирения, комбинацией цитрагина и атоксила / Е.В. Лобас // *Гастроэнтерология: міжвід. зб.* — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 534-538.
9. Маев И.В. Хронический панкреатит [учебное пособие] / И.В. Маев. — М.: ВУМНЦ, 2003. — 76 с.
10. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *РЖГГК*. — 2013. — № 1. — С. 66-87.
11. Терапия альфа-липоевой кислотой: [Тюгама: научный обзор]. — М.: Медпрактика, 2000. — 20 с.
12. Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / Сек. М. Ткач // *Современная гастроэнтерология*. — 2012. — № 1. — С. 127-132.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». — Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118. — 56 с.
14. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. В.Т. Ивашкина, О.С. Шифрина, И.А. Соколовой. — М.: Литтерра, 2012. — 150 с.
15. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: методичні рекомендації / О.І. Міщенко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрий [та ін.]. — К., 2014. — 38 с.
16. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? / A. Ceriello // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1-7.
17. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306 (2). — P. 215.
18. Witt H. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy / H. Witt, M.V. Apte, V. Keim, J.S. Wilson // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1557-1573.

Надійшла до редакції 19.07.2016

М.В. Власенко, Н.В. Кучевська,
Ю.О. Кривов'яз, Т.В. Секрет

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

МЕТФОРМІН У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: У ФОКУСІ УВАГИ — КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Резюме

У статті наведено результати обстеження 48 хворих на цукровий діабет 2-го типу (36 жінок і 12 чоловіків), рандомізованих на 2 групи в рівній кількості: перша отримувала метформін у формі таблеток (препарат Діаформін), а друга — у формі таблеток пролонгованої дії (препарат Діаформін SR). Було доведено, що Діаформін сприяє покращанню показників і вуглеводного, і ліпідного обмінів. Недоліків, що обмежують використання метформіну (кишково-шлункові побічні ефекти), можливо уникнути шляхом застосування повільного режиму збільшення дози та призначення добової дози препаратів у два прийоми. Виражених діабетичних ускладнень і клінічних ознак серцевої недостатності, порушень функції печінки і нирок не встановлено.

Ключові слова

Цукровий діабет 2-го типу, лікування, Діаформін, Діаформін SR.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить цукровий діабет (ЦД) до глобальних медико-соціальних проблем. Такі захворювання, як рак, серцево-судинні, хронічні легеневі захворювання й цукровий діабет (ЦД), належать до неінфекційних та є основними причинами смертності у світі (77%). За висновками ООН, перелічені захворювання є найсерйознішими бар'єрами економічного розвитку людства. Тому вирішення питань, пов'язаних із лікуванням ЦД, відноситься до першочергових завдань охорони здоров'я в усьому світі.

Останніми роками захворюваність на ЦД набуває масштабів світової епідемії. Лише за період з 1990 по 2010 р. загальна кількість хворих на ЦД збільшилась майже втричі, а за прогнозами експертів, у 2035 р. може сягнути 592 млн осіб [D. Diabetes Atlas, Ed. 6, 2013]. В Україні також ситуація невтішна: відбувається зростання поширеності ЦД — від 1,8% населення у 2009 р. до 3,04% у 2013 році [1], і кількість хворих продовжує збільшуватися.

Діабет є серйозною загрозою для багатьох людей із предіабетом, які ще не знають про своє захворювання. Великій кількості українців з об'єктивних (низька доступність якісного медичного обслуговування) і суб'єктивних (несерйозне ставлення до власного здоров'я) причин досить часто запізно діагностують ЦД. У багатьох випадках хворобу виявляють на етапі вираженої клініки

та хронічних ускладнень, що свідчить про необхідність посиленої уваги й проведення заходів щодо раннього виявлення ЦД. Це має бути скринінг серед населення, особливо в групах ризику (люди з ожирінням, артеріальною гіпертензією, віком понад 40 років, з обтяженою спадковістю щодо ЦД, вагітні жінки).

ЦД 2-го типу — це захворювання, зумовлене впливом ряду чинників, що проявляють свій діабетогенний вплив в осіб із генетичною схильністю до розвитку хвороби. Серед чинників розвитку ЦД 2-го типу основне значення відводиться таким: надмірна маса тіла пацієнтів або ожиріння, що зумовлене висококалорійним харчуванням із підвищеним вмістом жирів, вуглеводів і зниженням фізичної активності.

Встановлено, що в основі розвитку ЦД 2-го типу лежить відносна інсулінова недостатність, яка, у свою чергу, виникає за наявності в пацієнта двох поєднаних патофізіологічних порушень — зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну (інсулінорезистентність — ІР) та погіршення функціонування інсулярного апарату β -клітин підшлункової залози. Вираженість і внесок кожного з цих двох механізмів до етіології та патогенезу ЦД 2-го типу різні, незалежно від наявності або відсутності ожиріння.

Слід підкреслити, що ЦД 2-го типу є прогресуючим метаболічним захворюванням, за якого вуглеводний обмін погіршується з часом (внаслідок так званого «феномену глюкозної інтоксика-

ції» та виснаження інсулярного апарату підшлункової залози).

Хронічна гіперглікемія є не лише основним проявом хвороби, але й важливим патогенетичним чинником розвитку практично всіх його ускладнень — мікро-, макроангіопатій і нейропатії. Зрозуміло, що адекватна цукрознижувальна терапія дозволяє не лише знизити показники глікемії, досягти компенсації ЦД, усунути клінічні прояви хвороби, але й розірвати «хибне коло», викликане феноменом «глюкозотоксичності». Тому при виборі цукрознижувальної терапії слід враховувати стан інсулярного апарату підшлункової залози, вік і масу тіла пацієнта.

Ефективним і таким, що відповідає цим вимогам, із цукрознижувальних препаратів є метформін, який належить до групи бігуанідів. Цукрознижувальний механізм цієї групи полягає в поліпшенні чутливості тканин до інсуліну, зменшуючи інсулінорезистентність, підвищуючи чутливість периферичних тканин до інсуліну. При цьому пригнічується продукція глюкози печінкою, посилюється утилізація глюкози, пригнічується оксигенація жирних кислот. У такий спосіб метформін не впливає на інсулярний стан підшлункової залози.

При ЦД 2-го типу регуляція утворення глюкози печінкою порушується. У стані спокою натще у відсотковому вираженні частка глюконеогенезу є найвищою (65–70% глюкози утворюється печінкою) [4]. Метформін — антидіабетичний пероральний препарат, дія якого характеризується пригніченням глюконеогенезу через послаблення засвоєння лактату в печінці та гальмування сигнального шляху глюкагону [4].

Історія вживання бігуанідів — похідних гуанідину — починається із середньовіччя, коли для лікування «цукрової хвороби» застосовували екстракт козячого кореня, що містив гуаніни. Сучасні представники бігуанідів — фенформін, буформін, метформін — було впроваджено в клінічну практику наприкінці 50-х років минулого століття. Але, зважаючи на виражені побічні дії, перші модифікації (фенформін, буформін) вилу-

чили з обігу ще в 70-х роках. Уперше синтезований у 1929 р. метформін почали застосовувати в 1957 році. Він залишився на ринку тому, що рідше супроводжувався розвитком лактоацидозу. Вивчення механізмів і плейотропних ефектів метформіну зростає наприкінці 80-х років, а 90-ті роки можна охарактеризувати як справжній «ренесанс» цього препарату. Було проведено чимало експериментальних і клінічних досліджень, отримано багато нових даних про фармакологію, терапевтичну ефективність і механізм його дії. Було також вивчено та переглянуто припущення щодо його шкідливості, особливо порівняно з препаратами сульфанілсечовини. Сьогодні метформін — єдиний бігуанід, рекомендований Американською та Європейською групами з розробки тактики ведення ЦД 2-го типу для його лікування та профілактики.

Метформін уповільнює всмоктування вугледів у кишківнику, посилює утилізацію глюкози клітинами слизової оболонки кишківника та згладжує піки глікемії після вживання їжі. Після приймання метформін всмоктується переважно в тонкому кишківнику. Незалежно від прийнятої дози, всмоктування метформіну зупиняється через 6–10 годин, оскільки за цей час препарат проходить через шлунок і тонкий кишківник (цукрознижувальний дозозалежний ефект відсутній). Після абсорбції метформін не зв'язується з білками плазми. Елімінація метформіну забезпечується виключно нирками. Основний механізм елімінації — активна канальцева секреція, при цьому нирковий кліренс метформіну в 5 разів більший за кліренс креатиніну (основне протипоказання для метформіну — критична патологія нирок).

Дослідженням лікування цукрового діабету світовою медичною спільнотою останнім часом приділяється чимало уваги, зокрема це стосується застосування метформіну. Так, дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program) вказують на довгострокову ефективність модифікації способу життя та приймання метформіну з метою зниження ризику або віддалення розвитку ЦД 2-го типу в людей із надлишковою масою тіла або з ожирінням і підвищеним ризиком розвитку цього захворювання. Результати DPP були представлені у 2002 р. і показали значне зниження частоти нових випадків ЦД 2-го типу в групах інтенсивної модифікації способу життя й застосування метформіну порівняно з групою контролю на 58 і 31% відповідно.

Дослідження DPPOS (DPP Outcomes Study) стало найдовшим дослідженням із вивчення ефектів метформіну на людей без діабету з тривалістю спостереження приблизно 10 тис. пацієнто-років. Дослідження підтвердило високий профіль безпеки доступного за ціною лікарського засобу, а також продемонструвало помірне, але стійке зниження маси тіла на тлі його приймання.



Рис. 1. Ефективність Діаформіну у хворих на ЦД 2-го типу

У цілому метформін показав високий рівень безпеки при тривалому прийманні. Єдиним небажаним явищем, частота якого вірогідно підвищувалась і вимагала моніторингу, був дефіцит вітаміну B_{12} [2, 3].

Після приймання першої дози метформіну його пікова концентрація в плазмі крові відмічається через 3 години, потім швидко знижується як після перорального, так і після внутрішньовенного приймання. Але середній період напіввиведення метформіну при нормальній функції нирок складає 5-5,7 години [5].

Полімерна матриця метформіну SR абсорбує шлунковий сік, набухає і дає відчуття ситості. Це дозволяє метформіну затриматись у шлунку тривалий час і повільно звільняти у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, де всмоктування проходить краще. Після приймання метформіну SR максимальну концентрацію препарату в плазмі крові відмічають через 7-8 год порівняно з трьома годинами при прийманні звичайної лікарської форми. У зв'язку з великим інтервалом часу між прийомами метформіну SR (і звичайною формою) відношення пікової та мінімальної концентрації для SR-форми є вищим (ці моменти необхідно враховувати щодо впливу на глікемію натще та постпрандіальну) (рис. 2).

При ЦД 2-го типу відмічено посилення глюконеогенезу в печінці, яке зумовлене резистентністю гепатоцитів до інсуліну, і, відповідно, порушення інсулін-опосередкованого механізму його гальмування. Метформін також здійснює вплив на секрецію інкретинів. В експериментальних дослідженнях встановлено й те, що метформін підвищує загальний рівень ГПП-1 у пацієнтів, але при цьому не впливає на плазмову активність дипептилпептидази-4, яка руйнує ГПП-1 [6].

Позитивним є й наявність плейотропних ефектів метформіну, що має вплив на ліпідний профіль, значно знижує рівень ХС ЛПНЩ і підвищує ХС ЛПВЩ порівняно з плацебо [7]. Окремо заслуговує уваги екстраглікемічний кардіопротективний ефект метформіну, що вигідно відрізняє його від інших цукрознижувальних препаратів. Кардіопротективні властивості метформіну частково

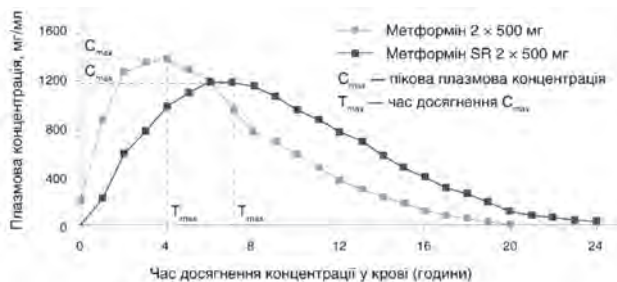


Рис. 2. Порівняльна характеристика фармакокінетики звичайної форми метформіну та метформіну SR

пов'язані з корегуючим впливом на систему згортання крові (зниження рівня фібриногену, чинників згортання (7 і 13), пригнічення агрегації тромбоцитів) [8]. Метформін має й вазопротекторні властивості, знижуючи рівень С-реактивного білка та активність запалення в судинній стінці, що попереджує ураження ендотелію. Є дані, які вказують на активацію метформіном АМФ-активуючої протеїнкінази, а це призводить не тільки до зниження глікемії, але й до гальмування росту клітин пухлин. Метформін здатний пригнічувати проліферацію пухлинних клітин молочної залози, товстого кишечника, ендометрія та яєчників [9].

На сучасному рівні метформін рекомендовано як препарат першої лінії терапії ЦД 2-го типу (за відсутності протипоказань до нього). Монотерапія метформіном знижує рівень HbA1c у середньому на 1-1,5%, при цьому його антиглікемічний ефект залежить від дози та тривалості лікування [10]. Він забезпечує контроль глікемії, що не поступається препаратам сульфанілсечовини та інсуліну, але з меншою частотою гіпоглікемій. Терапія метформіном є економічно вигідною та доступною для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Однак метформін все ж має деякі недоліки, що обмежують його застосування. Кишково-шлункові побічні ефекти метформіну негативно впливають на прихильність до лікування цим препаратом. Найпоширенішими побічними реакціями є біль у животі, нудота, блювання, діарея, порушення смаку та втрата апетиту. Описані явища зустрічаються у 20% пацієнтів, які отримують метформін (кожен п'ятий) (рис. 3).

Мета роботи — дослідження можливості тривалого застосування метформіну і метформіну SR у пацієнтів із ЦД 2-го типу та оцінка його безпеки й побічних реакцій при однаковій повільній методі титрування.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 48 пацієнтів із ЦД 2-го типу, що були рандомізовані на дві групи, однакові за кількістю та такі, що отримували різні форми метформіну — звичайну форму та пролонгованої дії (SR) — двічі на день, призначений уперше.

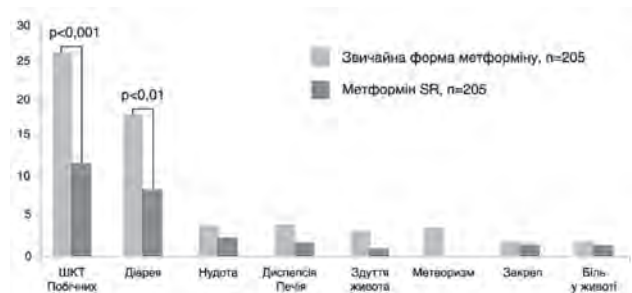


Рис. 3. SR-форма метформіну переноситься краще, ніж звичайна

У всіх учасників були відсутні клінічні або біохімічні ознаки захворювань печінки, нирок або серцево-судинної системи, а також діабетичні ускладнення. Порядок призначення метформіну був випадковим. Препарат для лікування пацієнтів призначався як монотерапія або в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами. Крім того, у групах шестеро пацієнтів отримували статини, троє — ситагліптин, двоє — саксагліптин. Вісім учасників із двох груп отримували гіпотензивні препарати. Маса тіла усіх пацієнтів була стабільною протягом як мінімум 2 місяців до початку дослідження. Дослідження проводилось відповідно до положення Гельсінської декларації, протокол дослідження затверджений Етичним комітетом Вінницького клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру: усі учасники дослідження дали письмову інформаційну згоду та взяли участь у дослідженні з інтервалом 3 та 6 місяців.

До початку лікування й через 3 та 6 місяців після нього в усіх пацієнтів визначали: антропометричні показники — зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), відношення ОТ/ОС; характеристики вуглеводного обміну — концентрацію глюкози в крові натще й постпрандіальну (через 2 год після їжі), перед вечерею, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); показники ліпідного обміну: рівень тригліцеридів, загального холестерину (ХС); біохімічні показники — вміст креатиніну в крові; розраховували швидкість клубочкової фільтрації; АЛТ, АСТ. Наявність надлишкової маси тіла оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ: при $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — визначали ожиріння; при $\text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$ — підвищену масу тіла; відношення $\text{ОТ/ОС} \geq 0,95$ — критерій встановлення ожиріння абдомінального типу в чоловіків; $\text{ОТ/ОС} \geq 0,85$ — у жінок. Усім пацієнтам вимірювали артеріальний тиск (АТ) згідно загальноприйнятими правилами, електрокардіографічні дослідження з комп'ютерною обробкою даних «кардіоплюс». Пацієнтам призначали метформін (Діаформін), іншій половині — метформін SR (Діаформін SR) за однаковою методикою (розробленою самостійно). Перше призначення — 250 мг двічі на день під час їжі (сніданок і вечеря), через 3 дні — по 500 мг двічі на день протягом 10 днів, із подальшою корекцією дози 1 раз на 2 тижні, додаючи по 500 мг. Максимальна доза препарату складала 2000 мг на добу, або 1500 мг при хоча б незначній непереносимості метформіну. Виявлено й оцінено такі побічні реакції: нервової системи (порушення смаку) й травного тракту (нудота, блювання, діарея, біль, дискомфорт у животі та відсутність апетиту).

Результати та їх обговорення

Обстежено 48 хворих із ЦД 2-го типу (36 жінок і 12 чоловіків), рандомізованих на 2 групи: одна отримувала звичайні таблетки Діаформіну, а дру-

га — пролонгованої дії у формі таблеток Діаформіну SR. Вік пацієнтів становив від 51 до 68 років. Виражених діабетичних ускладнень і клінічних ознак серцевої недостатності, порушень функції печінки і нирок не встановлено.

У всіх обстежених хворих на ЦД 2-го типу було відмічено надлишок маси тіла, у тому числі підвищену масу тіла (ІМТ від 25,6 до 29,3 кг/м^2) — у 23% хворих, ожиріння (показники ІМТ від 31,1 до 39,3 кг/м^2) — у 77%. Величина відношення ОТ/ОС (у жінок $\text{ОТ/ОС} = 0,98 \pm 0,01$, у чоловіків — $1,08 \pm 0,03$) свідчила про абдомінальний тип розподілу жиру, що опосередковано вказує на наявність інсулінорезистентності в обстежених пацієнтів. Середній рівень глікемії натще склав $9,45 \pm 1,70 \text{ ммоль/л}$ у першій групі та $10,3 \pm 0,94 \text{ ммоль/л}$ у другій групі; постпрандіальний рівень глюкози крові становив $10,21 \pm 2,08 \text{ ммоль/л}$ і $10,94 \pm 2,01 \text{ ммоль/л}$ відповідно; HbA1c — $8,81 \pm 1,41\%$ у групі метформіну та $9,44 \pm 0,82\%$ у групі метформіну SR.

У більшості пацієнтів спостерігались характерні порушення показників ліпідограми для ЦД: підвищення рівня тригліцеридів — у 35% хворих, загального холестерину — у 52%. Середній рівень загального холестерину в сироватці становив $5,29 \pm 0,94 \text{ ммоль/л}$, тригліцеридів — $2,87 \pm 0,17 \text{ ммоль/л}$.

Таким чином, в обстежених пацієнтів були наявні ознаки ЦД 2-го типу — ожиріння (за абдомінальним типом), гіперглікемія (натще та постпрандіальна), дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія разом із наявністю інсулінорезистентності, яка, як відомо, є ознакою розвитку ускладнень із боку серцево-судинної системи. Артеріальна гіпертензія ($\text{АТ} \geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$) у 68% пацієнтів спостерігалась від 2 до 13 років: середній систолічний тиск (САТ) становив $162 \pm 7 \text{ мм рт. ст.}$, діастолічний (ДАТ) — $93 \pm 7 \text{ мм рт. ст.}$ У пацієнтів не відмічено проявів недостатності кровопостачання, тому в роботі не вивчалися можливості виникнення й розвитку ознак серцевої недостатності. Біохімічні показники АЛТ, АСТ, креатиніну не були клінічно значущими до лікування і після нього. Швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів обох груп до і після лікування вірогідно не змінювалась і складала в середньому $75,75 \pm 12,6 \text{ мл/хв}$. Усе це вказує на однорідність обох груп щодо декомпенсованого стану ЦД і необхідності призначення стартової терапії метформіном, корекції способу життя та дотримання правил харчування. Стаж цукрового діабету в обох групах пацієнтів становив від 3 до 5 років. Враховуючи високу постпрандіальну глікемію, а також з метою уникнення побічних ефектів, препарати Діаформін і Діаформін SR в обох групах призначали двічі на день.

Згідно з даними результатів проведеного лікування, відмічено статистично вірогідне зниження

рівня HbA1c від $8,81 \pm 1,02\%$ до $6,41 \pm 0,1\%$ у пацієнтів групи Діаформіну. Після лікування зниження рівня тригліцеридів, загального холестерину було більш вираженим у групі Діаформіну, що є позитивним для редукції прогресування діабетичної дисліпідемії і, відповідно, для зниження ризику серцево-судинних захворювань. Результати електрокардіографічних досліджень показали, що за

час приймання Діаформіну і Діаформіну SR не відбулось суттєвих змін у роботі серцево-судинної системи, не виявлено також і суттєвих змін АТ (табл.).

Жодних випадків гіпоглікемій у пацієнтів обох груп не було зафіксовано.

Висновки

Метформін застосовується в клінічній практиці вже понад 50 років. Він є препаратом першої лінії лікування й лежить в основі терапії ЦД 2-го типу. Діаформін — ефективний як монотерапія на початкових етапах лікування ЦД у комбінації з модифікацією способу життя. Завдяки унікальному механізму дії та високому профілю безпеки метформін можливо застосовувати й з іншими антидіабетичними препаратами та з інсуліном.

Було доведено, що Діаформін сприяє покращанню показників і вуглеводного, і ліпідного обмінів. Недоліків, які обмежують застосування метформіну (кишково-шлункові побічні ефекти), можливо уникнути, застосовуючи повільний режим збільшення дози та призначаючи добову дозу препаратів за два прийоми. Така схема краще корегує вуглеводний обмін, насамперед постпрандіальну гіперглікемію.

Таблиця. Клініко-лабораторні показники у хворих на ЦД 2-го типу в динаміці лікування різними формами метформіну

Показники	Діаформін (n=24)		Діаформін SR (n=24)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Маса тіла, кг	89,6 $\pm$ 2,1	85,3 $\pm$ 2,1	88,7 $\pm$ 1,9	84,2 $\pm$ 1,7
САТ мм рт. ст.	172 $\pm$ 6	158 $\pm$ 5	160 $\pm$ 7	156 $\pm$ 6
HbA1c, %	8,81 $\pm$ 1,02	6,41 $\pm$ 0,14*	9,44 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 1,6*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,33 $\pm$ 1,31	6,03 $\pm$ 0,63*	7,12 $\pm$ 1,31	6,93 $\pm$ 1,66
Глюкоза крові постпрандіальна	9,0 $\pm$ 1,58	7,9 $\pm$ 0,37*	8,01 $\pm$ 1,4	7,95 $\pm$ 1,06
Тригліцериди, ммоль/л	3,86 $\pm$ 0,04	2,3 $\pm$ 0,1*	3,03 $\pm$ 0,84	2,35 $\pm$ 0,7
Холестерин, ммоль/л	5,22 $\pm$ 1,26	4,58 $\pm$ 0,7*	5,29 $\pm$ 0,94	5,02 $\pm$ 0,9

Примітка. *Вірогідні зміни показників до і після лікування ($p < 0,05$).

Список використаної літератури

1. Гульчій М.В., Замолотова К.О., Соколова Л.К. та ін. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну — шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом // *Діабет, ожиріння, метаболічний синдром*. — 2014. — № 4. — С. 91-98.
2. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 348. — P. 607-614.
3. Laakso M. Prevention of type 2 diabetes // *Curr. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 5 — P. 365-374.
4. Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP // *Nature*. — 2013. — Vol. 494. — P. 256-260.
5. Hong Y., Rohatagi S., Habtemariam B. et al. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // *The Journal of Clinical Pharmacology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 696-707.
6. Maida A.L., Lamont B.J., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (2). — P. 339-49. Doi: 10.1007/S00125-010-1937-Z. Epub. 2010 Oct. 23.
7. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / Ralph A. DeFronzo, M.D., Anita M. Goodman, M.D., and the Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541-549. DOI: 10.1056/NEJM199508313330902.
8. Standeven K.F., Ariens R.A., Whitaker P., Ashcroft A.E., Weisel J.W., Grant P.J. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51 (1). — P. 189-197.
9. Dowling R.J.O., Goodwin P.J., Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment // *BMC Medicine*. — 2011. — Vol. 9. — P. 33.
10. Anfossi G., Bonomo K., Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 8 (3). — P. 327-337.

Надійшла до редакції 01.08.2016

І.А. Свінціцький

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

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ В ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ

Резюме

В оглядовій статті висвітлено сучасні аспекти проблеми ішемічної хвороби серця в осіб молодого віку. Сьогодні це питання становить особливий інтерес, зважаючи на його чималу медичну, соціальну та економічну значущість. Детально розглянуто нинішні погляди на причини і механізми розвитку, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування, профілактики та прогнозу захворювання в цієї категорії пацієнтів, зокрема особливу увагу зосереджено на результатах останніх наукових досліджень із зазначеної тематики. У публікації також окреслено коло невирішених питань, які потребують подальшого вивчення.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, коронарний атеросклероз, особи молодого віку, чинники ризику, діагностика, лікування, профілактика, прогноз.

Будучи однією із найпоширеніших причин захворюваності та смертності в багатьох країнах світу, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається надзвичайно важливою проблемою охорони здоров'я на сучасному етапі [1, 4].

Останніми роками значний інтерес становить питання щодо розвитку ІХС в осіб молодого віку [32, 50, 71]. У цієї категорії пацієнтів захворювання реєструється рідше, ніж у людей похилого віку, проте не варто применшувати серйозність вказаної проблеми, оскільки саме раптова серцева смерть, спричинена переважно ІХС, входить до групи основних причин смертності осіб віком до 40 років [39].

Водночас маємо констатувати той факт, що на сьогодні зазначену тематику вкрай недостатньо висвітлено в науковій літературі та існує нагальна потреба в розробці оптимальних алгоритмів діагностики і лікування ІХС у пацієнтів молодого віку.

Епідеміологія. У світі реєструється 5-10% випадків ІХС у пацієнтів до 40 років [10, 13, 16, 26], 7-9% — в осіб до 45 років [24, 54], однак, за деякими розрахунками, цей показник може й перевищувати 10% [12]. Так, у Framingham Heart Study поширеність гострого інфаркту міокарда (ГІМ) протягом 10 років серед чоловіків віком від 30 до 34 років становила 12,9, а серед жінок віком від 35 до 44 років — 5,2 на 1000 населення [49]. У пізніших публікаціях у хворих віком до 40 років ГІМ реєструвався у 2-6% від загальної кількості випадків [60], а в останніх популяційних дослідженнях вищевказаний показник у цій віковій категорії досягав 5-10% [60]. М. Doughty та співавт. визначили, що на пацієнтів віком до 46 років припадає понад 10% випадків ГІМ, а частка жінок становить 25% [12].

© І.А. Свінціцький

Зазначені розбіжності щодо показників поширеності та захворюваності на ІХС серед молодих осіб можна пояснити декількома чинниками:

- відсутні чіткі вікові межі для терміну «пацієнти молодого віку»;
- початкова стадія захворювання часто перебігає безсимптомно;
- наявні суттєві відмінності в захворюваності на ІХС у молодому віці залежно від етнічної приналежності, інтенсивності впливу чинників ризику або результативності проведення профілактичних заходів у різних країнах світу [32, 46, 60].

Етіологія та патогенез. Ранній розвиток атеросклерозу є основною причиною виникнення ІХС та її ускладнень серед осіб молодого віку. Атеросклеротичне ураження коронарних артерій зустрічається в близько 80% пацієнтів із ГІМ віком до 45 років [25, 60] і пов'язане з традиційними чинниками ризику (ЧР), які є аналогічними до таких у хворих похилого віку. Однак вчені відзначають неоднаковий їх вплив на ризик розвитку ГІМ у різних вікових категоріях [22, 46].

Нагадаємо, що у великому міжнародному епідеміологічному дослідженні «INTERHEART» визначено 9 незалежних чинників (дисліпідемія, паління, психосоціальні аспекти, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фізична активність, харчування і споживання алкоголю), які відповідають за 90% випадків ГІМ у чоловіків і 94% — у жінок, а також вказано на важливу роль обтяженого сімейного анамнезу та генетичних чинників [30].

У дослідженні «Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth» було доведено, що традиційні ЧР розвитку серцево-судинних захворювань (чоловіча стать, високі показники загального холестерину)

терину і холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), паління, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія та гіперглікемія) прямопропорційно корелюють із наявністю і ступенем вираженості атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях і черевній аорті, виявлених при автопсії в людей віком від 15 до 34 років [48]. Аналогічні дані отримано й в Bogalusa Heart Study: в осіб молодого віку атеросклеротичні зміни судин співвідносилися з показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску, індексом маси тіла, рівнями загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПНГ [20].

Розглянемо вказані вище ЧР детальніше. Так, виявлено сильний патофізіологічний взаємозв'язок між тютюнопалінням і підвищеним ризиком розвитку ІХС у молодому віці [43]. У пацієнтів до 45 років, хто палив понад 25 цигарок на добу, реєструвалося 8-разове збільшення ризику виникнення ГІМ порівняно з тими, хто ніколи не палив [67]. 71% осіб до 35 років, яким проводилася коронарографія з діагностичною метою, були нинішніми або колишніми курцями [27]. В іншому дослідженні 77% пацієнтів віком до 35 років на момент виникнення гострого коронарного синдрому палили [11]. У 40% курців ГІМ розвивався при незмінених коронарних артеріях [64]. Цей ЧР дуже поширений у представниць жіночої статі: до 95% пацієнток із ГІМ віком до 45 років палять [50].

Тютюнопаління також є предиктором віддаленої смертності від ІХС (ризик знижується у разі відмови від нього) [44] й виникнення повторних серцево-судинних подій [45]. Все це свідчить про важливість боротьби з палінням у молодих осіб із високим ризиком розвитку захворювання [9, 43].

Вагомим ЧР є раннє виникнення ГІМ і/або інсультів у найближчих членів родини [16]. Майже у всіх дослідженнях частка хворих з обтяженим сімейним анамнезом щодо ІХС була значно більшою в групі молодих осіб, ніж серед пацієнтів похилого віку [35, 38, 53].

Важливе значення для оцінки ризику розвитку ІХС є вік, в якому вона виникла в родичів: якщо до 46 років, то ймовірність розвитку захворювання наближається до 100%, якщо після 46 років — 15-30%. У Framingham Heart Study показано, що обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик виникнення ІХС в обох статей: у жінок — у 2,2 раза, у чоловіків — у 2,4 раза [29].

Цей ЧР, ймовірно, є результатом поєднання різних генетичних аспектів [7, 42]. Проведений у рамках Wellcome Trust Case Study аналіз 21 поліморфізму генів, пов'язаних із ризиком розвитку ІХС, продемонстрував, що 9 із них особливо сильно корелюють із виникненням захворювання в молодому віці, їх одночасна присутність значно збільшує цей ризик.

Останніми роками виявлено майже 40 різних генетичних варіантів одонуклеотидних поліморфізмів, асоційованих зі схильністю до розвитку ІХС

у молодому віці [17, 59]. Серед них на перший план виходить поліморфізм у локусі 9p21.3 (коротке плече хромосоми 9) [58]. Поліморфізм *rs1333049* підвищує ризик виникнення ІХС у молодому віці при гомозиготному варіанті СС в 1,6 раза, а при гетерозиготному варіанті GC — у 1,3 раза. Показано його зв'язок із тяжкістю захворювання (наявність трохсудинного ураження, стенозу стовбура лівої коронарної артерії) в молодих пацієнтів [36]. На основі даних із Global Registry of Acute Coronary Events було доведено, що наявність генотипу GC або СС поліморфізму *rs1333049* асоціюється з більш високим ризиком повторного інфаркту та смерті від кардіальних причин у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, при 6-місячному спостереженні [8].

При оцінці впливу обтяженого сімейного анамнезу на ризик розвитку ІХС важливо проаналізувати не лише специфічні генетичні характеристики членів родини, але й поведінкові чинники, зокрема харчові звички або рівень фізичної активності [17].

Чоловіча стать також є ЧР виникнення ІХС у молодих груп населення. J. Pineda та співавт. показали, що 92,5% пацієнтів віком до 45 років із ГІМ були чоловіками (серед пацієнтів похилого віку — 76,0%) [54]. N.K. Wenger зазначає, що коронарний атеросклероз у віці від 29 до 39 років виявляється у 5% чоловіків, у жінок — у 10 разів рідше, у віці від 39 до 49 років його частота в чоловічій популяції в 3 рази вища, ніж у жіночій, у віці від 49 до 59 років — у 2 рази вища, а після досягнення 65-річного віку — однакова в обох статей [70]. У чоловіків зазвичай спостерігається більш виражений ступінь атеросклеротичного ураження судин [4].

Жінки становлять лише 5-15% молодих хворих на ІХС [12]. Перші симптоми захворювання в них виникають у середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків [55, 62]. Варто підкреслити захисний ефект ендогенного естрогену на серцево-судинну систему в жінок у перменопаузі, що визначає нижчу захворюваність на ІХС. У дослідженні «Women's Ischemia Syndrome Evaluation» виявлено значно нижчі рівні естрадіолу і фолікулостимулювального гормону в жінок у перменопаузі із гемодинамічно значущим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, ніж у представниць жіночої статі з боєм у грудній клітці та інтактними судинами [37]. Науковці також активно вивчають інші ЧР розвитку ІХС у жінок у постменопаузі: психосоціальні аспекти, паління, застосування засобів контрацепції, пізнє материнство і рання менопауза [46, 55, 62, 70].

Дисліпідемії є ще одним поширеним ЧР виникнення ІХС у молодих груп населення [50]. Ранній розвиток атеросклерозу тісно пов'язаний із первинними порушеннями ліпідного обміну: сімейною гіперхолестеринемією, сімейною комбінованою гіперліпідемією, сімейною гіпертригліцеридемією та деякими поліморфізмами генів аполіпопротеїнів. Він зустрічається майже у 100% гомозиготних пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. На

неї, а також на сімейну комбіновану гіперліпідемію припадає значний відсоток випадків передчасної ІХС [23]. F. Wiesbauer та співавт. показали, що майже половина осіб до 40 років із ГІМ мали одну з цих патологій: сімейну комбіновану гіперліпідемію — 38%, сімейну гіперхолестеринемію — 7-8% [34]. Автори прийшли до висновку, що холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини і неліпопротеїнів високої густини найбільш сильно пов'язані з ймовірністю виникнення ГІМ у молодому віці, тому запропонували включити їх до відповідних діагностичних і терапевтичних алгоритмів. L.S. Rallidis та співавт. також припускають, що холестерин неліпопротеїнів високої густини є найвагомішим ЧР розвитку ГІМ у пацієнтів, молодших за 36 років, тоді як паління характеризується найбільшою силою серед неліпідних ЧР [51]. Крім того, наявність сімейної комбінованої гіперліпідемії асоціюється з 24-разовим збільшенням ризику виникнення ГІМ [34].

Значно більш високі рівні загального холестерину і холестерину ЛПНГ, а також суттєво нижчі показники холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) було зареєстровано в осіб, в яких розвивається ІХС у віці до 40 років, порівняно з тими, у кого захворювання виникає після 60 років. Крім того, гіпертригліцеридемію виявлено в пацієнтів із раннім початком ІХС, незалежно від рівнів холестерину ЛПНГ або ЛПВГ. Частоту зазначених порушень метаболізму ліпідів у молодих хворих на ІХС представлено в літературі дуже розрізнено [11, 50, 65]. Розбіжності можуть виникати через аналіз різних расових і етнічних груп, різних розмірів вибірки населення або різної методології досліджень.

Як ЧР розвитку раннього атеросклерозу сьогодні розглядається підвищений рівень (>30 мг/дл) ліпопротеїну (а). Хоча його показники можуть відрізнятися в представників різних рас, а оцінювання викликає деякі складнощі через різноманітність методів вимірювання, він є важливим маркером детермінованої генетично ІХС, особливо за відсутності інших ЧР [60].

C. Gazzaruso та співавт. виявили, що аполіпопротеїн (апо) А може бути предиктором розвитку ІХС у молодому віці [19]. Встановлено, що одним із найбільш важливих ЧР виникнення ГІМ в осіб віком до 40 років є відхилення від діапазону референтних значень співвідношення апоВ/апоА1, тому його варто включити до системи оцінки ліпідного профілю крові в молодому віці, особливо в осіб із сімейною гіперліпідемією [3].

Генетичні дослідження в молодих пацієнтів із ГІМ виявили наявність мутацій у генах, відповідальних за обмін холестерину. Оцінювався вплив поліморфізму генів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), генів рецепторів до ангіотензину II, апоЕ, генів конститутивної NO-синтази і ліпопротеїну IIIa тромбоцитів. З усіх них саме мутації гена апоЕ є незалежним показником ризику можливих несприятливих наслідків ГІМ у молодих осіб [3, 32].

Цукровий діабет виявляється лише в 3-5% пацієнтів віком до 45 років із ГІМ [50], але він є сильним предиктором смертності [44].

Ожиріння збільшує ризик розвитку ГІМ в осіб віком до 45 років у 2-3 рази [44]. Воно значно частіше зустрічається в молодих пацієнтів з ІХС, ніж у хворих похилого віку, і, на жаль, його поширеність продовжує зростати швидкими темпами. 30-58% осіб віком до 45 років із ГІМ в анамнезі страждають на ожиріння [11, 50]. Воно відповідає за 23% випадків ІХС у чоловіків, 15% — у жінок середнього віку [52].

Низька фізична активність також є актуальною проблемою в сучасному суспільстві. Сьогодні ризик розвитку ГІМ у молодих пацієнтів, які ведуть малорухливий спосіб життя, в середньому в 2 рази вищий, ніж у фізично активних осіб [4].

Останніми роками значну увагу було зосереджено на вивченні впливу психосоціальних чинників (низький соціально-економічний статус, соціальна ізоляція, відсутність підтримки, стрес, негативні емоції, депресія) на розвиток і перебіг ІХС серед молодих осіб. У дослідженні «Coronary Artery Risk Development in Young Adults» рівні ворожості корелювали з наявністю кальцинатів у коронарних артеріях [21, 23].

Важливо відзначити, що близько 20% випадків ІХС у пацієнтів молодого віку є неатеросклеротичного генезу [25, 44, 50].

Вроджена коронарна патологія є причиною 5-35% випадків раптової серцевої смерті в молодих осіб. Аномалії коронарних артерій та відкрите овальне вікно — окремі її приклади, що можуть призвести до розвитку ІХС [60].

Міокардіальні м'язові містки — це аномальне розташування субепікардіального шару м'язових волокон, що повністю або частково покривають коронарну артерію (як правило, передню міжшлуночкову), яка локалізується в товщі міокарда [5]. Компресія судини під час систоли може призвести до укорочення діастолі, зменшення перфузії та викликати ішемію [63]. Крім того, пошкодження ендотелію, викликані порушеною гемодинамікою під час фази систолічного стиснення, можуть посилювати наявний коронарний атеросклероз [63]. L. Vales та співавт. вказують на зв'язок між м'язовими містками та коронарним вазоспазмом [68].

При системних васкулітах (хворобі Такаюсу і гігантоклітинному артеріїті) можуть уражатися коронарні артерії та виникати ГІМ. Крім того, хвороба Кавасакі, яка зазвичай спостерігається в дітей віком до 5 років, може призвести до коронариту, що зумовлює формування аневризми і розшарування коронарних артерій у дітей. У пацієнтів, які перенесли хворобу Кавасакі, розвивається ранній атеросклероз і реєструється більш високий серцево-судинний ризик, навіть якщо коронарне ураження не було виявлено під час гострої фази захворювання [15, 60].

Спонтанне розшарування коронарних артерій є ще однією причиною ГІМ у молодих осіб. Воно спо-

стерігається переважно в жінок віком до 40 років, а третина всіх випадків асоціюється з вагітністю [69].

Коронарний вазоспазм зазвичай розвивається після застосування наркотичних речовин, таких як кокаїн, амфетамін та його аналоги (метамфетамін, екстазі) і марихуана, а також при регулярному прийманні анаболічних стероїдів і в молодих жінок із синдромом Рейно [46].

Тривале вживання кокаїну прискорює розвиток атеросклерозу шляхом руйнування бар'єру ендотеліальних клітин і збільшення проникності для ЛПНГ. Гострі серцево-судинні події після застосування амфетаміну включають парадоксальну вазоконстрикцію і стимуляцію агрегації тромбоцитів у зв'язку з підвищеною активністю катехоламінів [33]. Також описано випадки ГІМ у курців марихуани [50]. Ризики, пов'язані з цими речовинами, є специфічними для молодіжного середовища, що було підтверджено в багатьох демографічних, токсикологічних і патоморфологічних дослідженнях.

Частка порушень згортання крові в структурі причин виникнення ГІМ у молодих пацієнтів становить близько 5% [50]. Найбільш поширеними спадковими тромбофіліями є мутації гена чинника V (Лейдена), гена протромбіну G20210A, поліморфізм генів, що кодують глікопротеїнові рецептори тромбоцитів, гена *Vс11* фібриногену, тканинного чинника, гіпергомоцистемії тощо [23, 32, 50]. Z. Ye та співавт. показали, що ризик розвитку ІХС у носіїв чинника V (Лейдена) становить 1,17 [61]. Відповідно до сучасних уявлень, роль вродженої тромбофілії у формуванні ГІМ є неоднозначною й остаточно невстановленою.

Із розвитком ІХС асоціюються й деякі автоімунні розлади [18]. ГІМ може виникати при антифосфоліпідному синдромі в 3-5% випадків. У хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) ризик розвитку ІХС збільшується в 5 разів [40]. У цих пацієнтів часто спостерігається раннє формування атеросклерозу, спричинене запаленням і дисфункцією ендотелію [40]. Навіть за відсутності атеросклерозу при СЧВ можуть виникати інші коронарні ураження, які призводять до ГІМ.

Серед ймовірних причин розвитку ІХС у молодих осіб також виділяють такі:

- променева терапія злоякісних пухлин у ділянці серця, що призводить до пошкодження інтими й утворення рубців;
- інфекції (наприклад, хламідії, мікоплазми, *Helicobacter pylori*), які викликають системне запалення [42].

Клінічна картина та діагностика. Молоді пацієнти значно рідше звертаються до лікаря зі скаргами на за груднинний біль, який можна оцінити як напад стенокардії. Водночас дані анамнезу та тип болю в них є менш надійною ознакою ішемії міокарда, ніж у пацієнтів похилого віку. У молодих хворих часто зустрічається атиповий біль за грудниною, спричинений схильністю до вазоспазму або

наявністю ураження мікросудинного русла. Для них характерним є значне збільшення ризику розвитку повторного ГІМ або раптової смерті [4, 9].

Перебіг ГІМ у цих хворих проявляється більшою глибиною і поширеністю некрозу міокарда, а також більшою частотою розвитку постінфарктних аневризм, що пов'язано з відсутністю компенсаторного колатерального кровотоку. У 80% осіб молодого віку реєструється трансмуральний ГІМ великих розмірів, причому в 27% він супроводжується розвитком загрозливих для життя шлуночкових порушень серцевого ритму [2, 3, 6].

Деякі біомаркери (С-реактивний протеїн, фібриноген тощо), як відомо, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ІХС, але, на жаль, нині наявні лише обмежені дані про їх інформативність у молодих пацієнтів.

Характерний профіль ЧР виникнення ІХС знаходить своє відображення в специфічних для молодих хворих результатах коронарографії: існує більша ймовірність того, що будуть виявлені інтактні коронарні артерії (особливо в жінок), незначущі гемодинамічно стенози або одностудинне ураження, переважно передньої міжшлуночкової артерії [14, 22, 44, 47, 49, 54].

Навантажувальні проби і стрес-ехокардіографія використовуються протягом багатьох років для діагностики і стратифікації ризику в пацієнтів з ІХС, проте в групі осіб молодого віку вони демонструють велику кількість хибнонегативних результатів.

Розроблено різні неінвазивні методи візуалізації для раннього виявлення безсимптомного субклінічного атеросклерозу. Оцінка коронарного кальцію дозволяє визначити розмір бляшки і передбачити розвиток серцево-судинних подій, але оскільки в значній кількості молодих хворих реєструються лише некальцифіковані бляшки, то вона може недодіагностувати ІХС у них більшою мірою, ніж у людей похилого віку.

Товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій є маркером атеросклерозу, який використовується для оцінки ризику майбутніх серцево-судинних подій, проте на сьогодні наявні обмежені дані про його інформативність в осіб молодого віку.

Комп'ютерна томографічна коронарографія є чутливим методом виявлення ІХС у пацієнтів віком понад 50 років, а також має високу прогностичну цінність негативного результату, проте її діагностична точність в осіб до 40 років наразі залишається нез'ясованою [60].

Лікування. Ведення молодих пацієнтів із гострими або хронічними формами ІХС загалом відповідає стандартам лікування людей старшого віку, проте має певні особливості. У цих хворих прогресування атеросклерозу часто має прискорений характер через високу поширеність ЧР, тому боротьба з ними є надзвичайно важливим завданням і має включати дієту, фізичні вправи, відмову від паління, застосування гіполіпідемічних засобів, а також лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії (за необхідності) [60].

Результати декількох рандомізованих досліджень показали, що перкутанне коронарне втручання (ПКВ) має переваги над фібринолізісом у хворих на ГІМ із підйомом сегмента ST. Воно успішно проводиться в молодих пацієнтів, хоча у довготерміновій перспективі часто виникає необхідність у повторних реваскуляризаціях. Результати лікування в них кращі, ніж у хворих похилого віку, незалежно від того, чи використовується ПКВ або тромболітична терапія [60].

При веденні молодих пацієнтів із ГІМ без підйому сегмента ST або з нестабільною стенокардією спочатку потрібно стабілізувати стан хворих за допомогою медикаментозної терапії, а згодом провести реваскуляризацію міокарда (за необхідності). Варто підкреслити, що β -блокатори не рекомендується використовувати при ГІМ, асоційованому із застосуванням кокаїну, оскільки це може призвести до коронарного вазоспазму і загострення болю у грудній клітці [28].

Молодих осіб зі стабільною ІХС необхідно лікувати за загальноприйнятими стандартами, проте варто наголосити, що ПКВ і коронарне шунтування в них асоціюються з меншими ризиками, ніж у пацієнтів похилого віку.

Особливою клінічною ситуацією є ведення вагітних жінок з ІХС. У цей період ризик виникнення ГІМ збільшується в 3-4 рази. ПКВ є безпечним і ефективним методом лікування ГІМ у даних хворих [41]. Гепарин, саліцилати, β -блокатори, нітрати і деякі блокатори кальцієвих каналів можуть також безпечно використовуватися під час вагітності [41]. Можливі тератогенні властивості статинів ще недостатньо досліджено, тому вони залишаються протипоказаними для вагітних. Пацієнтки часто припиняють використання інгібіторів АПФ і деяких антитромбоцитарних засобів, що наражає їх на ще більший ризик. Важливо, щоб жінки дітородного віку, які мають високий серцево-судинний ризик, пройшли ретельне консультування щодо необхідності ефективної контрацепції та планування припинення застосування певних лікарських засобів, коли вони планують завагітніти [60].

Профілактика. Значне збільшення ризику виникнення ІХС серед молодих осіб висуває на перший план необхідність якнайшвидшого початку здійснення заходів первинної профілактики, які варто реалізовувати за участю всієї родини і з використанням сучасних технологій [17]. Раннє виявлення та корекція ЧР відіграють ключову роль у профілактиці ІХС. Крім того, настороженість щодо її причин неатеросклеротичного ґенезу має важливе значення [28].

Ефективність концепції активного залучення всіх членів родини до реалізації заходів із попередження ІХС підтверджено в дослідженні «Здорові батьки, здорові діти». У ньому було показано, що одночасне виконання батьками та їхніми дітьми рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань сприяє збереженню здорового способу життя серед дітей [66].

Ми також не повинні нехтувати можливістю використання сучасних технологій для проведення заходів первинної профілактики серед молоді. Варто звернути увагу на дослідження, яке ставило собі за мету оцінити ефективність програми «ТХТ2BFIT» для модифікації способу життя серед молодих людей, які використовують мобільні телефони. Зазначена програма передбачала регулярне інформування за допомогою служби коротких повідомлень, мобільних додатків, електронної пошти і блогів про значення і користь фізичної активності [31]. Цей тип втручання довів свою ефективність щодо зміни способу життя і запобігання збільшенню маси тіла в молодих осіб і підтвердив думку багатьох дослідників, що використання новітніх технологій має широко впроваджуватися для пропагування серед молодого покоління засад первинної профілактики серцево-судинних захворювань [17].

Використання антитромбоцитарних і гіполіпідемічних засобів є важливим елементом проведення вторинної профілактики ІХС. Крім того, призначення варфарину має вагоме значення для пацієнтів із коагулопатіями та рецидивними тромбозами. Інгібітори АПФ повинні бути запропоновані всім пацієнтам із дисфункцією лівого шлуночка, оскільки вони мають вплив на зниження смертності в цій групі пацієнтів [28].

Прогноз. Хворі на ІХС молодого віку мають сприятливий короткотерміновий прогноз, але питання про їх перспективи у віддаленому періоді є дискусійним. Якщо дані досліджень 80-90-х років минулого століття вказували на сприятливий прогноз протягом 3-7-річного періоду після лікування ГІМ у пацієнтів віком до 45 років, то результати аналізів довготривалого виживання разом з оцінкою прогностичних чинників, опубліковані в останнє десятиліття, не є такими оптимістичними [46]. Так, J.H. Cole та співавт. показали, що в пацієнтів віком до 40 років із верифікованою ангіографічно ІХС показники загальної смертності протягом 15 років становили 30%, у групі хворих із перенесеним ГІМ — до 45%, а найбільш вагомими предикторами смертності були паління, цукровий діабет, ГІМ та серцева недостатність [44]. В інших дослідженнях виділено такі негативні прогностичні чинники: фракція викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$, захворювання периферійних артерій, кількість стенозованих коронарних артерій, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ГІМ, позитивний результат навантажувальних проб після ГІМ [56, 57]. J.E. van Loon та співавт. з'ясували, що, незважаючи на оптимальну терапію, в 15% молодих пацієнтів після ГІМ виникали повторні серцево-судинні події протягом 4,2 року [57], а F.J. Khawaja та співавт. не виявили жодних суттєвих змін за останні 30 років показників 5-річної захворюваності та смертності в пацієнтів віком до 50 років, яким було виконано ПКВ [65].

Розбіжності, наявні в науковій літературі з цього питання, стосуються як показників виживання, так

і несприятливих прогностичних чинників, що диктує необхідність проведення подальших досліджень із більш тривалим періодом спостереження [46].

Висновки

ІХС у популяції осіб віком до 40-45 років є багатогранною медичною, соціальною та економічною проблемою. Ці пацієнти становлять окрему групу хворих на ІХС. Клініцисти мусять бути поінформова-

ні про особливості етіології, клінічного перебігу, діагностики, лікування і прогнозу захворювання в даній категорії пацієнтів. На сьогодні відсутні чіткі клінічні алгоритми для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень, раннього виявлення субклінічного атеросклеротичного процесу і здійснення ефективних профілактичних заходів у популяції молодих осіб, що зумовлює нагальну потребу в плануванні та проведенні відповідних наукових досліджень.

Список використаної літератури

1. Ишемическая болезнь сердца: руководство / Г.В. Погосова, Ю.М. Поздняков, И.Е. Колтунов, О.Ю. Соколова; под ред. Р.Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 112 с.
2. Особенности течения инфаркта миокарда в молодом и среднем возрасте / В.Ю. Голофеевский, А.В. Сотников, В.В. Яковлев, В.А. Литвиненко // Клиническая медицина. — 2009. — № 2. — С. 21-24.
3. Подзолков В. Инфаркт миокарда у молодых пациентов: новый взгляд на «старые» факторы риска / В. Подзолков, Д. Наткина, Н. Драгомирецкая // Врач. — 2015. — № 8. — С. 7-10.
4. Сохавон М.Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов / М.Р. Сохавон // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 2. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12812>
5. Трускавецький Б.Л. Міокардіальні м'язові містки: визначення, діагностика, лікування / Б.Л. Трускавецький, Б.Л. Лошак, Б.Л. Логойда // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. — 2013. — Вип. 3. — С. 265-271.
6. Факторы риска и относительный коронарный риск у лиц молодого возраста / А.Г. Осипов, С.Б. Силкина, Е.А. Правдина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № S1. — С. 41-42.
7. Шестерня П.А. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы / П.А. Шестерня, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 4-9.
8. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE Genetics Study / I. Buyschaert, K.F. Carruthers, D.R. Dunbar [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 1132-1141.
9. Acute coronary syndrome in the young: clinical characteristics, risk factors and prognosis / M.R. Esteban, S.M. Montero, J.J. Sánchez [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. — 2014. — Vol. 8. — P. 61-67.
10. Acute coronary syndrome in young adults from Oman: results from the Gulf Registry of Acute Coronary Events / P. Panduranga, K. Sulaiman, I. Al-Zakwani, S. Abdelrahman // Heart Views. — 2010. — Vol. 11. — P. 93-98.
11. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome / A.W. Schoenenberger, D. Radovanovic, J.C. Stauffer [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 148. — P. 300-304.
12. Acute myocardial infarction in the young — the University of Michigan experience / M. Doughty, R. Mehta, D. Bruckman [et al.] // Am. Heart J. — 2002. — Vol. 143. — P. 56-62.
13. Acute myocardial infarction in the young adults / M.K. Hong, S.Y. Cho, B.K. Hong [et al.] // Yonsei Med. J. — 1994. — Vol. 35. — P. 184-189.
14. Acute myocardial infarction: clinical features and outcomes in young adults in Singapore / C.P. Wong, S.Y. Loh, K.K. Loh [et al.] // World J. Cardiol. — 2012. — Vol. 4. — P. 206-210.
15. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood / S.R. Rizk, G. El Said, L.B. Daniels [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 115. — S. 423-427.
16. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in young adults: who is at risk? / S. Bajaj, F. Shamoony, N. Gupta [et al.] // Coron. Artery Dis. — 2011. — Vol. 22. — P. 238-244.
17. Ambroziak M. Choroba wieńcowa w młodym wieku. Strategie wczesnej prewencji pierwotnej / M. Ambroziak, A. Budaj // Post. N. Med. — 2015. — T. 28, № 11B. — S. 47-50.
18. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review / I. Koniari, S.N. Siminelakis, N.G. Baikoussis [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. — 2010. — Vol. 5. — ID101.
19. Association between apolipoprotein (a) phenotypes and coronary heart disease at a young age / C. Gazzaruso, A. Garzaniti, P. Buscaglia [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 157-163.
20. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study / G. Berenson, S. Srinivasan, W. Bao [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1650-1656.
21. Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults / C. Iribarren, S. Sidney, D.E. Bild [et al.] // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 2546-2551.
22. Bhardwaj R. Myocardial infarction in young adults — risk factors and pattern of coronary artery involvement / R. Bhardwaj, A. Kandoria, R. Sharma // Niger. Med. J. — 2014. — Vol. 55. — P. 44-47.
23. Cengel A. Myocardial infarction in the young / A. Cengel, A. Tanindi // J. Postgrad. Med. — 2009. — Vol. 55. — P. 305-313.
24. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study / P. Morillas, V. Bertomeu, P. Pabon [et al.] // Cardiology. — 2007. — Vol. 107. — P. 217-225.
25. Choudhury L. Myocardial infarction in young patients / L. Choudhury, J.D. Marsh // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 107. — P. 254-261.
26. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age / S.K. Hosseini, A. Soleimani, A.A. Karimi [et al.] // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2009. — Vol. 72. — P. 71-76.
27. Coronary artery disease in patients aged 35 or less — a different beast? / T. Christus, A.M. Shukkur, I. Rashdan [et al.] // Heart Views. — 2011. — Vol. 12. — P. 7-11.
28. Coronary artery disease in young adults / H. Alkhawam, F. Zaiem, R. Sogomonian [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 350. — P. 479-483.
29. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study / J.M. Schildkraut, R.H. Myers, L.A. Cupples [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 555-559.
30. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 937-952.
31. Effectiveness of a mHealth lifestyle program with telephone support (TXT2BFit) to prevent unhealthy weight gain in young adults: randomized controlled trial / S.R. Partridge, K. McGeechan, L. Hebden [et al.] // JMIR Mhealth Uhealth. — 2015. — Vol. 3. — ID e66.
32. Egred M. Myocardial infarction in young adults / M. Egred, G. Viswanathan, G.K. Davis // Postgrad. Med. J. — 2005. — Vol. 81. — P. 741-745.
33. El-Menyar A.A. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults / A.A. El-Menyar // J. Postgrad. Med. — 2006. — Vol. 52. — P. 51-56.

34. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (≤ 40 years of age) / F. Wiesbauer, H. Blessberger, D. Azar [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 1073-1079.
35. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease / M.F. Ranthe, L. Carstensen, N. Oyen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 814-821.
36. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease / S. Dandona, A.F. Stewart, L. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 479-486.
37. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study / C.N.B. Merz, B.D. Johnson, B.L. Sharaf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 413-419.
38. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry) / Y. Otaki, H. Gransar, D.S. Berman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 111. — P. 1081-1086.
39. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults / D. Arzamendi, B. Benito, H. Tizon-Marcos [et al.] // *Am. Heart J.* — 2011. — Vol. 161. — P. 574-580.
40. Jain D. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus / D. Jain, M.K. Halushka // *J. Clin. Pathol.* — 2009. — Vol. 62. — P. 584-592.
41. Kealey A. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management / A. Kealey // *Can. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 185-189.
42. Klein L.W. Coronary artery disease in young adults / L.W. Klein, S. Nathan // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 529-531.
43. Larsen G.K. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients / G.K. Larsen, M. Seth, H.S. Gurm // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173. — P. 1261-1262.
44. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults / J.H. Cole, J.I. Miller 3rd, L.S. Sperling, W.S. Weintraub // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 521-528.
45. Long-term prognostic factors of young patients (≤ 35 years) having acute myocardial infarction: the detrimental role of continuation of smoking / L.S. Rallidis, J. Lekakis, D. Panagiotakos [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2008. — Vol. 15. — P. 567-571.
46. Maroszyńska-Dmoch E.M. Choroba wieńcowa w populacji młodych dorosłych: skala problemu, czynniki ryzyka i rokowanie — przegląd literatury / E.M. Maroszyńska-Dmoch, B. Woźakowska-Kapłon // *Folia Cardiologica.* — 2014. — T. 9, № 3. — S. 267-274.
47. Maroszyńska-Dmoch E.M. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study / E.M. Maroszyńska-Dmoch, B. Woźakowska-Kapłon // *Kardiologia Pol.* — 2016. — Vol. 74. — P. 314-321.
48. McGill H. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study / H. McGill, C. McMahan, S. Gidding // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 1216-1227.
49. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry) / F.H. Zimmerman, A. Cameron, L.D. Fisher [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 654-661.
50. Myocardial infarction in young people / E. Trzos, B. Uznańska, T. Rechiński [et al.] // *Cardiol. J.* — 2009. — Vol. 16. — P. 307-311.
51. Non-high density lipoprotein cholesterol is the best discriminator of myocardial infarction in young individuals / L.S. Rallidis, C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2005. — Vol. 179. — P. 305-309.
52. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1867-1872.
53. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study / C.K. Chow, S. Islam, L. Bautista [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57. — P. 619-627.
54. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings / J. Pineda, F. Marin, V. Roldan [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 126. — P. 127-129.
55. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women / V. Vaccarino, L. Badimon, R. Corti [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 508-518.
56. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death / B. Risgaard, J.B. Nielsen, R. Jabbari [et al.] // *Europace.* — 2013. — Vol. 15. — P. 48-54.
57. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease / J.E. van Loon, M.P.M. de Maat, J.W. Deckers [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 224. — P. 213-217.
58. Roberts R. 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease / R. Roberts, A.F. Stewart // *Clin. Chem.* — 2012. — Vol. 58. — P. 104-112.
59. Roberts R. Genes and coronary artery disease: where are we? / R. Roberts, A.F. Stewart // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 1715-1721.
60. Rubin J.B. Coronary heart disease in young adults / J.B. Rubin, W.B. Borden // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2012. — Vol. 14. — P. 140-149.
61. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: Meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls / Z. Ye, E.H.C. Liu, J.P.T. Higgins [et al.] // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 651-658.
62. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients / N.A. Khan, S.S. Daskalopoulou, I. Karp [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173. — P. 1863-1871.
63. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease / Y. Ishikawa, Y. Kawawa, E. Kohda [et al.] // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75. — P. 1559-1566.
64. Smoking, alcohol consumption, physical activity, and family history and the risks of acute myocardial infarction and unstable angina pectoris: a prospective cohort study / A. Merry, J. Boer, L. Schouten [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2011. — Vol. 11. — ID13.
65. Temporal trends (over 30 years), clinical characteristics, outcomes, and gender in patients < 50 years of age having percutaneous coronary intervention / F.J. Khawaja, C.S. Rihal, R.J. Lennon [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 107. — P. 668-674.
66. The «Healthy Dads, Healthy Kids» community randomized controlled trial: a community-based healthy lifestyle program for fathers and their children / P.J. Morgan, C.E. Collins, R.C. Plotnikoff [et al.] // *Prev. Med.* — 2014. — Vol. 61. — P. 90-99.
67. Tobacco smoking and acute myocardial infarction in young adults: a population-based case-control study / A. Oliveira, H. Barros, M.J. Maciel, C. Lopes // *Prev. Med.* — 2007. — Vol. 44. — P. 311-316.
68. Vales L. Coronary artery occlusion and myocardial infarction caused by vasospasm within a myocardial bridge / L. Vales, Y. Kanei, J. Fox // *J. Invasive Cardiol.* — 2010. — Vol. 22. — P. E67-69.
69. Vrints C.J. Spontaneous coronary artery dissection / C.J. Vrints // *Heart.* — 2010. — Vol. 96. — P. 801-808.
70. Wenger N.K. Are we there yet? Closing the gender gap in coronary heart disease recognition, management and outcomes / N.K. Wenger // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1447-1450.
71. Young patients hospitalized with an acute coronary syndrome / H.H. Awad, D.D. McManus, F.A. Anderson Jr [et al.] // *Coron. Artery Dis.* — 2013. — Vol. 24. — P. 54-60.

Надійшла до редакції 26.08.2016

ISCHEMIC HEART DISEASE IN YOUNG ADULT PATIENTS: CURRENT PERSPECTIVES

I.A. Svintsitskyi

Abstract

In the review the contemporary perspectives on ischemic heart disease in young adult patients are discussed. This issue is of particular interest due to considerable medical, social and economic importance. Current views on causes, pathogenic mechanisms, clinical course, diagnosis, treatment, prevention and prognosis of disease in young adult patients are presented. Particular attention is paid to the results of recent research in this field. The paper also outlines a number of unresolved issues that need further study.

Keywords: ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, young adults, risk factors, diagnosis, treatment, prevention, prognosis.

І.П. Катеренчук

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

ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ NO-ЗАЛЕЖНОЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО Й ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме

В оглядовій статті проаналізовано впливи оксиду азоту на розвиток кардіоваскулярної патології. Визначено особливості несприятливого впливу ендотеліальної дисфункції в осіб літнього й похилого віку. Аргументована доцільність призначення кардіоаргініну для профілактики й терапії кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів літнього й похилого віку.

Ключові слова

Оксид азоту, кардіоваскулярна патологія, профілактика, терапія, кардіоаргінін.

Сучасні уявлення про регуляцію клітинних процесів дозволяють визначити низку хімічних сполук, які володіють поліфункціональною фізіологічною дією. До числа сполук із такою дією можна віднести оксид азоту (NO) — радикал, який здатен здійснювати як активуючу, так і інгібуючу дію на різні метаболічні процеси, що відбуваються в організмі людини.

Із відкриттям фізіологічної ролі оксиду азоту та визначенням ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярної патології в Україні були проведені експериментальні й клінічні дослідження, які переконливо довели роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця [2, 9, 11-13].

З'ясувалось те, що NO, який розглядали переважно як забруднювач повітря, є однією з важливих сигнальних молекул в організмі людини. Він володіє потужною дією, впливаючи на функціонування різноманітних органів і систем. Однак найзначніший вплив оксид азоту здійснює на діяльність серцево-судинної системи. За його недостатнього утворення зростає імовірність розвитку та прогресування серцево-судинної патології, насамперед ішемічної хвороби серця й гіпертонічної хвороби, які визначають ризики розвитку кардіоваскулярних подій, якість і тривалість життя. Найнебезпечнішим періодом життя людини, який пов'язаний з імовірністю розвитку ендотеліальної дисфункції, є літній і похилий вік. Тому саме в цьо-

му періоді важливими є профілактика й терапія ендотеліальної дисфункції, корекція метаболізму синтезу оксиду азоту, призначення засобів, що здатні підвищити продукцію оксиду азоту й усунути захворювання.

1. Синтез оксиду азоту в людському організмі. В організмі людини оксид азоту утворюється головним чином внаслідок окислення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти — цитруліну — під впливом ферменту NO-синтази. Фермент був названий синтазою, а не синтетазою, оскільки для його роботи не потрібна енергія АТФ (рис. 1) [18].

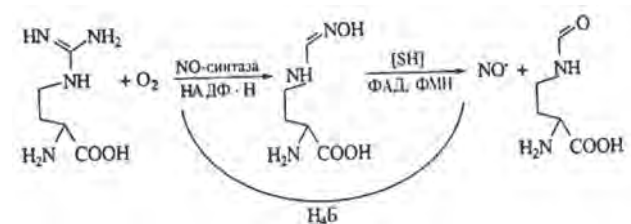


Рис. 1. Схема синтезу оксиду азоту з L-аргініну

В організмі людини оксид азоту взаємодіє з низкою чинників, які визначають розвиток кардіоваскулярних ризиків, зокрема артеріальної гіпертензії й атеросклерозу, значущість яких із віком збільшується (рис. 2).

Синтезувати й виділяти NO здатні більшість клітин організму людини, однак найбільше вивчені три клітинні популяції: ендотелій кровоносних судин, клітини нервової тканини (нейрони) і ма-

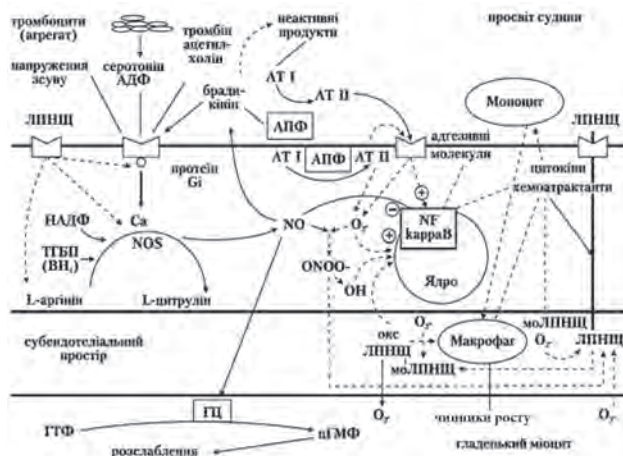


Рис. 2. Взаємодія між оксидом азоту, радикальними формами кисню, ЛПНЩ та ангіотензином II

Примітки: ТГБП (BR_4) — тетрагідробіоптерин; НАДФ — нікотинамідаденіндинуклеофосфат; NOS — нейрональна синтаза оксиду азоту; ГЦ — гуанілатциклаза; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат; АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності; оксЛПНЩ — окислені ліпопротеїди низької щільності; AT I, AT II — ангіотензин I і II; ONOO — пероксинітрит; O_2^- — аніон супероксид; моЛПНЩ — мінімально окислені ЛПНЩ.

крофаги — клітини сполучної тканини, що мають високу фагоцитарну активність. У зв'язку з цим традиційно виділяють три основні ізоформи NO-синтази (NOS): нейрональну, макрофагальну й ендотеліальну (позначаються відповідно як NO-синтаза I, II і III). Нейрональна та ендотеліальна ізоформи ферменту постійно присутні в клітинах і називаються конститутивними, а інша ізоформа (макрофагальна) є індукцибельною — фермент синтезується у відповідь на певний зовнішній вплив на клітини.

2. NO й судинні ефекти. Значення NO для кровопостачання багатогранне. Насамперед NO — потужний судинорозширювальний агент. Ендотелій постійно продукує невеликі кількості NO (так званий базовий фон), а при різних впливах — механічних (наприклад, при посиленні кровоплину або пульсації крові), хімічних бактеріальних і вірусних впливах — синтез NO в ендотеліальних клітинах значно підвищується [18].

Розширення судин пов'язано з дифузією NO з ендотелію до сусідніх гладком'язових клітин стінки судини, активацією в них гуанілатциклази та утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [10].

Підвищення рівня цГМФ призводить до зниження рівня іонів кальцію в цитоплазмі клітин й ослаблення зв'язку між міозином та актином, що й дозволяє клітинам розслабитися, тобто прийняти початкову форму та розміри. Слід пам'ятати, що розслаблення м'язових клітин обумовлене не внутрішньоклітинними процесами, а пов'язане із зовнішніми (відносно клітин) механічними чинниками, зокрема для гладких м'язів судин — це

пружність еластичних волокон, що оточують й обплітають клітини гладеньких м'язів [18].

NO, що утворюється в ендотелії, впливає й на взаємодію клітин крові з ендотелієм. NO перешкоджає прилипанню лейкоцитів і кров'яних пластинок до ендотелію й також знижує агрегацію останніх [3]. Така дія NO може мати велике значення на ранніх стадіях розвитку тромбів і в генезі атеросклеротичних пошкоджень стінки судин. Участь NO в розвитку атеросклерозу може полягати й в іншій особливості його дії. NO може виступати в ролі антиростового чинника, що перешкоджає проліферації гладком'язових клітин стінки судин, важливої ланки в патогенезі ішемічної хвороби серця [18].

3. Патогенетична роль дефіциту оксиду азоту. Порушення синтезу або функціонування NO в судинній системі — важливий патогенетичний чинник таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз і діабетична ангіопатія. Ускладненнями, пов'язаними з дефіцитом цієї сполуки, також є гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, атеротромбоз, тромботична мікроангіопатія, тромбоемболічні цереброваскулярні захворювання, прееклампсія [4].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) розглядається сьогодні як основний механізм формування артеріальної гіпертензії (АГ). У хворих з АГ порушення NO-залежного розслаблення артерій може бути обумовлено кількома механізмами: зниженням продукції NO, прискороною його деградацією або зміною цитоархітекτονіки судин. Найбільшого значення в зниженні ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) надають внутрішньоклітинному оксидативному стресу — вільнорадикальне окислення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами. Високий ризик виникнення церебральних ускладнень у хворих з АГ пов'язують саме з формуванням ЕД, що перешкоджає адекватній регуляції мозкового кровотоку. Порушення ауторегуляції церебральної перфузії є предиктором розвитку енцефалопатії і транзиторних ішемічних атак [2].

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) однією з головних причин зменшення ЕЗВД є гіперхолестеринемія, оскільки вона прискорює апоптоз ендотеліоцитів і знижує синтез NO в ендотелії.

4. Старіння та продукція NO. Старіння й гіпертензія є доведеними чинниками серцево-судинного ризику [34, 36]. Більшість вікових функціональних і структурних судинних змін, які призводять до серцево-судинних ускладнень, аналогічні таким, що існують при артеріальній гіпертензії [5, 50]. Крім того, ці судинні зміни, що пов'язані з артеріальною гіпертензією, як правило, вважаються прискороною формою вікових змін [56]. У молодому віці продукція ендотелієм

NO з L-аргініну є ефективною й достатньою, однак із віком ця здатність втрачається. Більшість дослідників, які вивчали активність NO в клітинах і тканинах, вважають, що біологічна доступність або генерація NO-синтетазою NO зменшується з віком. Висловлено припущення про те, що супероксид може продукувати NO з утворенням пероксинітриду і, таким чином, знижувати його ефективну концентрацію в клітинах [61]. Крім того, було повідомлено, що зниження експресії NOS прогресує зі старінням [48, 66].

Berkowitz D.E. et al. [21] спостерігали підвищення експресії аргінази (ферменту, який знижує активність L-аргініну) в кровеносних судинах пацієнтів похилого віку й відповідну модуляцію активності NOS. Taddei S. et al. [59] при визначенні кровоплину в плечовій артерії встановили поступове зниження функції ендотелію внаслідок старіння з втратою понад 50% у найстаршій віковій групі. Egashira K. et al. [27] повідомили про ще більш вражаючі результати, які свідчили про зниження на 75% рівня NO, що виділявся ендотелієм у коронарних судинах пацієнтів віком 70-80 років порівняно з молодими здоровими 20-річними особами. Vita J.A. et al. [62] довели те, що збільшення віку є одним із провісників ненормальної ендотеліозалежної вазодилатації в атеросклеротичних епікардіальних коронарних артеріях людини. Gerhard M. et al. [31] дійшли висновку, що вік був найбільш значущим предиктором ендотеліозалежних реакцій. У сукупності ці важливі результати показують, що ендотеліозалежна вазодилатація в резистивних судинах знижується поступово зі збільшенням віку. Це характерно й для здорових людей, в яких немає інших серцево-судинних чинників ризику, таких як діабет, гіпертензія або гіперхолестеринемія. У більшості досліджень було встановлено, що порушення ендотеліозалежної вазодилатації починається з 40-річного віку. На противагу цьому, ендотелії незалежна вазодилатація не змінюється значно зі старінням. Ці спостереження дозволяють зробити висновок про те, що зниження продукції ендотелієм NO прогресує з віком, і ця ненормальність створює передумови, які сприяють розвитку атеросклерозу та інших судинних захворювань. Імовірно, що старіння перериває сигнальний шлях NO на будь-якому рівні — від продукції до інактивації.

З огляду на те, що NO є необхідною молекулою для підтримки здоров'я та профілактики захворювань, відновлення гомеостазу, корекція синтезу NO можуть забезпечити нову модальність лікування серцево-судинної патології в осіб літнього й похилого віку.

5. Наслідки недостатності NO в пацієнтів похилого віку. Старіння вважається найбільшим значущим чинником ризику, пов'язаним із серцево-судинними захворюваннями та спричиненими

ними смертями. Кардіопротекція зменшується зі збільшенням віку, що пояснюється зниженням рівня NO. Зниження або відсутність продукції NO може призвести до гіпертензії, атеросклерозу, захворювань периферичних артерій, серцевої недостатності й тромбозу, що спричиняє серцевий напад та інсульт і є провідною причиною смерті, особливо в геріатрії. Водночас корекція ендотеліальної дисфункції здійснює позитивний вплив, зменшуючи кардіоваскулярний ризик [43].

5.1. NO й артеріальна гіпертензія. Гіпертензія одночасно зі старінням є доведеним чинником ризику, який обумовлює функціональні та структурні зміни в серці й судинній системі. При артеріальній гіпертензії прискорено відбуваються зміни в судинах, які є характерними для старіння (зокрема, ендотеліальна дисфункція) [59].

З іншого боку, серцево-судинні чинники ризику, включаючи гіпертензію та дисліпідемію, сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція призводить до проліферації гладком'язових клітин і зростання рівнів тромбоксану A_2 — потужного стимулу агрегації тромбоцитів (рис. 3).

Результати наукових досліджень вказують на те, що гіпертонічна хвороба характеризується віковою редукцією ендотеліальної функції за допомогою механізмів, аналогічних тим, які спостерігаються в літніх осіб із нормальним артеріальним тиском. Терапія з використанням донаторів NO здатна знизити артеріальний тиск.

Одночасно з іншими ознаками ендотеліальної дисфункції є докази підвищеної проникності ендотелію до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). І, врешті-решт, вивільняються потужні вазоконстриктори, такі як ендотелін І, які ще більше компрометують нормальну гемодинаміку [50].

5.2. NO й атеросклероз. Атеросклероз є основним джерелом захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. Масштаби цієї про-



Рис. 3. Взаємодія гіпертензії та дисліпідемії й центральна роль ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях

Примітки: ЦОГ — циклооксигеназа; NO — оксид азоту; ↑ — підвищення; ↓ — зниження.

блеми досить значні, атеросклероз забирає більше життів, ніж усі види раку, та обумовлює значні економічні збитки [58]. Понижений рівень NO є ознакою атеросклерозу. NO, що виділяється ендотелієм, відіграє ключову роль у регуляції широкого спектра функцій серцево-судинної системи, в тому числі вазорелаксації, інгібування лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії, міграції судин і проліферації, а також агрегації тромбоцитів [45]. Ендотеліальна дисфункція обумовлена варіаціями кровоплину у хворих з атеросклерозом порівняно зі здоровими людьми. Тоді як у здорових людей активація ендотеліальної NOS викликає розширення кровоносних судин, у пацієнтів з атеросклерозом відзначається вазодилатація периферичних судин з одночасною парадоксальною вазоконстрикцією коронарних артерій, що свідчить про зниження продукції і/або біологічної доступності NO [40, 42]. Слід відзначити, що дисфункція ендотелію може бути продемонстрована в пацієнтів із чинниками ризику розвитку атеросклерозу за відсутності самого атеросклерозу [25, 26]. Ці спостереження підтверджують справедливості твердження про те, що дисфункція ендотелію є невід'ємною частиною розвитку й прогресування захворювання. Порухена функція ендотелію може не виправдано зменшувати судинну перфузію та підвищувати продукцію чинників, які знижують стабільність бляшок, а також посилювати тромботичну відповідь на розрив бляшки [28]. Є цілий ряд досліджень, які засвідчують те, що недостатня продукція ендотелієм NO пов'язана з усіма основними чинниками серцево-судинного ризику, таких як гіперліпідемія, цукровий діабет, гіпертензія, паління й тяжкість атеросклерозу, і, що важливо, також має глибоке прогностичне значення для прогресування атеросклеротичного процесу [24, 32, 39, 53]. Збільшення продукування NO або відновлення функції NOS є логічним кроком для гальмування розвитку атеросклерозу.

5.3. NO й артеріальний тромбоз. NO пригнічує активацію тромбоцитів, адгезію та агрегацію шляхом впливу на кілька сигнальних шляхів, у тому числі збільшення внутрішньоклітинного цГМФ, інгібування фосфатидилинозитол-3-кінази [49] та інгібування агоністів-залежного збільшення внутрішньоклітинного кальцію [60]. Ці молекулярні механізми призводять до пригнічення активації, адгезії та агрегації тромбоцитів, впливаючи на кілька сигнальних шляхів, у тому числі на активацію розчинної гуанілатциклази, підвищення концентрації внутрішньоклітинного цГМФ тощо. У поєднанні з вазорелаксуючими впливами антитромбоцитарні ефекти NO підтримують плинність крові й тканинну перфузію. У дослідженні Freedman J.E. et al. [29] продемонстровано, що NO, виділений із тромбоцитів, не лише несуттєво змінює активацію тромбоцитів, але, що

надто важливо, суттєво пригнічує їх прилипання до тромбу. NO, виділений як з ендотеліальних клітин, так і з тромбоцитів, змінює активацію, адгезію та агрегацію тромбоцитів, виступаючи значною перешкодою для утворення артеріального тромбу. Дефіцит NO призводить до виникнення тромботичної події шляхом або зменшення продукції, або оксидативної інактивації. Відновлення зниженої продукції NO є сучасним терапевтичним підходом для зниження частоти тромбоцитозалежного артеріального тромбозу в пацієнтів літнього та похилого віку. Терапевтичні стратегії, спрямовані на поліпшення ендотеліальної функції або надання альтернативного джерела NO, мають бути першочерговими, оскільки вони здатні знизити частоту виникнення атеросклерозу або інших захворювань, які відбуваються з віком.

6. Сучасні дослідження ефективності аргініну як донатора оксиду азоту. L-аргінін з точки зору доказової медицини. Старіння й різні чинники ризику розвитку серцево-судинної патології асоційовані з оксидативним стресом і порушенням ендотеліальної функції. В осіб похилого віку з ССЗ відзначається ослаблення дилатації плечової артерії, зумовленої кровоплином, і зниження біодоступності NO.

Посилення продукції та вивільнення NO, викликане L-аргініном, може впливати як антиоксидант і сприяти поліпшенню ендотеліальної функції в пацієнтів із гіперхолестеринемією. Це доводять результати чисельних досліджень (табл.).

Оптимальним шляхом корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку є призначення їм у комплексній терапії препарату Кардіоаргінін-Здоров'я — кардіо- та ендотелійпротекторного метаболічного засобу з антигіпертензивними та адаптогенними властивостями. Препарат знижує ішемію міокарда, покращує коронарний кровообіг, нормалізує функціональний стан ендотелію коронарних і периферичних судин, володіє антигіпоксичними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та антирадикальними властивостями. При артеріальній гіпертензії препарат сприяє нормалізації артеріального тиску й зменшує загальний периферичний опір судин. Аргініну аспарагінат і сукцинат активують ферментативні процеси циклу Кребса, стимулюють утилізацію жирних кислот і глюкози клітинами при фізичному навантаженні, здійснюють позитивний ефект на процеси енергозабезпечення кардіоміоцитів і зменшують молочнокислий ацидоз.

Кардіопротективні ефекти препарату аргументовані клінічними дослідженнями, проведеними в Україні [6, 7, 14], в тому числі в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з дисплазією сполучної тканини [5], вивчено вплив препарату на судинно-рухливу функцію ендотелію у хворих

Таблиця
Доказова база ефективності L-аргініну в терапії й профілактиці кардіоваскулярної патології

Maxwell A.J. et al. [44]	У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів віком 57±10 років із гіперхолестеринемією й порушенням дилатації артерій, обумовленої кровоплином (flow-mediated dilation — FMD), встановлено позитивні зміни ЕЗВД при пероральному прийманні 6-21 г/добу L-аргініну. Вазодилаторна функція ендотелію покращилася з 6,5±3 до 10±5%.
Kawano H. et al. [35]	У 17 чоловіків (середній вік — 41,7 року) з гіперхолестеринемією після інфузії протягом 1 години 30 г L-аргініну виявлено збільшення дилатації артерій, обумовленої кровоплином (із 3,92±0,58 до 7,27±0,53%; $p<0,01$), і зниження концентрації маркерів ліпідної пероксидації — речовин, що реагують із тиобарбітуровою кислотою (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) (із 7,74±0,46 до 5,71±0,35 нмоль/мл; $p<0,01$).
West S.G. et al. [64]	У рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю 16 пацієнтів середнього віку з гіперхолестеринемією встановлено, що пероральне приймання 12 г/добу L-аргініну протягом 3 тижнів сприяло зниженню діастолічного АТ на 1,9 мм рт. ст., рівня гомоцистеїну в плазмі крові на 2 мкмоль/л і збільшенню періоду напруження шлуночків на 3,4 мс.
Schulze F.D. et al. [55]	Застосування 1,5 г L-аргініну з симвастатином у дозі 20 мг/добу в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 33 пацієнтів із гіперхолестеринемією зумовило значне зниження рівня тригліцеридів порівняно з групою, що приймала лише симвастатин (на 140,5±149,2 і на 56,1±85 мг/дл відповідно; $p=0,048$).
Yin W.H. et al. [65]	Поліпшення ендотеліальної функції й зниження окислення ЛПНЩ у 31 пацієнта зі стабільною ІХС на тлі перорального приймання 10 г/добу L-аргініну протягом 4 тижнів встановлено в рандомізованому перехресному дослідженні.
Lauer T. et al. [37]	У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 42 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги I-II функціонального класу виявлено збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозованому сегменті з 0,98±0,06 до 1,14±0,07 мм ($p<0,05$) без впливу на інші сегменти при застосуванні інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну. Кровоплин у постстенотичному сегменті збільшився на 24±3%.
Созыкин А.В. и др. [17]	Встановлено істотне поліпшення ендотеліальної функції (з 5,0±2,9 до 7,8±4,1%), переносимості фізичного навантаження й зниження агрегації тромбоцитів (у 17 пацієнтів із 20) у групі, що отримувала 15 г/добу L-аргініну протягом 10 днів.
Palloshi A. et al. [47]	У результаті обстеження 13 пацієнтів із мікросудинною стенокардією, які приймали 2 г L-аргініну 3 рази на добу протягом 4 тижнів, відзначили зниження функціонального класу (ФК) стенокардії, систолічного артеріального тиску в спокої, поліпшення якості життя, підвищення концентрації L-аргініну, цГМФ.
Jablęcka A. et al. [33]	Провівши обстеження 32 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine, встановили істотне підвищення рівня NO і загального антиоксидантного статусу (total antioxidant status — TAS) у зв'язку з прийманням протягом 28 днів L-аргініну в дозі 2 або 4 г 3 рази на добу.
Oka R.K. et al. [46]	У рандомізованому дослідженні за участю 80 пацієнтів з ураженням периферичних артерій і переміжною кульгавістю, які приймали L-аргінін у дозі 3, 6 або 9 г/добу в 3 приййоми протягом 12 тижнів, виявлена тенденція до збільшення швидкості ходьби. Більше збільшення дистанції ходьби відзначено в групі, що отримувала L-аргінін у дозі 3 г/добу. Препарат добре переносився, значних несприятливих ефектів не відзначалося.
Bode-Böger S.M. et al. [23]	У проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні за участю 12 здорових волонтерів віком 73,8±2,7 року встановлено, що при пероральному прийманні протягом 14 днів L-аргініну в дозі 8 г 2 рази на добу значно збільшується (на 5,7±1,2%) дилатація артерії, обумовлена кровоплином, і нормалізується співвідношення L-аргінін/асиметричний диметиларгінін ($p<0,05$).
Schlaich M.P. et al. [54]	У результаті обстеження 23 чоловіків молодого віку (середній вік — 30±5 років) групи високого ризику щодо розвитку серцево-судинної патології (порушення ліпідного обміну і підвищення артеріального тиску) встановлено збільшення ниркового плазматому (на 123±64,4 мл/хв порівняно з 75,6±60,2 мл/хв у контрольній групі) після інфузії 100 мг/кг L-аргініну.
Siasos G. et al. [56]	У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 12 здорових курців встановлено, що приймання 7 г L-аргініну 3 рази на добу запобігає індукованому палінням збільшенню швидкості поширення пульсової хвилі між передпліччям і правою щиколоткою та індексом аугментації, а також знижує рівень sICAM-1 (розчинної форми молекули міжклітинної адгезії 1) у сироватці крові.
Слободський В.А. [16]	У Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України проведено дослідження ефектів розчину L-аргініну аспартату для перорального застосування в 38 амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II-III ФК. Препарат застосовували по 15 мл (1,71 г) 2 рази на добу протягом 2 місяців як додаток до традиційної терапії. Результати дослідження засвідчили поліпшення функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів. Застосування препарату вірогідно покращило ЕЗВД (із 3,35±0,48 до 6,24±0,41; $p<0,01$); збільшився час до початку розвитку електрокардіографічних ознак ішемії і/або початку виникнення болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням (із 7,18±0,64 до 9,62±0,61 хв; $p<0,05$); відзначено збільшення на 34% сумарної виконуваної роботи ($p<0,05$). Застосування нітрогліцерину зменшилось із 3,61±0,5 до 1,1±0,24 таблетки на добу ($p<0,01$).
Watanabe G. et al. [63]	Вплив на ниркову гемодинаміку перорального приймання 15 г/добу L-аргініну протягом 5 днів оцінено в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів віком 56±12 років із хронічною застійною серцевою недостатністю (CH) II-III ФК за NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркська кардіологічна асоціація). Встановлено підвищення добової екскреції цГМФ (із 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/добу; $p<0,01$) і добового кліренсу креатиніну (з 125±42 до 150±43 мл/хв; $p<0,05$), а також зниження рівня ендотеліну в плазмі крові (з 3,1±0,8 до 2,5±0,6 пг/мл; $p<0,05$). Крім того, відзначалося відносне підвищення сечової екскреції натрію і швидкості клубочкової фільтрації у відповідь на навантаження розчином NaCl порівняно з групою плацебо (47±12% порівняно з 34±9% і 44±31% порівняно з 22±29% відповідно; $p<0,05$).
Bocchi E.A. et al. [22]	У дослідженні за участю 7 пацієнтів (вік — 39±8 років) із важкою формою застійної СН внутрішньовенне введення L-аргініну (в середній дозі 30,4±1,9 г) зумовило зниження частоти серцевих скорочень (із 88±15 до 80±16 уд./хв; $p<0,005$), середнього системного АТ (із 84±17 до 70±18 мм рт. ст.; $p<0,007$) і системного судинного опору (з 24±8 до 15±6 од. Вуда; $p<0,003$); збільшення хвилинного серцевого викиду (з 3,4±0,7 до 4,1±0,8 л/хв; $p<0,009$) і систолічного об'єму крові (з 40±9 до 54±14 мл; $p<0,008$).
Bednarsz B.J. et al. [19]	Встановлено підвищення здатності переносити фізичне навантаження (99±103 порівняно з 70±99 с у групі плацебо) в пацієнтів (21 учасник) із хронічною застійною СН II-III ФК за NYHA після перорального приймання 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів.
Lekakis J.P. et al. [38]	Поліпшення викликаного потоком крові ЕЗВД під час приймання 6 г L-аргініну встановлено в проспективному рандомізованому подвійному сліпому випробуванні за участю 35 пацієнтів з АГ. Приймання L-аргініну значно поліпшило дилатацію плечової артерії, обумовлену кровоплином (5,9±5,4% порівняно з 1,7±3,4%; $p=0,008$).
Bednarsz B. et al. [20]	У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 792 пацієнтів (середній вік — 64 роки, 551 учасник чоловічої статі), які почали через 24 годин після виникнення ІМ з елеватоцією сегмента ST пероральне приймання L-аргініну в дозі 3 г 3 рази на добу курсом 30 днів, виявлено позитивну тенденцію щодо виникнення значних клінічних подій (у 24% пацієнтів порівняно з 27% групи плацебо). Терапія L-аргініном добре переносилася.
George J. et al. [30]	У пацієнтів із нестабільною стенокардією, яким проведено перкутанне коронарне втручання (ПКВ) зі стентуванням, виявили зниження системного зростання активації периферичних Т-лімфоцитів і маркерів оксидативного стресу, викликаних пошкодженням судинної стінки при проведенні ПКВ, через 1 міс. терапії L-аргініном у дозі 6 г/добу, розпочатої відразу ж після встановлення стента.
Lucotti P. et al. [41]	У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 64 пацієнтів із ССЗ без ЦД 2-го типу, яким було проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), встановили зниження рівня асиметричного диметиларгініну ($p<0,01$), показників ЕД одночасно з підвищенням рівня цГМФ ($p<0,01$), відношення L-аргінін/асиметричний диметиларгінін ($p<0,0001$) при пероральному прийманні протягом 6 міс. L-аргініну в дозі 6,4 г/добу. Також відзначено підвищення індексу чутливості до інсуліну ($p<0,05$) і рівня адипонектину ($p<0,01$), зниження рівнів ІЛ-6 і макрофагального чинника росту 1.
Ruel M. et al. [52]	Встановлено поліпшення перфузії й коротковитості передньої стінки міокарда одночасно з тенденцією до зменшення виникнення перфузійних дефектів після курсу 10 ін'єкцій судинного ендотеліального чинника росту в поєднанні з пероральним прийманням протягом 3 місяців L-аргініну в дозі 6 г/добу.

на гіпертонічну хворобу, старших за 50 років [8], у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу [1] і з хронічним обструктивним захворюванням легень [15].

Висновки

Літній і похилий вік характеризуються зниженням продукції оксиду азоту, розвитком ендотеліальної дисфункції, що, у свою чер-

гу, призводить до розвитку й прогресування кардіоваскулярної патології. Призначення L-аргініну в комплексній терапії серцево-судинної патології сприяє нормалізації обміну оксиду азоту, усуненню ендотеліальної дисфункції та гальмуванню розвитку кардіоваскулярної патології. Вітчизняний фармакологічний препарат Кардіоаргінін-Здоров'я є надійним засобом кардіопротекції.

Список використаної літератури

1. Барна О.М., Катеренчук І.П., Погребняк О.О. Багатофазні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу // Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини. — Харків, 2015. — С. 19-20.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в формуванні і прогресуванні артеріальної гіпертензії. Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 4. — С. 23-33.
3. Габбасов З.А., Попов Е.Г. Изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями методами лазерной агрегатометрии // Новости А/О ЮНИМЕД. — 2001. — Т. 8. — С. 4.
4. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. — 2006. — № 3. — С. 23-29.
5. Доценко М.Я., Дедова В.О., Боев С.С., Шехунова И.А. Кардиоаргинин Здоровье в терапии артериальной гипертензии у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 4. — С. 35-41.
6. Ждан В.М., Катеренчук І.П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 1. — С. 39-43.
7. Катеренчук І.П., Мякинкова Л.О., Катеренчук О.І. Ефективність кардіоаргініну при асоційованих кардіологічних станах // Український кардіологічний журнал. — 2012. — Дод. 1. — С. 22-23.
8. Коркушко О.В., Дужак Г.В., Шатило В.В. и др. Изучение влияния препарата Кардиоаргинин Здоровье на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью старше 50 лет // Ліки України. — 2014. — № 1. — С. 44-49.
9. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., Дужак Г.В. и др. Дисфункция эндотелия — фактор риска развития артериальной гипертензии у пожилых людей // Проблемы старения и долголетия. — 2002. — Т. 11. — № 3. — С. 310-311.
10. Малкош А.В., Майданчик В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1) // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1-2. — С. 69-75.
11. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50. — № 1. — С. 11-30.
12. Коваленко В.М. (ред.). Настанова з кардіології. — К.: Моріон, 2009. — 1368 с.
13. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процесс старения // Диагностика и лечения. — 2002. — № 4. — С. 6-9.
14. Погребняк О.О., Загородна П.С., Громоу А.В., Одинець М.О. Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну — місце комбінованих препаратів // Ліки України. — 2015. — № 7. — С. 36-40.
15. Потяженко М.М., Катеренчук І.П., Настрога Т.В., Настрога В.С. Рациональная цитопротекторная терапия ишемической болезни сердца у хроническим обструктивным заболеванием легень // Світ медицини і біології. — 2016. — № 1. — С. 72-75.
16. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5. — С. 40-43.
17. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. архив. — 2000. — Т. 72. — С. 24-27.
18. Сосунув А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Соревский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6. — С. 27-34.
19. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure // Kardiol. Pol. — 2004. — Vol. 60. — P. 348-353.
20. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // Kardiol. Pol. — 2005. — Vol. 62. — P. 421-427.
21. Berkowitz D.E., White R., Li D. et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2000-2006.
22. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure // Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 205-210.
23. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years // Vasc. Med. — 2003. — Vol. 8. — P. 77-81.
24. Bugiardini R., Manfredi O., Pizzi C. et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2518-2523.
25. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 2149-2155.
26. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 228-234.
27. Egashira K., Inoue T., Hirooka Y. et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 77-81.
28. Faxon D.P., Fuster P. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2617-2625.
29. Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R. et al. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 350-356.
30. George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 174. — P. 323-327.
31. Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J. et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 849-853.
32. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 653-658.
33. Jabłocka A., Cechirski P., Krauss H. et al. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients // Med. Sci. Monit. — 2004. — Vol. 10. — P. 29-32.

34. Kannel W.B., Gordon T., Schwartz M.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study // *Am. J. Cardiol.* — 1971. — Vol. 27. — P. 335-346.
35. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 161. — P. 375-380.
36. Lakatta E.G., Yin F.C. Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 242. — P. H927-H941.
37. Lauer T., Kleinbongard P., Rath J. et al. L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow // *J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 264. — P. 237-244.
38. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 317-323.
39. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 363-368.
40. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 1210-1214.
41. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass // *Metabolism.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1270-1276.
42. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 1046-1051.
43. Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2008. — Vol. 7. — P. 156-167.
44. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 309-316.
45. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
46. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease // *Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 10. — P. 265-274.
47. Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 933-935.
48. Pie J.E., Baek S.Y., Kim H.P. et al. Age-related decline of inducible nitric oxide synthase gene expression in primary cultured rat hepatocytes // *Mol. Cells.* — 2002. — Vol. 13. — P. 399-406.
49. Pigazzi A., Heydrick S., Folli F. et al. Nitric oxide inhibits thrombin receptor-activating peptide-induced phosphoinositide 3-kinase activity in human platelets // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 14368-14375.
50. Preston Mason R. A rationale for combination therapy in risk factor management: a mechanistic perspective // *The American Journal of Medicine.* — 2005. — Vol. 118. — P. 54-61.
51. Ross R. (ed.). Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.
52. Ruel M., Beanlands R.S., Lortie M. et al. Concomitant treatment with oral L-arginine improves the efficacy of surgical angiogenesis in patients with severe diffuse coronary artery disease: the Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy randomized controlled trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 135. — P. 762-770.
53. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. et al. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1899-1906.
54. Schlaich M.P., Oehmer S., Schneider M.P. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition and L-arginine on renal haemodynamics in young patients at high cardiovascular risk // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 192. — P. 155-160.
55. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides // *Nutr. Res.* — 2009. — Vol. 29. — P. 291-297.
56. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C. et al. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22. — P. 586-592.
57. Soltis E.E. (ed.). Effect of age on blood pressure and membrane-dependent vascular responses in the rat // *Circ. Res.* — 1987. — Vol. 61. — P. 889-897.
58. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1381-1478.
59. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 274-279.
60. Trepakova E.S., Cohen R.A., Bolotina V.M. Nitric oxide inhibits capacitative cation influx in human platelets by promoting sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase-dependent refilling of Ca^{2+} stores // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84. — P. 201-209.
61. Van der Loo B., Labugger R., Skepper J.N. et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 1731-1744.
62. Vita J.A., Treasure C.B., Nabel E.G. et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease // *Circulation.* — 1990. — Vol. 81. — P. 491-497.
63. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 229-234.
64. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 212-217.
65. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease // *Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 24. — P. 988-997.
66. Zhou X.J., Vaziri N.D., Zhang J. et al. Association of renal injury with nitric oxide deficiency in aged SHR: prevention by hypertension control with AT1 blockade // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 914-921.

Надійшла до редакції 15.07.2016

WAYS OF DRUG CORRECTION OF NO-DEPENDENT CARDIOVASCULAR DISEASE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

I.P. Katerenchuk

Abstract

This article analyzes the effect of nitric oxide on the development of cardiovascular disease. The peculiarities of adverse effects of endothelial dysfunction in elderly persons were determined. Advisability for usage of cardioarginin for prevention and treatment of cardiovascular complications in elderly patients was proved.

Keywords: nitric oxide, cardiovascular disease, cardioarginin.

Н.П. Волошина, В.В. Василовский,
М.Е. Черненко, В.И. Вовк*

ГУ «Институт неврологии,
психиатрии и наркологии
НАМН Украины»

*Харьковский национальный
университет им. В.Н. Каразина

СЕДАФИТОН ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Резюме

У статті розглянуто проблемні питання інсомнії, порушень циркадного ритму «сон-неспання», а також способів лікування порушень сну. Запропонована схема корекції інсомнії препаратом Седафітон Форте. У досліджуваній групі хворих із порушеннями циркадного ритму «сон-неспання» високу ефективність та добру переносимість Седафітону Форте було визначено в усіх пацієнтів. Редукція клінічних проявів корелювала з поліпшенням лабораторних показників експресії денної та нічної величин мелатоніну, а також експресії кортизолу. Стійка клінічна ремісія була досягнута у 83,3% випадків. Результати дослідження дозволяють рекомендувати Седафітон Форте як засіб для лікування порушень циркадного ритму «сон-неспання» у зв'язку з тим, що препарат добре переноситься, не володіє алергічною активністю, простий у застосуванні.

Ключові слова

Циркадний ритм, інсомнія, мелатонін, Седафітон Форте.

Инсомния — это распространенный в общей медицинской (в т.ч. и неврологической) практике синдром, многообразный в своих клинических проявлениях, который характеризуется расстройством засыпания или поддержания сна; также встречаются больные с неадекватным сном, что проявляется в трудном засыпании, нарушении глубины и длительности сна или расстройстве соотношения фаз сна. Бессонница может быть временной проблемой или отмечаться на протяжении всей жизни. Нарушенный сон — одна из наиболее частых жалоб, с которыми сталкивается врач [4, 16, 20].

Смена дня и ночи определяет особенности существования всего живого на нашей планете. Жизнедеятельность человека так или иначе связана с временем суток, с циклом «сон-бодрствование». Наличие циркадианной функциональной активности различных физиологических систем и органов человека рассматривается как один из диагностических критериев состояния здоровья, а нарушение циркадианной ритмичности в форме ее отсутствия или искажения — как показатель предпатологии и патологии. Инсомния сказывается как на физическом, так и на психологическом состоянии человека. Недостаток сна негативно отражается на дневном социальном функционировании, эмоциональном состоянии человека, формируя состояние хронического стресса, что вызывает повышение в кро-

ви т.н. «гормона стресса» кортизола, а это, в свою очередь, приводит к серьезным соматическим проблемам [2, 5, 12, 13, 15].

Все больше сведений накапливается о роли эпифиза (шишковидной железы) как основного ритмоводителя функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных многих видов наблюдается в ночные часы, а минимальный — в утренние и днем. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам, и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов [1, 3, 6-9, 18, 21].

Следует отметить, что все вышеперечисленное диктует необходимость к поиску новых методов и лекарственных препаратов для лечения данной патологии.

© Н.П. Волошина, В.В. Василовский, М.Е. Черненко, В.И. Вовк

Нередко для стартового лечения бессонницы используются различные седативные средства, в том числе растительного происхождения, наиболее изученным из которых является экстракт валерианы лекарственной, который снижает возбудимость ЦНС [10, 11, 14, 17, 19, 22]. Действие обусловлено содержанием эфирного масла, большая часть которого — сложный эфир спирта борнеола и изовалериановой кислоты. Седативные свойства имеют также валепотриаты и алкалоиды — валерин и хотинин. Седативное действие проявляется медленно, но достаточно стабильно. Валериановая кислота и валепотриаты оказывают слабое спазмолитическое действие. И главное, что было обнаружено свойство валерианы потенцировать экспрессию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в терминальных симпатосомах нервных клеток. Как известно, ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе. Установлено, что ГАМК-рецептор постсинаптической мембраны состоит из пяти субъединиц — двух альфа, двух бета и одной гамма субъединицы. Две молекулы ГАМК активируют рецептор путем связывания с альфа-субъединицей. После активации рецептор обеспечивает прохождение отрицательно заряженных ионов в цитоплазму, что приводит к гиперполяризации и ингибированию нейротрансмиссии [10, 14, 17, 19, 22]. Препарат Седафитон Форте отечественного производства ОАО «Фитофарм» — оригинальный комбинированный препарат растительного происхождения, который содержит в 1 таблетке 100 мг экстракта валерианы густого, 60 мг экстракта пустырника густого, 60 мг экстракта боярышника густого. Основное преимущество подобных препаратов в отсутствии побочных явлений, которые свойственны бензодиазепинам и различным снотворным средствам.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости фитотерапевтических препаратов в коррекции нарушений циркадного ритма.

Материалы и методы

Исследование проводилось с участием 60 пациентов: основная группа 30 человек и контрольная группа 30 человек. Обе группы соответствовали друг другу по полу, возрасту, симптомокомплексам клинических проявлений инсомнии.

До включения в испытание каждый пациент проходил объективное и клиничко-лабораторное обследование. После обследования в испытание включались только те пациенты, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Пациентам основной группы назначали лечение исследуемым препаратом Седафитон Форте (капсулы, содержащие 100 мг экстракта валерианы, 60 мг экстракта боярышника и 60 мг экстракта пустырника производства ОАО «Фитофарм»,

Украина) в соответствии со схемой. Пациенты контрольной группы получали лечение мелатонин-содержащим препаратом Вита-мелатонин (мелатонин, таблетки 3 мг производства «Киевский витаминный завод», Украина).

Схема назначения Седафитон Форте: 1 капсула за 1 час до ночного сна на протяжении 24 дней.

Схема назначения Вита-мелатонин: 1 таблетка за 30 минут до ночного сна на протяжении 24 дней.

Для обследования пациентов были использованы клинические и лабораторные методы:

- клиническое обследование (оценивание эмоциональной сферы, исключение расстройств психотического регистра, сбор анамнестических данных, регистрация субъективных жалоб);
- исследование экспрессии мелатонина ночью и днем;
- исследование экспрессии кортизола;
- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ);
- общий анализ мочи (цвет, pH, удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, эпителиальные клетки).

При оценивании эмоциональной сферы отмечали фон настроения, живость эмоциональных реакций, способность управлять своими эмоциями.

Все больные предъявляли жалобы на те или иные нарушения сна в рамках нарушения циркадного ритма «сон-бодрствование». Продолжительное время засыпания отмечалось у 42 пациентов, недостаточное количество времени сна — у 51, наличие ночных пробуждений — у 37, наличие утренней усталости — у 60 пациентов. Также все пациенты отмечали связанные с инсомниями эмоциональные нарушения, лабильность эмоций, сниженный фон настроения.

Эффективность применяемой терапии в группах анализировалась по следующим объективным показателям:

- данным объективного обследования (сниженный фон настроения, эмоциональная лабильность) и субъективным жалобам (продолжительное время засыпания, недостаточное количество времени сна, наличие ночных пробуждений, наличие утренней усталости);
- результатам лабораторного исследования экспрессии дневного и ночного мелатонина и уровня кортизола;
- общей эффективности лечения (интегральный показатель, включающий в себя оба предыдущих).

Результаты и их обсуждение

При применении препарата Седафитон Форте у больных на 12-й день лечения отмечалась положительная динамика циркадного ритма «сон-бодрствование»: уменьшилось количество времени засыпания, снизилось количество ночных

пробуждений, пациенты отмечали редуцирование симптоматики утренней усталости, а также повышение общего фона настроения и выравнивание эмоционального фона.

У пациентов опытной группы к 12-му дню лечения отмечалось значительное улучшение состояния: наблюдалось редуцирование субъективных жалоб, однако у некоторых больных сохранялись периодические ночные пробуждения, после которых дальнейшее засыпание происходило без какого-либо медикаментозного вмешательства. Клиническая картина: у 14 (46,7%) больных отмечалась полная клиническая ремиссия, у 9 (30,0%) — сохранялись периодические ночные пробуждения, 7 (23,3%) человек считали продолжительность своего ночного сна недостаточной.

К 24-му дню лечения у 25 (83,3%) пациентов опытной группы отмечалась клиническая ремиссия с редукцией всех субъективных жалоб и объективных признаков инсомнии, однако у 5 пациентов сохранялись те или иные нарушения сна.

У пациентов контрольной группы, получавших препарат, содержащий мелатонин, к 12-му дню лечения практически были купированы субъективные жалобы, лишь у некоторых больных сохранялись периодические ночные пробуждения, после которых дальнейшее засыпание не представляло особого труда. Клиническая картина: у 16 (53,3%) больных отмечалась полная клиническая ремиссия, у 8 (26,7%) — сохранялись периодические ночные пробуждения, 6 (20,0%) человек субъективно оценивали количество времени ночного сна как недостаточное.

К 24-му дню лечения у 27 (90,0%) пациентов контрольной группы отмечалась клиническая ремиссия с редукцией всех субъективных жалоб и объективных признаков инсомнии, однако у 3 пациентов сохранялись те или иные нарушения сна.

Результаты лабораторного исследования экспрессии дневного мелатонина представлены в табл. 1.

По данным табл. 1, в обеих сравниваемых группах уровень дневного мелатонина возрастал на всем протяжении исследования. К окончанию исследования опытный препарат давал практически такие же лабораторные показатели дневного мелатонина, как и мелатонин-содержащий препарат.

Результаты лабораторного исследования экспрессии ночного мелатонина представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, испытуемый препарат оказывал положительное влияние на повышение уровня ночной экспрессии мелатонина.

Результаты лабораторного исследования экспрессии кортизола представлены в табл. 3.

Результаты, представленные в табл. 3, обнаруживают свойство испытуемого препарата Седафитон Форте снижать уровень кортизола у паци-

ентов, страдающих инсомниями. Причем уровень кортизола в опытной группе к 24-му дню исследования был ниже ($221 \pm 33,3$ нмоль/л), чем в группе, принимающей мелатонин-содержащий препарат ($377 \pm 26,6$ нмоль/л), при практически сходных исходных данных ($639 \pm 28,8$ и $649 \pm 21,3$ нмоль/л соответственно).

Оценка переносимости препарата проводилась исследователем в течение всего периода лечения на основании субъективных и объективных данных, полученных в процессе лечения, а также динамики лабораторных показателей.

Все больные как опытной, так и контрольной групп во время лечения не отмечали отклонений в общем состоянии.

При сравнительной оценке динамики результатов клинического анализа крови больных опытной и контрольной групп достоверные различия в показателях отсутствовали, отклонений от нормальных интервалов исследуемых параметров не отмечалось.

У всех больных как опытной, так и контрольной групп при применении препаратов аллергии

Таблица 1. Показатели экспрессии дневного мелатонина

Период исследования	Показатели уровня дневного мелатонина (пг/мл)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$9,3 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,3$
На 12-й день лечения	$9,6 \pm 0,1$	$10 \pm 0,1$
На 24-й день лечения	$10 \pm 0,1$	$10,1 \pm 0,2$

Таблица 2. Показатели экспрессии ночного мелатонина

Период исследования	Показатели уровня ночного мелатонина (пг/мл)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$58,2 \pm 11,3$	$66,3 \pm 12,2$
На 12-й день лечения	$59,3 \pm 4,4$	$93,3 \pm 6,2$
На 24-й день лечения	$71,3 \pm 0,3$	$97,7 \pm 1,3$

Таблица 3. Показатели экспрессии кортизола

Период исследования	Показатели уровня кортизола (нмоль/л)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$639 \pm 28,8$	$649 \pm 21,3$
На 12-й день лечения	$277 \pm 99,1$	$531 \pm 74,2$
На 24-й день лечения	$221 \pm 33,3$	$377 \pm 26,6$

Таблица 4. Оценка переносимости исследуемых препаратов

Градация оценки переносимости	Основная группа	Контрольная группа
	Число пациентов (абс., %)	
Хорошая	30 (100%)	30 (100%)
Удовлетворительная	0	0
Неудовлетворительная	0	0

ческой реакции не наблюдалось. Таким образом, переносимость обоих препаратов можно оценить как хорошую (табл. 4).

В ходе исследований как в опытной, так и в контрольной группе побочных эффектов не отмечалось.

Выводы

Седафитон Форте (капсулы, содержащие 100 мг экстракта валерианы, 60 мг экстракта боярышника и 60 мг экстракта пустырника) является высокоэффективным средством для лечения больных с нарушениями циркадных ритмов «сон-бодрствование». Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость исследуемого препарата. При применении испытуемого средства у больных с инсомниями редукция клинических проявлений, наряду с улучшениями лабораторных показателей экспрессии дневного и ночного мелатонина,

а также экспрессии кортизола, наблюдалась уже к 12-му дню лечения, а к 24-му дню эти показатели значительно улучшались. Эффективность препарата достигнута в 83,3% случаев. У больных, получавших препарат сравнения Вита-мелатонин при лечении нарушений сна, нивелирование субъективной симптоматики и улучшение показателей мелатонина и кортизола наблюдались уже к 12-му дню лечения, а к 24-му дню эффективность препарата составила 90,0% случаев. Седафитон Форте хорошо переносился больными, не обладал алергизирующим действием. Препарат хорошо сохраняется, удобен в применении.

Результаты исследования позволяют рекомендовать Седафитон Форте как средство для лечения нарушений циркадного ритма «сон-бодрствование», при инсомниях различного происхождения. Длительность лечения должна определяться сроками наступления клинической ремиссии.

Список использованной литературы

1. Анисимов С.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. exper. биол. мед. — 2004. — № 138. — С. 570-576.
2. Виноградова И.А., Шевченко А.И. Влияние светового режима на показатели биологического возраста и возрастную патологию // Мед. акад. ж. — 2005. — № 5 (приложение 7). — С. 18-20.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД «Медпрактика», 2004. — 308 с.
4. Левин Я.И. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. — М.: Медпрактика, 2005. — 116 с.
5. Ром-Бугославская Е.С., Бондаренко Л.А., Сомова Е.В., Комарова И.В. Роль pineальной железы в развитии атеросклероза. Влияние круглосуточно-го освещения на некоторые стороны патогенеза атеросклероза // Пробл. старения и долголетия. — 1993. — № 2. — С. 91-97.
6. Abarran M.T., Lopez-Burillo S., Pablos M.I. et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light // J. Pineal Res. — 2001. — Vol. 30. — P. 227-233.
7. Anisimov S.V., Popovic N. Genetic aspects of melatonin biology // Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 15. — P. 209-230.
8. Anisimov V.N. Effect of melatonin on life span and longevity. In: Melatonin: Biological Basis of Its Function in Health and Disease / S.R. Pandi-Perumal, D.P. Cardinali, eds. — Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2006. — P. 45-59.
9. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. — 2005. — Vol. 20. — P. 291-303.
10. Donath F., Quispe S., Diefenbach K., Maurer A., Fietze I., Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // Pharmacopsychiatry. — 2000. — Vol. 33. — P. 47-53.
11. Dundar Y., Boland A., Strobl J. et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. — 2004. — Vol. 8. — P. 1-125.
12. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people // Ageing Res. Rev. — 2006. — Vol. 5. — P. 33-51.
13. Hurd M.W., Ralph M.R. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster // J. Biol. Rhythms. — 1998. — Vol. 13. — P. 430-436.
14. Lie J.D., Tu K.N., Shen D.D. and Wong B.M. Pharmacological Treatment of Insomnia // Pharmacy and Therapeutics. — 2015 Nov. — Vol. 40 (11). — P. 759-768, 771.
15. Knutsson A. Health disorders of shift workers // Occup. Med. — 2003. — Vol. 53. — P. 103-108.
16. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T. et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo // Circ. Res. — 2006. — Vol. 98. — P. 532-539.
17. McCall W.V., D'Agostino R.Jr., Dunn A.A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials // Sleep Med. — 2003. — Vol. 4. — P. 57-62.
18. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P. et al. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes // Planta Medica. — 1994. — Vol. 60. — P. 278-279.
19. Scherhammer E.S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 941-943.
20. Sedative-hypnotic drugs. In: Basic and clinical pharmacology, 8th edition / B.G. Katzung. USA: The McGraw Hill Companies, Inc., 2001. — P. 364-381.
21. The international classification sleep disorders. 2nd ed. American Academy of sleep medicine. — Westchester, 2005. — 297 p.
22. Wiechmann A.F. Regulation of gene expression by melatonin: a microarray survey of the rat retina // J. Pineal Res. — 2002. — Vol. 33. — P. 178-185.
23. Ziegler G., Ploch M., Miettinen-Baumann A., Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia: a randomized, double-blind, comparative clinical study // Eur. J. Med. Res. — 2002. — Vol. 7. — P. 480-486.

Надійшла до редакції 14.07.2016

SEDAFITON FORTE IN THE TREATMENT OF DISORDERS OF CIRCADIAN RHYTHMS

N.P. Voloshyna, V.V. Vasylovskyy, M.E. Chernenko, V.I. Vovk

Abstract

In the article was considered the problem of insomnia, circadian rhythm sleep-wake, as well as ways of treating of sleep disorders. A correction of insomnia with Sedafiton Forte was proposed. In the studied group of patients with disorders of the circadian rhythm of sleep-wake high efficacy and good tolerability of Sedafiton Forte were determined in all patients. Reduction of clinical manifestations correlated with improvements of laboratory parameters, of expression day and night melatonin and cortisol expression. Persistent clinical remission was achieved in 83.3% of cases. Results of the study allow to recommend Sedafiton Forte as medication for treating of circadian rhythm sleep-wake due to the fact that the drug was well tolerated and has no allergic activity, easy to use.

Keywords: circadian rhythm, insomnia, sleep disorders, melatonin, Sedafiton Forte.

A.S. Svintsitskyi

Bogomolets National Medical
University, Kyiv

GOUT: CURRENT DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Abstract

This paper presents the current views on the diagnosis, treatment and prophylaxis of gout, based on the latest Ukrainian and international guidelines.

Keywords

Gout, hyperuricemia, uric acid, classification criteria, diagnosis, treatment, prophylaxis.

Gout is a chronic metabolic disease caused by purine metabolism disorders [2, 3, 9, 23, 41].

Epidemiology. Prevalence of hyperuricemia (HU) in the world is 2-12%. Approximately 1-2% of adult population have gout, mainly males aged after 40 years. In females disease starts after menopause. Male/female ratio is 7-10:1, but in patients over the age of 65 this ratio is reduced to 3-4:1 [15, 40, 44].

Etiology. Gout is a multifactorial disease. Its onset is associated with genetic susceptibility and the influence of dietary and environmental factors [30]. Genetic studies have identified association between single-nucleotide polymorphisms in some genes (URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9, ABCG2/BCRP, SLC22A11/OAT4, SLC17A1/NPT1, SLC17A3/NPT4) and serum uric acid (UA) concentrations [21, 34, 36].

Excessive purine intake (red meat, fish, beans), alcohol (wine, beer, liquor) abuse and physical inactivity promote gout development. An increased synthesis of UA and reduced its excretion are the causes leading to the urates accumulation.

Pathogenesis. Gout is divided into primary and secondary. Main pathogenic mechanisms of primary gout development are:

- metabolic (it is caused by UA synthesis increase as a result of genetic abnormalities in the enzymes synthesis, first of all the functional insufficiency of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, involved in resynthesis of purine nucleotides, and the increased activity of phosphoribosyl pyrophosphate-synthetase);
- renal (it is associated with a decreased excretion of UA by the kidneys without pathological changes in them);

- mixed (it is characterized by a combination of both mechanisms) [11, 29, 43].

Development of secondary gout, as well as primary, may be caused by increased formation of UA and slowing of its excretion. Increased synthesis of UA is observed in polycythemia vera and secondary erythrocytosis, acute and chronic leukemias, myeloma, psoriasis, excessive consumption of purine rich foods, alcohol abuse, use of fructose containing products. Insufficient urate excretion is observed in chronic kidney disease, lead-induced nephropathy, keto- and lactoacidosis, dehydration, use of diuretics (mainly thiazide), cytostatic drugs, etambutol, etc. [43, 45, 52].

Attack of gouty arthritis develops due to the formation of monosodium urate (MSU) crystals in the joint. Adsorbed on crystals IgG reacts with Fc-receptors on the cells of inflammation, activating them, and apolipoprotein B, which is also a part of protein membrane of urates, inhibits phagocytosis and cell immune response.

Phagocytosis of crystals causes the release of various proinflammatory substances (collagenase, glucuronidase, neutral protease, etc.), cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), prostaglandins, kinins, toxic radicals, activation of Hageman factor and system complement, leading to increased vascular permeability, neutrophil migration, nonspecific acute synovitis.

The phenomenon of proliferation, lymphoid infiltration of synovial membrane prevail in case of chronic arthritis. The MSU crystals penetrate the cartilage and synovial membrane, where they accumulate in the needle-like form. Urates penetrate the subchondral bone through cartilage defects, and forms tophi, that cause bone destructions [7, 12, 13].

Table 1. Clinical classification of gout [4]

Clinical stages	1) acute gouty arthritis; 2) interval gout; 3) chronic gouty arthritis (exacerbation, remission); 4) chronic tophaceous gout.
Radiologic stages of joint damages	I — large cysts (tophi) in subchondral bone and in deeper layers, soft tissues sealing (sometimes); II — large cysts around joints and minor erosion of the articular surfaces, permanent periarticular soft tissues sealing, sometimes with calcifications; III — large erosion (at least 1/3 of articular surface), osteolysis of epiphysis, significant soft tissues compression with calcium deposits.
Level of functional impairment	0 — retained; I — professional capacity is preserved; II — patients loose professional capacity; III — inability to take care of oneself.
Nephrolithiasis; gouty nephropathy	

Clinical classification of gout is presented in Table 1 [4].

Clinical features. *Acute attack* of gout usually develops after sustained and long-term HU and associated with triggering factors: excessive alcohol intake, prolonged fasting, increased amount of purines in food, injury, exacerbation of co-morbidities, local inflammation (reactive synovitis in osteoarthritis), surgical procedures, use of drugs, etc.

Typical acute attack is observed in 50-80% of cases. Often it occurs suddenly at night. The attack begins with the appearance of sharp pain in the 1st metatarsophalangeal joint (in 60-75%); the joint quickly swells, the skin over it is red, then becomes bluish-red, hot, body temperature increases up to 38-39 °C, skin over the joint glitters and is tense; function of the joint is impaired, resulting in the patient's inability to move (Fig. 1). The first attacks of gout usually last from 3 to 10 days then pain and swelling disappear, skin becomes normal, joint function complete resolution is observed. In some cases, the first signs of disease are damage of joints (metatarsal, ankle, knee, wrist, rarely — small joints of the hand) [2, 6, 16, 24, 40].

The first acute attack usually marks the onset of intermittent gout. In a lot of patients at early stage of disease attacks occur rarely — once every 1-2 years. Later they gradually become more frequent, long-



Fig. 1. Acute gouty arthritis of the 1st metatarsophalangeal joint

term and less sharp, and the intervals between them become shorter and stop to be asymptomatic, indicating that the intermittent gout becomes chronic one.

Chronic gout develops in 5-10 years after the first attack and is characterized by chronic inflammation of the joints and periarticular tissues, appearance of tophi and combination of joint damages, lesions of periarticular tissues and internal organs (mostly kidneys). Renal involvement in patients with gout is not only complication, but also a visceral manifestation of the disease, it is called gouty kidney. Renal lesions can manifest in the form of urolithiasis, interstitial nephritis, glomerulonephritis and arteriolar nephrosclerosis [5, 7, 16, 24, 45].

In patients with chronic gout tophi can be found in multiple locations such as ears (Fig. 2), joints of hands (Fig. 3), feet, ankle, knee, elbow (Fig. 4); less frequently — shoulder, hip, sternoclavicular joints.



Fig. 2. Gouty tophi on the ear



Fig. 3. MSU crystals deposition in the small joints of hand



Fig. 4. MSU crystals deposition near the elbow

Tophi clinical recognition signs are:

- nodular formation, clear boarded from the surrounding tissue and tighter than other tissues;
- cartilaginous, occasionally petrous consistency of formation;
- its surface is granular and rough;
- whitish-yellow colour;
- local tissue swelling which produces brittle-liquid, liquid or pasty substance mass through superficial ulcers.

The main clinical features of secondary gout are:

- frequent and early formation of tophi;
- attacks of significant duration;
- disease frequent development and early onset;
- serum UA high levels [7].

There are 3 degrees of gout clinical course severity (Table 2).

Diagnosis. Laboratory tests. Evaluation of UA metabolism (UA presence in synovial fluid (SF), tophi, blood serum and daily amount of urine; UA clearance determination) and gouty inflammatory process activity degree are very important in diagnosis of gout. During the gouty attack in blood test leukocytosis, C-reactive protein increased level are determined, erythrocyte sedimentation rate (ESR) is gradually increasing; other indicators of acute phase of inflammation are also present. In the study of UA excretion the level of daily uraturia is determined (patient sticks to the 3-day diet that excludes purines (meat, broth, poultry, fish, beans, alcohol)). A high concentrations of urates in daily urine is observed in case of UA excessive formation; renal HU is characterized by a low daily uraturia. In case of kidneys involvement in the pathological process urinary syndrome is possible. In SF high cytos, reduction of its viscosity, needle-like crystals of MSU are present [2, 3, 6, 36, 41].

Dystrophic and necrotic tissue changes, whitish mass crystals of urates and signs of inflammatory reaction around them are detected with the help of **biopsy** of subcutaneous tophi and subsequent **microscopy**.

X-ray signs of bone-cartilage destruction in gout are narrowing of the joint space, «punches» and erosion of the articular surfaces that, therefore, arise in the case of «germination» of tophi in



Fig. 5. X-ray. Urate infiltration of tissues around the 1st right metatarsophalangeal joint, osteoporosis of the 1st left metatarsophalangeal joint, formation of cysts

bone or articular cavity. Secondary osteoarthritis development is accompanied by subchondral osteosclerosis and osteophytosis.

Ultrasound (US) can detect tophi and «double-contour sign» — extra light line parallel to the line of subchondral bone transition in the cartilage [14, 48, 51].

Magnetic resonance imaging (MRI) can determine tophi in the joint of patients with absence of the usual subcutaneous tophi. This technique is also informative during differential diagnosis of tophi and tumors, infectious processes, tunnel syndromes. In addition, MRI can be a good tool for monitoring of the effectiveness of urate-lowering therapy (ULT).

Computed tomography (CT) can detect tophi, localized intraosseous as well as in the area of tendons and soft tissues. CT (compared with US and MRI) can more accurately differentiate gouty tophi [1, 17, 22, 31, 32].

In 2006 EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics developed 10 recommendations for the diagnosis of gout [19]:

1. In acute attacks the rapid development of severe pain, swelling, and tenderness that reaches its maximum within just 6-12 hours, especially with overlying erythema, is highly suggestive of crystal inflammation though not specific for gout.
2. For typical presentations of gout (such as recurrent podagra with HU) a clinical diagnosis alone is reasonably accurate but not definitive without crystal confirmation.
3. Demonstration of MSU crystals in SF or tophus aspirates permits a definitive diagnosis of gout.
4. A routine search for MSU crystals is recommended in all SF samples obtained from undiagnosed inflamed joints.

Table 2. Degrees of gout clinical course severity

Clinical course severity	Clinical manifestations
Mild	Not more than 1-2 attacks of arthritis occur annually, not more than 2 joints are involved, without X-ray signs of joint destruction, tophi are sporadic.
Moderate	4-5 attacks per year, 2-4 joints are involved, moderate bone-joint destruction, multiple tophi and nephrolithiasis.
Severe	At least 5 attacks of arthritis occur per year, polyarthritis with severe bone-joint destruction is typical, multiple tophi and severe nephropathy.

5. Identification of MSU crystals from asymptomatic joints may allow definite diagnosis in intercritical periods.
6. Gout and sepsis may coexist, so when septic arthritis is suspected Gram stain and culture of SF should still be performed even if MSU crystals are identified.
7. Serum UA levels do not confirm or exclude gout, because a lot of people with HU do not develop gout, and during acute attacks serum levels may be normal.
8. Renal UA excretion should be determined in selected gout patients, especially those with a family history of young onset of gout, onset of gout under age 25, or with renal calculi.
9. X-ray is useful for differential diagnosis and show typical features in chronic gout, but it is not useful in confirming the diagnosis of early or acute gout.
10. Risk factors for gout and associated co-morbidity (obesity, hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, etc.) should be assessed.

Criteria. For a long period of time for the diagnosis of gout **1977 American Rheumatism Association preliminary criteria [37]** were used:

Gout may be diagnosed if 1 of the following criteria is present:

1. MSU crystals in SF.
2. Tophi confirmed with crystal examination.
3. At least 6 of the following findings:
 - asymmetric swelling within a joint on a X-ray;
 - 1st metatarsophalangeal joint is tender or swollen (i.e., podagra);
 - HU;
 - maximal inflammation developed within 1 day;
 - monoarthritis attack;
 - more than 1 acute arthritis attack;
 - redness observed over joints;
 - subcortical cysts without erosions on a radiograph;
 - suspected tophi;
 - SF culture negative for organisms during an acute attack;
 - unilateral 1st metatarsophalangeal joint attack;
 - unilateral tarsal joint attack.

In 2015 an international group of investigators, supported by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR), developed new **classification criteria for gout** (Table 3) [8]. These criteria represent an advance over previous ones, with improved performance characteristics and incorporation of newer imaging modalities.

The **differential diagnosis** for goat includes a wide variety of disorders, such as the following:

- acute infectious arthritis (in case of monoarthritis),
- polyarthritis — rheumatoid arthritis, rheumatic and reactive arthritis (in case of polyarthritis),
- osteoarthritis (in case of chronic course).

Table 3. 2015 ACR/EULAR gout classification criteria [8]

Steps	Categories	Score
Step 1. Entry criterion	At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2. Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)	Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (i.e., in SF) or tophus	
Step 3. Criteria (to be used if sufficient criterion not met)		
Clinical		
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever	Ankle or midfoot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the 1 st metatarsophalangeal joint)	1
	Involvement of the 1 st metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2
Characteristics of symptomatic episode(s) ever: 1) erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed); 2) can't bear touch or pressure to affected joint; 3) great difficulty with walking or inability to use affected joint.	1 characteristic	1
	2 characteristics	2
	3 characteristics	3
Time course of episode(s) ever. Presence (ever) of ≥ 2, irrespective of antiinflammatory treatment: 1) time to maximal pain <24 hours; 2) resolution of symptoms in ≤14 days; 3) complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes.	1 typical episode	1
	Recurrent typical episodes	2
Clinical evidence of tophus. Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (e.g., Achilles)	Present	4
Laboratory		
Serum UA: Measured by uricase method. Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving ULT and it was >4 weeks from the start of an episode (i.e., during intercritical period); if practicable, retest under those conditions. The highest value irrespective of timing should be scored.	<4 mg/dl (<0.24 mmol/l)	-4
	6-8 mg/dl (0.36-0.48 mmol/l)	2
	8-10 mg/dl (0.48-0.60 mmol/l)	3
	≥10 mg/dl (≥0.60 mmol/l)	4
SF analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer)	MSU negative	-2
Imaging		
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa: US evidence of double-contour sign or DECT demonstrating urate deposition	Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion	Present	4

Note. Score of ≥8 classifies an individual as having gout.

For the differential diagnosis between acute gout and **acute infectious arthritis** it is necessary to collect anamnesis: gout is characterized by recurrent pain attacks, often caused by eating purine rich foods, excessive alcohol intake, etc., without residual effects, acute infectious arthritis is characterized by infection or trauma presence, arthritis prolonged duration, lymphangitis, efficacy of antibiotics.

Rheumatic fever occurs mostly in children and adolescents; it has migratory clinical course, often accompanied by carditis and high titers of antistreptococcal antibodies, that is not typical for gout.

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by:

- gradual onset, without acute crisis;
- first manifestations of RA are symmetric lesions of joints of hand (metatarsophalangeal joint of big toe is affected rarely);
- lack of hyperaemia of the skin over the joint;
- morning stiffness;
- rapid development of muscle atrophy;
- stable high levels of ESR, often rheumatoid factor is detected;
- over few months from the onset of the disease typical radiologic signs of RA can be detected (in case of gout — after 4-5 years).

Radiographically RA is characterized by systemic osteoporosis, and in case of gouty arthritis osteoporosis is local. Systemic osteoporosis can be detected in case of combination of gout with **osteoarthritis (OA)**.

Typical for OA Heberden's nodules are sometimes considered as gouty tophi, but in OA nodules are found in the area of distal interphalangeal joints of the fingers, where tophi usually are not localized. Nodules, unlike tophi have solid consistency. Moreover, in OA primarily the large joints are affected: hip, knee, joints, spine joints, whereas in case of gout — metatarsophalangeal and talocrural ones [2, 5-7].

The goals of gout **treatment** are the elimination of acute attacks of arthritis and inflammatory changes in the joints, reducing the level of serum UA, elimination of extra-articular lesions associated with gout, musculoskeletal system function resolution [10, 17, 26, 28, 33, 47].

General principles of gout management (EULAR, 2006) [20]:

- Optimal treatment of gout requires both non-pharmacological and pharmacological modalities and should be tailored according to:
 - specific risk factors (levels of serum UA, previous attacks, radiographic signs);
 - clinical phase (acute/recurrent gout, intercritical gout, and chronic tophaceous gout);
 - general risk factors (age, sex, obesity, alcohol consumption, urate raising drugs, drug interactions, and comorbidity).

- Patient education and appropriate lifestyle advice regarding weight loss if obese, diet, and reduced alcohol (especially beer) are core aspects of management.
- Associated comorbidity and risk factors such as hyperlipidaemia, hypertension, hyperglycaemia, obesity, and smoking should be addressed as an important part of the management of gout.

Diet in gout should be well-balanced and contain the proper amount of selected nutrients, not only low-purine but also alkalizing products, rich in antioxidants, and provide an adequate amount of fluids [25].

Meat and fish are excluded from meals for the entire exacerbation period. Low-purine diet prevalently consists of liquid food (milk products, rose-hip infusion, vegetable soups, liquid porridges), tea with milk or lemon, decoction of wheat bran with sugar or honey. It is important to exclude purine rich products (liver, kidneys, brain, meat and meat soups, cocoa, chocolate), stop to drink alcohol and sugar-sweetened soda. It is preferred to include alkaline mineral water. It is also necessary to increase cherry consumption or vitamins B₁ and C intake. This diet will contribute to the normalization of purine metabolism and reduce increased UA synthesis [6, 25, 27].

Pharmacological treatment. In 2014 Broad panel of rheumatologists in the 3e (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative developed the multinational evidence-based recommendations on the management of gout [35]:

1. Acute gout should be treated with low-dose colchicine (up to 2 mg daily), NSAIDs and/or glucocorticoids (intra-articular, oral or intramuscular) depending on comorbidities and risk of adverse effects [18, 42, 50].
2. Allopurinol is the 1st line ULT; alternatives to consider next include uricosurics (eg, benzbromarone, probenecid) or febuxostat; uricase as monotherapy should only be considered in patients with severe gout in whom all other forms of therapy have failed or are contraindicated (Table 4). ULT (except uricase) should be started in a low dose and escalated to achieve a target serum UA [26, 39, 41, 46, 49].
3. When introducing ULT, patient education on the risk and management of flare is essential [38]; prophylaxis should be considered using colchicine (up to 1.2 mg daily), or if contraindicated or not tolerated NSAIDs or low dose glucocorticoids may be used. The duration of prophylaxis is individual.
4. In patients with mild-moderate renal impairment, allopurinol may be used with close monitoring for adverse events, starting at a low daily dose (50-100 mg) up-titrated to achieve usual

- target of serum UA; febuxostat and benzbromarone are alternative drugs that can be used without dose adjustment [39].
- The treatment target is serum UA below 0,36 mmol/l, and the eventual absence of gout attacks and resolution of tophi; monitoring should include serum UA level, frequency of gout attacks and tophi size [26, 33].
 - Tophi should be treated medically by achieving a sustained reduction in serum UA, preferably below 0.30 mmol/l; surgical treatment is only indicated in selected cases: nerve compression, mechanical impingement or infection.

Table 4. Currently available ULT in the management of gout [41, 46]

Drug	Dose	Route/Schedule
Xanthine Oxidase Inhibitors		
Allopurinol	50-800 mg	Orally daily
Febuxostat	40-120 mg	Orally daily
Uricosurics		
Probenecid	500-2000 mg	Orally twice daily
Sulfinpyrazone	200-800 mg	Orally twice daily
Benzbromarone	50-200 mg	Orally daily
Uricases		
Pegloticase	8 mg	IV every 2 weeks

- Pharmacological treatment of asymptomatic HU is not recommended to prevent gouty arthritis, renal disease or cardiovascular events [35, 36].

Prevention. The aim of *primary prophylaxis* is examination of patient's family for latent HU excluding, in case of its presence alcohol intake, consumption of fatty and protein foods should be reduced, physical exercises and sport are recommended.

Secondary prophylaxis. Patients with HU and gout are in need of constant supervision in outpatient setting. In case of disease mild course the examination of internist and rheumatologist, blood and urine tests should be performed twice a year. In case of moderate and severe course of gout previously named tests should be carried out once per 3 months. X-ray of joints and US of kidneys should be performed annually [2, 3, 7].

Prognosis is defined by renal and cardiovascular system involvement. Unfavorable prognostic factors are:

- onset of gout under the age of 30 years;
- severe HU (above 0.6 mmol/l) and hyperuraturia (more than 1100 mg/day);
- nephrolithiasis with urinary infections;
- diabetes mellitus;
- hypertension.

References

- Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция) / В.Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 4. — С. 62-66.
- Внутрішня медицина: посібник лікарю загальної практики / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар [та ін.]; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — 1272 с.
- Національний підручник з ревматології / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, В.К. Казимирко [та ін.]; за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОРИОН, 2013. — 672 с.
- Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К., 2004. — 156 с.
- Подагра / А.Н. Максудова, И.Г. Салихов, Р.А. Хабиров, Т.Н. Халфина. — 2-е изд., доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 112 с.
- Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченко. — К.: «Книга плюс», 2006. — 680 с.
- Свінціцький А.С. Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія». — 2013. — № 1. — С. 70-73.
- 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative / T. Neogi, T.L. Jansen, N. Dalbeth [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 1789-1798.
- Bardin T. Definition of hyperuricemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette // Curr. Opin. Rheumatol. — 2014. — Vol. 26. — P. 186-191.
- Bardin T. How to manage patients with gout / T. Bardin, G. Desideri // Curr. Med. Res. Opin. — 2013. — Vol. 29, Suppl. 3. — P. 17-24.
- Bobulescu I.A. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties / I.A. Bobulescu, O.W. Moe // Adv. Chronic Kidney Dis. — 2012. — Vol. 19. — P. 358-371.
- Busso N. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) / N. Busso, H.K. Ea // Reumatismo. — 2012. — Vol. 63. — P. 230-237.
- Chhana A. Structural joint damage in gout / A. Chhana, N. Dalbeth // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2014. — Vol. 40. — P. 291-309.
- Chowalloor P.V. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia / P.V. Chowalloor, H.I. Keen // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72. — P. 638-645.
- Ciancio G. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis / G. Ciancio, A. Bortoluzzi, M. Govoni // Reumatismo. — 2012. — Vol. 63. — P. 207-220.
- Clinical manifestations and diagnosis of gout / F. Perez-Ruiz, E. Castillo, S.P. Chinchilla, A.M. Herrero-Beites // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2014. — Vol. 40. — P. 193-206.
- Doghramji P.P. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management / P.P. Doghramji, R.L. Wortmann // Postgrad. Med. — 2012. — Vol. 124. — P. 98-109.
- Edwards N.L. Emerging therapies for gout / N.L. Edwards, A. So // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2014. — Vol. 40. — P. 375-387.
- EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 1301-1311.
- EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardin [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 1312-1324.

21. George R.L. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future / R.L. George, R.T. Keenan // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2013. — Vol. 15. — ID309.
22. Girish G. Advanced imaging in gout / G. Girish, K.N. Glazebrook J.A., Jacobson // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 201. — P. 515-525.
23. Gout: why is this curable disease so seldom cured? / M. Doherty, T.L. Jansen, G. Nuki [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71. — P. 1765-1770.
24. Grassi W. Clinical features of gout / W. Grassi, R. De Angelis // *Reumatismo.* — 2012. — Vol. 63. — P. 238-245.
25. Grygiel-Górniak B. Diet in hyperuricemia and gout — myths and facts / B. Grygiel-Górniak, M.J. Puszczewicz // *Reumatologia.* — 2014. — Vol. 52. — P. 269-275.
26. Jeyaruban A. Management of gout in general practice — a systematic review / A. Jeyaruban, S. Larkins, M. Soden // *Clin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 34. — P. 9-16.
27. Kedar E. A perspective on diet and gout / E. Kedar, P.A. Simkin // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 19. — P. 392-397.
28. Khanna P.P. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines / P.P. Khanna, J. FitzGerald // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 27. — P. 139-146.
29. Lipkowitz M.S. Regulation of uric acid excretion by the kidney / M.S. Lipkowitz // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2012. — Vol. 14. — P. 179-188.
30. MacFarlane L.A. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors / L.A. MacFarlane, S.C. Kim // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40. — P. 581-604.
31. McQueen F.M. Imaging in gout — what can we learn from MRI, CT, DECT and US? / F.M. McQueen, A. Doyle, N. Dalbeth // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — ID246.
32. McQueen F.M. New insights into an old disease: advanced imaging in the diagnosis and management of gout / F.M. McQueen, Q. Reeves, N. Dalbeth // *Postgrad. Med. J.* — 2013. — Vol. 89. — P. 87-93.
33. Mead T. Managing gout: there's more we can do / T. Mead, K. Arabindoo, B. Smith // *J. Fam. Pract.* — 2014. — Vol. 63. — P. 707-713.
34. Merriman T.R. The genetic basis of gout / T.R. Merriman, H.K. Choi, N. Dalbeth // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40. — P. 279-290.
35. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera, M. Andrés, L. Carmona [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73. — P. 328-335.
36. Neogi T. Clinical practice. Gout / T. Neogi // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 443-452.
37. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S.L. Wallace, H. Robinson, A.T. Masi [et al.] // *Arthr. Rheum.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895-900.
38. Rees F. Optimizing current treatment of gout / F. Rees, M. Hui, M. Doherty // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10. — P. 271-283.
39. Robinson P.C. Advances in pharmacotherapy for the treatment of gout / P.C. Robinson, N. Dalbeth // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2015. — Vol. 16. — P. 533-546.
40. Robinson P.C. Gout: joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities / P.C. Robinson, S. Horsburgh // *Maturitas.* — 2014. — Vol. 78. — P. 245-251.
41. Roddy E. Gout / E. Roddy, C.D. Mallen, M. Doherty // *BMJ.* — 2013. — Vol. 347. — ID f5648.
42. Schlesinger N. Treatment of acute gout / N. Schlesinger // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40. — P. 329-341.
43. Schumacher H.R. Jr. The pathogenesis of gout / H.R. Schumacher Jr. // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2008. — Vol. 75, Suppl. 5. — S2-4.
44. Singh J.A. Racial and gender disparities among patients with gout / J.A. Singh // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2013. — Vol. 15. — ID307.
45. Smith H.S. Gout: current insights and future perspectives / H.S. Smith, D. Bracken, J.M. Smith // *J. Pain.* — 2011. — Vol. 12. — P. 1113-1129.
46. Stamp L.K. Urate-lowering therapy: current options and future prospects for elderly patients with gout / L.K. Stamp, P.T. Chapman // *Drugs Aging.* — 2014. — Vol. 31. — P. 777-786.
47. Sunkureddi P. Gouty arthritis: understanding the disease state and management options in primary care / P. Sunkureddi // *Adv. Ther.* — 2011. — Vol. 28. — P. 748-760.
48. The place of musculoskeletal ultrasonography in gout diagnosis / D. Fodor, R. Nestorova, V. Vlad, M. Micu // *Med. Ultrason.* — 2014. — Vol. 16. — P. 336-344.
49. Therapeutic approaches to chronic hyperuricemia and gout / D. Grassi, R. Pontremoli, R. Bocale [et al.] // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* — 2014. — Vol. 21. — P. 243-250.
50. Treatment of acute gout: a systematic review / P.P. Khanna, H.S. Gladue, M.K. Singh [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 44. — P. 31-38.
51. Ultrasound in crystal-related arthritis / E. Filippucci, L. Di Geso, R. Girolimetti, W. Grassi // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 32, Suppl. 80. — P. S42-47.
52. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review / B.A. Hueskes, E.A. Roovers, A.K. Mantel-Teeuwisse [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 41. — P. 879-889.

Надійшла до редакції 22.07.2016

ПОДАГРА: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

А.С. Свінцицький

Резюме

У статті наведено сучасні погляди на питання діагностики, лікування і профілактики подагри, які базуються на положеннях останніх українських і міжнародних клінічних настанов.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, сечова кислота, класифікаційні критерії, діагностика, лікування, профілактика.



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2016

Запрошуємо Вас відвідати
регіональний Конгрес
«Людина та Ліки – Дніпропетровськ»,
який відбудеться 14–15 вересня 2016 року у Палаці
студентів ДНУ (м. Дніпропетровськ, пл. Шевченка, 1)

В рамках програми Конгресу відбудеться
Школа практикуючого лікаря «Лікар 21 століття»:
міджисциплінарний підхід

Одеса

Гагарінське Плато, 5
(ОК. Одеса)
4 жовтня 2016 року

Львів

проспект В. Чорновола, 7
(готель «Львів»)
20 жовтня 2016 року

Харків

10 листопада
2016 року

Ресструйтеся на сайті
chil.com.ua

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

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»

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

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

А.Э. Макаревич

УО «Белорусский
государственный медицинский
университет», г. Минск,
Республика Беларусь

К ПРОБЛЕМЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Резюме

Сегодня существуют трудности в определении и классификации разных клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), таких как «бронхиальная астма-ХОБЛ», «с частыми обострениями», «эмфизематозный», «быстрое снижение $ОФВ_1$ », «дефицит α_1 -антитрипсина», «кахексия» и «эозинофилия в мокроте или периферической крови». Выделение этих фенотипов может помочь в дифференциации больных ХОБЛ. Некоторые национальные руководства предлагают использовать целенаправленную терапию определенного фенотипа ХОБЛ. Распознавание клинических фенотипов ХОБЛ является очень важным как для лучшего понимания механизмов развития заболевания, так и для выбора наиболее оптимальной тактики лечения ХОБЛ.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы, кластерный анализ, менеджмент.

Уже в первых рекомендациях [1] по менеджменту хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подчеркивался ее сложный патогенез, патофизиология и неоднородность клинического течения со многими легочными и внелегочными проявлениями (рис.). Но до недавнего времени, из-за ограничения терапевтических опций, не было потребности точного идентифицирования отдельных фенотипов ХОБЛ, так как используемая в настоящее время классификация тяжести ХОБЛ основана только на оценке выраженности обструкции бронхов. Проведенные многочисленные рандомизированные клинические исследования, оценивавшие в том числе и эффективность бронхолитиков, показали их положительное действие в исследованных определенных субпопуляциях пациентов. Со временем также выявлено, что не все пациенты, страдающие ХОБЛ, одинаково реагируют на проводимое лечение. Поэтому, экстраполируя эти результаты на всех больных ХОБЛ, разделение их на клинические фенотипы вполне логично. Однако этот подход не уточняет индивидуальные особенности и перспективы каждого больного (например, колебания выраженности симптомов, частоты обострений и наличия сопутствующих заболеваний).

Последняя модификация [2] рекомендаций экспертов GOLD предлагает учитывать неоднородность течения ХОБЛ — все пациенты делятся

© А.Э. Макаревич

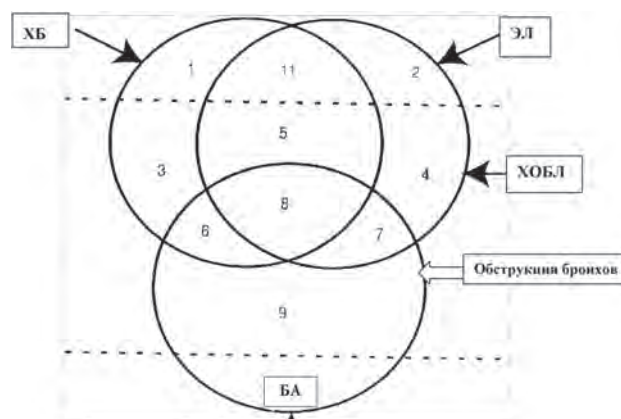


Рис. Непропорциональная диаграмма Venna, указывающая на сложность патофизиологии и неоднородность возможных фенотипов ХОБЛ (на основе рекомендаций ATS, 1995)

на 4 категории: А, В, С и D, с точки зрения тяжести обструкции бронхов и выраженности симптоматики болезни (по шкале одышки (mMRC), тесту оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) и риску развития обострений). Такой подход — заметный шаг в стратегии лечения заболевания, но он по-прежнему не учитывает в лечении данной патологии различные клинические характеристики отдельных групп пациентов.

Реальный клинический менеджмент больных ХОБЛ основывается на их классификации в подгруппы согласно клиническим фенотипам [3, 4], учитывая как их прогностическое значение, так и определение оптимального лечения (направ-

ленного на коррекцию имеющейся симптоматики и предупреждение обострений) для получения максимального эффекта. Доминирование эмфиземы легких (ЭЛ) или хронического бронхита (ХБ) в структуре ХОБЛ, очень быстрое снижение функции легких и развитие хронической дыхательной недостаточности (ХДН), частые обострения или комбинация существенных осложнений (таких как легочная гипертензия, ИБС, рак легких) — это примеры основания для выделения отдельных фенотипов ХОБЛ. Ряд авторов также дополнительно предлагают и разные эндотипы ХОБЛ — комбинацию различных факторов, в том числе и биомаркеров.

Неоднородность ХОБЛ может быть обусловлена особенностями патофизиологии и клинического течения, данными визуальной оценки легких, ответом на лечение, темпами ухудшения функционирования легких и выживаемости. До сих пор нет однозначных критериев, позволяющих безоговорочно выделить отдельные фенотипы ХОБЛ, а также определить необходимый объем клинического обследования для их верификации. Все же некоторые национальные респираторные общества [5, 6] уже приняли свои определения фенотипов ХОБЛ и предложили алгоритм их лечения.

Число фенотипов ХОБЛ обсуждается, начиная от двух классических (эмфизематозного и бронхитического) и заканчивая крайне индивидуальным уровнем, согласно которому фенотипов столько, сколько больных ХОБЛ (т.е. почти 300 млн во всем мире). Рациональный подход — это определение клинически значимых фенотипов, которые следует учитывать в комплексе с элементами эпидемиологии и патофизиологии, а также с их клинической и прогностической характеристикой. Важное практическое значение имеет возможность последующей целенаправленной терапии определенного фенотипа ХОБЛ.

Последние рекомендации [7] Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) дополнительно предлагают новый термин — активность ХОБЛ, независимо от ее тяжести. Активность болезни — активизация биологических процессов (воспалительных, функциональных и структурных) в организме больного, приводящая к прогрессированию патологии. Выявление факторов, свидетельствующих об активности ХОБЛ, и их коррекция могли бы замедлить или задержать прогрессирование этой патологии.

В рекомендациях ATS/ERS клинический фенотип ХОБЛ [8] определяется как «единственный признак или комбинация признаков болезни (морфологических, анатомических, физиологических, биохимических и иммунологических), позволяющих выявить разницу между отдель-

ными больными ХОБЛ и связанных с важными клиническими проявлениями (значимыми симптомами, частотой обострений, ответом на лечение, скоростью прогрессирования болезни и летальностью). Механизм комбинации признаков пока точно не известен. Главная цель этого определения — получение высокой предикторной шкалы для отдельных фенотипов ХОБЛ. Предлагаемые фенотипы, кроме правильного направления в эволюции стратегии ведения данных пациентов, требуют и проспективной валидации.

Ранее двумя известными фенотипами ХОБЛ были пациенты бронхитического фенотипа — «синие и отечные», а также эмфизематозного — «розовые и пыхтящие». Учитывая, что выделялось много разных больных ХОБЛ (так пытались прогнозировать эволюцию их болезни), то важной, с практической точки зрения, была и оценка эффективности их лечения. Поэтому для пациентов ХОБЛ введено понятие «отвечающие» на лечение бронхолитиками (существенно повышался $ОФВ_1$) и «не отвечающие» (у которых прирост $ОФВ_1$ был незначителен или его не было). В тактике лечения ряда больных ХОБЛ важным является принятие решения о дополнительном назначении противовоспалительных лекарственных средств (ЛС) — ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). Они — основа лечения бронхиальной астмы (БА), но обычно малоэффективны при ХОБЛ. Поэтому следует разграничить эти два заболевания, а если это невозможно — определить тот фенотип ХОБЛ, который лучше остальных будет реагировать на лечение ИГК.

Из-за большой гетерогенности обструктивных болезней легких в ряде исследований использован компьютерный статистический многофакторный кластерный анализ, позволивший выделить однородные группы с общими проявлениями на исходной базе многих неоднородных признаков. Так, Wardlaw et al. [9] в своем исследовании взяли для группировки больных с клинически хорошо идентифицированными БА и ХОБЛ. Исследуемыми параметрами были: возраст, пол, интенсивность курения, $ОФВ_1$ и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, бронходилатационная проба, уровни IgE в сыворотке и эозинофилии в мокроте. В результате этого анализа выделили четыре однородных группы: с атопической и неатопической БА, классической ХОБЛ и больных с комбинацией симптоматики ХОБЛ и БА. Данное исследование позволило утверждать, что БА закономерно отличается от ХОБЛ, но это различие заметно теряется, если больной курит. Weatherall et al. [10] также подтвердили разницу между ХОБЛ и БА по данным кластерного анализа больных, страдающих БА, ХБ и ХОБЛ. Анализируемыми параметрами были:

спирометрические показатели бронхообструкции и диффузионной способности легких (DL_{CO}); плетизмографические параметры, свидетельствующие о наличии ЭЛ; уровни IgE в сыворотке и NO в выдыхаемом воздухе (FeNO), а также признаки ЭЛ по данным компьютерной томографии (КТ) легких. Авторами были выделены следующие кластеры: БА, ЭЛ, ХБ, ЭЛ с атопией (без клинических проявлений БА) и «синдром наложения» БА-ХОБЛ (asthma-COPD overlap syndrome — ACOS). Последний кластер включал курильщиков с продуктивным кашлем, хроническим ринитом, атопическим дерматитом в анамнезе и выраженной бронхообструкцией, но на фоне хорошей ее обратимости (по данным $ОФВ_1$). У данного контингента больных ЭЛ выявлялась на фоне нормальной величины DL_{CO} и умеренного роста FeNO. Эти два исследования подтвердили точку зрения о наличии «синдрома наложения» БА-ХОБЛ.

Burgel et al. [11] обследовали только больных ХОБЛ (классифицированных в категории A-D согласно GOLD) и выделили определенные клинические фенотипы на основе следующих показателей: возраст, интенсивность курения, величина $ОФВ_1$, число обострений за последний год, индекс массы тела (ИМТ), степень одышки (согласно шкале mMRC), качество жизни (по опроснику SGRQ) и выраженность депрессии (согласно шкале HAD). По данным анализа этих больных разделили на четыре кластерных фенотипа: 1) тяжелая ХОБЛ в среднем возрасте (средний возраст — 58 лет); 2) легкая ХОБЛ в пожилом возрасте; 3) умеренная ХОБЛ в среднем возрасте; 4) тяжелая ХОБЛ в пожилом возрасте, при которой одышка часто была обусловлена патологией сердца, а обострения — рецидивирующими эпизодами усиления хронической сердечной недостаточности (ХСН) по левожелудочковому типу. Авторы обратили отдельное внимание на первый фенотип, который характеризовался очень тяжелым течением болезни (тяжелая обструкция + выраженная одышка + частые обострения, но с отсутствием болезней сердца и ХСН), существенным снижением качества жизни (КЖ) и часто выявляемой депрессией. Летальность (за трехлетний период) у этих больных была заметно выше, чем при втором фенотипе ХОБЛ. Первый фенотип часто сочетался с таковым высокой летальности, предложенный Carolan и Sutherland [12]. В четвертом фенотипе (по Burgel et al.) на тяжесть болезни (определяющую выраженность депрессии и снижение КЖ) в большей степени влияли сопутствующие болезни (ХСН) и в меньшей степени — выраженность бронхообструкции и частота обострений. Вклад вышеназванных авторов, в контексте нынешних рекомендаций GOLD (лечение согласно

степени выраженности одышки и частоты обострений), — это представление клинического фенотипа 1 ХОБЛ.

Прагматичный подход к фенотипам ХОБЛ предложили Miravittles et al. [5], основанный на том, что фенотип должен квалифицировать больного в подгруппу, в которой можно применить целенаправленную и эффективную терапию заболевания. Поэтому понятие фенотипа ХОБЛ должно быть зарезервировано для определенного клинического варианта болезни, который может быть достаточно легко верифицирован клиницистом и впоследствии индивидуально лечиться. Таким образом, цель выделения фенотипов ХОБЛ, прежде всего, — «терапевтический интерес», а не только биологический или эпидемиологический. Основываясь на этом, авторы выделили три основных фенотипа ХОБЛ: 1) «смешанный» — БА-ХОБЛ; 2) «с обострениями»; 3) «эмфизематозный», а также другие фенотипы: 4) «с быстрым прогрессированием бронхообструкции»; 5) «с доминированием бронхитических изменений»; 6) «с преобладанием системного воспаления» и 7) «умеренной тяжести ХОБЛ, обусловленной дефицитом α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ)».

Базируясь на исследовании Fletcher и Peto [13], Nishimure [14] отметил вариант ХОБЛ «с быстрым прогрессированием», который был позднее подтвержден и в исследовании ECLISE [15]. Биохимическим маркером этого фенотипа может быть уровень секреторного белка клеток Clara, но не другие параметры (такие, как D-белок сурфактанта, IL-8, TNF- α , фибриноген). Ежегодное падение $ОФВ_1$ в этом фенотипе регистрировалось больше у курящих пациентов, с частыми обострениями и ЭЛ (по данным КТ) и не зависело от возраста или сопутствующих заболеваний. Частота обострений и продолжение курения данными пациентами были модифицирующей переменной, влияющей на формирование этого фенотипа. Практическая полезность фенотипа «быстрого прогрессирования» ХОБЛ (оцениваемого по падению $ОФВ_1$ за год) малая, так как он часто перекрывается фенотипом «частые обострения». В ряде исследований [16, 17] проанализирована эффективность лечения ИГК в комбинации с адренергическими бронхоликами длительного действия (long active beta agonists — LABA) и было показано уменьшение ежегодного снижения $ОФВ_1$, частоты обострений и летальности под влиянием лечения данной комбинацией ЛС.

Обострения ХОБЛ (как причина нарастающей бронхообструкции, одышки, поддержания локального и системного воспаления) увеличивают тяжесть болезни и летальность. Так, García-Americh et al. [18] показали важность системно-

го воспаления при ХОБЛ в развитии коморбидности (в том числе частой сердечно-сосудистой патологии) и повышенной летальности. Этими авторами были выделены три группы больных с частыми обострениями ХОБЛ. Одну из них составили лица с умеренной бронхообструкцией, кардиальной коморбидностью, сахарным диабетом (СД) и ожирением. Этот фенотип был определен как «системная ХОБЛ», причем бронхообструкция не была доминирующей причиной симптоматики (одышки и низкой толерантности к физической нагрузке — ТФН) или повышенной частоты обострений. Оставшиеся фенотипы — это «умеренная и тяжелая дыхательная ХОБЛ» со средней ОФВ — 38 и 58% соответственно.

Фенотип «частые обострения» ХОБЛ, включающий больных, имеющих два и более обострений болезни за последние 12 месяцев (это вполне достаточный маркер данного фенотипа), был выделен в исследовании ECLISE [19]. Было показано, что у 23% больных ХОБЛ в группе обследованных в течение 3 лет не было отмечено обострений, тогда как частые обострения (≥ 2 раз в год) выявлялись у 12% пациентов. Этот фенотип встречается нередко, мало зависит от степени бронхообструкции, и он относительно стабильный. Последнее означает, что частота обострений является прогностической и на следующий год. Обострения при этом фенотипе частые, а рост обструкции бронхов — большой. Если больным не проводилось профилактическое лечение (направленное на снижение числа обострений и на улучшение ОФВ₁), данный фенотип усиливал прогрессирование ХОБЛ, ухудшал КЖ, повышал тяжесть и частоту госпитализаций, а также риск смерти [20, 21].

Обострение — сохраняющееся ухудшение состояния пациента относительно стабильного течения болезни, с острым началом (оно может быть и медленным), превышающим ежедневную вариабельную симптоматику у больного с верифицированным ХОБЛ, которая требует интенсификации регулярного лечения (дополнительного назначения системных ГК и/или антибиотиков — АБ). Обычно обострение распознается по нарастанию респираторных симптомов (одышки, кашля, количества и гноистости откашливаемой мокроты) и потребности в применении «облегчителей» — бронхолитиков короткого действия. Обострение ХОБЛ — ключевое и негативное событие в течение данной хронической патологии, которое отрицательно влияет на прогноз, пропорционально количеству повторных обострений в течение следующего года и тяжести их течения. Обострение ХОБЛ, которое появилось ранее 4 недель после окончания лечения предыдущего обострения (а также ранее 6 недель в случае отсутствия дополни-

тельного лечения), верифицируется как продолжение предшествующего эпизода. Вид лечения болезни (амбулаторный или стационарный) не влияет на определение фенотипа и способ лечения обострения. Характерный признак воспаления при обострении ХОБЛ — быстрое развитие и аутоактивация, которые следует прервать как можно быстрее: чем дольше обострение длится, тем труднее его купировать. Поэтому лечение обострения ХОБЛ рекомендуют начинать на 3 дня ранее его проявления [22]. Податливость генетического развития фенотипа «обострения» ХОБЛ может вытекать из полиморфизма гена для белка CCL1 — хемоаттрактанта для моноцитов и макрофагов [23].

В настоящее время идет поиск маркеров воспаления, которые могли бы помочь идентифицировать данный фенотип ХОБЛ. Так, Bafadhel et al. [24] при кластерном анализе выделили следующие фенотипы обострения ХОБЛ: инфекционный (бактериальный или вирусный); эозинофильный и со скудным клеточным содержанием. Кластер 1 («бактериальное воспаление») охватывал 55% больных с верифицированным наличием бактериального патогена и повышенными уровнями интерлейкина (IL)-1 и С-реактивного белка (СРБ) в мокроте. Кластер 2 («вирусное воспаление») включал 29% больных с обострением ХОБЛ, обусловленным риновирусной инфекцией. У пациентов с эозинофильным фенотипом (кластер 3) в индуцированной мокроте выявлялся уровень эозинофилов $>3\%$, а в периферической крови — $>2\%$.

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровней фибриногена и IL-6 в крови, что может привести прямо или косвенно к усилению риска сердечно-сосудистых событий у пациента с ХОБЛ [25, 26]. Предложен также термин «хронический синдром системного воспаления» [27], включающий: возраст старше 40 лет; курение (>10 пачко-лет); признаки нарушения вентиляции, характерные для ХОБЛ; наличие ХСН, метаболического синдрома и повышенный уровень СРБ. Для его диагностики необходимо наличие трех из вышеперечисленных критериев. Факторы риска повторных (частых) обострений ХОБЛ следующие: тяжесть болезни (более выраженная одышка, бронхообструкция или ХДН); указания в анамнезе на частые обострения за последние 12 месяцев; воспаление (может быть более выраженное эндоbronхиальное или системное); хроническая бронхиальная гиперсекреция; сопутствующие заболевания — сердечно-сосудистые, миопатия, тревожно-депрессивные состояния и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Обычно пациенты с ХОБЛ имеют в среднем около 2 обострений за год, но их распределе-

ние неравномерно. Так, в начальном периоде течения ХОБЛ (первые 5 лет) риск последующего обострения относительно стабилен, тогда как во время второго (более позднего) периода обострения ХОБЛ становятся более частыми, во время которых значительно возрастает риск летального исхода (прогноз плохой). Все же следует отметить, что 2/3 больных ХОБЛ умирают не от обострения, а чаще — от имеющихся рака легкого или тяжелой ХСН.

Инфекционное обострение ХОБЛ обычно связано с потенциальными бактериальными патогенами или новыми серотипами бактерий, колонизирующих бронхи (особенно при наличии бронхоэктазов), но в ряде случаев может быть обусловлено и эозинофильным воспалением. Так, наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов; атмосферные и промышленные загрязнители, а также нарушения в регулярности постоянно проводимой ингаляционной терапии. В ~30% случаев причину обострения болезни установить не удается.

В исследовании ECLISE прослежена эволюция тяжелых обострений ХОБЛ в течение длительного времени и показана прямая корреляция частоты обострений с большей тяжестью обструкции бронхов и течения болезни. Причем предрасположенность к развитию обострений ХОБЛ была довольно стабильной характеристикой пациентов. Так, выявлено, что лучший предиктор развития будущих обострений ХОБЛ (независимо от ее стадии) — наличие предшествующих обострений в анамнезе. Данный фенотип ХОБЛ (связанный с повышенной восприимчивостью к развитию обострений) был относительно стабильным в течение длительного времени и связан с более худшим прогнозом. Так, риск летального исхода возрастал с каждым новым обострением: от 3-кратного после второго обострения до 24-кратного после 10-го обострения, по сравнению с риском после 1-го обострения [28]. Таким образом, больные с частыми обострениями ХОБЛ быстро достигают тяжелой бронхиальной обструкции, и наоборот, пациенты с редкими обострениями могут сохранять длительное время относительно стабильные показатели ОФВ₁, как и астматики.

Из исследования ECLISE вытекает и необходимость коррекции частоты обострений в ходе ведения больных с этим фенотипом. Количество обострений может быть определено на основе медицинской документации или в ходе детального сбора анамнеза у больного.

Miravittles et al. [5] добавили следующие факторы, сопутствующие клиническому фенотипу «частые обострения» ХОБЛ: пожилой возраст,

тяжелая стадия болезни (выраженная одышка, низкий ОФВ₁, гипоксемия), частые обострения в анамнезе, хроническое локальное и системное воспаление, гиперсекреция мокроты, бактериальная колонизация бронхов и коморбидность (ХСН, депрессия, миопатия и ГЭРБ). При этом авторы обращают внимание на нелинейную зависимость числа ежегодных обострений ХОБЛ и ОФВ₁, а также подчеркивают значение гиперсекреции мокроты, повышающей риск обострений в большей степени, чем высокий индекс курения. Болезни сердца, часто сопутствующие ХОБЛ, обусловлены системным воспалением, гипоксией и дисфункцией эндотелия. Так, ~1/3 больных в период обострения ХОБЛ одновременно имеют признаки декомпенсации ХСН на фоне роста кардиальных маркеров в сыворотке кров [26]. ГЭРБ также играет важную роль в рецидивировании обострений ХОБЛ за счет микроаспираций содержимого желудка и ротоглотки.

Для идентификации фенотипа «частые обострения» ХОБЛ можно использовать и рентгенологические показатели или принять точку зрения Carolan и Sutherland [12] о возможности радиологического фенотипирования больных ХОБЛ. Свой подход они подкрепили результатами мультиспиральной КТ легких [29], в которых показали, что наличие рентгенологических проявлений ХБ (увеличение в 1,8 раза толщины стенок бронхов с диаметром 1 мм) и ЭЛ (количественное повышение ее признаков в 1,2 раза) заметно увеличивало риск обострений независимо от степени обструкции бронхов. Другим рентгенологическим признаком риска развития обострений было отношение диаметра легочной артерии к таковому аорты. Так, величина отношения >1,0 коррелировала с увеличением в несколько раз риска частых обострений ХОБЛ [30].

Учитывая, что среди больных с фенотипом «частые обострения» доминируют лица с бронхитическим фенотипом и бронхоэктазией, то главная стратегия ведения этих больных — профилактика (или минимизация) обострений путем постоянного противовоспалительного лечения (ИГК, ингибиторы фосфодиэстеразы 4) на фоне симптоматического применения холинолитиков длительного действия (long active muscarinic antagonist — LAMA) или LABA или их комбинации. Показано, что монотерапия тиоропиумом (LAMA) была достаточно [31] эффективной в плане снижения частоты обострений (независимо от степени обструкции). Обычно назначают в одном ингаляторе ИГК с LAMA, а позднее, при неэффективности данной комбинации, добавляют рофлумиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4), один раз в день, внутрь. Рофлумиласт снижает частоту обострений, но только у боль-

ных с гиперсекрецией мокроты и фоновым бронхитическим типом ХОБЛ [32]. Также отмечена эффективность комбинированного лечения ИГК с LABA у больных с тяжелой бронхообструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$), у которых предшествующее бронхолитическое лечение (LAMA или LABA) не дало клинического эффекта [33]. Следует учитывать, что длительное лечение комбинацией ИГК с LABA может повышать риск легочных инфекций (внебольничной пневмонии, туберкулеза) и утрату контроля при лечении СД. Обоснованное и своевременное применение АБ широкого спектра действия снижает частоту обострений ХОБЛ [34, 35], но повышает риск развития АБ-резистентности. При обострении нередко улучшает симптоматику дополнительное системное назначение ГК в комбинации с АБ (их выбор зависит от многих факторов), направленными на устранение причины бактериального обострения ХОБЛ, а также противовирусные ЛС.

Эмфизематозный фенотип (превалирование ЭЛ над изменениями в бронхиальном дереве) выделен на основе визуальных методов. Клинически «розовые и пыхтящие» больные характеризуются доминирующей одышкой, низкими ТФН, ИМТ и редкими обострениями. Генетическая предрасположенность к данному фенотипу может возникать вследствие мутации гена, кодирующего α_1 -АТ [36]. Благодаря сохранению чувствительности дыхательного центра на растущую концентрацию CO_2 в крови при этом фенотипе, чаще всего не доходит до гиперкапнии из-за роста минутной вентиляции. Повышенное дыхательное усилие, связанное с большим ощущением одышки и катаболизмом, часто приводит к снижению массы тела и кахексии у данных пациентов. Выявлена [37] отрицательная корреляция между ИМТ и усилением ЭЛ по данным КТ высокого разрешения (КТВР), которая способна количественно оценить выраженность ЭЛ и точно указать на ее распределение. Так, ЭЛ (по данным КТВР) точно коррелировала с выраженностью изменений интерстиция легких и обструкцией бронхов. Выявлена также зависимость выраженности ЭЛ с плохим питательным статусом [38] и большей летальностью больного [39].

Природа гиперинфляции (повышения объема газа в грудной клетке) легких точно не известна. При этом фенотипе она трактуется как увеличение по сравнению с нормальным уровнем функционально остаточной емкости (FRC) и, прежде всего, ее главной составляющей, остаточной емкости (RV) — объема воздуха, остающегося в легких после максимального выдоха и противодействующего спаданию легочных альвеол. Гиперинфляция (на фоне увеличения бронхообструкции и снижения скорости возду-

хотока) появляется тогда, когда повышается RV, отражающая повышенное закрытие бронхов на выдохе. Позднее растет и конечно-экспираторный объем легких — EELV (синоним — FRC) и изменяются статические механизмы гиперинфляции легких. Вероятно, время постепенного наступления существенных изменений разных легочных объемов высоко варибельно, поэтому для их динамики так важны частота и тяжесть обострений ХОБЛ.

В целом эмфизематозный фенотип характеризуется низкими показателями функции легких (особенно $ОФВ_1$) и способностью к диффузии газов (DL_{CO}), а также наличием динамической ЭЛ. Лучший параметр вентиляции, оценивающий выраженность ЭЛ, — величина DL_{CO} , тогда как лучший показатель динамической гиперинфляции — FRC, идущая в паре со снижением емкости вдоха (IC). Последняя отражает рост статической и динамической гиперинфляции, но не может быть только одним маркером гиперинфляции при выраженной ЭЛ, так как возможны состояния, когда IC остается нормальной на фоне повышенных значений TLC и EELV.

В ходе формирования ЭЛ отмечается рост отношения $RV\%$ к общей емкости легких (TLC). Так, выявлена корреляция между $RV\%/TLC$ и $ОФВ_1$, которая указывает на то, что чем тяжелее бронхообструкция, тем больше гиперинфляция (рост RV) и нарушение ЖЕЛ. ФЖЕЛ изменяется аналогичным образом, но в большей степени. Бодиплетизмография более точно оценивает гиперинфляцию легких и тяжесть ХОБЛ.

Выявляемая статическая гиперинфляция легких (рост FRC, $TLC \geq 120\%$ и отношения RV/TLC) при данном фенотипе ХОБЛ — результат преждевременного закрытия бронхов и задержки воздуха в альвеолах на выдохе, которая усиливается по мере падения $ОФВ_1$ (из-за снижения эластичности легочной ткани). Причем выраженность бронхообструкции лучше объясняется динамическими механизмами гиперинфляции легких, чем статическими. Так, при выраженной ХОБЛ экспираторный поток может существенно снижаться (из-за роста бронхообструкции и падения движущего давления в бронхах) даже при дыхании в покое, в результате в конце выдоха «опустошение» альвеол будет неполным, приводя к росту TLC и гиперинфляции легких.

Динамическая гиперинфляция (временное и варибельное повышение EELV больше базального уровня) может быть причинно связана со статической (за счет потери эластичности паренхимы легких) или проявляться независимо от нее вследствие повышенного тонуса холинергической системы и воспаления малых бронхов. Все эти факторы повышают сопротивление воздухоходу в бронхах, вызывая «ловушку воздуха»,

которая не исчезает в период выдоха. Такая ситуация возникает во время физической нагрузки, когда растет частота дыхания (ЧД) на фоне снижения времени выдоха, что каждым вдохом вызывает снижение IC, вплоть до утраты дыхательных резервов больного ХОБЛ. Это и вынуждает его прекращать нагрузку. Показано, что переносимость нагрузки прямо пропорционально степени уменьшения IC вследствие уменьшения длительности форсированного выдоха.

Величина TLC — хороший маркер прогноза у больных ХОБЛ и независимый фактор риска летальности (лучший, чем отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$). Отношение IC/TLC позволяет предсказать выживаемость больных ХОБЛ. Так, если оно в покое $<0,25$, то в 3,5 раза возрастает риск летальности независимо от других ее причин [40] и наоборот, если это отношение $>0,25$, то прогноз значительно лучше. Улучшение клинической симптоматики (одышки и ТФН) у больных ХОБЛ коррелирует со снижением степени гиперинфляции (отражая улучшение аэробного метаболизма на уровне периферических мышц), но не со степенью бронхообструкции ($ОФВ_1$).

Мероприятия, приводящие к снижению ЧД и гиперинфляции легких, — главные в лечении данного фенотипа. Применяют [41] длительно действующие бронхолитики LAMA и LABA в виде монотерапии либо их комбинацию, дыхательную реабилитацию и длительную кислородотерапию. Последняя способствует росту IC и резервного объема вдоха в покое и во время нагрузки на фоне замедления динамической гиперинфляции легких при физической нагрузке.

Только LABA и LAMA в монотерапии или в комбинации уменьшают гиперинфляцию легких, выраженность одышки и повышают ТФН за счет улучшения динамической функции легких и облегчения их «опустошения» во время выдоха, что не всегда коррелирует с улучшением $ОФВ_1$. Уменьшение ловушки воздуха в ходе лечения этими бронхолитиками весьма важно для больных, так как при этом повышается ТФН (и дистанция ходьбы). Это все приводит к снижению EELV и повышению IC. Рост последнего параметра в ходе лечения этими бронхолитиками означает, что остаточный объем и эффективность дыхательного насоса повышаются на фоне снижения кислородной стоимости дыхания. У больных с эмфизематозным фенотипом противовоспалительная терапия ИГК с LABA обычно не дает существенного клинического эффекта [42], тогда как рофлумиласт может иногда снижать частоту обострений. Хирургическое уменьшение объема легких у отдельных больных (с эмфиземой верхних долей легких на фоне низкой ТФН) существенно улучшает функцию легких и ТФН, снижает частоту обострений и летальность [43, 44].

Смешанный фенотип БА-ХОБЛ (ACOS) выявляется в 13-23% случаев [45, 46]. Он характеризуется более частыми и тяжелыми обострениями и быстрой развивающейся летальностью. Выделение его имеет двойное практическое значение. Во-первых, позволяет разработать конкретную и адекватную терапевтическую опцию (лечение таких больных должно включать ИГК), а во-вторых, знания об этом фенотипе пока неполные из-за ряда ограничений, вытекающих из протоколов многих клинических исследований. Так, последние, касающиеся БА, обычно не включают курящих астматиков (это критерий исключения), а исследования по ХОБЛ исключают больных БА в анамнезе или с положительной бронходилатационной пробой.

Идентификация фенотипа ACOS основана на верификации нескольких общих признаков, характерных для этих двух заболеваний. Общее для БА и ХОБЛ — бронхообструкция, а отличаются их разные этиологические факторы, обратимость обструкции, характер воспаления (при БА доминирует эозинофильное воспаление), возраст больных и клиническое течение. ACOS обычно включает пациентов с наличием частых обострений; более и менее постоянной бронхообструкцией ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после ингаляции бронхолитика), но с признаками ее повышенной обратимости (существенный прирост $ОФВ_1$ после бронходилататорной пробы); нескольких типичных признаков сопутствующих БА и ХОБЛ; лучшего ответа на лечение ГК и прогноза. На практике ACOS диагностируется, если у больного имеются три и более симптомов БА и ХОБЛ [47]. Miravittles et al. [5] верифицируют данный фенотип по наличию у больного ХОБЛ БА, атопии в анамнезе, положительной постбронходилатационной пробы, эозинофилии в периферической крови или в бронхах, высокого уровня IgE в сыворотке и FeNO, а также положительных кожных тестов с аллергенами.

При фенотипе ACOS клиническая симптоматика нередко близка к таковой при БА, поэтому во многих случаях пошаговое разграничение ХОБЛ и БА весьма затруднительно или невозможно. Гиперреактивность бронхов (ГРБ) — важный признак бронхообструктивной патологии и ответа на бронхолитик, который часто и сильно варьирует среди пациентов ХОБЛ, а также среди одних и тех же больных в ходе их длительного лечения. Поэтому эти признаки ГРБ имеют ограниченную ценность в дифференциальной диагностике ХОБЛ и БА [48]. Выраженность ГРБ у астматиков хорошо коррелирует с эозинофильным воспалением и уменьшается в ходе лечения ГК. Такого не наблюдается при ХОБЛ, хотя и здесь нередко встречаются ГРБ (в 60% случаев) и повышенное содержание эозинофилов (в 15-40% случаев).

Испанские рекомендации [6], опирающиеся только на мнение экспертов, определяют фенотип ACOS согласно наличию больших и малых критериев. Так, к большим критериям относят: БА, диагностируемую до 40 лет (часто неконтролируемую); наличие выраженной эозинофилии в мокроте или периферической крови; повышенный ответ на бронходилататорную пробу ($\text{ОФВ}_1 \geq 400$ мл или $\geq 15\%$), а к малым — высокий уровень IgE в плазме; наличие атопии в анамнезе и минимально двух положительных бронходилататорных проб (прирост $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ или ≥ 200 мл) в анамнезе. К ACOS относят тех больных, у кого имеются два больших критерия или один большой и два малых.

Фенотип ACOS может развиваться у курящих астматиков (в ~20% случаев) или некурящих, когда в ходе ремоделирования бронхов со временем возникает их малообратимая обструкция. Курение в целом не оказывает драматического влияния на симптомы болезни, поэтому среди астматиков курение распространено так же широко, как и среди здоровых людей. У курящих течение ACOS сильно напоминает таковое при ХОБЛ [49]: нейтрофильное воспаление превалирует над эозинофильным, отмечается гипертрофия бронхиальных желез и увеличение продукции слизи, идет прогрессивная потеря ОФВ_1 (пропорционально интенсивности курения) на фоне прироста $\text{ОФВ}_1 > 200\text{--}400$ мл согласно бронходилатационной пробе, а также снижается эффективность применяемых ИГК. У некурящих пациентов с ACOS выявляются повышенные частота сопутствующей аллергической патологии (особенно аллергического ринита), ГРБ с наличием визинга, уровень IgE в сыворотке крови и FeNO в выдыхаемом воздухе, а также эозинофилии в мокроте и периферической крови, нередко положительные кожные тесты с частыми аллергенами.

Так как БА — основа развития ACOS, то и ГК должны применяться, даже в случае отсутствия обратимости обструкции бронхов. Поэтому если в ходе эволюции ХОБЛ появляются компоненты БА, то к лечению следует добавить ГК. Если у больного при ACOS превалирует симптоматика БА, то ему назначают ИГК (сначала в умеренных дозах) вместе с LABA. Эффективность комбинированного лечения ИГК с LABA обусловлена наличием характерного астматического воспаления (легочной эозинофилии, эозинофилии в мокроте и высоким уровнем FeNO). Если проявления данного фенотипа ближе к ХОБЛ, то применяют LAMA, а при необходимости их комбинируют с ИГК и LABA. Такое комбинированное лечение улучшает ОФВ_1 на фоне уменьшения частоты обострений, ГРБ и клинических проявлений болезни [50, 51].

Фенотип «эозинофилия в мокроте или периферической крови» может быть составным элементом описанного выше фенотипа ACOS. Так, БА бывает нередко верифицирована как специфический элемент воспалительного процесса у пациентов с диагностированной ХОБЛ, но без наличия в анамнезе атопии или проявлений астмы.

Выделение этого фенотипа у пациентов ХОБЛ закономерно, так как повышенный уровень эозинофилов в крови (эозинофилия $> 2\%$ выявлялась в 66% случаев) или их наличие в мокроте — маркер хорошего ответа на лечение ИГК. Так, в двух больших клинических исследованиях [52] ретроспективно оценивали эффективность терапии у больных ХОБЛ и получили обнадеживающие результаты в плане снижения числа обострений у больных ХОБЛ. Комбинированное лечение LABA с ИГК уменьшило число обострений болезни на 29% у лиц с уровнем эозинофилии в крови $> 2\%$ и только на 19% у больных с таковым $< 2\%$ в сравнении с монотерапией LABA. Степень снижения числа обострений была тем больше, чем выше был исходный уровень эозинофилов в крови. Так, например, гиперэозинофилия $> 6\%$ сопровождалась снижением числа обострений ХОБЛ на 42% в ходе данного лечения [52]. Поэтому вполне логично добавление ИГК в схемы лечения больных ХОБЛ, имеющих уровень эозинофилов $> 6\%$ в препаратах окрашенной мокроты или в периферической крови.

Бронхитический фенотип — одна из частых подгрупп среди пациентов, страдающих ХОБЛ. Эти «синие и отеčníки» обычно имеют повышенный ИМТ, полиглобулию, частую гиперкапнию и легочную гипертензию (вследствие тяжелой хронической гипоксемии) и плохой прогноз. При этом фенотипе часто отмечается снижение чувствительности дыхательного центра к повышенному содержанию CO_2 , что делает невозможным адекватное повышение минутной вентилизации. Поэтому эти больные ощущают одышку в меньшей степени. Данный фенотип верифицируется по наличию доминирующего в клинике продуктивного кашля с мокротой, длящегося более 3 месяцев в году и сохраняющегося в течение двух последовательных лет. Избыточное выделение мокроты (часто гнойной) связано с усилением воспалительного процесса в бронхах, большим риском бактериальной колонизации и инфекции нижних дыхательных путей. В этой подгруппе больных довольно часто отмечают обострения ХОБЛ, поэтому этот фенотип описывается нередко совместно с фенотипом «частые обострения», учитывая похожий алгоритм их лечения [53]. С помощью новейшей рентгенологической техники можно точно оценить размеры утолщения стенок проксимальных бронхов (хотя основные изменения при ХОБЛ происходят

в бронхиолах) с некоторым сужением их просвета. Степень огрубления бронхов негативно коррелирует с параметрами легочной вентиляции и связана с большей частотой обострений ХОБЛ [38].

Основа лечения бронхитического фенотипа — постоянное применение холинолитиков. Терапию начинают с холинолитиков короткого действия, но, учитывая необратимую эволюцию ХОБЛ, резонно раннее назначение эффективных современных ЛС длительного действия, которые включают комбинацию LAMA с LABA в одном ингаляторе, назначаемую 1 раз в сутки, что позволяет контролировать симптоматику болезни.

Фенотип «ХОБЛ и бронхоэктазия» достаточно часто наблюдается у больных с выраженной обструкцией бронхов. Главные его симптомы — гиперсекреция гнойной мокроты, повышенное ее откашливание и частые обострения вследствие колонизации дыхательных путей [54]. Эти больные довольно быстро погибают. Диагноз бронхоэктазии верифицируется обычно по КТВР. В лечении используют методы физиотерапии (постуральный и вибрационный дренаж), АБ и муколитики.

Фенотип «быстрое снижение $ОФВ_1$ » встречается в $\approx 1/3$ случаев. Для верификации бронхообструкции и ее тяжести используют следующие параметры спирограммы — $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Их нарушение влияет на усиление ощущаемых проявлений ХОБЛ (максимально на 25%) и ограничение ТФН. При этом фенотипе отмечается быстрое ежегодное падение $ОФВ_1$ (характерный признак), связанное с большей выраженностью заболевания, обострений, госпитализаций, а также летальностью [55]. Этот фенотип отмечается и другим профилем воспалительных маркеров в сыворотке [56].

Фенотип «быстрое снижение $ОФВ_1$ » достаточно трудно диагностировать без хорошего знания конкретного пациента и тщательного мониторингирования его параметров вентиляции на протяжении как минимум 2-3 лет. Так, согласно исследованию ECLISE, среднегодовое снижение $ОФВ_1$ составило 33 мл и было на 21 мл больше у курильщиков с доминирующей ЭЛ (по данным КТВР). Ежегодное падение $ОФВ_1$ у некурящих лиц не превышает 15-20 мл. Полагают, что снижение $ОФВ_1$ более 40 мл за год и характеризует данный фенотип. В настоящее время только отказ от курения (другого способа нет) предотвращает темпы падение $ОФВ_1$ при ХОБЛ.

Фенотип «кахексия». У этих пациентов обычно отмечают выраженную одышку, атрофия мышц и низкая величина безжировой массы тела (fat free mass — FFM). Частота проявления кахексии зависит от тяжести ХОБЛ, составляя от 10-15% на ранних стадиях и до 80% — у терми-

нальных больных [57]. При выраженной ХОБЛ достаточно часто выявляются ее внелегочные проявления — выраженное снижение веса (вплоть до кахексии), характеризующееся потерей FFM, при относительном сохранении жировой массы тела (FM). ИМТ обычно не дает необходимой информации об изменениях в структуре тела больного ХОБЛ. При расчетах наличия недостаточного питания и кахексии применяют следующие критерии: ИМТ < 18,5 кг/м² и индекс FFM (FFMI) < 15 кг/м² — у женщин и < 16,6 кг/м² — у мужчин [58]. Согласно собственным данным [59], при тяжелой форме ХОБЛ отмечалось снижение FFMI < 16,6 кг/м² у 30% пациентов мужчин с нормальным ИМТ и у 5% — с ИМТ < 18,5. Индекс FM был повышен при легкой и умеренной тяжести болезни и существенно снижался при тяжелой ХОБЛ.

Механизмы, приводящие к кахексии больного ХОБЛ, изучены недостаточно. Полагают, что кахексия обусловлена высоким уровнем в кровотоке провоспалительных цитокинов, нарушениями: энергетического равновесия в организме больного, метаболизма белка и липидов (их деградацией), а также структурными изменениями в мышцах. Так, дисфункция в митохондриях последних выявляется достаточно часто у пациентов, страдающих ХОБЛ с низким ИМТ [60]. Главный фактор повышенного катаболизма в раннем периоде ХОБЛ — активность мышц, вторично по отношению к одышке. Причины ослабления мышц на поздних стадиях ХОБЛ — редукция синтеза белка и усиленный протеолиз. Прогноз пациентов с кахексией значительно хуже, чем у больных с хорошим питательным статусом [61]. В лечении данного фенотипа важно улучшить питательный статус пациента и проводить дыхательную реабилитацию. В ряде случаев показано назначение анаболиков.

Фенотип «дефицит α_1 -АТ» включает группу больных, характеризующую рано возникающей ЭЛ с наличием структурных изменений, главным образом в верхних долях легких. Кроме изменений в легких, часто отмечается и сопутствующее поражение печени (хронический гепатит и цирроз). Этот фенотип имеет генетическую базу — дефицит α_1 -АТ и может формироваться даже у некурящих лиц (курение ускоряет развитие болезни). Пока еще не доказана клиническая эффективность экзогенной коррекции дефицита α_1 -АТ.

Выделение фенотипов ХОБЛ с точки зрения клинических проявлений не является в полной мере однозначным вследствие ряда причин. Так, вариабельность симптоматики болезни также может возникать из-за ее естественной эволюции или отражать эффект проводимого лечения. Выделение определенного фенотипа

у конкретного пациента может быть затруднено вследствие комбинации двух и более важных клинических состояний. Например, из-за сочетания фенотипов ACOS с частыми обострениями или бронхитическим типом с быстрым ежегодным снижением ОФВ₁. Для клинициста важно выделить доминирующий фенотип у данного больного. Для этого в первую очередь учитывают число обострений в течение последнего года, и если их число <2/год, то следует искать другие характерные фенотипические признаки ХОБЛ.

Определение клинических фенотипов ХОБЛ имеет важное практическое значение — каждый из них может быть выделен врачом при клиническом обследовании пациента, а потом индивидуально пролечен с максимальной эффективностью. Некоторые из описанных выше фенотипов болезни поддаются лечению с хорошим результатом, согласно одинаковой схеме, несмотря на разницу в клинической картине.

В настоящее время можно выделить четыре главных фенотипа ХОБЛ: «без обострений», «сочетание ХОБЛ-БА» (и эозинофилии), «частые обострения» при доминировании бронхитического варианта, а также «эмфизематозный тип» с гиперинфляцией и кахексией. Предложенные клинические фенотипы болезни должны быть адекватно оценены в будущих рандомизированных исследованиях, которые и покажут правильность классификации фенотипов ХОБЛ в виде определенных конечных точек (например, числа обострений, ТФН, параметров вентиляции, КЖ и летальности). К настоящему времени только отдельные фенотипы (как «дефицит α_1 -АТ», «частые обострения» ХОБЛ, бронхитический и эмфизематозный, требующий оперативного лечения) прошли такую валидизацию. Выделение новых клинических фенотипов ХОБЛ — это будущее направление в повышении эффективности индивидуального лечения данной категории больных.

Список использованной литературы

1. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P. S77-121.
2. Vestbo J., Hurd S.S., Augusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD — GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187. — P. 347-365.
3. Bednarek M., Sliwinski P. Fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc // *Terapia.* — 2015. — № 9. — S. 6-11.
4. Pierzchala W. Fenotyp POChP: różnice patogenetyczne i terapeutyczne // *Terapia.* — 2016. — № 3. — S. 32-35.
5. Miravitles M., Calle M., Soler-Cataluna J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines // *Arch. Broncopneumol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 86-98.
6. Miravitles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines: pharmacological treatment of stable COPD // *Arch. Broncopneumol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 247-257.
7. Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research Questions in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 191. — P. e4-27.
8. Han M.K., Augusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P. 598-604.
9. Wardlaw A.J., Silverman M., Siva R. et al. Multi-dispersional phenotyping: towards a new taxonomy for air disease // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35. — P. 1254-1262.
10. Weatherall M., Travers J., Shirlcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 812-818.
11. Burgel P.R., Paillassier J.L., Caillaud D. et al. On behalf of the Initiatives BPCO Scientific Committee: Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36. — P. 531-539.
12. Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of COPD and asthma: recent advances // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131. — P. 627-634.
13. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // *BMJ.* — 1977. — Vol. 1. — P. 1645-1648.
14. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 44-52.
15. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1184-1192.
16. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B.R. et al. Salmeterol and fluticasone and survival in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 775-789.
17. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. The effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 332-338.
18. Garcia-Americh J., Gomez F.P., Benet M. et al. Identification and prospective validation of clinical relevant COPD subtypes // *Thorax.* — 2011. — Vol. 66. — P. 430-437.
19. Hurst M.K., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1128-1138.
20. Soler-Cataluha J.J., Rodriguez-Rosin R. Frequent COPD exacerbation: how much real, how much fictitious? COPD. — 2010. — Vol. 7. — P. 276-284.
21. Soler-Cataluha J.J., Martinez-Garcia M.A., Romin Sinches P. et al. Severe acute exacerbation and mortality in patients with COPD // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60. — P. 925-931.
22. Droszcz W. Astma oskrzelowa. — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
23. Takabatake N., Shibata Y., Abe S. et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P. 875-885.
24. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbation of COPD: identification of biologic clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 662-671.
25. Von Eeden S.F., Sin D.D. COPD: a chronic systemic inflammatory disease // *Respiration.* — 2008. — Vol. 75. — P. 224-238.
26. Harrey M.G., Hancox R.J. Evaluation of cardiac troponins in exacerbation of COPD // *Emerg. Med. Australas.* — 2004. — Vol. 16. — P. 212-215.
27. Komnata K. Nowe spojrzenie na POChP // *Lekarz.* — 2014. — № 7/8. — S. 10-13.
28. Авдеев С.Н. ХОБЛ: обострения // *Пульмонология.* — 2013. — № 3. — С. 5-16.
29. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. COPD exacerbations in COPD Gene study: associated radiologic phenotypes // *Radiology.* — 2011. — Vol. 26. — P. 274-282.

30. Wells J.M., Washko G.R., Han M.K. et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbation of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 913-921.
31. Vogelmeier C., Hedere B., Glaab T. et al. Tiotropim vs salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1093-1103.
32. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast — the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID8.
33. Global strategy for the diagnosis, management and prevention COPD — GOLD, 2016. — Available from: www.goldcopd.org
34. Albert R.K., Conett J., Biley W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 689-698.
35. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomized controlled trial // *Respir. Res.* — 2010. — Vol. 11. — ID10.
36. Pillai S.G., Kong X., Edwards L.D. et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P. 1498-1505.
37. Mair G., MacLay J., Miller J.J. et al. Airway dimensions in COPD: relationships with clinical variables // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P. 1683-1690.
38. Han M.K., Bartholmai B., Liu L.X. et al. Clinical significance of radiological characterizations in COPD // *COPD*. — 2009. — Vol. 6. — P. 459-467.
39. Martinez F., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173. — P. 1326-1334.
40. Casanova C., Cote C., De Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 591-597.
41. Van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 214-222.
42. Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonists and corticosteroid according to COPD subtype // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P. 542-549.
43. Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2059-2073.
44. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on COPD exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177. — P. 164-169.
45. Hardin M., Silverman E.K., Barr R.G. et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID127.
46. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? // *Thorax*. — 2009. — Vol. 64. — P. 728-735.
47. Postma D.S., Rabe K.F. The asthma-COPD overlap syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373. — P. 1241-1249.
48. Kesten S., Rebeck A.S. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? // *Chest*. — 1994. — Vol. 105. — P. 1042-1045.
49. Boulet L.P., Lemiere C., Archambault F. et al. Smoking and asthma: clinical and radiological features, lung function, and air inflammation // *Chest*. — 2006. — Vol. 129. — P. 661-668.
50. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbation of COPD: a randomized controlled trial // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 906-913.
51. Anderson D., MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease // *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* — 2009. — Vol. 4. — P. 321-335.
52. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with COPD: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — Vol. 3. — P. 435-442.
53. Kim V., Han M.K., Vance G.B. et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD gene study // *Chest*. — 2011. — Vol. 140. — P. 626-633.
54. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. et al. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 400-407.
55. Wise R.A. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of COPD progression // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 4-11.
56. Devanarayan V., Scholand M.B., Hoidal J. et al. Identification of distinct plasma biomarker signatures in patients with rapid and slow declining forms of COPD // *COPD*. — 2010. — Vol. 7. — P. 51-58.
57. Soler J.J., Sanchez L., Roman P. et al. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable COPD // *Arch. Broncopneumol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 250-258.
58. Kuznar-Kaminska B., Batura-Gabrial H., Brajer B. et al. Analiza zaburzeń stanu odżywienia u pacjentów z POChP // *Pneumol. Alergol. Pol.* — 2008. — Vol. 76. — P. 327-333.
59. Makarevich A.E., Lemesheuskaj S.S. Dynamics of body composition in male patients during COPD development // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83. — P. 424-430.
60. Rabinovich R.A., Bastors R., Ardite E. et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 643-650.
61. Fabri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 204-212.

Надійшла до редакції 12.07.2016

PROBLEM OF CLINICAL PHENOTYPES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.E. Makarevich

Abstract

There are the difficulties in defining and classifying the new different clinical phenotypes of COPD such as overlapped asthma-COPD; frequently exacerbated; emphysemic-hyperinflated, fasted FEV₁ falling, deficient of α_1 -antitrypsine, cachectic and eosinophilia in sputum. These phenotypes may help to interpersonal differentiation among COPD patients. Some of national guidelines propose a phenotype-guided therapy of COPD. Recognizing the different phenotypes within COPD is very important for better understanding the underlining disease processes as well as for the clinicians due to differing response to GOLD scheme of COPD therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, cluster analysis, management.

*Л.А. Климанська, О.А. Голубовська**Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

ДЕЯКІ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КОІНФЕКЦІЇ ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ

Резюме

ВІЛ/туберкульоз (ТБ) залишається актуальною проблемою, є небезпечним тандемом, що призводить до розвитку СНІДу та агресивного перебігу ТБ. Україна залишається лідером в Європі з поширення ВІЛ/СНІДу та ТБ. Важлива проблема — пізня діагностика ВІЛ, уже на стадії глибокого імунodefіциту. На тлі імунodefіциту ТБ набуває нетипових ознак, часто має позалегенову локалізацію. З цим пов'язані труднощі діагностики та раннього виявлення ТБ у хворих на ВІЛ/СНІД. Коінфекція ВІЛ/ТБ є прогностично небезпечною для пацієнтів з імунodefіцитом. За результатами аналізу випадків коінфекції ВІЛ/ТБ за 2015 рік у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом було виявлено, що 85% хворих з імунodefіцитом та ТБ померли протягом першого року спостереження, 70% позалегенового ТБ розвивається у хворих із рівнем CD4-клітин 200 та менше. Призначення комплексної терапії (протитуберкульозної та антиретровірусної) підвищує ефективність лікування і виживання пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ТБ.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, СНІД, коінфекція ВІЛ/туберкульоз, CD4-клітини, позалегеновий туберкульоз.

ВІЛ-інфекція на сучасному етапі залишається одною з важливих проблем світової медицини. Наразі у світі нараховується до 30 млн людей, що мають ВІЛ-позитивний статус. Завдяки багаторічним заходам щодо протидії ВІЛ-інфекції у певних регіонах вдалося зменшити темпи поширення інфекції, однак жодна країна світу не пододала СНІД [1, 10].

Подолання пандемії ВІЛ/СНІДу можливе за умови глобального об'єднання заходів протидії ВІЛ/СНІДу, розгляду ВІЛ як медико-соціальної проблеми, також спрямування зусиль на подолання пов'язаних із ВІЛ хвороб, насамперед туберкульозу (ТБ).

Ще у 2005 році за співпраці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЮНЕЙДС (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS — UNAIDS) та інших міжнародних організацій була розроблена та впроваджена стратегія широкомасштабних дій щодо значної протидії епідемії ВІЛ-інфекції.

Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй (ООН) у 2016 році була підтримана оновлена стратегія ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД (Fast Track), що містить доволі амбітні завдання: покінчити зі СНІДом до 2030 року, припинення поширення та подолання туберкульозу на 2016-2020 роки тощо. Програма стратегії передбачає таке: 90% ВІЛ-позитивних людей знають свій статус; 90% людей, що живуть із ВІЛ, отримують лікування; у 90% досягти успіху лікування — пригнічення вірусного навантаження ВІЛ; до 2020 знизити смертність від ТБ серед

ВІЛ-інфікованих на 75%; до 2030 року — «нуль нових випадків ВІЛ-інфекції, нуль смертей внаслідок СНІДу і нуль дискримінації» [1, 9, 10].

ВІЛ-інфекція стала одним із провідних чинників, що спричинив епідемію ТБ. Поєднання цих двох хвороб створює доволі небезпечний тандем. У 2014 році 390 тис. з 1,2 млн пов'язаних зі СНІДом смертей були зумовлені ТБ. ВІЛ, руйнуючи ланки протитуберкульозного імунного захисту, значно (у 50 разів порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами) збільшує ризик розвитку активного ТБ унаслідок зараження або ендогенної реактивації. ТБ пришвидшує зниження кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів, унаслідок чого посилюється реплікація ВІЛ [12, 16, 17]. Активний ТБ у хворих із ВІЛ призводить до прогресування імунodefіциту та переходу ВІЛ-інфекції у стадію СНІДу. На тлі імунodefіциту ТБ набуває агресивного нетипового перебігу, часто з позалегеновими ураженнями [5, 8].

На сучасному етапі ТБ є основною опортуністичною інфекцією та основною причиною смерті у хворих із ВІЛ/СНІДом [1, 11, 13].

Для досягнення мети стратегії ООН-ЮНЕЙДС в Україні розроблено оновлену національну стратегію щодо подолання епідемії ВІЛ-інфекції, яка є обов'язковою для виконання для усіх органів державної влади, стосується як всього суспільства, так і кожного громадянина зокрема, проводить низку реформ, спрямованих на подолання ВІЛ/СНІДу в Україні.

Важливе значення у реалізації завдання має раннє виявлення ВІЛ-інфекції та раннє призначення антиретровірусної терапії (АРТ) та її ефек-

тивність, оскільки це дозволить запобігти прогресуванню імунodefіциту та переходу хвороби у СНІД із розвитком тяжких опортуністичних хвороб, покращить якість та тривалість життя ВІЛ-позитивних людей [10, 14]. Крім того, раннє виявлення та успішне лікування сприятиме припиненню поширення ВІЛ-інфекції.

Адаптовано рекомендації ВООЗ щодо раннього початку АРТ: наказом МОЗ України від 22.12.2015 року № 887 внесені зміни до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 12.07.2010 року № 551. Важливим у цьому наказі є зміни щодо початку АРТ, а саме: починати АРТ пацієнтам з безсимптомною ВІЛ-інфекцією з рівнем CD4⁺-Т-лімфоцитів 500 клітин в 1 мм³ та нижче, а не з 350 CD4⁺-клітин в 1 мм³. Це дасть змогу вчасно запобігти переходу хвороби у СНІД та попередити можливу подальшу передачу ВІЛ.

Україна, за оцінками ВООЗ та ЮНЕЙДС, є регіоном з високим рівнем поширеності ВІЛ [1, 10]. Станом на 01.01.2016 року, за офіційними даними, кількість ВІЛ-інфікованих осіб сягає 126 604 (297,2 на 100 тис. населення), хворих на СНІД — 34 016 (79,8 на 100 тис. населення). За 2015 рік в Україні зареєстровано нових випадків ВІЛ-інфекції — 15 808, нових випадків СНІДу — 8490, померли від причин, безпосередньо пов'язаних із ВІЛ — 3154, з них 2935 (93,1%) смертей від СНІДу [2, 13].

Кількість нових випадків ВІЛ за останні два роки зменшилася, однак за 2014 та 2015 роки не враховуються дані з АР Крим та неповний обсяг даних з Донецької та Луганської областей (рис. 1).

Важливим є й той факт, що у 2015 році серед вперше виявлених ВІЛ-інфікованих, віком понад 15 років 8694 (55,0%) мали III або IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції (відповідно до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.), причому найбільшу кількість становили пацієнти з IV стадією —

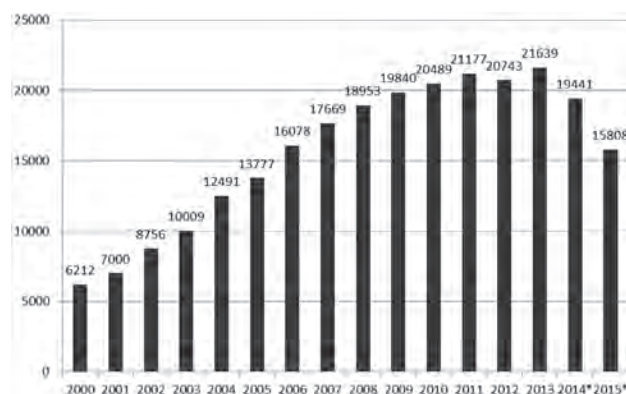


Рис. 1. Кількість нових випадків ВІЛ в Україні

* — 2014-2015 роки: інформація не містить дані з АР Криму та неповний обсяг даних із Донецької та Луганської областей

5833 (36,9%). Однак більше ніж 30% людей, в яких у 2015 році була виявлена ВІЛ-інфекція, не стали на диспансерний облік, тобто залишилися поза медичним спостереженням [13].

Наведені дані вказують на пізню діагностику ВІЛ та характеризують епідемію як таку, що має високу активність прихованого компонента [2, 13].

ТБ залишається одною з основних опортуністичних хвороб в Україні. У 2015 році серед 34 016 хворих зі СНІДом 12 566 (36,9%) мали ТБ. 4470 (52,8%) пацієнтів з 8468 з вперше виявленим СНІДом хворіли на ТБ, який став причиною смерті 1914 хворих із ВІЛ/СНІД, що становило 60,7% від кількості смертей, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією у 2015 році [11].

Ситуація з ВІЛ у місті Києві віддзеркалює стан проблем із ВІЛ в Україні. За даними доповіді ЮНЕЙДС та ООН-Хабітат, Київ увійшов до переліку 27 міст світу, найбільше уражених епідемією ВІЛ/СНІД.

Наприкінці 2015 року у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом (КМЦ СНІДу) на диспансерному обліку перебувало 11 275 осіб. За 2015 рік було виявлено 2800 нових випадків ВІЛ-інфекції, однак на диспансерний облік стало 1308 (46,7%) осіб. 1492 (53,3%) випадки виявлення ВІЛ залишилися поза медичним спостереженням [2, 3].

На ранній стадії ВІЛ було виявлено лише у 162 (12,4%) пацієнтів. Більшість пацієнтів із вперше виявленим ВІЛ — 1146 (87,6%), мали прояви відповідно III чи IV клінічної стадії ВІЛ.

На початок 2016 року серед 2277 (20,2%) нових випадків СНІДу у місті Києві коінфекцію ВІЛ/ТБ мали 2717 (24,1%) пацієнтів [3].

У 2015 році, за даними КМЦ СНІДу, 349 хворих із конфекцією ВІЛ/ТБ мали активну форму ТБ та потребували лікування під наглядом лікаря-фтизіатра.

За віковими показниками 320 (91,7%) осіб — це люди працездатного та статевно активного віку — від 25 до 50 років. Це є додатковим чинником у поширенні як ВІЛ-інфекції, так і ТБ.

Більшості хворим (317 (90,8%)) був встановлений вперше діагностований ТБ (ВДТБ), рецидив ТБ (РТБ) — у 32 (9,1%). Нам здається важливим звернути увагу на такі дані: у 255 (73,1%) пацієнтів ВІЛ-інфекція була діагностована раніше від ТБ; у 230 (65,9%) пацієнтів саме ТБ став першою ознакою ВІЛ-інфекції та причиною звернення по медичну допомогу; 167 (47,8%) пацієнтів певний час проходили обстеження та лікування у медичних закладах міста, перш ніж були скеровані на обстеження на ВІЛ.

У структурі клінічних форм ТБ туберкульоз легень був виявлений у 224 (64,2%) пацієнтів, позалегеновий — у 79 (22,6%), поєднане ураження легень та позалегенова локалізація — у 46 (13,2%)

пацієнтів. Позалегеновий ТБ найчастіше представлений ураженням лімфовузлів, частіше внутрішньогрудних та периферійних — 79 (63,2%), менінгоенцефалітами — 33 (26,4%), ураженням інших органів та систем — 13 (10,4%), а саме плеври, хребта, сечостатевої системи, очей.

За 2015 рік померло 70 (20,1%) хворих із ВІЛ/ТБ, серед яких 60 (85,7%) — хворі, що померли у перший же рік спостереження.

На момент встановлення діагнозу ТБ у хворих із ВІЛ-інфекцією більшість мала низький рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів в 1 мм³: у 322 (92,3%) пацієнтів рівень CD4-клітин був нижче за 500 клітин/мм³, причому 215 (61,9%) пацієнтів мали рівень CD4-клітин нижче за 200 клітин/мм³, що фактично відповідає стадії СНІДу (табл.).

Серед хворих із позалегеновою локалізацією ТБ та серед летальних випадків також переважали пацієнти з низьким рівнем CD4. Як видно з табл., позалегеновий ТБ частіше діагностувався при рівні CD4-клітин нижче за 100 клітин/мм³ — 72 (57,6%) хворих, серед летальних випадків також переважає частка пацієнтів зі значним порушенням імунного статусу — 46 (65,7%) із 70 померлих мали рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів нижче за 100 клітин в 1 мм³.

Наведені дані демонструють доволі пізню діагностику коінфекції ВІЛ/ТБ, також про негативний прогноз для хворих зі значним імунodefіцитом, про що свідчить значний відсоток померлих серед хворих із ВІЛ/ТБ, що мали низький рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів.

Діагностика коінфекції ВІЛ/ТБ пов'язана з певними труднощами, особливо на тлі імунodefіциту. ТБ у таких пацієнтів набуває нетипових клініко-лабораторних особливостей, частіше розвиваються позалегенові та дисеміновані форми ТБ [5, 8, 13, 17].

У хворих переважають загальноінтоксикаційні симптоми над ознаками органних уражень. Найбільш частими симптомами є тривала (понад 4-6 тижнів) гарячка, виражена загальна слабкість, нічна пітливість, швидка втрата маси тіла за пері-

од хвороби, навіть до розвитку кахексії (в окремих випадках до 25 кг за 3-4 місяці). Кашель є постійною ознакою, а при розвитку позалегенових форм, як правило, відсутній [5, 12, 16, 17].

При рентгенологічному обстеженні може не бути типових для ТБ ознак, оскільки рідше розвиваються деструктивні процеси, а переважають інфільтративні зміни з локалізацією у нижніх відділах легень, або ж взагалі можуть бути відсутні ознаки запалення [4]. Доцільне проведення комп'ютерної томографії (КТ), яка дозволяє виявити мінімальні ознаки запалення у легенях, неповний первинний туберкульозний комплекс, який проявляється дрібними поодинокими, часто субплевральними вогнищами запалення, а також внутрішньогрудну аденопатію [4, 6, 16].

З поглибленням імунodefіциту значно зменшується частота виділення мікобактерії туберкульозу (МБТ). Крім традиційних методів виявлення МБТ (мікроскопія та/або посів мокротиння), використовуються сучасні методи: метод мікробіологічної діагностики ТБ на рідкому середовищі (автоматизована система BACTEC MGIT 960) та системи для експрес-діагностики ТБ молекулярно-генетичним методом Xpert-MTB/RIF, які значно скорочують терміни виявлення туберкульозної інфекції, визначення чутливості до рифампіцину. Однак частота виділення МБТ із мокротиння у ВІЛ-позитивних хворих коливається в межах 45-60%. При розвитку значного імунodefіциту МБТ є можливість виявити у 22-40% хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ [6, 7].

При розвитку позалегенових форм ТБ виникає потреба в обстеженні не тільки органів грудної порожнини, а й інших органів та систем залежно від можливої локалізації ТБ. Проводяться променеві дослідження (КТ, МРТ головного мозку, хребта), дослідження на наявність МБТ різного біологічного матеріалу (плевральна рідина, СМР, мазки-відбитки з лімфовузлів тощо), гістологічні дослідження біопсійного матеріалу. Все це збільшує вартість обстежень, крім того, вимагає від лікаря настороженості щодо діагностики ТБ, аналізу клінічного випадку з метою оптимального вибору алгоритму обстеження.

При обстеженні 349 ВІЛ-позитивних пацієнтів КМЦ СНІДу ми отримали такі данні: МБТ було виявлено у 157 хворих, що становило 45,0% від усіх випадків ТБ, при дослідженні мокротиння МБТ виявлено у 125 хворих, що становило 46,3% від пацієнтів з ураженням легень. Резистентність збудника встановлена у 71 (20,9%) пацієнта, від кількості підтверджених виявленням МБТ випадків це становило 45,2%.

За допомогою променевих методів дослідження (КТ, МРТ, УЗД) деструктивний процес було виявлено у 56 (16,1%) випадках, ще у 164 (47,0%) були виявлені вогнищеві або інфільтративні зміни,

Таблиця. Розподіл хворих з активним ТБ за рівнем CD4-клітин у мм³

Розподіл хворих з активним ТБ за рівнем CD4-клітин у мм ³						
Показник	Хворі з активним ТБ		Хворі з позалегеновою локалізацією ТБ		Летальні випадки серед хворих з активним ТБ	
	п (к-сть)	%	п (к-сть)	% від кількості позалегенового ТБ	п (к-сть)	% від кількості померлих від ТБ
Рівень CD4-клітин у мм ³						
>500	27	7,7	3	2,4	0	0
499-350	53	15,2	9	7,2	2	2,9
349-200	53	15,2	15	12,0	7	10,0
199-100	55	15,8	26	20,8	15	21,4
<100	161	46,1	72	57,6	46	65,7
Всього	349	100	125	100	70	100

внутрішньогрудну чи внутрішньочеревну лімфаденопатію. Однак у 75 (20,3%) ВІЛ-позитивних пацієнтів ТБ був встановлений на підставі сукупності клінічних даних (гарячка, інтоксикація, пітливість, втрата маси тіла) після виключення інших можливих етіологічних чинників та проведення двотижневого курсу антибактеріальної терапії препаратами широкого спектра дії, що не дав ефекту.

Лікування хворих із конфекцією ВІЛ/ТБ є складним та тривалим. Першочерговим є лікування ТБ та призначення протитуберкульозної терапії (ПТТ), до складу якої входить щонайменше 4 препарати в інтенсивну фазу лікування [12, 14].

Антиретровірусна терапія має велике значення для успішного лікування коінфекції. Застосування АРТ дозволяє знизити рівень вірусного навантаження, підвищити кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів, тим самим підвищити спротив імунної системи туберкульозу. АРТ є чинником, який суттєво впливає на ефективність лікування ТБ у хворих із ВІЛ/СНІДом, підвищуючи шанси на успішне лікування ТБ та виживання хворих із конфекцією ВІЛ/ТБ, зупиняє прогресування імунodefіциту та розвитку СНІДу. Якщо пацієнт не отримував АРТ раніше, то її приєднують до ПТТ. АРТ бажано починати якомога раніше, на 2-8-му тижні ПТТ, особливо у пацієнтів зі СНІДом. Однак потрібно враховувати цілу низку чинників, що можуть вплинути на ефективність та можливість та терміни початку проведення комбінованої терапії коінфекції ВІЛ/ТБ: клінічна форма ТБ, сумісність АРТ та протитуберкульозних препаратів, переносимість комбінованої терапії, наявність резистентності до збудників (МБТ та ВІЛ), прихильність пацієнта до лікування, регулярність приймання препаратів, супутня патологія тощо. Також початок АРТ можливий за умови стабілізації та покращення стану пацієнта на тлі ПТТ [12, 14, 15].

Серед хворих 349 пацієнтів із ВІЛ/ТБ у КМЦ СНІДу АРТ отримували 233 (66,8%). З різних причин (за медичними протипоказаннями, відмова

пацієнта, зняття у зв'язку з нерегулярним прийманням препаратів) 116 (33,2%) пацієнтів АРТ не отримували.

За період 2015 року смертність у цих групах становила 27 (11,6%) пацієнтів із тих, що приймали АРТ, проти 43 (37,1%) серед пацієнтів, що не отримували АРТ (рис. 2).

Як видно з рис. 2, смертність серед хворих із коінфекцією ВІЛ/ТБ, що не отримували АРТ, значно перевищує смертність серед пацієнтів, що отримували комплексну терапію — ПТТ та АРТ. Наведені дані можуть свідчити про більшу ефективність комбінованої (ПТТ та АРТ) терапії у лікуванні коінфекції ВІЛ/ТБ, ніж протитуберкульозна монотерапія.

Висновки

1. Епідемічна ситуація з ВІЛ/СНІДу в Україні, зокрема в місті Києві, залишається несприятливою. Епідемія має прихований характер, про що свідчить пізнє виявлення ВІЛ-інфекції: при зменшенні кількості нових випадків ВІЛ у більшості пацієнтів ВІЛ-інфекція була діагностована на стадії клінічних проявів: по Україні III чи IV клінічні стадії ВІЛ мали 55,1%, по місту Києву — 87,6%, залишаються високими показники захворюваності на СНІД — 79,8 на 100 тис. населення.
2. Коінфекція ВІЛ/ТБ залишається серйозною проблемою: третина ВІЛ-позитивних пацієнтів хворіють на ТБ, його частка серед хворих на СНІД становить понад половину, 60% випадків смерті від СНІДу зумовлені ТБ.
3. Серед хворих із коінфекцією ВІЛ/ТБ переважають люди віком від 25 до 50 років, за нашими даними, серед хворих з активним ТБ — 320 (91,7%) із 349. Це люди працездатного та статеві активного віку, що зумовлює певні економічні втрати та створює загрозу поширення хвороб серед населення.
4. Діагностика ТБ, особливо у пацієнтів з імунodefіцитом, є складною, оскільки перебіг хвороби набуває нетипових ознак: переважання інтоксикаційного синдрому над проявами органних уражень, часто відсутність притаманної для ТБ рентгенологічної картини в легенях, низьке виявлення МБТ у мокротинні (до 50% у ВІЛ-позитивних, у нашому дослідженні — 46,3%). На тлі імунodefіциту частими є позалегеневі форми ТБ, спостерігається пряма кореляція між ступенем імунodefіциту та частотою позалегеневих уражень. Крім того, при позалегеневій локалізації необхідно застосовувати додаткові методи досліджень, у тому числі МРТ, КТ, гістологічні дослідження біопсійного матеріалу, дослідження на МБТ не тільки мокротиння, а й іншого біологічного матеріалу.

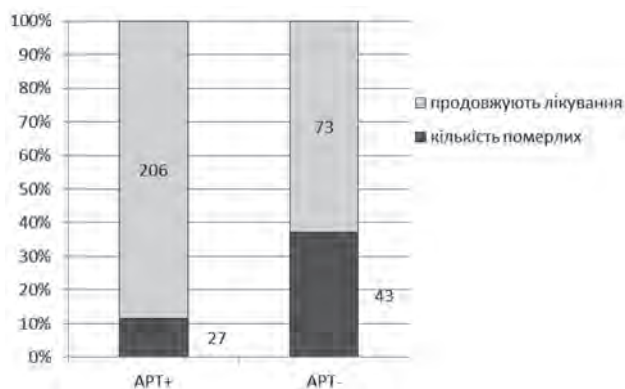


Рис. 2. Питома вага померлих у 2015 році від ВІЛ/ТБ серед хворих, що отримували АРТ (АРТ+) та без АРТ (АРТ-)

5. Коінфекція ВІЛ/ТБ наразі діагностується пізно, за нашими даними, у 61,9% пацієнтів активний ТБ був діагностований на стадії СНІДу при рівні CD4-клітин нижче за 200 клітин в 1 мм³. Натлізначного імунodefіциту перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ є прогностично несприятливим та небезпечним — серед випадків смерті від даної патології 85,7% хворих померли протягом першого року від встановлення діагнозу коінфекції.
6. Комплексна терапія пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ТБ з поєднанням ПТТ та АРТ є більш ефективною та підвищує виживання хворих, ніж протитуберкульозна терапія без АРТ. За нашими даними, смертність серед пацієнтів, що не отримували АРТ, становить 37,1% і значно перевищує смертність серед хворих, що отримували комплексну терапію, яка становила 11,6%.

Список використаної літератури

1. Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией; WHO/HTM/TB/2015 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.theglobalfund.org>
2. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень. — 2016. — № 45.
3. Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ukraids.org.ua>
4. Климов Г.В. Особенности лучевой диагностики у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. канд. мед. наук / Г.В. Климов. — М., 2015. — 24 с.
5. Кожушко М.Ю. Клинические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М.Ю. Кожушко, И.В. Евстигнеев // *Терапія (Український медичний вісник)*. — 2010. — № 9. — С. 11-17.
6. Кожушко М.Ю. Современные методы обследования в дифференциальной диагностике туберкулеза / М.Ю. Кожушко, И.В. Евстигнеев, В.И. Черный // *Український медичний часопис*. — 2010. — № 4. — С. 78-83.
7. Лабораторная диагностика туберкулеза: пособие для специалистов / Т.В. Ванеева, Д.А. Грядинов, В.В. Демкин [и др.]; под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. — М.: МНПЦБТ, 2001. — 184 с.
8. Николаева О.Д. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: патогенез, диагностика, лечение / О.Д. Николаева // *Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. — 2010. — № 3. — С. 47-54.
9. Політична декларація по ВІЛ та СНІДу: прискореними темпами до активізації боротьби з ВІЛ та припиненню епідемії СНІДу до 2030 року [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2016/june/20160608_PS_HLM_PoliticalDeclaration
10. Стратегія ЮНЕЙДС 2016-2021 «На шляху прискорення для подолання СНІДу» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.unaids.org.ua>
11. Статистичні дані за компонентом «Туберкульоз» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information>
12. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД: навч. посіб. / Р.Г. Процюк, В.Ф. Москаленко, В.І. Петренко [та ін.]; за ред. В.Ф. Москаленка, Р.Г. Процюка. — К.: Медицина, 2009. — 424 с.
13. Український центр контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/hiv_aids/statistics/hiv-aids-treatment
14. Blanc F.X. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis / F.X. Blanc, T. Sok, D. Laureillard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1471-1481.
15. Karim Abdool S.S. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment / S.S. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1492-1501.
16. Sharma S.K. Extrapulmonary tuberculosis / S.K. Sharma, A. Mohan // *Indian J. Med. Res.* 2004. — Vol. 120. — P. 316-353.
17. Schutz C. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection / C. Schutz, G. Meintjes, F. Almajid [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36. — P. 1460-1481.

Надійшла до редакції 07.07.2016

SOME CURRENT ISSUES OF HIV/TB COINFECTION

L. Klymanska, O. Golubovska

Abstract

HIV/Tuberculosis (TB) coinfection remains an urgent problem. It is a dangerous tandem that leads to AIDS and to aggressive course of TB. An important problem is the late diagnosis of HIV, already at the stage of immunodeficiency. In case of immunodeficiency background TB gains atypical symptoms, often manifests with extrapulmonary forms. That's why it becomes so difficult to diagnose and early detect TB in patients with HIV/AIDS. HIV/TB coinfection is prognostically dangerous for patients with immunodeficiency. The analysis of cases of HIV/TB coinfection in 2015 that took place in Kyiv Center of Prevention and Control of AIDS has found that 85.0% of patients with immunodeficiency and TB died within the first year of observation. 70.0% of extrapulmonary TB develops in patients with a level of CD4 cells less than 200. Appointment of adjuvant therapy (ART and anti-TB therapy) increases the effectiveness of treatment and survival rates of patients with HIV/TB coinfection.

Keywords: HIV, AIDS, HIV/TB coinfection, CD4 cells, extrapulmonary tuberculosis.

К.М. Ревенюк, В.А. Горголь,
О.Г. Пузанова

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

ДОКАЗОВИЙ ПІДХІД У КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ: РОЗВИТОК І ПЕРСПЕКТИВИ

Резюме

Представлено результати комплексного дослідження розвитку історико-генезисних і методологічних засад та інформаційного забезпечення впровадження доказового підходу у клініці внутрішніх хвороб, особливостей, обмежень і перспектив його реалізації у світі та Україні.

Ключові слова

Доказова медицина (концепція, інформаційне забезпечення, міжнародний і вітчизняний досвід, проблеми, перспективи), клініка внутрішніх хвороб (клінічний досвід, методологія діагностики).

Доказовий підхід у медицині надав процесу прийняття рішень силу та дисципліну наукового факту... Але сам по собі він не гарантує ефективності й безпеки медичної допомоги... Важливо, як служби охорони здоров'я працюють з людьми.

Всесвітня організація охорони здоров'я, 2008 [46]

Концепцію доказової медицини (ДМ) у світі розвивають упродовж останніх 30 років і на сьогодні її розуміють як підхід до прийняття рішень і практики, інформаційним підґрунтям якого є докази, а двома іншими складовими — індивідуальний професійний досвід або узгоджена думка експертів і вибір споживачів медичних послуг (пацієнтів, їх представників, громад) [4, 5, 16, 17, 21, 37].

Виникнення й становлення ДМ відбувалося у контексті загального історичного процесу, розвитку методології пізнання та медичних дисциплін. Ключові поняття цього підходу (факти, досвід, практика) пов'язані з такими в емпіризмі, прагматизмі та критичному раціоналізмі. «Батьківщиною» ДМ визнано Велику Британію, в якій епідеміолог і засновник медичної статистики А.В. Hill розробив методику рандомізації (разом із клініцистом R. Doll, 1937) та причинно-наслідкові критерії (1965) [22], було доведено роль тютюну у розвитку раку легень (British Doctors Study, 1951-2001), вперше здійснено систематичний огляд (CO) і оцінено валідність скринінгових тестів (епідеміолог A.L. Cochrane, 1972), створено Кохрейнівське співтовариство (Cochrane Collaboration, 1993) та найвідомішу комп'ютерну базу даних (КБД) ДМ — Cochrane Library (1993). Зазначимо, що вже у XVII ст. «ан-

глійський Гіппократ» Т. Sydenham (1624-1689), який визнавав пріоритет практики у медицині і намагався вдосконалити її методологію та етику, передбачив пріоритет проблеми хронічних хвороб у майбутньому та вперше визначив суспільну роль епідеміології.

Саме епідеміологія, її розділ «Клінічна епідеміологія (КЕ) та біостатистика», є загальноновизнаною науково-методологічною основою ДМ [5-7, 18, 25, 29, 38]. Інформаційний аналіз показав, що у становленні КЕ впродовж 1930-80-х рр. важливу роль відіграли розробки переважно британських і американських експертів з епідеміології та біостатистики (A.V. Hill, A.L. Cochrane), а також клінічної медицини (J.R. Paul, R. Doll, T. Dawber, B. Lown).

Клініцисту J.R. Paul (1893-1971), який на початку XX ст. вивчав перебіг ревматичної лихоманки, грипу, поліомієліту тощо у родинах у м. Нью-Йорку, а пізніше став професором внутрішньої медицини (з 1928 р.) і профілактичної медицини (з 1940 р.) Єльського університету, належить авторство концепції врахування даних епідеміологічних досліджень у сімейній і профілактичній медицині. Термін «Клінічна епідеміологія» було вперше використано ним у 1938 р. у зверненні до Американського товариства клінічних досліджень: «КЕ — наука, яка залучає клініцистів до пояснення чинників розвитку хвороб в окремих пацієнтів і популяційних групах».

У 1940 р. J. Paul назвав КЕ «сучасною методологією» сімейної медицини і «новою філософською концепцією охорони громадського здоров'я». Професор віддавав перевагу індивідуальному підходу в профілактичній медицині, яку вважав «продовженням» клінічної, а не соціальної медицини. У 1956 р. у зверненні до Американської асоціації лікарів J. Paul наголосив, що профілактична медицина є «клінічною дисципліною, яка вимагає високого наукового рівня та клінічної підготовки», а КЕ «понад усе... потребує клінічного розсуду» [48].

У подальшому американська наукова школа КЕ та ДМ послідовно розвивала саме клінічні аспекти і, поряд з канадською школою, здобула пріоритет у розвитку профілактичного напрямку: у Framingham Heart Study (з 1949 р.) визначено основні чинники ризику (ЧР) серцево-судинних захворювань (ССЗ); розроблено концепцію ЧР (1960-і), перший метааналіз у кардіології (1989), еталонні клінічні настанови (КН) з профілактики у первинній ланці (Робочої групи з профілактичних послуг USPSTF, з 1989 р.) і одну з найбільших КБД ДМ — MEDLINE; організовано Міжнародну мережу КЕ (1980), Національний центр комплементарної та альтернативної медицини (1998), Кемпбелівське співтовариство (1999).

У Великій Британії на межі століть було запропоновано поняття про доказову охорону здоров'я, доказову політику та практику, доказову соціальну допомогу тощо (табл. 1), і на сьогодні у цій країні досліджують переважно організаційні аспекти доказового підходу [12].

Крім британської та американської, до основних наукових шкіл ДМ належать канадська, австралійсько-новозеландська, а у XXI ст. також китайська [5, 28, 40]. Клінічним аспектам, вторинній профілактиці захворювань внутрішніх органів

(цукровому діабету, ССЗ, бронхіальній астмі) присвячено більшість КН, розроблених у Німеччині за програмою Nationale Versorgungsleitlinien. Значним при цьому є внесок фахових товариств психотерапевтичного напрямку [27, 30]. В Японії впровадження доказового підходу також було спрямовано на клініку внутрішніх хвороб, але досвід цієї країни демонструє насамперед труднощі, зумовлені конфліктами інтересів і неприйнятністю концепції переваг доказів над досвідом для клініцистів, у т.ч. через переважне залучення управлінських кадрів до роз'яснення суті ДМ [15, 33]. Аналіз літературних даних засвідчує, що багатьом країнам вдалося уникнути таких ускладнень.

Епідеміологом є автор низки понять ДМ D.L. Sackett, засновник департаменту КЕ в McMaster University (м. Торонто) і Оксфордського центру ДМ, який вперше використав термін «evidence» у 1986 р. у статті «Правила доказів і клінічні рекомендації з використання антитромботичних засобів» [36]. Крім нього, авторами терміну «evidence based medicine» («медицина, яка базується на фактах») вважають R.B. Haynes, G.H. Guyatt, P. Tugwell [9, 14, 24], які у 1991 р. видали монографію «Клінічна епідеміологія: фундаментальна наука для клінічної медицини». Вивчення біографій цих професорів КЕ і біостатистики свідчить про широкий спектр їх діяльності та відзначення їх державними нагородами за розвиток ДМ.

У 1996 р. у статті «Доказова медицина: що це, і чим вона не є» D. Sackett et al. розглянули лікарське мистецтво з позицій КЕ. В їх тлумаченні цей підхід означав зменшення значущості несистематизованого індивідуального досвіду та сприяння вивченню даних клінічних досліджень [16]. У 2000 р. у монографії «Доказова медицина. Як практикувати та навчати» D. Sackett et al. навели основні етапи впровадження ДМ (або «кроки»: формулювання структурованих за принципом PICO клінічних запитань, пошук доказів, їх критичне оцінювання, впровадження та «клінічний аудит») і вперше використали термін «доказова практика». Враховуючи тлумачення терміну «expertise» у Кембриджському словнику як «високого рівня знань і навичок» (<http://dictionary.cambridge.org/dictionary/british/expertise>), можна стверджувати, що в останню декаду XX ст. канадські епідеміологи визначили доказову практику як інтеграцію найкращих епідеміологічних доказів із клінічним досвідом і цінностями пацієнта.

У XXI ст. подібні моделі доказового підходу розробили B. Haynes (2002), L. Gibbs (2003), B. Sheldon (2003), E.J. Mullen, D.L. Streiner (2004), E. Gambrill (2006), R. Jackson (2011), R. Savaya et al. (2013) та ін. У низці з них докази за значущістю наближені до знань із медичних дисциплін,

Таблиця 1. Категоріально-понятійний апарат доказового підходу

Поняття	Автор і рік упровадження
Evidence	Sackett D. (1986)
Evidence based medicine	Sackett D. et al. (1991)
Evidence based practice	Sackett D. et al. (1996-2000); Gray J.A.M. (2001); Glasziou P., Del Mar C. (2003); Jackson R. (2011)
Evidence based policy and practice	Mullen E., Streiner D. (2004); Gray M. (2013)
Evidence based health care	Gray J.A.M. (2001)
Evidence based social care	Sheldon B. (2003)
Evidence based social work	Gibbs L. (2003); Gambrill E. (2006)
Evidence based practice in education	Thomas G., Pring R. (2004)
Evidence based management	Rousseau D.M. (2005)
Evidence based public health	ECDC (2011)
Evidence-informed practice	Grayson L., Gomersall A. (2003); Nutley S. (2003)
Nachweis-gestuetzte Medizin	Lehmacher W. (2013)

психології, політико-економічних, соціокультурних чинників тощо [4, 5, 9, 19-21, 32].

Крім епідеміологічної основи, ДМ спирається і на основу економічну. В історичному аспекті це пов'язано з впливом Великої депресії на обмеження надання медичних послуг і впровадженням РКД і т.п., на сьогодні — з визнанням ДМ однією з основ галузевої економіки. Власне, докази також розділяють на епідеміологічні (серед яких найточнішими є СО; у 2008 р. їх визнано ВООЗ найважливішими [46]) та економічні (економічні оцінки, або аналізи) [1, 8].

Дослідженням термінологічного й категоріально-понятійного апарату ДМ встановлено, що в сучасній літературі йдеться про «практику, інформовану доказами», «докази для політики та практики» тощо [21, 32, 42, 46]. За даними Німецької мережі ДМ (www.ebm-netzwerk.de), професори німецьких і австрійських університетів віддають перевагу терміну «nachweisgestuetzte medizin» («медицина, яку підтримують докази»). Роль досвіду визнано і Європейським центром контролю та профілактики захворювань ECDC у доповіді «Доказова методологія для громадського здоров'я — як отримати найкращі доступні докази, коли бракує і часу, і явних доказів» (2011). У ній запропоновано використовувати методи консенсусу, тобто узгоджену думку фахівців, на додаток до слабких доказів або замість відсутніх [17].

Отже, сучасна концепція ДМ не зменшує роль експертів у процесі прийняття управлінських (у т.ч. клінічних) рішень, визначенні прийнятності та способу інтеграції доказів до кожного з них [9, 16, 21, 46]. Результати проведеного комплексного дослідження дозволяють стверджувати, що ДМ / доказову практику варто розуміти як підхід до пізнання дійсності та прийняття рішень, основу інформаційного забезпечення якого складають результати епідеміологічних і економічних досліджень, прийнятні для експертів і споживачів послуг. Цим визнається значущість таких джерел знань, як клінічна практика, до- та післядипломна підготовка, нормативно-правові документи тощо. Це збільшує прихильність до ДМ клініцистів України, підготовка яких завжди передбачала дотримання традицій вітчизняних шкіл, розвиток клінічного мислення та індивідуальний підхід до хворого. Це узгоджується з принципами Гіппократа («Хто зневажає тим, що виправдало себе здавна... помиляється сам і обманює інших») та класика прагматизму W. James («Найпростіший випадок нової істини маємо... коли до нашого досвіду приєднуються нові факти»).

Визнання суб'єктної ролі пацієнта і громад у прийнятті рішень з питань охорони здоров'я, як і вільний доступ до більшості інформаційних ресурсів ДМ, є ознаками сьогодення [1, 10, 26,

34, 46]. Згідно із сучасним розумінням доказового підходу, вибір пацієнта вважається рівноцінним із доказами компонентом ДМ. Проте варто навести висновок професора K.E. Schneider, який вивчав наслідки реалізації концепції інформованої згоди у США та довів небезпеку повної прозорості медичної інформації для пацієнтів і пріоритетність їх потреби в «чуйних і компетентних лікарях» [39].

Провідні наукові розробки з питань ДМ належать D. Sackett, G.H. Guyatt, R.B. Haynes, J.A.M. Gray, S.A. Webb, R. Pawson, W.C. Torrey, R.E. Drake, L. Gibbs, S.H. Booth, E. Gambrill, E. Gira, P. Glasziou, E. Mullen, R. Jackson, S.E. Straus, W. Lehmacher, M. Gray, M. Nasser, A. Klotterus, P. Tugwell, M. Petticrew, V. Welch та ін. Аналіз їх робіт довів, що, починаючи з середини 1990-х рр., термінологію ДМ впроваджено до всіх напрямів клінічної медицини, створено низку класифікацій джерел доказів, алгоритми та інструменти їх розроблення, представлення та оцінювання, опрацьовано методики збільшення валідності тощо.

У сучасному розумінні ДМ є психологічно прийнятною для клініцистів і пацієнтів. Результати інформаційного аналізу довели, що такий підхід відповідає вимогам Женевської (1948) і Гельсінської (1964) декларацій, Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (1996), Всесвітньої декларації ЮНЕСКО про геном людини та права людини (1997). Він підтриманий Радою Європи (2002) і ВООЗ (2008), узгоджується з Етичним кодексом лікаря України (2009) тощо.

На сьогодні доказовий підхід є полідисциплінарним дослідницьким полем, і з метою підвищення доступності та якості послуг його впроваджують у різні галузі діяльності — політику, менеджмент, педагогіку, соціальну роботу, кримінальну юстицію тощо. Як зазначили E.J. Mullen, D.L. Streiner у 2004 р., «більшість експертів розглядає доказову практику як процес управління прийняттям рішень політиками, менеджерами і виконавцями у певній сфері діяльності» [32].

Дослідженням наукових джерел встановлено, що обмеження реалізації ДМ пов'язують із характеристиками доказів, ресурсним забезпеченням (інформаційним, кадровим, фінансовим) і професійним середовищем. Перший чинник означає якість і наявність доказів, адже загалом від 5 до 80% питань у різних галузях мають обґрунтовану доказами відповідь. Решта проблем виникає у зв'язку з браком висвітлення засад ДМ та використання її інформаційних ресурсів, конфліктами інтересів, незбалансованим залученням кадрів охорони здоров'я (управлінських, медичних, наукових, науково-педагогічних) та інших осіб і громад, причетних до надання й одержання медичної допомоги [5].

Найопрацьованішим інструментом реалізації ДМ залишається створення та адаптація міжнародних і національних КН, якість яких пов'язана з їх доказовою базою та клінічною прийнятністю. Скрізь у світі настанови створюють переважно на основі наявних СО і покладають в основу систем стандартизації медичної допомоги. Проте саме у процесі створення КН конфлікти інтересів виникають найчастіше [26, 30, 31, 33, 43]. Отже, наголошено, що, з урахуванням методології розроблення джерел доказів, КН є корисними насамперед для клініцистів, практикуючих лікарів, а СО мають важливі переваги для науковців, і їх пошук повинен бути першим і невід'ємним етапом планування і виконання всіх наукових досліджень.

В Україні розвиток ідей наближення епідеміологічного методу до клініки внутрішніх хвороб пов'язаний з іменами Заболотного Д.К. (1866-1929), Томіліна С.А. (1877-1952), Башеніна В.А. (1882-1978), Громашевського Л.В. (1887-1980). До середини ХХ ст. вони визначали епідеміологію як науку про епідемії, причому Л.В. Громашевський заперечував використанню терміну «епідеміологія» в аспекті незаразних захворювань, а В.А. Башенін вважав доцільним вивчення епідеміології ССЗ, раку, силюкозу тощо. У 1924 р. С.А. Томілін запропонував внесення елементів соціальної гігієни до клінічних дисциплін і ведення соціально-гігієнічних досліджень, виходячи з вимог клініки.

Наукові розробки, присвячені медичній стандартизації як технології підвищення якості в охороні здоров'я, в Україні з'явилися наприкінці 1990-х рр. і були пов'язані з іменами Уваренка А.Р., Пономаренка В.М., Нагорної А.М., Степаненко А.В. та ін. На відміну від Японії, в нашій країні вдалося запобігти протиставленню доказової концепції ролі терапевтичних шкіл, оскільки клініцисти, в т.ч. голови медичних асоціацій, — Гіріна О.М., Трещинський А.І., Коваленко В.М., Нетяженко В.З., Передерій В.Г., Воробйов К.П., Поворознюк В.В., Пономаренко Г.П., Колесник М.О. та ін. — вже у 2002-2003 рр. очолили опанування ДМ як «нового світогляду щодо подальшого розвитку вітчизняної медичної науки та практики» [6].

Відомо, що з 2012 р. в Україні впроваджується якісно нова система стандартизації, яку представлено трьома типами медико-технологічних документів (МТД) — це КН, медичні стандарти та клінічні протоколи, що розробляються мультидисциплінарними групами за певними темами, підлягають публічному обговоренню і мають визначений строк наступного перегляду. Згідно з наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751, станом на 21.09.2015 р. розроблено 40 наказів МОЗ України, якими затверджено 71 уніфікований клінічний протокол медичної допомоги, 5 стандартів медичної допомоги та 50 адаптова-

них КН, рекомендованих як джерела найкращої клінічної практики. Їх включено до Реєстру МТД зі стандартизації медичної допомоги та наведено на веб-сайті Державного експертного центру МОЗ України: www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html.

Аналіз 53 баз даних КН, які, згідно з наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012 р., використовують робочі групи МОЗ України для створення клінічних протоколів, довів переважання в їх структурі американських — 16 (30,2%), міжнародних — 14 (26,4%) і британських — 10 (18,9%) розробок. Нами з'ясовано, що 78% адаптованих КН, затверджених наказами МОЗ України, стосувалися неінфекційним захворювань: станом на січень 2016 р. їх було 39, з яких ССЗ присвячено 8 (20,5%) настанов, злоякісним пухлинам — 7 (18,0%), ментальним розладам — 5 (12,8%), цукровому діабету — 2 (5,1%) [5].

Необхідно наголосити, що розуміння сучасної концепції ДМ дозволяє клініцистам використовувати поняття про доказові напрями клінічної медицини (доказова кардіологія, доказова ревматологія тощо), доказове лікування (що розвивається найінтенсивніше — через велику кількість рандомізованих клінічних досліджень, РКД) та доказову профілактику (первинну й вторинну, індивідуальну, групову і популяційну, медичну, медико-соціальну, в охороні здоров'я тощо) [4, 5].

Доказова діагностика розвивалася повільніше. З історії медицини відомо, що досвід був основою діагностики у стародавніх культурах, важливість спостереження й аналізу фактів визнавав Гіппократ (460-377 рр. до н.е.), роль методу аналогії — Г. Бургав (1668-1738), автор афоризму «хто добре діагностує, той добре лікує». Беззаперечним є вплив вітчизняної терапевтичної школи на розвиток методології діагностики [2] (табл. 2).

Вплив ДМ на методологію діагностики відбувається в умовах значного поширення нових діагностичних методів. Нові діагностичні тести порівнюють із наявним еталоном у перекресних клінічних дослідженнях, а за відсутності такого еталону тест, який досліджують, порівнюють із комбінацією діагностичних критеріїв. Доказовий підхід передбачає оцінку виявлених під час обстеження пацієнта ознак як діагностичних тестів і критеріїв, чинників ризику (ЧР) тощо.

Концепцію доказової параклінічної діагностики відображає розуміння її як «компромісу між доцільністю, методичними обмеженнями, фінансовими та матеріальними затратами та співставленням конкретної людини... з... результатами популяційних досліджень» [3]. В аспекті клінічної і нозологічної діагностики доказова методологія означає: пріоритет найточніших і найкорисніших діагностичних методів; розуміння математичної сутності результатів використання

Таблиця 2. Розвиток методології діагностики представниками вітчизняної терапевтичної школи

Представник	Основний внесок
Мудров М.Я. (1776-1831)	Визнання важливості практики та досвіду, розробка методу систематичного та всебічного обстеження хворого тощо
Захар'їн Г.А. (1829-1897)	Розмежування <i>diagnosis morbi</i> та <i>diagnosis aegri</i> , розробка методу опитування
Боткін С.П. (1832-1889)	Створення теорії діагностичного мислення
Кончаловський М.П. (1875-1942)	Виокремлення 4 аспектів діагнозу (морфологічний, функціональний, патогенетичний, етіологічний), прогнозу тощо, створення вчення про синдроми
Ланг Г.Ф. (1875-1948)	Розробка синдромного підходу
Образцов В.П. (1849-1920)	Розробка низки діагностичних методик у клініці внутрішніх хвороб
Стражеско М.Д. (1876-1952)	Розробка патофізіологічного та функціонального напрямів і синтетичного методу діагностики
Черноручий М.В. (1884-1957)	Визначення обов'язкових етапів клінічної діагностики (спостереження, оцінка явищ, умовиводи) та її відповідних компонентів (методи дослідження, семіотика (семіологія), методологія)

діагностичних тестів, їх прогностичної цінності, клінічної та статистичної значущості, імовірного характеру діагнозу; індивідуальний підхід, у т.ч. врахування інформованого вибору пацієнта при призначенні обстежень тощо.

Зазначимо, що доказовий підхід не замінює і не зменшує значущості семіології, знання й навичок використання діагностичних методик. Опанування ДМ є складовою частиною професійної компетентності лікаря та інструментом підвищення рівня клінічного діагнозу.

Особливою проблемою профілактичної, клінічної, сімейної медицини та ДМ є рання доказова діагностика, тобто скринінги (на захворювання, ЧР). На сьогодні обґрунтовано вимоги до реалізації скринінгів (S. Fletcher, 1998) і критерії включення до них (Р. Флетчер і співавт., 2004), визначено відсутність «абсолютно чітких характеристик» вірогідності скринінгових тестів, часте використання даних проспективних спостережень замість еталонних тестів, доцільність скринінгів насамперед у групах ризику, наголошено на етичних, організаційних, економічних аспектах скринінгів, інтерпретації їх результатів тощо [18].

Нами з'ясовано, що проблему доказового обґрунтування скринінгів у первинній ланці ефективно вирішує Американська робоча група USPSTF [47], настанови якої присвячені профілактиці хвороб різної етіології у пацієнтів різних категорій. Скринінгам присвячено 74,4% її КН 1996-2014 рр., проте в 35,8% експертами цієї групи визначено слабкість доказової бази, а 23,0% оцінених скринінгів відхилено [5]. Отже, рання доказова діагностика внутрішніх хвороб залишається актуальною науковою проблемою.

Розглянемо детальніше проблему інформаційного забезпечення діяльності у клініці внутрішніх хвороб на засадах ДМ. Саме з таким забезпеченням (тобто збиранням і обробленням інформації, необхідної для прийняття рішень) ототожнювали ДМ на етапі розробки її концепції у 1990-х рр. На сьогодні доведено збереження значущості друкованих видань і рекомендацій колег як джерел спеціальної інформації у медичному середовищі [5, 23].

До ресурсів доказів прийнято звертатися у зв'язку з такими підходами, як постійне опрацювання (*push*-підхід) і звернення за необхідності (*pull*-підхід). Перший підхід передбачає постійне опрацювання веб-сайтів фахових і проблемних медичних товариств, рецензованих науково-медичних журналів (у т.ч. топ-4 — «British Medical Journal», «Lancet», «The Journal of the American Medical Association» (JAMA), «New England Journal of Medicine») і компендіумів («Evidence Based Medicine», «Clinical Evidence», «EBOC», «PIER»). Переваги 2-го підходу полягають у можливості одержання відповіді з КБД ДМ на структуроване клінічне запитання навіть за відсутності спеціальних знань. Переваги мають так звані комп'ютерні метабази доказів — Cochrane Library та її підбази CDSR і CENTRAL, PubMed, EvidenceUpdate, TRIP, EBOC, PIER, Clinical Evidence [1, 41]. Наголосимо також, що клініцистам необхідно приділяти значно більше уваги СО як стратегічно значущим джерелам ДМ [11, 13, 24, 35].

На основі аналізу літературних даних та інформаційних ресурсів ДМ нами підтверджено відсутність загальноприйнятої класифікації останніх і встановлено основні напрями вдосконалення інформаційного забезпечення доказової охорони здоров'я, якими є систематизація ресурсів за ознакою корисності або принципом ієрархії («піраміди» ресурсів, пошуку, рівнів доказів). Найкориснішими визначено доступні ресурси, які містять якісні узагальнення доказів (СО, метааналізи, настанови, економічні аналізи тощо) і характеризуються легкістю пошуку [5].

З урахуванням таких переваг інформаційних ресурсів ДМ, як доступність і якість доказів, основою інформаційного забезпечення доказового підходу у клініці внутрішніх хвороб варто вважати якісні СО (насамперед кохрейнівські), КН спеціальних робочих груп, комп'ютерні метабази даних і «синопси» ДМ (тобто рецензовані видання), які містять узагальнення доказів.

Нашим дослідженням підтверджено зв'язок проблем інформаційного забезпечення ДМ із переважанням непрямих доказів і розповідних оглядів, недооцінкою неангломовних і нецензованих ресурсів, обмеженнями, пов'язаними з методологією і практикою створення СО. На сьогодні визнано важливість ручного пошуку СО

й оптимізації їх електронного пошуку (шляхом систематизації КБД ДМ, розробки алгоритмів пошуку, покращення пошукових навичок і обізнаності з КБД ДМ тощо) [5].

Варто вказати, що ВООЗ не має власної бази даних доказів. Останніми роками її спільними проектами з Кохрейнівським співтовариством є створення Бібліотеки репродуктивного здоров'я (WHO Reproductive Health Library; www.apps.who.int/rhl) та Бібліотеки доказів з питань харчування (WHO Library of Evidence for Nutrition Actions, eLENA) [44].

Починаючи з 1993 р. Кохрейнівське співтовариство стало лідером розробки найякісніших інформаційних ресурсів ДМ [13, 44]. Воно нараховує понад 32 тис. учасників із понад 100 країн світу та 53 робочі групи експертів, які створюють кохрейнівські СО. Близько 10% цих СО на www.cochrane.org видають іспанською мовою; посилюється також вплив китайських учасників, у т.ч. щодо створення СО з оцінки ефектів традиційної китайської медицини при внутрішніх хворобах [5].

Відомо, що Кохрейнівську бібліотеку (www.thecochranelibrary.com) складають сім підбаз даних, з яких для клініцистів є цікавими три: 1) Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) та Cochrane Register Controlled Trials (CENTRAL) [4].

Кохрейнівські експерти щомісяця оновлюють еталонну метабазу даних ДМ — CDSR, яка є «основним ресурсом СО для охорони здоров'я». Перші інформаційні продукти в цій базі даних видали у 1994 р., і станом на 2001 р. було видано 1000 СО. Стабільно великий імпакт-чинник підтверджує потужність CDSR як ресурсу інформації: у 2012 р. він становив 5,785 (і серед 155 науково-медичних журналів CDSR посіла 12-е місце; рейтинг «Journal Citation Reports» від 30.09.2013); у 2011 р. — 5,912, у 2010 р. — 6,186, у 2009 р. — 5,653 [45].

У 2013 р. на веб-сайті Кохрейнівського співтовариства [44] було представлено низку переліків рекомендованих інформаційних ресурсів ДМ. На початку 2016 р. формат і зміст веб-сайту змінився, тому наводимо список «журналів доказової охорони здоров'я»: 1) «ACP Journal Club»; 2) «Evidence and Policy»; 3) «Evidence-Based Medicine»; 4) «Evidence-Based Nursing»; 5) «Evidence-Based Mental Health»; 6) «Evidence-Based Child Health»; 7) «Evidence-Based Women's Health Journal»; 8) «Health Research Policy and Systems»; 9) «Journal of Evidence-Based Medicine»; 10) «Research Synthesis Methods».

Водночас було схвалено звернення до таких 35 КБД ДМ: AHRQ, ARIF, Best Health, Best Practice, Clinical Evidence, Clinical Knowledge Summaries, DARE, Cochrane Library, DynaMed, EBM Guidelines, Effective Older People Care (beta), Epistemonikos,

Essential Evidence Plus, EvidenceUpdates (BMJ Updates), Harrison's Practice, HealthEvidence, Health Systems Evidence, HEED, JAMAevidence, National Guidelines Clearinghouse, NHS Evidence, Nursing+, OBESITY+, OTseeker, PDQ-Evidence for Informed Health Policymaking, PEDro, Physiotherapy Choices, PIER, PubMed Clinical Queries, QIPP, Rehab+, Special Collections from the Cochrane Library, TI, TRIP, UpToDate.

Загалом, з урахуванням рекомендацій Кохрейнівського співтовариства та провідних експертів із ДМ, доцільно виокремити та використовувати такі ресурси СО, як Кохрейнівська бібліотека (підбази CDSR, DARE), TRIP, Best BETs, EvidenceUpdates, ARIF, HealthEvidence, OTseeker, PDQ-Evidence for Informed Health Policymaking, OBESITY+, Rehab+, PEDro [5].

У результаті дослідження розроблено класифікацію інформаційних ресурсів доказової профілактики в охороні здоров'я (Пузанова О.Г., 2015), яка враховує класифікацію досліджень Т. Greenhalgh (2009), списки та «піраміди» інформаційних ресурсів ДМ Р. Glasziou, С. Del Mar (2003), J. Glover et al. (2006), В. Haynes (2006), А. DiCenso et al. (2009), Національного інституту здоров'я та досконалої клінічної практики NICE, схвалені Кохрейнівським співтовариством переліки журналів, КБД ДМ та узагальнень доказів для пацієнтів (2013), а також вітчизняний досвід систематизації МТД зі стандартизації медичної допомоги [5]. За аналогією з цією класифікацією можна систематизувати інформаційні ресурси ДМ для клініки внутрішніх хвороб (табл. 3). Наголошуємо, що особливу увагу необхідно приділяти СО, ресурсам, рекомендованим Кохрейнівським співтовариством, КН міжнародних фахових і проблемних медичних товариств, а також Реєстру МТД зі стандартизації медичної допомоги у системі МОЗ України.

Результати аналізу наукових джерел дозволили пов'язати перспективи доказового обґрунтування діяльності в охороні здоров'я з розробкою СО з питань менеджменту, оцінкою впливу економічних доказів на формування галузевої політики, вирішенням проблеми рівності у досягненні рівня здоров'я, посиленням доказової бази профілактики в дітей і підлітків, профілактики спалахів гострих інфекційних захворювань, організаційних технологій профілактики тощо [5].

У клініці внутрішніх хвороб основні перспективи подальшого впровадження засад доказового підходу, найімовірніше, пов'язані з розвитком напряму доказової діагностики, зміцненням наявних доказових баз, удосконаленням змісту вітчизняного Реєстру МТД, опануванням медичними кадрами методології та інформаційних ресурсів ДМ, доступністю комп'ютерних систем підтримки рішень на робочому місці тощо.

Таблиця 3. Інформаційні ресурси ДМ для клініки внутрішніх хвороб

Ресурс	Коментарі	
Дослідження	Основне джерело епідеміологічних і економічних доказів	
Первинні	Клінічні, популяційні дослідження та експерименти	Дослідження є релевантним за відповідності типу клінічного запитання (для оцінювання втручань — РКД, діагностичних тестів — перехресні дослідження, ЧР — когортні дослідження)
	Описи випадків, серій випадків	Оперативна, але малодоказова інформація
Вторинні	СО (насамперед кохрейнівські) та метааналізи	Найкращі докази з конкретних питань, які є корисними насамперед для науковців і експертів охорони здоров'я
	КН та аналізи рішень	Найопрацьованіший інструмент реалізації ДМ, основа стандартизації медичної допомоги. Особливо корисні у практичній діяльності. З питань профілактики в первинній ланці еталонними є КН USPSTF
	Економічні аналізи (описові та порівняльні)	Важливе джерело впливу на формування галузевої політики
Консенсус експертів	Може замінювати чи доповнювати докази у разі їх відсутності чи браку	
Комп'ютерні метабази даних ДМ	Якість наявних у них доказів забезпечують вбудовані методологічні пошукові фільтри	
Кохрейнівська бібліотека та CDSR	Кохрейнівська бібліотека містить СО (у CDSR і DARE), РКД (у CENTRAL) і РКД медичних технологій (у HTA). З неї починають пошук доказів щодо дієвості втручань	CDSR є самостійною мета базою даних ДМ, оскільки містить еталонну науково-медичну інформацію — кохрейнівські СО (понад 4,6 тис.). Докази з інших баз Кохрейнівської бібліотеки підлягають оцінюванню
MEDLINE / Pubmed	З них починають пошук доказів, якщо питання стосується етіології, ЧР, точності діагностичних тестів або явищ	Містять понад 15/19 млн статей з 5,5 тис. журналів, що видають на 40 мовах у 70 країнах, насамперед у США. У них можливий пришвидшений пошук СО, які підлягають оцінюванню
TRIP	Мультимедійний ресурс, у якому можливий легкий диференційований пошук понад 315 тис. документів, у т.ч. підручників, СО, аналізів рішень	Ресурс схвалено для пришвидшеного пошуку СО. Близько 30% користувачів становлять пацієнти. Містить 27 клінічних категорій, у т.ч. «Первинна допомога»
Evidence Updates	За клінічними категоріями розділено переважно первинні дослідження із 120 журналів і резюме СО із 800 журналів	Джерелами ресурсу є англійські та неанглійські журнали. Виокремлено докази з питань первинної медичної допомоги. Можливий швидкий пошук резюме СО
Тематичні КБД ДМ	AMED присвячено КМ; EMBASE, TI — фармакотерапії, PEDro — фізіотерапії; CINAHL, BNI — сестринській практиці; Best BETs, EBOC — ургентній допомозі; IndMed — індійським фармпрепаратам	Низку з них — AMED, EMBASE, BNI, CINAHL, IndMed тощо — схвалено для розширеного пошуку СО, який є важливим при створенні КН. Знайдені при цьому СО підлягають оцінюванню
Веб-сайти Кохрейнівського і Кемпбелівського співтовариств	Містять* найякісніші СО. Окремо розміщено найрейтинговіші з них (відповідно топ-50 і топ-15)	Звернення пацієнтів до веб-сайту Кохрейнівського співтовариства схвалено цією організацією. Містить* списки та стислі описи КБД доказової охорони здоров'я
Веб-сайти фахових і проблемних медичних товариств	Містять якісні КН щодо ведення пацієнтів із певними захворюваннями	Перелік організацій-розробників якісних КН наведено на веб-сайті Кохрейнівського співтовариства
Рецензовані науково-медичні періодичні видання	Журнали (насамперед топ-4 та схвалені Кохрейнівським співтовариством) і компендіуми	Топ-4: «British Medical Journal», «Lancet», «JAMA», «The New England Journal of Medicine». Компендіуми: «Evidence Based Medicine», «Clinical Evidence», «PIER» тощо
Реєстр МТД зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України	Згідно з наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012 р., розроблено* 40 наказів МОЗ України, якими затверджено 71 уніфікований клінічний протокол, 5 медичних стандартів, 50 адаптованих КН (із них 78% присвячено неінфекційним захворюванням, насамперед ССЗ)	

Примітка: * — станом на січень 2016 р.

Список використаної літератури

- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх; [пер. с англ. под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова]. — [3-е изд.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 288 с.
- Казаков В.Н. Размышления о медицине (философия естествознания). Книга первая / В.Н. Казаков. — Донецк: Ноулидж, 2010. — 410 с.
- Лапин С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: [пособие для врачей] / С.В. Лапин, А.А. Тополян. — СПб.: Человек, 2006. — 128 с.
- Москаленко В.Ф. Методология доказательной медицины: [підручник] / В.Ф. Москаленко, І.Е. Булах, О.Г. Пузанова. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — 200 с.
- Пузанова О.Г. Обгрунтування та інформаційне забезпечення концепції доказової профілактики в охороні здоров'я: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. н.: спец. 14.02.03 «соціальна медицина» / О.Г. Пузанова. — К., 2015. — 40 с.
- Уваренко А.Р. Клінічна епідеміологія — наукова основа доказової медицини / А.Р. Уваренко, Б.О. Ледошук. — К., 2010. — 216 с.
- A History of Epidemiologic Methods and Concepts / [ed. A. Morabia]. — Basel — Boston — Berlin: Birkhäuser Verlag, 2004. — 405 p.
- Assessing the Impact of Economic Evidence on Policymakers in Health Care — A Systematic Review. Methods Research Report / L. Niessen, J. Bridges, B. Lau et al. — Rockville, MD: AHRQ, 2012. — 47 p.
- Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient's choice / R.B. Haynes, P. Devereaux, G. Guyatt et al. // ACP J. Club. — 2002. — Vol. 136. — A11-14.
- Clinical practice guidelines and patient decision aids. An inevitable relationship / T. van der Weijden, A. Boivin, J. Burgers et al. // J. Clin. Epid. — 2012. — Vol. 66. — P. 584-589.

11. DiCenso A. Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model / A. DiCenso, L. Bayley, B. Haynes // *ACP J. Club.* — 2009. — Vol. 151. — P. 2-3.
12. Dopson S. Knowledge to action? Evidence based health care in context / Eds. S. Dopson, L. Fitzgerald. — NY: Oxford University Press, 2005. — 223 p.
13. Evaluating the effectiveness of public health interventions: the role and activities of the Cochrane Collaboration / E. Waters, J. Doyle, N. Jackson et al. // *J. Epid. Community Health.* — 2006. — Vol. 60. — P. 285-289.
14. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine / G.H. Guyatt, J. Cairns, D. Churchill et al. // *JAMA.* — 1992. — Vol. 268. — P. 2420-2425.
15. Evidence-based medicine in Japan / T. Yokota, S. Kojima, H. Yamauchi et al. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 122.
16. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D.L. Sackett, W.M. Rosenberg, J.A. Gray et al. // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 71-72.
17. Evidence-based methodologies for public health — How to assess the best available evidence when time is limited and there is lack of sound evidence. ECDC Technical Report / ECDC / Eds. J. Giesecke. — Stockholm: ECDC, 2011. — 58 p. — [Електронний ресурс] — URL: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1109_Ter_evidence-based-methods-for-public-health.pdf
18. Fletcher R.H. Clinical epidemiology: the essentials / R.H. Fletcher, S.W. Fletcher, G.S. Fletcher. — [5th ed.]. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
19. From concept to implementation: challenges facing evidence-based social work / E.J. Mullen, A. Shlonsky, E. Bledsoe, J.L. Bellamy // *Evidence and Policy.* — 2004. — Vol. 1. — P. 61-84.
20. Gambrill E. Evidence-based practice and policy: Choice ahead / E. Gambrill // *Res. Social Work Practice.* — 2006. — Vol. 16. — P. 338-357.
21. Gray J.A.M. Evidence-based medicine for professionals / J.A.M. Gray / Evidence based patient choice: inevitable or impossible? — Eds. A. Edwards, G. Elwyn. — NY: Oxford University Press, 2001. — P. 19-33.
22. Howick J. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's «guidelines for causation» contribute? / J. Howick, P. Glasziou, J.K. Aronson // *J. Royal Soc. Med.* — 2009. — Vol. 102. — P. 186-194.
23. Implementing evidence-based practice. A review of the empirical research literature / M. Gray, E. Joy, D. Plath et al. // *Res. Soc. Work Practice.* — 2013. — Vol. 23. — P. 157-166.
24. Knottnerus A. «World series» to strengthen evidence-based practice / A. Knottnerus, P. Tugwell, J. McGowan // *J. Clin. Epid.* — 2013. — Vol. 66. — P. 119-120.
25. Lang T.A. How to report statistics in medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers / T.A. Lang, M. Secic. — [2nd ed.]. — Philadelphia, American College of Physicians, 2006. — 490 p.
26. Larson E.L. Publication guidelines need widespread adoption / E.L. Larson, M. Cortazal // *J. Clin. Epid.* — 2012. — Vol. 66. — P. 239-246.
27. Lehmacher M. Methodik der Klinischen Epidemiologie. — [Електронний ресурс]. — URL: imsiweb.uni-koeln.de/lehre/epidemiologie
28. Li Y. Evidence-Based Medicine in China / Y. Li, X. Sun, L. Wang // *Value in health.* — 2008. — Vol. 11, Suppl. 1. — S. 156-158.
29. Magnello E. The Road to Medical Statistics / E. Magnello, A. Hardy / Eds. B.V. Rodopi. — Amsterdam-NY, 2002. — 150 p.
30. Medizinische Leitlinien in Deutschland 1994-2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung / G. Ollenschläger, C. Thomeczek, F. Thalau et al. // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* — 2005. — B. 99. — S. 7-13.
31. Methodologists and context experts disagreed regarding managing conflicts of interest of clinical practice guidelines panels / [E.A. Akl, R. Karl, G. Guyatt et al.] // *J. Clin. Epid.* — 2012. — Vol. 66. — P. 734-739.
32. Mullen E.J. The evidence for and against evidence-based practice / E.J. Mullen, D.L. Streiner // *Brief Treat. Cris. Interv.* — 2004. — Vol. 4. — P. 111-121.
33. Nakayama T. Confusion about the concept of clinical practice guidelines in Japan: on the way to a social consensus / T. Nakayama, B. Budgell, K. Tsutani // *Int. J. Quality in Health Care.* — 2003. — Vol. 15. — P. 359-360.
34. Nardini C. Mechanistic understanding in clinical practice: complementing evidence-based medicine with personalized medicine / C. Nardini, M. Annoni, G. Schiavone // *J. Eval. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 18. — P. 1000-1005.
35. Nasser M. Prioritization of systematic reviews leads prioritization of research gaps and needs / M. Nasser, V.A. Welch // *J. Clin. Epid.* — 2013. — Vol. 66. — P. 522-523.
36. Sackett D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents / D.L. Sackett // *Chest.* — 1986. — Vol. 89, Suppl. 2. — S. 2-3.
37. Sackett D.L. On the need for evidence-based medicine / D.L. Sackett, W.M.C. Rosenberg // *J. Public Health Med.* — 1995. — Vol. 17. — P. 330-334.
38. Sackett D.L. Clinical epidemiology: what, who and whither / D.L. Sackett // *J. Clin. Epid.* — 2002. — Vol. 55. — P. 1161-1166.
39. Schneider K.E. The Practice of autonomy: patients, doctors and medical decisions / K.E. Schneider. — NY: Oxford University Press, 1998. — 301 p.
40. Schwarzer R. Methods, procedures, and contextual characteristics of health technology assessment and health policy decision making: comparison of health technology assessment agencies in Germany, UK, France and Sweden / R. Schwarzer, U. Siebert // *Int. J. Techn. Assess. Health Care.* — 2009. — Vol. 25. — P. 305-314.
41. Search filters can find some but not all knowledge translation articles in MEDLINE: an analytic survey / K.A. McKibbin, C. Lokker, N.L. Wilczynski et al. // *J. Clin. Epid.* — 2012. — Vol. 66. — P. 651-659.
42. Shlonsky A. Will the real evidence based practice please stand up? Teaching the process of evidence based practice to helping professions / A. Shlonsky, L. Gibbs // *Brief Treatment Cris. Interv.* — 2004. — Vol. 4. — P. 137-153.
43. Sniderman A.D. Pluralism of view-points as the antidote to intellectual conflict of interest in guidelines / A.D. Sniderman, C.D. Furberg // *J. Clin. Epid.* — 2012. — Vol. 66. — P. 705-707.
44. The Cochrane Collaboration: [сайт]. — [Електронний ресурс]. — URL: <http://www.cochrane.org>
45. The origins, evolution and Future of the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) / M. Starr, I. Chalmers, M. Clarke, A.D. Oxman // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* — 2009. — Vol. 25, Suppl. — P. 1182-1195.
46. The world health report 2008: primary health care now more than ever / Eds. T. Evans, W.V. Lerberghe. — Geneva: WHO, 2008. — 125 p.
47. USPSTF: [сайт]. — [Електронний ресурс]. — URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>
48. Viseltear A.J. John R. Paul and the Definition of the Preventive Medicine / A.J. Viseltear // *Yale J. Biol. Med.* — 1982. — Vol. 55. — P. 167-172.

Надійшла до редакції 13.07.2016

EVIDENCE-BASED APPROACH IN INTERNAL MEDICINE: DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES

K.M. Revenok, V.A. Gorgol, O.H. Puzanova

Abstract

It is a complex study of evidence-based approach in internal medicine being conducted including historical ground, methodological issues and information support of its development as well. The features, limitations and perspectives of its implementation both in the world and in Ukraine are also investigated.

Keywords: evidence-based medicine (concept, information support, international and national experience, problems, perspectives), internal medicine (clinical experience, methodology of diagnosis).

І.С. Чекман

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

КАПІЛЯРИ: ФІЗІОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, НАНОМЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ

Резюме

У статті узагальнено результати досліджень із вивчення фізіологічних, біохімічних, фармакологічних властивостей капілярів, а також їх наномеханізмів функціонування. Роль капілярів у живих системах вивчено недостатньо, особливо цікавим є досі нез'ясоване питання щодо механізму кровообігу на основі закономірностей гідродинаміки та ролі ендотелію капілярів та еритроцитів у процесі гемодинаміки. Дослідження ролі капілярних сил у механізмі кровообігу є необхідним, оскільки дозволить глибше зрозуміти суть фізіологічних, біохімічних процесів у судинах, мікроциркуляції у функціонуванні організму, а також вплив на ці процеси природних наночастинок.

Ключові слова

Капіляри, фізіологічні, біохімічні, фармакологічні властивості, наномеханізми функціонування.

Капіляри — унікальні наноструктури, найтонші судини, середній їх діаметр становить 5-10 мкм. Поєднуючи артерії та вени, вони беруть участь в обміні речовин між кров'ю і тканинами. Стінки капілярів складаються з одного шару клітин ендотелію та базальної мембрани. Товщина цього шару настільки мала, що дозволяє проходити через нього молекулам кисню, води, ліпідів і багатьом іншим речовинам [12, 48]. Баланс, а також фізіологічна і біохімічна гармонія асимілятивних і дисимілятивних процесів в організмі значною мірою зумовлені фізіологічними властивостями капілярів. Якщо врахувати такий факт, що довжина усіх капілярів організму людини становить до 90 тисяч кілометрів, то роль їх дійсно значна. Можна стверджувати, що без функціонування капілярів та перебігу біохімічних процесів, що мають місце у цих наноструктурах, життєдіяльність біомембран, клітин, органів, а також усього організму неможлива [14].

Доведено, що замінні та незамінні амінокислоти, медіатори (адреналін, норадреналін, ацетилхолін), вітаміни (ретинол, ергокальциферол та ін.), альбумін, АТФ, ДНК, РНК, фібриноген, іонні канали, наноканали, нанопори, біомембрана, колоїдні розчини організму (кров, міжклітинна рідина) та інші є нанорозмірними, однак питання щодо експериментального підтвердження наявності природних нанотехнологій і наномеханізмів їх функціонування у капілярах в організмі людини потребує більш ґрунтовного вивчення [23].

© І.С. Чекман

Як відзначають науковці, завдяки швидкому розвитку нових нанотехнологій та методів дослідження природних наноструктур фізіологічні та біохімічні процеси у капілярах відбуваються із залученням наномеханізмів, а сама структура таких систем часто має нанорозмірні елементи. Особливу зацікавленість викликає встановлення наномеханізмів перебігу природних систем у біологічних, фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесах в організмі людини та інших живих структурах, а також у механізмі дії лікарських засобів [13, 43, 44].

Нанобіологічний аспект природних нанотехнологій, який досліджує роль капілярів, має велике загальнонаукове, медичне та соціальне значення як новий перспективний напрям, що вивчає роль судин у природних наноструктурах та наномеханізмах, займається розв'язанням медичних завдань, поєднує знання нанонауки, біології, фізіології, біохімії та медицини з метою розробки нових методів діагностики, попередження і лікування різних захворювань.

Людський організм — природна саморегулююча система, у тому числі й капіляри, що створена у процесі еволюції і яка постійно вдосконалюється, оновлюється та здатна регулювати, виправляти порушення, що в ній виникають. Завдяки фізіологічним властивостям та біохімічному складу кров не тільки поставляє до капілярів кисень та необхідні речовини (білки, жири, вуглеводи, вітаміни, мінеральні солі, гормони тощо), але й має властивість нейтралізувати ток-

сичні речовини, мікроорганізми, що проникли в організм із клітин продуктів обміну речовин. Кожна клітина організму завдяки капілярам отримує поживні речовини [5, 15, 21, 23].

Важливу роль у механізмі транспорту крові може відігравати фрактальна самоорганізація кардіоваскулярної системи. Ця система геометрично відображається як складна система розгалужених капілярів, в яких систематично зменшується їх довжина і діаметр. Загальна площа цих капілярів становить близько 800-3200 см². Ефективне регулювання потоку крові є критичним для нормального функціонування всіх органів живої істоти і насамперед її мозку [30, 31, 33].

Структура капілярної системи живих істот може визначати природу їх функціонування. Добре відомо, що швидкість росту, або швидкість приросту нової біомаси пропорційна $M^{3/4}$, де M — маса істоти [27]. Даний закон реалізується в дуже широкому інтервалі вивчених розмірів [38]. Для пояснення цього закону була запропонована фрактальна модель структури теплопровідних капілярних потоків [20].

Капілярна сила — сила, обумовлена капілярними явищами. До капілярних явищ відносять поверхневі явища на межі рідини з іншим середовищем, пов'язані з викривленням її поверхні. Викривлення поверхні рідини на межі з газовою фазою відбувається в результаті дії поверхневого натягу рідини, який прагне скоротити поверхню поділу і надати рідині обмежену форму з найменшим потенціалом сил поверхневого натягу. Сили поверхневого натягу створюють під поверхнею поділу додатковий (капілярний) тиск. У випадку досить великих мас рідини дія поверхневого натягу компенсується силою тяжіння, тому капілярні явища проявляються насамперед у випадку знаходження рідини у вузьких каналах (капілярах) і пористих середовищах. У вузькому каналі межа поділу рідини з газом приймає викривлену форму (меніск), випуклу — у випадку незмочування рідиною стінок капіляра та ввігнуту — у випадку змочування. Випуклий меніск створює під своєю поверхнею надмірний тиск, увігнутий — від'ємний тиск (розрідження). Останнє явище змушує рідину затікати у капіляри зі змочуваними стінками, у тому числі проти сил тяжіння, що відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах [11].

Два твердих тіла, розташованих на поверхні рідини, під дією гравітації деформують рідинну поверхню. Внаслідок цього між ними виникає латеральна капілярна сила. При цьому чим більшу поверхневу деформацію створено частинками, тим більшою буде сила капілярної взаємодії. Латеральна капілярна сила може бути

як притягуючою, так і відштовхуючою, що залежить від змочувальних властивостей та ваги цих тіл. Рідинний меніск між двома твердими ліофільними поверхнями спричиняє появу притягуючої капілярної сили. Меніск може бути сформований завдяки капілярній конденсації або акумуляції адсорбованої рідини. Під впливом зовнішніх умов та між гідрофільними поверхнями капілярні сили, як правило, домінують над іншими поверхневими силами. Вони відповідають за багато процесів, що відбуваються у природі та використовуються у техніці (наприклад, для вивчення й моделювання плинну гранулярних частинок і механізмів тертя між різними поверхнями) [25, 35, 45].

Виготовляючи біоміметичні пристрої, наноканали викликають особливе зацікавлення для потенційного застосування у нанорідинних пристроях, біодатчиках, фільтрації та з метою перетворення енергії. Розроблені «розумні» штучні наноканали, виготовлені з іонних трекових мембран полімеру, молекули мають великий потенціал у галузі біоінженерії і біотехнології. Вони можуть не тільки допомогти людям дізнатися і зрозуміти життєві процеси у природі, але також надихнути вчених вивчати і проводити розробки нових нанопристроїв із більш високою продуктивністю для виробництва [26].

Фізіологи вважають, що не тільки серце є своєрідним мотором, який сприяє переносу крові до органів, адже, як свідчать дослідження останніх років, потужність серця не така вже велика. Її вистачає, щоб доставити кров через артерії до капілярів. Як ж сили сприяють проходженню крові по капілярах, а потім поверненню її по венах до правої половини серця? Цю роль виконують органи дихання, діяльність смугастих м'язів. Можна висловити таке твердження, що існує ще остаточно невстановлений особливий природний фізіологічний насос у капілярах, який відіграє основну роль із пересування еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів по цих мікросудинах. На думку автора, в основі функціонування цього процесу (насосу) лежать природні наномеханізми. Система кровообігу забезпечує обмін і транспорт газів. Капіляри — найбільш важливий у функціональному плані відділ кровоносної системи, оскільки саме в них здійснюється обмін між кров'ю та інтерстиційною рідиною. Структура мікроциркуляторного русла повинна забезпечувати можливість контакту значної поверхні капілярів із великим об'ємом крові протягом тривалого часу, а також мобільність й ефективність обмінних процесів [10]. Стінка капілярів організму має нанорозміри, що сприяє адекватному перебігу фізіологічних процесів за участю біологічно активних речовин нанорозміру.

Важливо вивчити роль капілярів та їх стінок як наноструктур у перебігу фізіологічних, фізико-хімічних та біологічних процесів. Стінка капілярів відіграє важливу роль в обмінних процесах, у тому числі, ймовірно, і в природних нанотехнологічних, оскільки за своїми параметрами подібна до синтетичних наноматеріалів, таких як нанотрубки [13]. Роль капілярів у функціонуванні клітин, органів та організму тільки останніми роками почали досліджувати вчені світу.

Стінка капілярів є наноструктурою, що модулює проходження поживних речовин із капілярів у клітини. Ендотелій судин як наноструктура знаходиться на базальній мембрані, яка складається з білків, вуглеводів і меншою мірою з ліпідів. Білки базальної мембрани формують основу капіляра, а спеціальні клітини перицити — підтримують їх тонус. У капілярах м'язові волокна відсутні. Зовнішньої сполучної оболонки в артеріальних та венозних (у прекапілярних артеріолах та післякапілярних венулах) капілярах також немає. Тобто морфологічна структура капілярів має свої особливості з метою більш ґрунтовних досліджень.

Такі наукові факти свідчать про роль природних наномеханізмів у функціонуванні капілярів в організмі живих систем:

1. Капіляри постійно скорочуються, розширюються, пульсують, сприяючи проходженню крові до вен, а потім і до правого передсердя. Стінка капілярів є наноструктурою, що модулює проходження поживних речовин із капілярів у клітини. Ендотелій судин є також наноструктурою. Зміни властивостей рідини у нанорозмірних каналах, у тому числі й капілярах, є об'єктом значного наукового інтересу, адже лежать в основі біологічних, фізіологічних та біохімічних процесів, що відбуваються у капілярах [36]. Вивчення цих властивостей — задача нанофлюїдики — нової науки, що вивчає властивості рідин у нанорозмірних структурах [22, 40].

2. Капілярні сили (capillary force) — сили, обумовлені поверхневими явищами на межі рідини з іншим середовищем, а також які пов'язані з викривленням поверхні рідини, що протікає капілярами. Викривлення поверхні рідини на межі з газовою фазою відбувається у результаті дії поверхневого натягу рідини, що прагне скоротити поверхню розділу і надати рідині в обмеженому об'ємі форму з найменшим потенціалом сил поверхневого натягу. Також сили поверхневого натягу створюють під поверхнею розділу фаз додатковий тиск (капілярний) [18, 37].

Досліджували механізми утворення двовимірних упорядкованих структур білків під впливом пристінних капілярних сил. На основі результатів вивчення модельних систем (латек-

си з діаметром частинок 1,78 мкм) показано, що порядок виникає внаслідок неспецифічних латеральних капілярних сил притягування між білковими частинками внаслідок перекриття менісків навколо них. Виявлено два типи притягуючих капілярних сил: флотаційні (рухаюча сила — гравітація) та імерсійні (рухаюча сила — змочування) [4, 35]. Техніка мономолекулярних шарів дозволяє моделювати окремі етапи самоорганізації білків й одержувати інформацію, важливу для ідентифікації біоструктур, що відповідають як нормі, так і патології. Використання *in situ* інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням для дослідження мономолекулярних шарів амілоїдних білків (пріони) дозволило виявити перехід між вторинними структурами за типом α -спіраль — β -структура. Вважається, що такий перехід є причиною утворення фібрил *in vivo*, що призводить до появи амілоїдних структур у вигляді позаклітинних відкладень на стінках кровоносних судин у різних тканинах і органах, що є причиною деяких фатальних нейродегенеративних та онкологічних захворювань людини і тварин [4].

Цікаві результати отримали Р.А. Kralchevsky і К. Nagayama щодо дослідження латеральних капілярних сил. Ці сили з'являються, коли контакт твердих частинок ендотелію з рідиною викликає активацію інших механізмів на поверхні поділу стінки капілярів та рідини. Капілярні взаємодії являють собою сумачію цих процесів. Автори встановили, що величина латеральних капілярних сил прямо пропорційно залежить від ваги й розміру твердих частинок у складі ендотелію. Однак парадокс: для частинок розміром менше ніж 10 мкм діють інші закони. Активация частинок на поверхні поділу залежить від здатності частинок до змочування, внаслідок чого істотні капілярні сили швидко виникають при зануренні у рідину навіть дуже малих частинок, таких як білкові глобули. До того ж, згідно з даними цих дослідників, такі сили найбільш активно проявляються у капілярах саме при контакті наночастинок ендотелію з іншими наночастинами розміром близько 1 нм [34].

Капіляри — унікальні структури, що характеризуються певною низкою фізичних, фізико-хімічних, фізіологічних, біохімічних, квантово-хімічних феноменів. І на сьогодні в технічних науках це питання вивчається глибше, ніж у медицині. Інженери Мічиганського університету навчилися за допомогою капілярних явищ створювати з вуглецевих нанотрубок скручені шпилі, концентричні кільця й граційно вигнуті пелюстки. Цей спосіб називається капілярним формуванням. В основі технології покладена взаємодія капілярних сил, існуванням яких обумовлений капілярний ефект. Метод починаєть-

ся з утворення зразків на кремнієвій пластині. Роль «чорнил» відіграє металевий каталізатор, що викликає вертикальний ріст нанотрубок у межах досліджуваної форми. Замість традиційних зразків узорів — сітки рівномірних кіл, дослідники використовують кола й напівкола, що пересікаються, у різних комбінаціях. Кремнієву пластину з великою кількістю нанотрубок розташовують над киплячим розчинником, таким як ацетон. Розчин конденсується на нанотрубках, а потім випаровується. При цьому під час конденсації рідини при дії капілярних сил відбувається формування складних тривимірних структур із нанотрубок. Наразі ця методика є науковим проривом, оскільки відомо, як створювати прямі й вертикальні нанотрубки, однак не було з'ясовано, як надати їм складних форм. А збирання тривимірних структур різних форм є однією з основних цілей нанотехнологій. Технологія капілярного формування може привести до створення зондів, що взаємодіють з окремими клітинами й тканинами організму, інноваційних мікрорідинних приладів і нових матеріалів, текстура і властивості яких визначаються розробником [29].

3. Роль води у прояві фізіологічних функцій капілярів. Методами обчислювального експерименту встановлено, що водні пори атомних розмірів характеризуються значною селективністю щодо різних іонів, які містяться у крові, і молекул води. Селективність водних пор залежить від їх структури та діаметра. Встановлено, що проникність водних пор визначається не тільки їх геометричними характеристиками, потенціальними бар'єрами, проходженням частинок крізь пори та властивостями самих транспортних частинок, але значною мірою взаємодією частинок із внутрішніми ступенями свободи молекулярних груп, що утворюють нанопору. Відбувається дисоціація молекул води і водних комплексів при проходженні їх крізь канали. Це пов'язано із взаємодією внутрішніх ступенів свободи каналу і частинок, що транспортуються. Вузькі пори можуть бути каталізаторами процесу дисоціації. Граничні шари води (розміри яких можуть становити десятки і сотні нанометрів) — це квазідвовимірні структури, подібні структурам у рідких кристалах. Шарувата структура води у приповерхневій ділянці і поверхнева протонна провідність відіграють істотну роль у розумінні дії лікарських засобів. Роль води у механізмах дії ліків точно не встановлено [1].

Рух протонів у воді відбувається у результаті руху хвиль стиснення і розтягнення середньої щільності протонів. Такі відокремлені хвилі називаються солітонами. Рухаючись у ланцюжку молекул води, вони не передають свою енергію

тепловим коливанням інших атомів у ланцюжку, що надає їх руху надзвичайно високої стійкості. На відміну від звичайних хвиль, які являють собою періодичне повторення у просторі підвищень і западин на поверхні води або ущільнень і розряджень щільності. солітони мають вигляд одиночних підвищень (ущільнень), що поширюється як єдине ціле з деякою швидкістю. Утворення і рух солітонів описуються нелінійними рівняннями математичної фізики [2].

У класичному вченні про явище капілярності ділянка кривизни визначається геометрією утримання і макроскопічним кутом контакту. Типовий ефект нанорозмірних утворень — це поява капіляр-індукованого негативного тиску. Особливу увагу приділяють пружнокапілярним і електрокапілярним взаємодіям. Наявність електричного поля призводить до додаткового стресорного впливу [47]. Варто відмітити, що роль води у функції наноканалів досліджена недостатньо.

Поряд з іншими каналами у плазматичній (клітинній) мембрані існують своєрідні наноканали — аквапорини (АП), які з великою швидкістю транспортують воду, не пропускаючи інші сполуки та частинки, навіть протони. Завдяки малому радіусу пор цих структур проходження великих молекул стає неможливим, а для запобігання транспорту протонів біля входу у канал розміщений хімічний бар'єр — ароматично-аргініновий селективний фільтр. Молекули води проходять крізь вузький просвіт каналу у вигляді безперервного потоку завтовшки в одну молекулу. АП належать до родини протеїнів мембранних каналів, широко поширені майже у всіх живих організмах, є ключовим елементом багатьох біологічних процесів, у тому числі наокапілярів. АП мають просту структуру порівняно з іонними каналами та транспортерами розчинів. Доцільно дослідити роль аквапоринів у перебігу фізіологічних та патофізіологічних процесів у організмі людини, а також створення наноструктур — біоміметичних аквапоринів — для застосування у медицині та техніці [32, 39].

4. Іонні канали та функція капілярів. Іонні канали — це нанорозмірні білки, функція яких — забезпечення проникнення іонів та інших молекул крізь біологічну мембрану. Розміри таких каналів становлять близько 5 нм завдовжки та 1 нм завширшки. Ці структури мають бути високоспецифічними щодо типу іонів та підтримувати високу швидкість транспорту, регулюючи потік шляхом вмикання/вимикання. Іонні канали необхідні для здійснення важливих фізіологічних процесів, таких як передача сигналів у нейронах, генерування потенціалу дії, скорочення або розслаблення м'язів, підтримка клітинного гомеостазу тощо [14, 44].

Природні іонні канали є високоселективними системами транспорту маси, що представлені великим розмаїттям спеціалізованих нанорозмірних протеїнів. Останніми роками проводяться дослідження зі створення штучних наноканалів, які можуть застосовуватися у біосенсорах та штучних клітинах. Розроблені методи створення штучних структур, які мають властивості природних іонних каналів чи нанопор, що зустрічаються у мембранах живих організмів [28, 42, 46]. Дослідження останніх років показують, що штучні наноканали можуть бути аналогами природних біологічних каналів [19, 41].

Перенос іонів через мембрану забезпечують іонні канали — спеціалізовані трансмембранні протеїни. Деякі з іонів переміщуються у клітину чи з неї за градієнтом концентрації (натрій, калій, кальцій), інші — проти градієнта концентрацій, діючи як своєрідний механізм, що контролює іонні потоки завдяки активності ферментів (натрій/калієвої АТФ-ази, кальцієвої АТФ-ази). Зміни в іонному розподілі можуть, у свою чергу, спричинювати зміни у мембранному потенціалі та, у випадку іонів кальцію, безпосередньо активувати різні внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Кальцій при проникненні всередину кардіоміоциту завдяки енергії АТФ сприяє приєднанню актину до міозину і тим самим скороченню серцевого м'яза — систолі. Генеровані іонними каналами сигнали є одними з найшвидших серед зареєстрованих у біосистемах. Іонний потік крізь пору мембрани може досягати значень 10^9 іон/с [24].

Українські вчені провели теоретичне дослідження щодо біофізичних та медико-біологічних аспектів електрорушійної сили крові, що базується на фундаментальних законах фізики, макрофізичних властивостей кровообігу, які здійснюються за вимогами логіки біологічних функцій, що за змістом є синергічним цілим мікро- та макрофізичних процесів [3].

Проаналізована взаємодія електростатичних полів еритроцитів і ендотелію капілярів, яка опосередкована ζ -потенціалом (електрокінетичний потенціал (дзета-потенціал)) — потенціал, що виникає на площині ковзання подвійного електричного шару внаслідок відриву його дифузної частини від адсорбційно зв'язаної нерухомої частини. Дзета-потенціал визначає заряд дифузного шару і є мірою інтенсивності електрокінетичних явищ у міжфазній ділянці), введення якого до розрахунків внесло б корективи в аналіз електростатичних сил даної системи, які є проявом просторово фіксованих від'ємних зарядів, але, ускладнивши хід доведення, воно, вочевидь, не змінило б принципово висновки математичного аналізу [17].

Таким чином, на прикладі еритроцита показано, що примусового руху в капілярі зазнає не

тільки точковий заряд, а й формений елемент крові. Що ж до ζ -потенціалу, то позитивно заряджені іони, створюючи оболонки взаємного відштовхування у випадку відсутності прямого контакту від'ємних груп, не змінюють векторів їх дії, оскільки це, як правило, рухливі катіони. І хоча ζ -потенціал відштовхування (електрокінетичний) за відстанню зменшується по експоненті, за його рахунок відбувається кулонівське ущільнення дії від'ємних зарядів. Очевидно, що зрушення рівноваги ζ -потенціалу (градації рівня катіонів чи pH) призводять до зміни мікроциркуляції, бо у цьому випадку виникнуть відхилення симетрії гелмгольцівського подвійного шару і сил прилягання (електростатичного зчеплення), падіння рушійної сили крові з наступним ньютонівським опором [8].

Електростатичне відштовхування еритроцита та ендотелію капіляра зумовлює прискорення червоного кров'яного тільця за вектором кровообігу. На підставі проведеного аналізу фізичних чинників мікроциркуляції як самостійних на основі лінійних функцій автори вважають, що кожен із них при взаємодії підлягає законам синергетики у напрямку здійснення біологічної функції [8].

Автори вивчали закономірності впливу нанорозмірності наноструктурних покриттів на їх макроскопічні фізико-хімічні та капілярні характеристики, а також з'ясування фізичної природи їх відмінності відносно відповідних характеристик матеріалів у моно- та нанокристалічному стані. При наноструктуруванні матеріали можуть набувати нових властивостей і незвичних характеристик. Добре вивчений вплив наноструктурування на магнітні, електронні, механічні, оптичні властивості наноматеріалів [9]. На відміну від перерахованих, капілярні властивості наноструктурних поверхонь практично не вивчені. У нанооб'єктах поверхня наноструктурованого матеріалу має принципово нові специфічні властивості, що пов'язано з так званим розмірним ефектом. Наприклад, з'являються надвисокі адсорбційні здібності, що пов'язано з ненасиченими валентними зв'язками поверхневих атомів, пропорційне відношення яких відносно об'ємних атомів значно зростає. Це значно впливає на капілярні властивості наноматеріалу [6].

Островська Л.Ю. та співавт. встановили, що змочуваність наноструктурних плівок можна змінювати, використовуючи різні фізичні та хімічні методи обробки поверхні, такі як іонне бомбардування, термовідпал, УФ-опромінення, гідрогенізація, окислення, легування. Досліджено також ефективний вплив морфологічних параметрів поверхні, таких як жорсткість та структура (мікротопографія), на характеристики змочування нанокластерних плівок вуглецю та діоксиду

титану. З цих результатів впливає можливість контролювання змочуваності виключно контролюванням морфології поверхні на мікронній та нанометричній шкалі. Цей напрямок останнім часом активно розвивається стосовно плівкових матеріалів [7].

Проведено дослідження капілярних властивостей полікристалічних алмазних плівок під час переходу від мікро- до нанокристалічного стану. Дослідження змочуваності різних вуглецевих структур оловом у вакуумі показали, що наноструктурування погіршує змочуваність: для плівок нанокристалічного алмазу спостерігається підвищення кута змочування до $(160 \pm 2^\circ)$ порівняно з плівкою монокристалічного алмазу $(130 \pm 2^\circ)$. Наноструктурні матеріали забезпечують такий рівень капілярних характеристик, який складно реалізувати для мікро- та монокристалічних структур. Це розглядається як вплив розмірного чинника, фізичною причиною існування якого є підвищений вплив надлишкової енергії атомів на поверхні наноструктурних плівок, що підтверджують розрахунки їх ефективної поверхневої енергії [7].

На кафедрі фармакології Національного медичного інституту ім. О.О. Богомольця академік О.І. Черкес та його учні (Ф.П. Тринус, С.Б. Фран-

цузова, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак, В.А. Туманов) проводили фундаментальні дослідження з впливу різних лікарських засобів (серцеві глікозиди, резерпін, отадин, папаверин, нітрогліцерин, анаприлін тощо) на судини тварин [16]. У плані продовження цих розробок І.С. Чекман, Н.М. Широкова, В.В. Ткачук, І.В. Ніженковська, Т.В. Кава, І.О. Борзенко, В.В. Бабак, Н.В. Савченко, В.Ю. Дяченко, О.В. Шумейко, Р.С. Довгань вивчали вплив серцево-судинних препаратів за умов інтактних тварин і при експериментальній гіпертензії.

Висновки

Роль капілярів у живих системах організму вивчено недостатньо, особливо цікавим є досі нез'ясоване питання щодо механізму кровообігу на основі закономірностей гідродинаміки та значення ендотелію капілярів у процесі гемодинаміки. Більш ґрунтовне дослідження ролі капілярних сил у механізмі кровообігу є необхідним, оскільки дозволить зрозуміти суть фізіологічних, біохімічних процесів у судинах, мікроциркуляції у функціонуванні організму, а також вплив на ці процеси природних наночастинок.

Список використаної літератури

1. Антонченко В.Я. Основа фізики води / В.Я. Антонченко, А.С. Давыдов, В.В. Ильин. — К.: Наук. думка, 1991. — 667 с.
2. Давыдов А.С. Солюты в молекулярных системах / А.С. Давыдов. — К.: Наук. думка, 1990. — 304 с.
3. Електрорушійна сила судин / М.В. Шаплавський, Л.Ю. Зав'яньський, М.Ю. Коломоець [та ін.] // Бук. мед. вісник. — 2003. — Т. 7, № 3. — С. 3-7.
4. Мономолекулярные слои белков и перспективы конструирования наноматериалов на их основе / Г.П. Ямпольская, С.М. Левачев, А.Е. Харлов [и др.] // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. — 2001. — Т. 42, № 5. — С. 355.
5. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, М.В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. — 2008. — № 4. — С. 50-55.
6. Островська Л.Ю. Дослідження змочуваності плівок $A^{III}N$ в залежності від ступеня йонності та полярності поверхні / Л.Ю. Островська, В.Г. Дейбук, А.В. Возний // Фізика і хімія твердого тіла. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 649-655.
7. Островська Л.Ю. Капілярні властивості мікро- та наноструктурних плівок вуглецю / Л.Ю. Островська // Фізика і хімія твердого тіла. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 357-365.
8. Робота електростатичних сил ендотелію капілярів та еритроцитів / Л.Ю. Зав'яньський, К.Б. Тимочко, М.В. Шаплавський [та ін.] // Клін. та експерим. патол. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 28-32.
9. Русанов А.И. Удивительный мир наноструктур / А.И. Русанов // Журн. общей химии. — 2002. — Т. 72, вып. 4. — С. 532-549.
10. Физиология человека: в 3-х томах / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Мир, 1996. — Т. 2. — 313 с.
11. Химическая энциклопедия / Гл. ред.: И.Л. Кнунянц. — М.: Советская энциклопедия, 1990. — Т. 2. — 671 с.
12. Чекман І.С. Капіляри живих систем: природні наномеханізми функціонування / І.С. Чекман // Лікарська справа. — 2013. — № 3. — С. 3-15.
13. Чекман І.С. Природні наноструктури та наномеханізми / І.С. Чекман, П.В. Сімонов. — К.: Задруга, 2012. — 104 с.
14. Чекман І.С. Структура та функція біомембран: вплив наночастинок / І.С. Чекман, П.В. Сімонов // Фізіол. журн. — 2011. — Т. 57, № 6. — С. 99-117.
15. Чекман І.С. Фізіологічні процеси в організмі: наномеханізми / І.С. Чекман // Лікарська справа. — 2010. — № 7-8. — С. 3-10.
16. Черкес А.И. Сердечные гликозиды / А.И. Черкес, В.Ф. Мельникова, Е.С. Розовская // В кн.: Руководство по фармакологии. — Ленинград: Медицина, 1961. — С. 267-298.
17. Шаплавський М.В. Біоінертизація як біологічна функція: основи теорії і практика / М.В. Шаплавський. — Чернівці: Прут, 1996. — 184 с.
18. Assembly of nanorods into designer superstructures: the role of templating, capillary forces, adhesion, and polymer hydration / J.W. Ciszek, L. Huang, S. Tsonchev [et al.] // ACS Nano. — 2010. — Vol. 4. — P. 259-266.
19. Baker L.A. Nanopores, a makeover for membranes / L.A. Baker, S.P. Bird // Nat. Nanotechnol. — 2008. — Vol. 3. — P. 73-74.
20. Bejan A. The tree of convective heat streams: its thermal insulation function and the predicted 3/4-power relation between body heat loss and body size / A. Bejan // International Journal of Heat and Mass Transfer. — 2001. — Vol. 44 — P. 699-704.
21. Berger M. Nano-society. Pushing the boundaries of technology / M. Berger. — Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2009. — 317 p.
22. Bocquet L. Nanofluidics, from bulk to interfaces / L. Bocquet, E. Charlaix // Chem. Soc. Rev. — 2010. — Vol. 39. — P. 1073-1095.
23. Boisseau P. Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology / P. Boisseau, P. Houdy, M. Lahmany. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 1200 p.
24. Bradshaw R.A. Handbook of cell signaling / R.A. Bradshaw, E.A. Dennis. — Oxford: Academic Press, 2009. — 2nd edition. — P. 201-207.
25. Butt H. Normal capillary forces / H. Butt, M. Kappl // Advances in Colloid and Interface Science. — 2009. — Vol. 146. — P. 48-60.

26. Construction of biomimetic smart nanochannels with polymer membranes and application in energy conversion systems / L. Wen, Y. Tian, J. Ma [et al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2012. — Vol. 14. — P. 4027-4042.
27. Damuth J. Scaling of growth: plants and animals are not so different / J. Damuth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 2113-2114.
28. Detecting single porphyrin molecules in a conically shaped synthetic nanopore / E.A. Heins, Z.S. Siwy, L.A. Baker, C.R. Martin // *Nano. Lett.* — 2005. — Vol. 5. — P. 1824-1829.
29. Diverse 3D microarchitectures made by capillary forming of carbon nanotubes / M. Volder, S.H. Tawfik, S.J. Park [et al.] // *Advanced Materials.* — 2010. — Vol. 22. — P. 4384-4389.
30. Dynamics of pulsatile flow in fractal models of vascular branching networks / A. Bui, I.D. Sutalo, R. Manasseh, K. Liffman // *Medical & Biological Engineering & Computing.* — 2009. — Vol. 47. — P. 763-772.
31. Gabrys E. Blood flow simulation through fractal models of circulatory system / E. Gabrys, M. Rybaczuk, A. Kedzia // *Chaos, Solitons and Fractals.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1-7.
32. Groot B.L. Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF / B.L. Groot, H. Grubmuller // *Science.* — 2001. — Vol. 294, № 5550. — P. 2353-2357.
33. Jayalalitha G. Fractal model for blood flow in cardiovascular system / G. Jayalalitha, V. Shanthoshini Deviha, R. Uthayakumar // *Computers in Biology and Medicine.* — 2008. — Vol. 38. — P. 684-693.
34. Kralchevsky P.A. Capillary interactions between particles bound to interfaces, liquid films and biomembranes / P.A. Kralchevsky, K. Nagayama // *Advances in Colloid and Interface Science.* — 2004. — Vol. 85. — P. 145-192.
35. Kralchevsky P.A. Lateral forces acting between particles in liquid films or lipid membranes / P.A. Kralchevsky // *Advances in Biophysics.* — 1997. — Vol. 34. — P. 25-39.
36. Krishnamurthy V. Ion channel biosensors — part I: construction, operation, and clinical studies / V. Krishnamurthy, S. Monfared, B. Cornell // *IEEE Transactions on Nanotechnology.* — 2010. — Vol. 9. — P. 313-322.
37. Nanogeometry matters: unexpected decrease of capillary adhesion forces with increasing relative humidity / M. Köber, E. Sahagún, P. García-Mochales [et al.] // *Small.* — 2010. — Vol. 6. — P. 25-27.
38. Niklas K.J. Invariant scaling relationships for interspecific plant biomass production rates and body size / K.J. Niklas, B.J. Enquist // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 2922-2927.
39. Öberg F. Aquaporins. Production optimization and characterization / F. Öberg. — Göteborg: Chalmers Reproservice, 2011. — 81 p.
40. pH-tunable ion selectivity in carbon nanotube pores / F. Fornasiero, J.B. In, S. Kim [et al.] // *Langmuir.* — 2010. — Vol. 26. — P. 14848-14853.
41. Pradeep H. Nanochannels: biological channel analogues / H. Pradeep, G.K. Rajanikant // *IET Nanobiotechnol.* — 2012. — Vol. 6. — P. 63-70.
42. Sachs F. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells / F. Sachs, C.E. Morris // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 132. — P. 1-77.
43. Self-assembled nanostructures (Nanostructure science and technology) / J.Z. Zhang, Z. Wang, J. Liu [et al.]. — New York: Kluwer Academic Publishers, 2004. — 316 p.
44. Shaefer H.E. Nanoscience. The science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine / H.E. Shaefer, J. Zhang. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 772 p.
45. Shinto H. Lateral capillary forces between solid bodies on liquid surface: a lattice Boltzmann study / H. Shinto, D. Komiyama, K. Higashitani // *Langmuir.* — 2006. — Vol. 22. — P. 2058-2064.
46. Teli M.K. Nanotechnology and nanomedicine: going small means aiming big / M.K. Teli, S. Mutalik, G.K. Rajanikant // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1882-1892.
47. van Honschoten J.W. Capillarity at the nanoscale / J.W. van Honschoten, N. Brunets, N.R. Tas // *Chem. Soc. Rev.* — 2010. — Vol. 39. — P. 1096-1114.
48. Wicking and spreading of water droplets on nanotubes / H.S. Ahn, G. Park, J. Kim, M.H. Kim // *Langmuir.* — 2012. — Vol. 28. — P. 2614-2619.

Надійшла до редакції 15.07.2016

CAPILLARY VESSELS: PHYSIOLOGICAL, BIOCHEMICAL, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, NANOMECHANISMS OF FUNCTIONING

I.S. Chekman

Abstract

The paper summarizes the results of studies of the physiological, biochemical and pharmacological properties of capillaries and their functioning nanomechanisms. The role of capillaries in living systems is not enough studied, the mechanism of circulation based on hydrodynamics patterns and the role of the capillaries endothelium and red blood cells in the hemodynamics are especially interesting issues. Investigation of the role of capillary forces in the bloodstream mechanisms is necessary, because it will help us to understand more deeply the physiological, biochemical processes in the vessels and the role of microcirculation in the functioning of the organism, and the impact of nanoparticles on these natural processes.

Keywords: capillary vessels, physiological, biochemical, pharmacological properties, nanomechanisms of functioning.

Л.А. Пиріг

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

МЕДИЧНА ДЕОНТОЛОГІЯ ТА ЇЇ ЗАСАДИ В КЛІНІЧНІЙ НЕФРОЛОГІЇ

Резюме

Представлено погляд автора на поняття «біоетика», «медична деонтологія», «медична етика», «медична деонтологія у клінічній нефрології».

Ключові слова

Біоетика, медична деонтологія, медична етика, нефрологія.

Сучасне поняття «біоетика» у XX столітті було зароджене під назвою «деонтологія». У «Словнику іншомовних слів» (К., 1974) деонтологія розшифровується як «розділ етики, що вивчає проблеми обов'язку, сферу обов'язкового, всі форми моральних вимог та співвідношення їх». Тобто, поняття «деонтологія» може стосуватися усіх галузей діяльності людини, усіх професій, усіх сфер життя людини. Найчастіше це поняття прив'язувалося до медичної спеціальності, і рідко хто із авторів публікацій вживав його у поєднанні, як належало, зі словом «медична».

А.Ф. Білібін [1], оминувши слово «медична», заявив: «Деонтологію можна вважати втілену в повсякденну роботу лікаря філософію медицини, тобто світогляд у поєднанні з етикою».

Зрідка у публікаціях траплялося зустріти поняття «медична етика», але остаточно, завдяки В.Р. Поттеру [24], укорінилося поняття «біоетика», яке вживається, не викликаючи ні у кого сумнівів і заперечень, виключно у поєднанні з медициною. Хоча це поняття повинно стосуватися не тільки людини, її здоров'я і життя, а всієї живої природи на Землі, яка страждає від винахідливої діяльності сучасної людини.

В «Українській радянській енциклопедії» (1960-1964) поняття «деонтологія», «біоетика» не значаться. В «Енциклопедії сучасної України» з початком XXI ст. ці поняття мають місце. Біоетика (Ю.І. Кундієв) знову ж таки розглядається дотично до медицини (якщо стосовно тварин, то використання їх у медичних експериментах). У статті «Деонтологія» (Л.А. Пиріг) виділено окремо медичну деонтологію.

Доцільно, якщо вести розмову про належну медичну допомогу людині, про збереження

її життя, користуватися поняттями «медична деонтологія» чи «медична етика».

У давні часи ставали цілителями-лікарями особи за покликанням. Сьогодні лікарська спеціальність — одна із галузей заробітку. Щоб лікар зберіг і не втратив етичності при контакті з пацієнтом, опрацьовані і прийняті «Етичні кодекси» (в Україні — 2009 р.). Це необхідно. Але, як висловився В. Б'єганьскі [25]: «Деякі лікарі пробують втілити лікарську етику в певні настанови, формулювання, параграфи. Однак вважаю, що настанови ці назавжди залишаться мертвою буквою, якщо не будуть народжуватися з власного почуття лікаря, з ідеалів, які повинні опромінювати нашу діяльність». Він вважає, що «медицина народилася з неволі, а її хресними були милосердя і співчуття. Без зародка філантропії медицина була б найпошпалішим, а може, й гидким ремеслом».

На жаль, в Україні у зв'язку з недержавницьким ставленням до охорони здоров'я, незабезпеченням медичної допомоги технічними, медикаментозними засобами, у зв'язку з низьким оцінюванням діяльності медиків медицина стає «малоприбутковим ремеслом», при занятті яким медик втрачає почуття милосердя, співчуття до хворої людини. Чи за нинішніх обставин лікар відповідає вимозі: «... лікареві необхідно не тільки знати (пізнавати), й збагнути, тобто не лише розуміти, але й при цьому ще відчувати» [1]. Цей же вчений 1979 року заявив, що «... сьогодні лікареві не вистачає не науки (все це у нього є), а не вистачає культури». Чи немає небезпеки, що сьогоднішній український лікар позбавлений обидвох характеристик?

Медична деонтологія, медична етика розглядаються переважно в аспекті взаємовідносин

© Л.А. Пиріг

«лікар-пацієнт», «пацієнт-лікар». Такі взаємовідносини в межах медичної етики залежать переважно від соціоетики, тобто від державно-суспільного ставлення до медицини, до охорони здоров'я загалом. Об'єктивні обставини такі, що сучасний наш лікар, всупереч вимогам Ібн-Сіні (Авіценни) до цілителя, не володіє «мудрістю змія», «оком сокола» і спрямовується більше на винагороду, яку готов отримати «рукою дівчини». У зв'язку з обставинами, має «серце лева». В. Скотт вважав, що лікар може бути Лікарем, маючи відповідний рівень знань, будучи забезпеченим належними умовами роботи, психологічно, характерологічно націленим на співчуття, милосердя, допомогу. Умовами, на жаль, наш лікар не забезпечений, у поповненні, поширенні знань не зацікавлений, тому реалізувати навіть притаманні йому милосердя, співчутливості як лікар-спеціаліст він мало спроможний.

Керівництво держави повинно усвідомити, що здоров'я, тривалість життя громадян — це потенціал трудовий, інтелектуальний, запорука працездатності населення, що державна увага до охорони здоров'я — вагома ланка довіри народу до керівництва держави. У Європі давно усвідомлено, що «через підвищення рівня громадського здоров'я, через зменшення кількості хворих суспільний добробут значно зростає» [26].

У зв'язку з індустріалізацією медицини і як науки, і як практики, чи не зменшується значення лікаря як особистості? Дедалі більше нарастають відзначені вже у 70-х роках ХХ ст. «медикаментозна агресія», «абсолютизація медикаментозної терапії», «фетишизація» лабораторних, інструментальних, апаратних методів дослідження. На сьогодні освоюються методи теледіагностики, яка може перерости в телемедицину загалом. Але людина завжди залишається людиною, людиною, яка, особливо у випадку загрози життю, прагне підтримки, співчуття, допомоги. І ніколи не буде знецінена психологічна підтримка з боку людини-лікаря, яку споконвік високо цінили.

Існують загальні засади медичної деонтології незалежно від особливостей патологічного процесу і зумовленого ним стану пацієнта. Контакт лікаря з пацієнтом, оминаючи гострі ситуації, починається із співбесіди. Вважають [27], що з боку лікаря така співбесіда повинна базуватися на засадах емпатії. Лікар повинен оцінити, як би він почував себе у становищі пацієнта за даних обставин, чого б він очікував; лікар повинен зазнати почуттів, які володіють пацієнтом, сказати йому щось, і так, що і як би він хотів почути за даних обставин, вчинити з пацієнтом так, як би він бажав, щоб вчинили з ним. Тільки таким чином буде створена ситуація взаємодовіри, взаємоповаги.

Усі сторінки взаємовідносин «лікар-пацієнт» (медичної етики) мають особливості залежно від захворювань, а отже, й від спеціальності лікаря.

Особливості виникнення хвороб нирок, їх профілактики, перебігу, лікування, вторинної профілактики повинні бути відомі не тільки лікареві-нефрологу, але, хоча б частково, лікареві сімейному. Від останнього особливо залежить організація первинної профілактики хвороб нирок, їх своєчасне (раннє) виявлення, що має значення для успішності лікування.

Уважності, передбачливості з боку лікаря у зв'язку з особливостями виникнення, перебігу первинних патологічних уражень нирок потребують особи залежно від статі, віку, сімейного стану, освіти, умов повсякденної роботи.

Первинні нефропатії частіше зустрічаються у чоловіків, в осіб молодого віку та в людей, що працюють на шкідливих виробництвах. В осіб старшого віку у зв'язку з поліморбідністю виникають труднощі у диференціальній діагностиці (протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, артеріальна гіпертензія), з лікуванням (поліпрагмазія, небезпека ятрогенії).

Більше зусиль потрібно докладати під час роз'яснювальної розмови з особами підліткового, молодого віку, неодруженими та нижчого рівня освіти щодо режиму, дієти, способу життя, регулярності диспансерного спостереження.

Форма, стиль співбесіди з пацієнтом залежать від його характеру, а також від звичив у ньому, у психології хворого у зв'язку із захворюванням. Були спроби з'ясувати порушення емоційної сфери у хворих на хронічний гломерулонефрит [25], хронічний гломеруло-і пієлонефрит [4]. Важко сказати, чи виявлені авторами у хворих особливості невротичних реакцій, емоційності притаманні були їм до захворювання, чи сформувалися на тлі захворювання залежно від його активності, стадії. Якщо один тип, стиль, одна манера розмови використовуються під час контакту з пацієнтами з істероїдним типом реагування, то по-іншому доводиться переконати прислухатися до рекомендацій, здобути довіру хворого з пацієнтами з іпохондричним, депресивно-іпохондричним типами реагування. Бажано, щоб лікар міг і зумів розсіяти у хворих пригніченість, пасивність, щоб намагався поширити простір їх інтелектуальних зацікавлень, активізувати соціальну контакбельність.

Вважають [28], що частіше до недовіри і навіть конфліктності між лікарем і пацієнтом призводить поведінка лікаря, який не враховує психосоціальних взаємовідносин і проявляє непевність у розумінні проблем хворого.

Уважне ставлення до хворого є обов'язком лікаря незалежно від віку пацієнта. Негуманно,

неморально позбавляти хворого старшого віку медичної допомоги, догляду, опіки, тому що, мовляв, все одно він наближається до смерті.

Так само негуманно позбавляти хворого страждань, песимізму його смертю — евтаназією. «Місія лікаря ніяким чином не сумісна із запланованим вбивством» [30].

Часто початок і перебіг ренопаренхімної патології малосимптомний і навіть безсимптомний, нерідко — аж до термінального ступеня хронічної ниркової недостатності. Своєчасній діагностиці в таких випадках сприяє активність сімейного лікаря з урахуванням ним чинників ризику ураження нирок, із визначенням показників аналізу сечі, артеріального тиску. При обстеженні 33 356 здорових осіб встановлено хронічний пієлонефрит було у 0,3% чоловіків і у 4,9% жінок. Автор цього ж дослідження [27] вважає, що гострий пієлонефрит у 80% дорослих є фактично загостренням хронічного.

Без-, малосимптомність захворювання часто спричиняє нехтування хворим рекомендаціями і порадами лікаря. Це той випадок, який потребує з боку лікаря гострого і переконливого уявлення хворому небезпеки.

У зв'язку з можливістю виникнення ускладнень, лікар повинен зважувати ступінь необхідності і ризик таких методів діагностики у хворих нефрологічного профілю, як біопсія нирки, вазографія і навіть екскреторна урографія.

Обов'язком лікаря є обережне призначення медикаментозного лікування, врахування можливості ускладнень імуносупресивної, антигіпертензивної терапії, побічної дії інших медикаментів, які часто доводиться приймати хворим тривалий час і у великій кількості. Слід уникати поліпрагмазії.

Ускладнюються питання медичної етики у разі необхідності застосування ниркової замісної терапії. Залежно від характеру, емоційного статусу хворого, сприйняття ним пропозиції застосування гемодіалізу, перитонеального діалізу може бути з першого слова позитивним і може бути категорично негативним. До подання такої пропозиції слід підходити обережно, упродовж днів проводити підготовку роз'яснювальними співбесідами. Гостро, несподівано для хворого поставлене питання про таку необхідність продовження лікування, іноді, призводить його до розпачу та самогубства. Буває й так, що хворі самі починають розмову про «штучну нирку». І тут виникає психологіч-

ний конфлікт, зумовлений станом медичної допомоги в державі. До 10 разів у нас, порівняно з необхідністю, менші можливості ниркової замісної терапії. Це ж стосується й трансплантації нирки, збільшення частоти якої потребує зміни законодавства щодо пересадки органів і тканин [9]. Один із пунктів висновків статті М.О. Колесника і Н.О. Сайдакової 2004 року [5] можна повторити й сьогодні: «Рівень забезпечення хворих з IV ст. хронічної ниркової недостатності методами замісної ниркової терапії — трагічний».

Державницька пасивність у належній організації охорони здоров'я доповнюється фінансовою злочинністю у забезпеченні медикаментами, у заміні зношеної, віджилої медичної апаратури. «На гемодіалітичних закупівлях «відкрито» 15 млн гривень». Така назва статті у газеті «Ваше здоров'я» (04.03.2016 р.). Усе це призводить до протестних акцій пацієнтів, медиків.

Також нефрологи можуть відгукнутися на статтю в цій газеті «Чи можна довіряти українській медичній статистиці?» (11.12.2015 р.).

Щодо кількості хворих нефрологічного профілю в Україні, то за останні 10-15 років ми отримуємо надзвичайно невірогідні дані. Чи можна без сумнівів сприймати, що в 2013 році поширеність хронічної хвороби нирок становила на 100 тис. населення у Херсонській обл. 180,1, а в Чернігівській — 2830,0. І так з усіма показниками, що стосуються хронічного гломерулонефриту, пієлонефриту, гіпертензивної, діабетичної нефропатії, полікістозу нирок. До широкого медичного загалу не доводяться показники гострої патології нирок, її хронізації, летальності. Адже треба, щоб регіони України себе пізнали і взаємопорівняли.

Поточний стан системи охорони здоров'я у нашій країні підвищує значущість особистого етичного ставлення лікаря до пацієнта. Йому випадає своєю поведінкою, своїм словом компенсувати недоліки медичної допомоги.

Це зобов'язує нашого лікаря постійно підвищувати рівень своїх знань, включатися у громадську діяльність, до членства у Всеукраїнському лікарському товаристві, яке, на відміну від інших громадсько-лікарських організацій поза спеціальністю, «вижило» 25 років і своїми пропозиціями постійно нагадує про необхідність політично-вольового, державницького підходу до системи охорони здоров'я, організації медичної допомоги в Україні.

Список використаної літератури

1. Билибин А.Ф. Горизонты деонтологии / А.Ф. Билибин // ВАН. — 1979. — № 5. — С. 35-45.
2. Борисов И.А. Пилонефрит в старческом возрасте / И.А. Борисов [и соавт.] // Тер. архив. — 1983. — № 6. — С. 3-9.
3. Борисов И.А. Нефрологические аспекты геронтологии / И.А. Борисов // Тер. архив. — 1990. — № 6. — С. 3-6.
4. Зикеева Л.Д. Нефротические реакции у больных хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом / Л.Д. Зикеева [и соавт.] // Клин. медицина. — 1974. — № 9. — С. 43-49.
5. Колесник М.О. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова // Укр. журнал нефрол. та діалізу. — 2004. — № 2. — С. 6-10.
6. Мельман Н.Я. Деонтологические аспекты нефрологии / Н.Я. Мельман, Л.А. Пыриг // Сов. медицина. — 1978. — № 10. — С. 104-108.
7. Мельман Н.Я. Деонтологические аспекты лекарственной терапии в нефрологии / Н.Я. Мельман, Л.А. Пыриг // Врач. дело. — 1979. — № 6. — С. 104-108.
8. Мойсеенко В.О. Віддаси нирку — врятуєш життя / В.О. Мойсеенко // Актуальні проблеми нефрології. — 2012. — С. 133-135.
9. Никула Т.Д. Трансплантация нирки — презумпция згоды або незгоди / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеенко, І.П. Тарченко, І.А. Свінціцький // Практикуючий лікар. — 2013. — № 3. — С. 102-106.
10. Пиріг Л.А. Лікарю, будь інтелігентом! / Л.А. Пиріг // Літ. Україна. — 06.09.1988.
11. Пиріг Л.А. Лікарю, будь милосердним! / Л.А. Пиріг // Агро. — 17.02.1990.
12. Пиріг Л.А. Лікарю, будь громадянином! / Л.А. Пиріг // Рад. Україна. — 19.04.1991.
13. Пиріг Л.А. Екобіоетика і професійнозумовлені нефропатії / Л.А. Пиріг // Мат. міжнар. наук. конф. «Етичні пробл. мед. праці та гігієни довкілля». — К., 2003. — С. 28-29.
14. Пиріг Л.А. Деонтологічно-біоетичні аспекти клінічної нефрології / Л.А. Пиріг // Мат. II Нац. конф. з міжнар. участю. — К., 2004. — С. 139-140.
15. Пиріг Л.А. Морально-етичні засади діяльності українського лікаря / Л.А. Пиріг // Ваше здоров'я. — 2005. — № 30.
16. Пиріг Л.А. Соціоетика та біоетика — сучасні реалії в Україні / Л.А. Пиріг // Мат. IV Міжнар. симпоз. з біоетики. — К.: Сфера, 2006. — С. 112-113.
17. Пиріг Л.А. Соціальні передумови реалізації біоетики в Україні / Л.А. Пиріг // Мат. III Нац. конгр. з біоетики з міжнар. участю. — К., 2007. — С. 78-79.
18. Пиріг Л.А. Біоетика у сфері клінічної нефрології / Л.А. Пиріг // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2008. — Вип. 17, кн. 1. — С. 592-600.
19. Пиріг Л.А. Етичний кодекс лікаря України та умови його реалізації / Л.А. Пиріг // Мат. IV Нац. конгр. з біоетики. — К., 2010. — С. 35.
20. Пиріг Л.А. Біоетика, соціоетика та реалії гомосоціоетики в Україні / Л.А. Пиріг // Сьогодення і біоетика. — К.: Авіценна, 2011. — С. 133-140.
21. Пиріг Л.А. Соціоетичні передумови реалізації біоетичних засад профілактичної медицини в Україні / Л.А. Пиріг // Мат. VI Міжнар. симпоз. з біоетики. — К., 2012. — С. 58-59.
22. Пиріг Л.А. Охорона здоров'я та реалії біоетики в Україні / Л.А. Пиріг // Мат. V Нац. конгр. з біоетики. — К., 2013. — С. 32-33.
23. Пиріг Л.А. Український лікар в сьогоденній Україні / Л.А. Пиріг // Нар. здоров'я. — 2016. — № 1, 2, 3.
24. Поттер В.Р. Биоэтика — мост в будущее / В.Р. Поттер. — К., 2002. — 216 с.
25. Рябов С.И. Нарушения эмоциональной сферы при хроническом гломерулонефрите / С.И. Рябов [и соавт.] // Клин. медицина. — 1988. — № 10. — С. 130-133.
26. Biegański W. Myśli i aforyzmy o etyce lekarskiej / W. Biegański. — Warszawa, 1957. — 162 s.
27. Hebanowski M. Poradnik komunikowania się lekarza z pacjentem / M. Hebanowski. — Warszawa, 1994. — 94 s.
28. Fuchs T. Die Pyelonephritis aus der Sicht des Internisten / T. Fuchs // Ztschr. f. Allgemeinmed. — 1976. — № 26. — S. 1313-1317.
29. Rohrbaugh M. What did the doctor do? When physicians and patients disagree / M. Rohrbaugh, J.C. Rogers // Arch. Fam. Med. — 1994. — Vol. 3. — P. 125-128.
30. Sulmasy D.P. Managed care and managed death / D.P. Sulmasy // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 133-136.

Надійшла до редакції 15.07.2016

MEDICAL DEONTOLOGY AND ITS PRINCIPLES IN CLINICAL NEPHROLOGY

L.A. Pyrih

Abstract

The author presents his view on bioethics, medical deontology, medical ethics, medical deontology in clinical nephrology.

Keywords: bioethics, medical deontology, medical ethics, nephrology.

А.В. Курильчик¹, Е.В. Смирнова²,
В.И. Бульда²

¹ Больница восстановительного
лечения МВД Украины, г. Киев

² Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев

ОЗОНОТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме

Проведен обзор применения современных методик озонотерапии при лечении широкого спектра заболеваний, в частности заболеваний нижних конечностей с повреждением кожных покровов.

Ключевые слова

Озон, озонотерапия, методики озонотерапии, трофические изменения нижних конечностей.

Озон — аллотропная модификация кислорода, состоящая из трех его атомов. Характерной особенностью озона является его способность существовать в зависимости от условий во всех трех агрегатных состояниях. Озон — это бесцветный газ с характерным запахом. Период полураспада озона в физиологическом растворе — 30 мин. Озон является очень сильным окислителем: так, он окисляет все металлы, за исключением золота и металлов платиновой группы. Биологическая активность озона в медицине — это результат изменения свободнорадикального статуса организма в ответ на внешний источник АФК, каковым и является озono-кислородная смесь. Низкие концентрации озона не проявляют токсического действия, т.к. свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой защиты организма, тогда как высокие концентрации вызывают чрезмерное насыщение свободными радикалами — окислительный стресс, приводящий к токсичному эффекту. Применение озона в медицине обусловлено его бактерицидным, фунгицидным, антивирусным, модулирующим свойствами [1-3].

История

История озонотерапии подобна любой истории вообще, поэтому богата своими многообещающими взлетами и разочаровывающими падениями, которые поочередно сменяют друг друга в разной степени выраженности.

Годом открытия озона считается 1840-й. Профессор Базельского университета немецкий химик Christian Friedrich Schönbein в 1844 г. опубликовал книгу «Получение озона химическими способами». Он же дал название этому газу — «озон» — от греческого «пахнущий». Именно он

впервые обнаружил способность озона присоединяться в биоорганических субстратах по месту расположения в них двойных связей [1].

В 1857 г. была изобретена трубка для получения озона, а в 1870 г. появилось первое сообщение о терапевтическом использовании озона для очищения крови [4].

В 1896 г. Никола Тесла запатентовал первый генератор озона, а позже сформировал «Tesla Ozone Company» [5].

В годы Второй мировой войны в Германии, по словам Ed McCabe, озон приобрел небывалую популярность, пока бомбардировки союзников не разрушили все клиники озонотерапии. Ed McCabe приводит интересный факт в своей работе «Озон против СПИДа»: «...По некоторым загадочным причинам все институты по использованию озона, расположенные вокруг фармацевтических заводов фирмы «IG Farben», были полностью разрушены. Однако ни один из фармацевтических заводов не пострадал...»

В 1979 году был зарегистрирован первый случай лечения СПИДа методом озонотерапии в практике Dr. George Freibott [6, 7].

Только в немецкой литературе насчитывается более 6000 публикаций по использованию озона на протяжении последних 50 лет. Озонотерапия признана и применяется в 24 странах мира [1].

Механизмы действия

Антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие: первичной мишенью бицидного действия озона являются плазматические мембраны клеток. При действии озона на мембрану клетки окисление липидов в ней идет преимущественно по механизму озонолиза двойных связей. Непосредственной причиной гибели при действии

© А.В. Курильчик, Е.В. Смирнова, В.И. Бульда

озона являются локальные повреждения плазматической мембраны, приводящие к утрате жизнеспособности бактериальной клетки и способности ее к размножению. Механизм инактивации вируса обусловлен частичным разрушением оболочки и потерей своих свойств, инактивацией под действием окислителя фермента обратной транскриптазы, в результате чего ингибируется процесс транскрипции и трансляции белков и, соответственно, образование новых клеток вируса, а также нарушением способности вирусов соединяться с рецепторами клеток-мишеней. У грибов озон ингибирует рост клеток на определенных этапах [2, 8, 9].

Использование озона усиливает потребление глюкозы тканями и органами, и уменьшает содержание недоокисленных метаболитов в плазме. Озон способствует повышению эластичности мембран эритроцитов и снижает вязкость липидного бислоя мембран. В результате происходит восстановление формы эритроцита, увеличение его поверхности и повышение функциональной способности. Озон активирует процессы утилизации глюкозы, жирных кислот и глицерола, увеличивает интенсивность реакций окислительного фосфорилирования, поддерживает на высоком уровне синтез АТФ при сохранении нормального содержания гликогена [10].

Озон способствует накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов гидрофильных соединений, которые стимулируют синтез в этих клетках различных классов цитокинов. Так, интерферон предупреждает проникновение вируса в клетку хозяина, TNF (tumor necrosis factor) способен лизировать злокачественно перерождающиеся клетки. Производство интерлейкина-2 запускает целый каскад последующих иммунологических реакций [11-13].

Озон улучшает кровообращение и доставку кислорода в ишемизированные ткани вследствие активации NO, CO, а также увеличивает уровень 2, 3-DPG (дифосфоглицерата), ответственного за высвобождение кислорода из эритроцитов в ткани. Усиливает общий обмен веществ за счет улучшения доставки кислорода. Обеспечивает удивительно хорошее самочувствие у большинства пациентов, вероятно, посредством стимуляции нейроэндокринной системы. Активизирует нейротрофические системы [14-16].

Методики озонотерапии

Озонотерапия имеет много методик, позволяющих оптимизировать лечение и использовать ее как монотерапию. В большинстве же случаев озono-кислородная терапия используется в комплексе с другими методами, особенно при хроническом, перманентном течении заболевания.

Как и другие фармацевтические препараты, медицинский озон является четко определенной мо-

лекулой с четко определенным радиусом действия, с периодом полураспада 55 мин в 50 мл одноразового шприца для инъекций (полностью силиконизированный и резистентный к озону). Медицинский озон должен быть подготовлен специально для типа требуемого применения. Скорость разложения озона сильно зависит от различных параметров, таких как температура, давление, скорость потока, объем и т.д. Медицинские озонаторы должны быть оснащены устройством измерения для обеспечения непрерывного контроля концентрации. Избыточный озон, либо как часть генераторного газа или после местного применения, всегда должен быть полностью сведен к кислороду, чтобы избежать запаха и негативного влияния на дыхательную систему. Соответственно, система должна быть оснащена катализаторами высокой мощности. Максимальная концентрация рабочего места составляет 200 мкг/м³.

На основе специфического действия озона целесообразны следующие методы применения его в медицине:

I — большая аутогемотерапия с озono-кислородной смесью (БАГТ).

Показания:

1. Нарушения кровообращения:
 - нарушение периферического кровообращения;
 - нарушение мозгового кровообращения (инсульт);
 - глазные нарушения кровообращения (ретинопатии);
 - нарушения кровообращения внутреннего уха (острая потеря слуха, шум в ушах).
2. Ангипатия (особенно диабетическая).
3. Вызванные вирусом заболевания:
 - гепатит В и С;
 - простой герпес, опоясывающий лишай.
4. Иммунодефицитные состояния (в качестве дополнительной терапии, в гериатрии).
5. Дополнительно к основной терапии в онкологии.
6. Хронические воспалительные процессы в ортопедии и ревматологии.

II — ректальные инфузии озono-кислородной смеси.

Показания к применению:

Местно:

- язвенный колит;
- проктит (I и II стадии);
- анальные свищи и трещины.

Системно:

- показания, процитированные для БАГТ;
- гепатит В и С;
- для иммуномодуляции (дополнительный метод в онкологии).

III — малая аутогемотерапия с озono-кислородной смесью (МАГТ).

В качестве неспецифической иммуностимулирующей терапии.

Показания к применению:

- обыкновенные угри (юношеские угри);

- алергії;
- в качестве вспомогательного средства при лечении рака;
- активация иммунной системы.

IV — использование озонированной воды.

V — использование озонированного масла.

VI — проточное орошение озоном в пластиковой камере.

VII — внутрисуставное и/или параартикулярное введение озона.

VIII — подкожное введение озono-кислородной смеси [17, 18].

Анализ литературы продемонстрировал множество способов использования медицинского озона при лечении различных заболеваний. Применение озонотерапии используется не так широко, как традиционная терапия. Озон является недорогим и достаточно эффективным методом лечения, однако, прискорбно, что местные органы здравоохранения, постоянно обеспокоенные увеличением медицинских расходов, не хотят воспользоваться этой недорогой процедурой. Существует уже достаточно убедительных доказа-

тельств, что озонотерапия является полезной при хронической ишемии нижних конечностей, а также у пациентов с поражением кожи. Схема мягкой озонотерапии, комбинированной с правильным образом жизни, была предложена для задержки старения [19, 20].

В нашей больнице озонотерапия применяется на протяжении одного года и проведено уже более 100 процедур. Учитывая специфику больницы и наличие большинства пациентов с возрастными изменениями, озонотерапия применялась при заболеваниях нижних конечностей с повреждением кожных покровов (трофические изменения нижних конечностей при сахарном диабете, варикозной болезни нижних конечностей). Согласно нашим наблюдениям, можно говорить о положительной динамике лечения вышеперечисленных заболеваний (быстрое заживление поверхностных ран, улучшение трофики конечности), что дает возможность предположить перспективность дальнейшего анализа применения методик озонотерапии в лечении широкого спектра заболеваний.

Список использованной литературы

1. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. — Н. Новгород: Изд-во «Литера», 2003. — 240 с.
2. Why consider ozone therapy/oxygen Spa as alternative treatment. — Available from: http://www.holisticbodyworker.com/ozone_therapy_documentation.html
3. Дмитриев Т.Л. Методики озонотерапии: метод. реком. / Т.Л. Дмитриев, В.В. Ганичев. — Харьков, 2000. — 68 с.
4. Shoemaker J.M. Ozone therapy: History, physiology, indications, results / J.M. Shoemaker. — Available from: http://www.fullcircleequine.com/oz_therapy.pdf
5. McLean L. The miracle of ozone therapy / L. McLean. — Available from: <http://www.zeusinfoservice.com/Articles/TheMiracleofOzoneTherapy.pdf>
6. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro / K.H. Wells, J. Latino, J. Gavalchin, B.J. Poiesz // *Blood*. — 1991. — Vol. 78. — P. 1882-1890.
7. Carpendale M.T. Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations / M.T. Carpendale, J.K. Freeberg // *Antiviral Res.* — 1991. — Vol. 16. — P. 281-292.
8. Sunnen G.V. SARS and ozone therapy: Theoretical considerations / G.V. Sunnen. — Available from: <http://www.o3center.org/Articles/SARSandOzoneTherapyTheoreticalConsiderations.html>
9. Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine: Mechanisms of action / R. Viebahn-Hänsler. — Available from: <http://www.o3center.org/Articles/TheUseofOzoneinMedicine.pdf>
10. Restoration of normoxia by ozonotherapy may control neoplastic growth: A review and a working hypothesis / V. Bocci, A. Larini, V. Micheli // *J. Altern. Complem. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 257-265.
11. Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia / A.S. Williams, S.Y. Leung, P. Nath [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1189-1195.
12. The reactions of hypochlorous acid, the reactive oxygen species produced by myeloperoxidase, with lipids / C.M. Spickett, A. Jerlich, O.M. Panasenka [et al.] // *Acta Biochem Pol.* — 2000. — Vol. 47. — P. 889-899.
13. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of the dogma / V. Bocci // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 216. — P. 493-504.
14. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy: state of the art / V. Bocci // *Arch. Med. Res.* — 2006. — Vol. 37. — P. 425-435.
15. Bocci V. The case for oxygen-ozone therapy / V. Bocci // *Br. J. Biomed. Sci.* — 2007. — Vol. 64. — P. 44-47.
16. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // *Medicinal Res. Rev.* — 2009. — Vol. 29. — P. 646-682.
17. Viebahn-Hänsler R. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept — guidelines and treatment strategies / R. Viebahn-Hänsler, O.S.L. Fernández, Z. Fahmy // *Ozone: Science & Engineering*. — 2012. — Vol. 34. — P. 408-424.
18. Guidelines for use of ozone in medicine / German Medical Association of Ozone Application in Prevention and Therapy. — Available from: <http://www.austinozone.com/wp-content/uploads/GermanyGuidelines0309.pdf>
19. Bocci V. Ozone. A new medical drug / V. Bocci. — Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2011. — 240 p.
20. Bocci V. Potentiality of oxygen-ozone therapy to improve the health of aging people / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *Curr. Aging Sci.* — 2010. — Vol. 3. — P. 177-187.

Надійшла до редакції 15.07.2016

ОЗОН ТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

O.V. Kurylchuk, O.V. Smirnova, V.I. Bulda

Abstract

In a review the use of contemporary methods of ozone therapy in the treatment of a wide range of diseases (in particular, diseases of the lower extremities with skin involvement) is presented.

Keywords: ozone, ozone therapy, ozone therapy techniques, trophic changes of the lower extremities.

*В.М. Богомаз, М.С. Сондак,
О.І. Могила*

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ
Медичний центр «Добробут»,
м. Київ*

ОЦІНКА ВИКОРИСТАННЯ ІНТЕРНЕТУ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПОТРЕБ ПАЦІЄНТАМИ МІСТА КИЄВА

Резюме

Мета дослідження — оцінка впливу соціально-демографічних характеристик міських пацієнтів на особливості використання ними медичної інформації з мережі Інтернет. У роботі проаналізовано результати письмового анкетування 371 пацієнта медичних установ різного підпорядкування у місті Києві. Встановлено, що 92,6% хворих використовували Інтернет для пошуку медичної інформації, насамперед з метою самоосвіти, самолікування і перевірки наданої лікарем інформації.

Ключові слова

Медична інформація, Інтернет, опитування пацієнтів.

На початку XXI століття у світі понад 70 000 веб-сайтів поширювали та більше ніж 50 мільйонів осіб шукали медичну інформацію в Інтернеті [2]. Вітчизняні дослідження, присвячені аналізу використання Інтернету для медичних потреб різними категоріями населення, наразі нечисленні [14, 15, 17]. Згідно з результатами соціологічного опитування 600 киян, типовим вітчизняним користувачем мережі є молода людина віком 25-34 років, яка має вищу освіту та користується Інтернетом щодня [14]. Згідно з результатами анкетування пацієнтів багатопрофільних медичних закладів у м. Києві у 2006 році, було встановлено, що 39,2% хворих використовували Інтернет для пошуку медичної інформації насамперед з метою самоосвіти, самолікування та перевірки наданої лікарем інформації. Серед опитаних у віковій групі від 20 до 40 років частота використання Інтернету для медичних потреб на той час вже перевищувала 50% [17].

Інтернет не лише пропонує широкий доступ до медичної інформації, а завдяки інтерактивності дозволяє надавати зворотний зв'язок стосовно взаємодії пацієнтів із медичними закладами та лікарями, у тому числі анонімно. Вітчизняні пацієнти наразі активніше обговорюють на інтернет-форумах власний досвід взаємодії з системою охорони здоров'я. Згідно з результатами дослідження Муляр М., кількість відвідувань інтернет-форумів, що стосуються медичної допомоги дітям, варіювалась від 500 до 8 тис. на добу, залежно від популярності форуму [15]. Розповсюдженою практикою у розвинених країнах є використання можливостей ме-

режі для збору інформації про задоволеність медичною допомогою [1, 8, 9, 11]. В експерименті на базі мережі вітчизняних закладів охорони здоров'я було продемонстровано ефективність використання Інтернет-технологій в управлінні якістю медичних послуг [12]. Інтернет відіграє дедалі важливішу роль у створенні та збереженні ділової репутації лікарів [13].

Світова тенденція до збільшення користувачів медичних сайтів характеризує Інтернет як головний засіб наукової комунікації, розповсюдження медичної інформації фармацевтичними компаніями, видавництвами та закладами охорони здоров'я [6, 16]. Наприклад, аналіз глобальних запитів за допомогою Google Trends засвідчив значне зростання попиту на медичну інформацію стосовно варикозного розширення вен у період від 2006 по 2012 роки — середній щорічний приріст становив 3,72% за 8-річний період ($p < 0,001$). Автор дослідження відзначив статистично значуще зростання попиту на таку інформацію в теплі місяці року та більшу частоту запитів із північної півкулі Землі. Не було виявлено залежності кількості пошукових запитів від національних видатків на охорону здоров'я на душу населення та частки приватного сектору у системі охорони здоров'я проаналізованих країн [3].

Вплив глобальної мережі на систему охорони здоров'я до цього часу залишається недостатньо вивченим. Теоретично, зростання й оновлення масиву інформації повинно підвищити інформованість пацієнтів, посилити їх взаємодію з медичним персоналом та, таким чином, покращити результа-

© В.М. Богомаз, М.С. Сондак, О.І. Могила

ти лікування. Враховуючи загальносвітові тренди, значні соціально-економічні зміни у нашій країні, що відбулись протягом десятиріччя з часу виконання подібного дослідження, та об'єктивну потребу пошуку нового інструментарію поліпшення медичної результативності, було проведено цю роботу.

Мета роботи — оцінка впливу соціально-демографічних характеристик міських пацієнтів на особливості використання ними медичної інформації з мережі Інтернет.

Матеріали та методи

Опитування хворих проводилось протягом листопада 2015 — лютого 2016 років у п'яти багатопрофільних медичних установах різного підпорядкування у м. Києві з використанням спеціально розробленої анкети. Анкета складалася з 20 запитань із готовими варіантами відповідей та полями для коментарів. Збір інформації проводила група студентів медичного університету, з якими був проведений попередній інструктаж про зміст і мету дослідження. Запитання були спрямовані на вивчення соціально-демографічної характеристики пацієнтів, їх можливості у користуванні Інтернетом та причини використання комп'ютерної мережі для медичних потреб. Після подвійного незалежного внесення відповідей у анкетах в електронні таблиці було визнано коректними для аналізу 371 анкета. Результати анкетування статистично оброблені з використанням програми Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

Серед опитаних пацієнтів-киян — 26,1% становили амбулаторні хворі, 73,9% — лікувались у різних відділеннях стаціонарів. У гендерному розподілі переважали жінки.

Встановлено високий рівень комп'ютерної грамотності київських пацієнтів: 75,7% опитаних особисто працюють на комп'ютері, у тому числі 97,8% із них — з використанням Інтернету. Незначна частка пацієнтів старших вікових категорій, не вміючи особисто працювати на комп'ютері, використовували медичну інформацію з Інтернету, отриману за допомогою родичів та співробітників.

Рівень комп'ютерної активності споживачів медичних послуг у м. Києві виявився доволі високим — загалом 81% опитаних пацієнтів користувались Інтернетом. У віковій групі 18-29 років всі респонденти користувались мережею, у віковій групі пацієнтів старших за 60 років, частота використання мережі була найнижчою — 35,5%. Із збільшенням віку пацієнтів частота використання Інтернету статистично значуще знижувалась.

Серед хворих, які мали доступ до Інтернету, розшукували там медичну інформацію 92,6% осіб. Результати аналогічного анкетування десятирічної давності свідчили, що на той час лише 64,8% хворих користувались Інтернетом з цією метою [17].

Досягли поставленої мети пошуку 95,3% пацієнтів, що свідчить про важливість цього інформаційного джерела. На запитання «Чи використовували Ви медичну інформацію з Інтернету для прийняття рішень?» позитивно відповіли 67,7% пацієнтів, які досягли мети пошуку у мережі. Згідно з результатами американських досліджень, частота ефективного пошуку медичної інформації у мережі перебувала у межах 71-78% [4, 10].

Узагальнені результати аналізу анкет подані на схемі.

Згідно з результатами закордонних досліджень, визнаним недоліком сучасних електронних технологій є соціальна нерівність, про що свідчить використання мережі насамперед молодими людьми середнього класу з вищим рівнем доходів [4, 10]. Бар'єрами доступності інформації в Інтернеті є соціально-демографічні характеристики суб'єкта (вік, етнічна приналежність, дохід, освіта і характер зайнятості); наявність навичок пошуку інформації; надійність медичної інформації у мережі [7]. Серед наших респондентів на пряме запитання «Як Ви оцінюєте свій рівень доходів?» лише незначна частка опитаних осіб зазначила власний високий дохід. Нами була виявлена статистично значуща різниця у частоті використання Інтернету між групою пацієнтів із доходами на рівні прожиткового мінімуму та групою, що визначила свій дохід, як середній.

Як сурогатний критерій середнього рівня достатку ми обрали наявність у хворих поліса добровільного медичного страхування, оскільки в Україні ця форма страхування наразі використовується як елемент додаткового соціального захисту на підприємствах із високим рівнем оплати праці. Застрахованими з полісами добровільного медичного страхування були 18,3% опитаних нами хворих-киян. Серед застрахованих пацієнтів частота використання Інтернету була високою — 86,8% респондентів, що ми пояснюємо вищим достатком цих осіб. Хоча частота доступу до Інтернету серед застрахованих хворих була дещо вищою порівняно з незастрахованими, частота використання Інтернету саме для медичних потреб у групі застрахованих осіб та тих, що не мали страховки, статистично значуще не відрізнялась. Це були 91,5% застрахо-

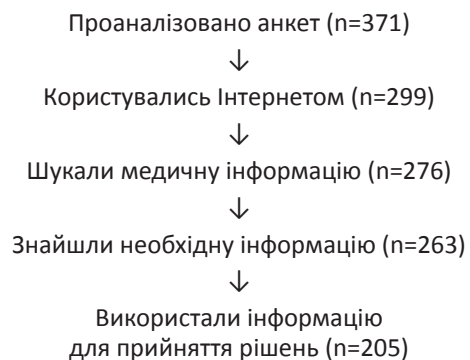


Схема. Узагальнені результати дослідження

ваних та 92,3% незастрахованих осіб серед користувачів мережі. В американських дослідженнях показано також вплив інших соціально-демографічних чинників на доступ до Інтернету: вищі рівні річного доходу та освіти характеризувались більшою частотою доступу до мережі; біле населення вдвічі частіше використовувало Інтернет, ніж афроамериканці [4, 10]. Нами також виявлено статистично значущу різницю в частоті використання Інтернету для медичних потреб залежно від рівня освіти респондентів. Пацієнти з середньою та середньо-спеціальною освітою користувались Інтернетом статистично значуще рідше, ніж хворі з вищою та незакінченою вищою освітою.

Як і у попередньому дослідженні [17], нами виявлена залежність частоти використання Інтернету для медичних потреб від віку пацієнтів (табл.). Серед осіб у вікових групах від 20 до 40 років частота використання Інтернету для медичних потреб перевищувала 50% опитаних. Виявлена нами статистично значуще нижча частота використання Інтернету у старших вікових групах була характерною для пацієнтів і в інших країнах [5].

Найчастішим предметом пошуку була інформація стосовно захворювань, закладів охорони здоров'я та лікарських засобів. У зв'язку із зростанням рівня комерціалізації вітчизняної системи охорони здоров'я, важливим предметом пошуку був вибір місця лікування, у тому числі з прогнозуванням фінансових витрат.

При аналізі тематики пошуку медичної інформації нами встановлено, що найчастіше опитані пацієнти цікавились питаннями гастроентерології, захворювань дихальної та серцево-судинної систем, опорно-рухового апарату. Майже вдвічі менше пацієнти цікавились захворюваннями ендокринної системи, питаннями з неврології, урології та онкології. Таким чином, тематика пошуку відповідає клі-

нічним напрямкам, за якими працювали заклади охорони здоров'я, що були базами дослідження.

Згідно з оглядом англomовних публікацій, найнеобхіднішою потребою пацієнтів для онлайн-пошуку була інформація про хвороби та методи їх лікування. Загалом пацієнти частіше отримували таку інформацію саме з Інтернету, а не від лікарів, через полегшений доступ до неї у мережі. Водночас, згідно з актуальними дослідженнями, лікарі залишаються джерелом інформації з більшим рівнем довіри хворих порівняно з мережевою інформацією [7]. Згідно з відповідями наших респондентів, основними джерелами отримання медичної інформації вони вважали: свого лікаря (77,6% опитаних), Інтернет (34,2%), знайомих та родичів (21,0%).

Найчастішою метою пошуку нашими респондентами медичної інформації в Інтернеті була самоосвіта — 73,1% опитаних пацієнтів. Використовували отримані у мережі дані для самолікування 30,8% опитаних нами хворих. Перевіряли мережевою інформацією поради і призначення лікаря 23,1% опитаних нами хворих. Пошук інформації для підготовки юридичного позову проти медичних установ був метою пошуку в 1,9% хворих.

Відповіді на запитання «Якому джерелу інформації Ви довіряєте найбільше?» розподілились таким чином: знайомі, родичі — 8%, телебачення — 0,3%, радіо — 0,3%, лікуючий лікар — 81,7%, Інтернет — 7,0%, інше — 2,7%. На такий високий показник рівня довіри пацієнтів до інформації від лікарів могли вплинути такі чинники, як значне переважання стаціонарних хворих серед респондентів та проведення опитування студентами-медиками. Згідно з результатами нещодавнього соціологічного дослідження 600 киян, лише 7% жителів міста покладались на Інтернет за наявності потреби вибрати лікаря, що, на думку автора, свідчить про ментальну схильність українців більше довіряти близьким та знайомим, аніж мережі [14].

Згідно з відповідями в анкетах, активними дописувачами медичних форумів були лише 8,6% респондентів, а давали оцінку роботи лікарів в Інтернеті 9,4% пацієнтів-киян, що свідчить про значно нижчу активність пацієнтів такого спрямування порівняно з країнами Європи та Північної Америки.

Аналіз низки публікацій засвідчив, що Інтернет кардинально змінює умови створення нових знань, їх збереження, обробку, аналіз та користування, сприяє розвитку міжнародного співробітництва, формуванню світового інформаційно-технологічного середовища та є життєво важливим чинником для функціонування суспільства, заснованого на знаннях [4, 16]. Наше дослідження підтверджує тезу, що Інтернет принципово змінив також можливості пацієнтів у доступі до медичної інформації, що не може не позначитись на їх взаємодії із системою охорони здоров'я. Загальною тенденцією у великих містах є зростання кількості пацієнтів, які стали до-

Таблиця. Частота використання Інтернету для медичних потреб у різних вікових групах

Вікова група	Всього в групі	Користувачі Інтернету	Хворі, які шукали медичну інформацію	Хворі, які використовували інформацію з Інтернету для прийняття рішення	Частота використання для медичних потреб (у % від загальної чисельності групи)
18-20 років	64	64	58	38	59,38%
20-29 років	67	67	64	45	67,16%
30-39 років	71	70	69	48	67,61%
40-49 років	51	45	39	25	49,02%
50-59 років	41	26	24	23	56,10%
60 і більше років	77	27	22	26	33,77%
Всього	371	299	276	205	55,26%

бре поінформованими та, відповідно, вибагливими споживачами медичних послуг. Усвідомлення лікарями та менеджерами закладів охорони здоров'я частоти і значення використання Інтернету пацієнтами повинно сприяти забезпеченню кращої взаємодії у системі стосунків «лікар-пацієнт».

Висновки

1. Пацієнти у місті Києві дуже активно використовують Інтернет для пошуку медичної інформації. Хворі, які мали доступ до Інтернету, розшукували там медичну інформацію, становлять 92,6% осіб.
2. Частота використання Інтернету хворими для пошуку медичної інформації зменшувалась із віком хворих та була вищою в осіб із вищим рівнем освіти.
3. Знайшли у мережі необхідну їм інформацію 89% респондентів, і більшість із них використовували її для прийняття рішень. Більше ніж кожен п'ятий пацієнт використовував Інтернет для перевірки правильності порад і призначень лікарів.
4. Лікарі і заклади охорони здоров'я повинні докласти зусиль для наповнення електронного

інформаційного простору актуальною і вірогідною медичною інформацією, що покращить розуміння з пацієнтами і сприятиме поліпшенню якості медичної допомоги.

Цією публікацією ми вчергове хотіли привернути увагу лікарів і менеджерів до необхідності підвищення рівня комп'ютерної грамотності та готовності відповідально використовувати можливості Інтернету для співпраці з хворими. Наразі дослідження актуальних тенденцій використання Інтернету пацієнтами триває в інших містах України. Потребують подальшого вивчення вплив мережевої інформації на стосунки лікарів і пацієнтів та адекватність оцінки хворими якості отриманої медичної допомоги в електронних засобах інформації.

Подяка

Автори висловлюють щирі вдячність лікарям, студентам 1 та 8-ї груп IV курсу медичного факультету № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за допомогу в проведенні дослідження.

Список використаної літератури

1. A changing landscape of physician quality reporting: analysis of patients' online ratings of their physicians over a 5-year period / G.G. Gao, J.S. McCullough, R. Agarwal, A.K. Jha // J. Med. Internet Res. — 2012. — Vol. 14. — P. 38.
2. Cline R.J.W. Consumer health information seeking on the Internet: the state of the art / R.J.W. Cline, K.M. Haynes // Health Educ. Res. — 2001. — Vol. 16. — P. 671-692.
3. El-Sheikha J. Global search demand for varicose vein information on the Internet / J. El-Sheikha // Phlebology. — 2015. — Vol. 30. — P. 533-540.
4. Family medicine patients' use of the Internet for health information: A MetroNet Study / K.L. Schwartz, T. Roe, J. Northrup [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. — 2006. — Vol. 19. — P. 39-45.
5. Fink A. Developing and evaluating a website to guide older adults in their health information searches. A mixed-methods approach / A. Fink, J.C. Beck // Journal of Applied Gerontology. — 2015. — Vol. 34. — P. 633-651.
6. General practice and the Internet revolution. Use of an Internet social network to communicate information on prevention in France / I. Veuillotte, G. Morel, S. Pitois [et al.] // Health Informatics Journal. — 2015. — Vol. 21. — P. 3-9.
7. Health information needs, sources, and barriers of primary care patients to achieve patient-centered care: A literature review / M.A. Clarke, J.L. Moore, L.M. Steege [et al.] // Health Informatics Journal. — 2015. — Режим доступу: <http://jhi.sagepub.com/content/early/2015/09/11/1460458215602939>
8. Online doctor reviews: do they track surgeon volume, a proxy for quality of care? / J. Segal, M. Sacopolos, V. Sheets [et al.] // J. Med. Internet Res. — 2012. — Vol. 14. — P. 50.
9. Physician choice making and characteristics associated with using physician-rating websites: cross-sectional study / M. Emmert, F. Meier, F. Pisch, U. Sander // J. Med. Internet Res. — 2013. — Vol. 15. — P. 187.
10. The impact of health information on the Internet on the physician-patient relationship / E. Murray, B. Lo, L. Pollack, K. Donelan // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 1727-1734.
11. Vanguard Communications. Online doctor reviews: four times as many patients peeved about service & bedside manner than medical skills. April 2013. — Режим доступу: <https://vanguardcommunications.net/online-doctor-reviews>
12. Богомаз В.М. Контроль качества медицинской помощи с использованием веб-страницы медицинской сети / В.М. Богомаз, Е.Н. Новичкова, Н.В. Харик // Справочник врача общей практики. — 2014. — № 5. — С. 69-73.
13. Богомаз В.М. Репутація лікаря в епоху Інтернету: відповідальність лікаря, PR-менеджера, медичної установи / В.М. Богомаз, О.О. Черненко. — Режим доступу: http://www.apteka.ua/uploads/2013/11/10_chernenko.pdf
14. Костюкевич А. Медична інформація у мережі Інтернет / А. Костюкевич // Практика управління медичним закладом. — 2015. — № 1. — С. 66-71.
15. Муляр М.М. Особливості ринку педіатрії, визначені за допомогою контент-аналізу інтернет-форумів / М.М. Муляр // Управління закладом охорони здоров'я. — 2009. — № 10. — С. 44-48.
16. Результати інформаційних досліджень щодо проблеми використання медичних ресурсів Інтернету / М.М. Корнєєв, Т.П. Сидоренко, М.Л. Водолажський [та ін.] // Український журнал телемедицини та медичної телематики. — 2011. — № 1. — С. 63-65.
17. Свінціцький А.С. Оцінка використання Інтернету для медичних потреб / А.С. Свінціцький, В.М. Богомаз // Сімейна медицина. — 2006. — № 3. — С. 101-103.

Надійшла до редакції 18.07.2016

EVALUATION OF INTERNET USE FOR MEDICAL PURPOSES AMONG PATIENTS IN KYIV

V.M. Bogomaz, M.S. Sondak, O.I. Mogyla

Abstract

Research aim was to assess the impact of socio-demographic characteristics of urban patients on their use of medical information on the Internet. The paper analyzes the results of a written survey of 371 patients of different Kyiv medical establishments. 92.6% of patients used the Internet as a source of medical information, mainly for self-education, self-treatment and verification of information from physician.

Keywords: medical information, Internet, patient's survey.

М.І. Дзедман

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

МАТЕРІАЛИ ЩОДО ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ ТРАДИЦІЙ КЛІНІЧНОГО ВИКЛАДАННЯ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ В УНІВЕРСИТЕТІ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА (частина 2)*

Резюме

У статті подані матеріали щодо організації в Університеті св. Володимира клінічного викладання внутрішньої медицини та заснування Київської школи терапевтів. Акцентовано увагу на науково-педагогічній та організаційній діяльності родоначальника Київської школи внутрішньої медицини професора-терапевта Ф.С. Цицуріна та професора-терапевта С.П. Алфер'єва.

Ключові слова

Університет св. Володимира, традиції, клінічна медицина, клінічне викладання, родоначальник Київської школи внутрішньої медицини професор-терапевт Ф.С. Цицурін, професор-терапевт С.П. Алфер'єв.

Згідно з усіма наявними біографічними даними, перший київський професор-терапевт Ф.С. Цицурін народився 12 червня 1814 року в історичному регіоні Слобожанська Україна. За однією із версій він уродженець повітового містечка Бірюч [1-4], а за іншою — Богучар [5, С. 68]. Та найімовірніше, що Федір Степанович народився в Бірючі, а провів дитинство і здобув початкову освіту в повітовому училищі в Богучарах [6]. Обидва ці козацькі містечка були засновані українськими переселенцями в часи Великої Руїни [7]. У 1802 році Бірюч та Богучари разом зі своїми повітами були передані із Слобідсько-Української губернії до Воронежської [5, С. 63]. У часи УНР вони перебували в складі її адміністративно-територіальної одиниці з красномовною та милозвучною назвою Подоння [8]. Сьогодні ці знані осередки козацької звичаї є адміністративними центрами муніципальних районів Белгородської (Бірюч) та Воронежської (Богучари) областей у Російській Федерації.

Здобувши початкову освіту в повітовому училищі в Богучарах, Федір Цицурін успішно продовжує навчання вже в Харкові: гімназію він закінчив із срібною медаллю, а медичний факультет Харківського університету — з відзнакою. Здобувши в 1835 році звання лікаря першого класу, Федір Степанович три з половиною роки займається практичною лікарською діяльністю в Харківській губернії.

У 1839 році він разом із побратимом по навчанню на медичному факультеті Крамаренком Іваном Климентійовичем продовжує освітній процес у Професорському інституті Дерптського університету. А вже 1841 року

* Продовження. Початок див. «ПЛ» № 2 за 2016 рік

© М.І. Дзедман



Українки з Бірюцького повіту наприкінці XIX сторіччя



Харків. Загальний вигляд з Холодної гори

Ф.С. Цицурін здобуває ступінь доктора медицини за успішно виконану роботу з терапевтичної патології «Nonnulla de typho abdominali (fièvre typhoïde Gallorum), praecipue quod attinet ad causam proximam et diversam adhibendae curationis rationem» — «Матеріали щодо причин та способів лікування тифозної лихоманки». Призначення на викладацьку роботу в Імператорський Університет святого Володимира на запланованому до відкриття медичному факультеті побратими-слобожанці отримують одночасно — 29 липня 1841 року [9]. Оскільки викладання клінічних дисциплін здійснювалось на старших курсах, то двоє друзів мали чудову нагоду пройти стажування в найкращих європейських клініках за програмою підготовки університетських викладачів.

Безпосередньою метою відрядження молодого доктора медицини Ф.С. Цицурина за кордон було вдосконалення в терапії, патологічній анатомії та семіотиці в кращих університетських клініках Німеччини, Австрійської імперії та Франції. Федір Степанович відносився до цього стажування творчо й дуже відповідально. Він зумів, крім запланованих країн, пройти стажування ще й у Швейцарії та Італії. Досвід свого стажування він ретельним чином описує у звітах. Про рівень цих звітів, важливість та інформативність поданих у них даних свідчить сам факт їх опублікування в журналі Міністерства народної освіти та Російській медичній газеті [10-13]. На молодого доктора медицини Цицурина Ф.С. звертають увагу в управлінському апараті Міністерства народної освіти. Тож на його звітній лекції в Петербурзі (квітень 1844 року), що відбувалась «въ присутствіи особаго для того назначеннаго комитета, многихъ извѣстныхъ врачей столицы», був присутній і міністр народної освіти С.С. Уваров [2].

Про рівень підготовки лектора та виголошеної ним лекції свідчить те, що міністр народної освіти «принимая въ уваженіе засвидѣтельствоваіе вышеозначеннаго комитета объ обнаруженньхъ Цыцуринымъ на лекціяхъ обширныхъ познаніяхъ и самостоятельномъ взглядѣ на излагаемые имъ предметы, опредѣлил его въ университетъ св. Владиміра прямо ординарнымъ профессоромъ по кафедрѣ терапевтической клиники съ семіотикой и поручилъ ему временное преподаваніе частной терапіи въ полномъ объемѣ впредь до назначенія особаго на эту кафедру профессора (Предлож. мин. народ. просв. отъ 3 апреля 1844 г.)» [2].

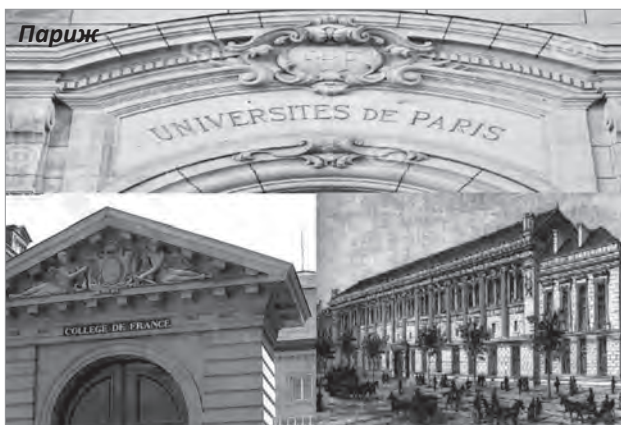
Приїхавши до Києва, Федір Степанович з ентузіазмом береться за організацію клінічного викладання внутрішньої медицини на щойно заснованому ме-



Берлін



Відень



Париж

Панорама європейських університетів середини XIX сторіччя



Міністерство народної освіти, Петербург

дичному факультеті. Із початку становлення Київської школи внутрішньої медицини інтерніст Ф.С. Цицурін наполегливо впроваджує в її діяльність наукове дослідне пізнання. Йому вдається вже в 1844-1845 навчаль-

ному році успішно розпочати на медичному факультеті Університету св. Володимира повноцінне викладання курсу внутрішніх захворювань. Усе клінічне викладання внутрішньої патології засновується на перші три роки в повному обсязі здійснюється ним особисто. Тож ординарному професору Ф.С. Цицуріну доводиться одночасно здійснювати начитання лекцій із приватної терапії, сімейної та клініки внутрішніх захворювань. Родоначальник Київської школи внутрішньої терапії опирається на власний і набутий в Європі досвід. При підготовці навчальних планів і лекцій із загальної терапії та сімейної він плідно використовує наукові праці європейських клініцистів Ж.Н. Корвізара, Р.Т.Г. Лаеннека, Г. Андраля, Й. Шкоди, Рациборського, Мозера та Зібберта [2, 14]. А одночасно, незмінно здійснюючи до 1847 року «тимчасове» викладання приватної патології й терапії, Федір Степанович користується роботами Г. Андраля та Баумгертнера [15]. Його лекції користувалися великою популярністю в студентів та лікарів. Цікавим є те, що за своєї широкої популярності лектора він наполегливо відстоював доцільність надання матеріальної допомоги студентам, які відвідують лекції та успішно навчаються.

Засновуючи клінічне викладання внутрішньої медицини на новоствореному факультеті, професору-терапевту Ф.С. Цицуріну доводиться особливо багато займатись організаційною роботою. Її обсяг, інтенсивність і результативність вражають [16]. У 1844 році він засновує й очолює кафедру терапевтичної клініки із сімейною. Це була перша клінічна кафедра внутрішньої медицини в Університеті. 1 листопада 1844 року професор Ф.С. Цицурін урочисто відкриває першу університетську терапевтичну клініку і стає її директором [2, 9]. Вона мала всього 16 ліжок і була розташована в північній частині новозбудованого головного («Червоного») корпусу Університету св. Володимира. Окрім терапевтичної, в складі університетської клініки також були хірургічна (16 ліжок) та акушерська (8). Усі вони залишатимуться в головній університетській будівлі аж до зведення для них у 1885 році окремих приміщень (нині це корпуси Київської міської клінічної лікарні № 18 на бульварі Шевченка, 17).

Відмітимо й те, що відкриття перших університетських клінік започаткувало **одну з перших традицій Київської клінічної школи з милозвучною назвою**



Вхід до північної частини головного корпусу Університету св. Володимира, де розташовувалась університетська клініка

«Клінічне свято» [17, С. 98]. Воно не було офіційно визнаним. Та, незважаючи на це, щороку, регулярно, без жодного офіціозу, але із завзятістю та ентузіазмом, викладачі та студенти медичного факультету 1 листопада збирались у головній будівлі університету та безпосередньо в клініках. У цей день київська медична спільнота в невимушеній та дружній атмосфері обговорювала свої наболілі проблеми. Стараннями деканів, завідувачів клінічних кафедр та клінік в ординаторських організовувалось чаювання. Ця одна з перших традицій Київської клінічної школи проіснувала майже півстоліття, а коли клініки з головної університетської будівлі перебазувались у новозбудовані корпуси, вона втратила свою актуальність. На превеликий жаль, **традиція «Клінічного свята» не знайшла свого подальшого продовження й сьогодні є втраченою.**

Уся логіка діяльності ординарного професора Університету св. Володимира Ф.С. Цицуріна на посадах завідувача кафедр¹ терапевтичної клініки із сімейною та приватної патології та терапії [1, 2], директора університетської терапевтичної клініки та декана медичного факультету цілком була підпорядкована налагодженню належного рівня клінічного викладання. Наявні дані [2, С. 731; 16] свідчать, що ним воно запроваджувалось на прогресивних засадах і мало модерний характер. Маючи творчу наснагу та вже чималий досвід наукової й практичної діяльності, **Федір Степанович успішно розробляє на основі інтеграції передових ідей тогочасної медичної науки та настійних вимог лікувальної справи струнку концепцію організації всієї медичної освіти на засадах клінічного викладання.** Її засадничі основи родоначальник Київської школи внутрішньої медицини блискуче викладає в 1845 році у своїй лекції «Вступ до курсу приватної терапії, сімейної та клініки внутрішніх хвороб» [18, 19]. У подальшому, вже із позиції історичної ретроспективи, ця лекція буде визнана як «документ вражаючої сили, маніфест медицини, що вступила в природничо-наукову епоху своєї історії» [20, 21]. Бачимо, як останнім часом цитування першого київського професора-терапевта стає особливо популярним [16, 20, 21, 26-30].

¹ Саме кафедру, бо хоча здебільшого основоположником кафедри приватної патології та терапії зовсім необґрунтовано прийнято чомусь вважати професора С.П. Алфер'єва [22-25], заснування та здійснення протягом перших трьох років на ній викладацького процесу (щоправда, на основі сумісництва) було проведено саме професором Ф.С. Цицуріном. Професор С.П. Алфер'єв очолює кафедру приватної патології та терапії тільки наприкінці 1846 року, а в 1849-му трансформував її в кафедру приватної патології й терапії зі шпитальною клінікою [26]. На підтвердження цього беззаперечного факту просто наводимо витяг із розділу «Распределение профессором и преподавателям по предметам их преподавания въ университетъ св. Владимира» із «Биографического словаря профессором и преподавателям Императорского Университета св. Владимира (1834-1884)». (Сост. под ред. В.С. Иконникова. — К.: Тип. Ун-та св. Владимира, 1884. — 860 с.):

Х. Частинная патологія и терапия: Ф. С. Цицурин* (1844—1846, 1850—51), С. П. Алферьев* (1846—1857, съ госпитальн. клинкою съ 1849—), Ф. Ф. Мериный (1857—1864 съ госпит. клинкою, съ 1864 теорет. лекции), Ю. И. Мацонг* (1865—1866 съ госп. клинкою), В. Т. Пожарский (1866—1877 съ госп. клин.), доц. Л. К. Горещкий* (1876—77), Г. К. Триттель (1877—1879 приват.-доц. съ завѣд. госп. клин., 1879—проф.).

Доцентъ Л. К. Горещкий (1858—1879); приват.-доценты: Л. А. Маровский (1864—1866), И. В. Чешинский (1867—1869), В. В. Лукомский (1872—1878), Н. Н. Жузь (1882—).

^{*)} Временные преподаватели обозначены (*).

Ідеї та засади сформовані першим київським професором-терапевтом Ф.С. Цицуріним концепції організації медичного освітнього процесу були прогресивними і, більше того, для того часу — сміливими. Вони аргументовано визначали медицину як природничу науку, що постала та розвивається на основі суто дослідного пізнання. Родоначальник Київської школи терапевтів у середині XIX сторіччя харизматично проголосив: «...Настає нова епоха для Медицини, яка обіцяє принести з часом корисні плоди нашої Науці...» Наукову методологію та дослідне пізнання молодий доктор медицини однозначно визначає безпосередніми інструментами лікарської справи: «Із того часу, як Патологічна Анатомія показала нам, що будь-яке, чи майже будь-яке, явище хвороби має свій речовий субстрат, Діагностика отримала зовсім інше, нове життя. Ми навчилися відрізняти явища як прояв хвороби від інших явищ, які не мають з нею жодного зв'язку; ми навчилися на основі Патологічної Фізіології надавати цим явищам надзвичайного значення, пояснювати їх сутність і переводити їх в „ознаки хвороби“». А після такої аргументації чітка констатація: «Таким чином, виникла раціональна, заснована на Фізіологічних законах Семіотика» є цілком переконливою. Основні положення запропонованої першим київським професором-терапевтом концепції належної організації медичної освіти залишаються актуальними і в сьогодення.

Будучи глибоко переконаним прихильником науково-дослідного пізнання, Федір Степанович влучно визначає крайню необхідність універсального застосування в лікарській практиці «всіх знань, які входять до складу медичної освіти». Його резони є зрозумілими

та логічними. Він справедливо вказує, що «наскільки справедливою є думка про те, що першим і головним обов'язком Лікаря є лікування хворих, настільки ж хибним є виведений звідти висновок, за яким Клініка є тільки практичним застосуванням теоретичних знань, набутих у Терапії». Він стверджує та наголошує: «Клініка є застосуванням усіх знань, які входять до складу медичної освіти. Анатомія та Фізіологія, Загальна Патологія та Семіотика, Терапія, Фармакологія й Фармація — усе тут знаходить своє місце». При цьому родоначальник Київської школи внутрішньої медицини ще й обґрунтовано відзначає, що майбутньому фахівцю з лікувальної справи подання «всіх знань» повинно здійснюватись адаптовано до потреб його майбутньої професійної діяльності. «Топографічна Анатомія в такому вигляді, як її викладають сьогодні, здебільшого з досить штучними розподілами на ділянки (regiones), з такими описами меж кожного органа, які не можуть бути для нас настановами при дослідженні живої людини, — така топографічна Анатомія недостатня для клініциста», — зауважує він. На завершення перший київський терапевт безапеляційно резюмує: «Усе те, що Діагностика, Патологія та ретельне спостереження за перебігом хвороби відкривають нам правильного й позитивного, має бути взятим до уваги». Основне завдання, на виконання якого спрямоване все клінічне викладання в розробленій професором Ф.С. Цицуріним концепції організації медичної освіти, визначається безпосередньо з позиції гуманізму: «Лікування хворих — головна й кінцева мета занять Лікаря». Таке безапеляційне визначення основного завдання лікарської діяльності з позицій гуманізму було разюче відмінним від сповідуваного на той час багатьма клініцистами нігілістичного підходу. Надалі **традиція організації медичної освіти на засадах клінічної медицини, що незмінно керується постулатами гуманізму, стане визначальною в діяльності Київської школи внутрішньої медицини.**

Чітко визначивши основну мету та завдання клінічної медицини, Федір Степанович як людина конкретної дії влучно конкретизує й безпосередні задачі, що стоять перед наставником. «Перший обов'язок клінічного Викладача — показати своїм слухачам, як потрібно досліджувати хворих, як збирати явища для складання правильних уявлень щодо хвороби», — однозначно визначає він. Родоначальник Київської школи внутрішньої медицини також наголошує: «...Недостатньо визначити природу хвороби, потрібно вміти спостерігати її» та підкреслює, що за цього «...більше, ніж де-інде, ... потрібно обособлювати (індивідуалізувати) стан хворого» та враховувати «...важливу відмінність тих явищ, які відбуваються внаслідок здійсненого лікування...» Знову ж — яка разюча відмінність від сповідуваного на той час (та скажемо відверто, й в сьогоденній дійсності тотальної стандартизації) багатьма клініцистами нігілістичного підходу! І тільки після чітко визначеного на засадах гуманізму основного завдання клінічного викладання перший київський професор-терапевт викладає методологічні аспекти підготовки фахівця з лікарської справи та формування в нього клінічного мислення.

Говорячи безпосередньо про організацію процесу клінічного викладання, інтерніст Цицурін Ф.С. справедливо відмічає: «Уміння користуватися своїми знаннями, яке ми будемо називати технічною части-



ною Лікарської Науки, набувається тільки практично й до того ж тільки в Клініці», бо «аускультацию, отже, як і більшу частину фізичної Діагностики, неможливо вивчати з книг». Незмінний алгоритм належного застосування в лікарській практиці так званої «технічної частини» медичних знань та побудову на їх основі клінічного мислення він викладає просто, чітко та зрозуміло: «Починаючи з перших елементів хвороби, з її ознак (Симптоматологія), піднімаючись поступово до їх сучасного значення та об'єднуючи їх у відомі групи (Семіотика), пояснюючи їх залежність і зв'язок з органічним субстратом (Патологічна Анатомія) і всі сприятливі тому внутрішні й зовнішні впливи (Патогенез), збираючи нарешті з них щось ціле (Діагностика), ми йдемо одним і тим же шляхом — шляхом анатомо-фізіологічним: тому, що хвороба та здоров'я, по суті, є тільки різними сторонами одного й того ж життя, яке перебігає за одними й тими ж законами». Федір Степанович дуже переконливо говорить про потребу постійного вивчення клінічної динаміки: «І коли нарешті на основі семіотичних знань і точних досліджень ми дійшли до розпізнавання хвороби — на цьому не закінчуються ще всі обов'язки Лікаря. Тільки постійне та ретельне спостереження може ознайомити нас із ходом хвороби, з різними змінами, яких вона набуває у своєму перебігу, зважаючи на особливості хворого, вік, стать, конституцію тощо». Інтерніст Ф.С. Цицурін, дивлячись далеко в майбутнє клінічної медицини, окремо зупиняється на важливості застосування та необхідності вдосконалення лабораторно-інструментальних методів діагностики: «У всі часи Лікарі вважали необхідним точне дослідження головних явищ у хворому організмі, якими є: зміни температури тіла, дихання, мови, пульсу тощо. Наразі способи наших обстежень суттєво збагатились завдяки винайденню деяких пристроїв, які значно розширюють можливості наших органів чуття. Таким чином, ми не задовольняємось простим оглядом, а закликаємо на допомогу в потрібних випадках дзеркало, збільшувальне скло, мікроскоп. ...Під час дослідження виділень (excreta) ми не обмежуємось лише їх фізичними якостями, а вдаємося до засобів Хімії тощо. Тільки за належного знання всіх цих способів дослідження, тільки за правильного їх застосування й може бути виконана найголовніша частина Діагностики». При цьому перший київський професор-терапевт, очевидно, передбачаючи можливість тотального домінування лабораторно-інструментальної діагностики в клінічній практиці в майбутньому, застерігає: «...Не в перевагах того чи іншого методу знаходяться всі таємниці лікарської Діагностики, а в умінні користуватися ними в кожному конкретному випадку». І на закінчення послідовний та відданий науково-дослідному пізнанню Федір Степанович переконливо констатує надважливе значення для лікувальної справи та клінічного навчання автопсії: «Закінчується хвороба смертю, Патологічна Анатомія відкриває нам нове джерело, частково для перевірки нашої думки про хворобу й призначений план лікування, частково для пояснення, можливо, не розпізаного за життя, незважаючи на найретельніше дослідження. Лікарські помилки в цьому разі можуть принести нам велику користь, якщо тільки ми не соромимося зізнатися в них і перетворити їх на предмет нового навчання...» Так у середині XIX сторіччя в межах

запропонованої родоначальником Київської школи терапевтів концепції організації медичної освіти було пророчо визначено місце конкретних інструментів лікарського пізнання та сформований стрункий алгоритм клінічного мислення. Зрештою, цим було закладене й належне підґрунтя для градації етапів діагностичного процесу (попередній — розгорнутий — кінцевий клінічний — патологоанатомічний діагнози). Тож із позицій історичної ретроспективи зазначимо, що **фундамент успішності Київської школи внутрішньої медицини першочергово був закладений заснуванням першим київським професором-терапевтом Федором Степановичем Цицуріном плідної традиції засвоєння навичок ретельної аналітики всієї сукупності клініко-анамнестичних даних та результатів лабораторно-інструментального дослідження безпосередньо під час клінічного викладання. Реалізація цієї прогресивної традиції в освітньому процесі на медичному факультеті Університету св. Володимира дало його вихованцям ефективний інструмент синтетичного застосування в науковій та практичній лікарській діяльності «всіх знань, які входять до складу медичної освіти».**

При цьому відмітимо й таке. Звичайно, можливості технічних засобів навчального процесу у XXI сторіччі фантастично відрізняються від XIX. Зрозуміло, що при вивченні анатомії та гістології необхідно якомога ширше застосовувати тривимірну (3D) графіку, що не тільки спростить і підвищить результативність засвоєння неймовірно великих обсягів матеріалу, а й підготує до належного сприйняття даних комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Давно вже назріла потреба створення уніфікованої картотеки та широкого застосування цифрових записів шумів функціонування внутрішніх органів не тільки для засвоєння, а й для контролю навичок з аускультатії. При цьому бажано б і сам процес засвоєння клінічних навичок здійснювати з урахуванням закономірностей фізіології людської пам'яті. Усталені тематичні збірки електрокардіограм, рентгенограм, гемо- та гістограм тощо в цифровому вигляді здатні значно підвищити ефективність навчального процесу. Усе це не тільки розширить можливості та комфортність набуття якісних знань і навичок, але й забезпечить належну об'єктивність контролю й визначення засвоєного рівня знань. Зрозуміло й те, що фантастичне розширення можливостей поширення інформації в епоху IT-технологій значно підвищує роль самоосвіти. Тож у сьогодення серед завдань «Клінічного Викладача» саме передача слухачам навичок уміння належним чином користуватись сучасними технологіями вже стала нагальною. Але все це тільки інструменти для досягнення основної мети «клінічного викладання». У кінцевому результаті тільки «Клінічний Викладач» може сформувати клінічне мислення й передати досвід належного застосування в лікарській практиці набутих (навіть за допомогою найновітніших технологій) навичок. Запропонований родоначальником Київської школи внутрішньої медицини алгоритм клінічного мислення залишається засадничим і в сьогодення. Лекція першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицуріна 1845 року «Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань» є унікальним документом. У своєму

«маніфесті медицини» неминучої значущості перший київський професор-терапевт чітко виклав модерне та системне бачення стану й розвитку тогочасної медицини з акцентуванням особливої уваги саме на «клінічному викладанні».

Науково-педагогічний, клінічний та організаційний діяльності Федора Степановича був властивий дух невичерпного новаторства з розважливим ставленням до вже наявного досвіду. Його погляд був спрямований далеко за обрії майбутнього. Родоначальник Київської школи терапевтів, випереджуючи на сторіччя стан медичної думки, виразно говорить про необхідність застосування в дослідному пізнанні фахівця з лікарської справи методології доказової медицини. У 1845 році він констатує таке: «...Сумно чути, як дехто вважає теорію чимось далеким від Медицини і водночас посилається на свій досвід, на півдесятка бідних спостережень, у той час як раціональна теорія є висновком із тисячі спостережень усіх Лікарів і всіх часів». Але утверджуючи наукові засади клінічної медицини, розважливий Федір Степанович не тільки однозначно визнає, а й з повагою говорить про феномен лікарського мистецтва. При цьому він його також трактує з позицій дослідного пізнання та наукового світобачення: «Досвідченість ... є вміння застосовувати як власні, так і чужі спостереження, вибираючи з них ... корисне застосування; або, кажучи іншими словами: досвідченість є мистецтво — на основі теоретичних знань здійснювати вдале застосування з того, що ми бачили та знаємо, до того, що складає предмет вашого теперішнього дослідження».

Вражаючим є й те, як перший київський професор-терапевт Ф.С. Цицурін із наукових позицій природознавця тверезо визначає можливості практичної медицини: «Будь-яку теорію має, зрештою, кожен Лікар, навіть той, хто її відхиляє: вона є незмінною необхідністю мислячої істоти, і застосування одного спостереження до пояснення іншого передбачає вже посередництво теорії... Теорія — душа Науки: тому що факти самі по собі є тільки мертвими основами, які отримують життя через посередництво людського духу. Але не для всіх фактів можемо вказати пристойну теорію; не всі явища можемо пояснити...» «Ми маємо справу з різнорідними й надзвичайно складними явищами; знаємо більш-менш ті закони, за якими вони відбуваються. Зібрання цих законів складає вчений базис нашої Науки. Тут маємо ми зупинитися... Усяка спроба проникнути далі — віднайти загальний ключ до пояснення всіх явищ, принаймні до цих пір, залишалась марною», — заключає він. Це сказано родоначальником Київської школи внутрішньої медицини ще в першій половині XIX сторіччя, але й у першій половині XXI сторіччя, незважаючи на колосальний прогрес і значущі здобутки науково-технічної та інформаційної революцій, фахівці з лікувальної справи можуть тільки підтвердити справедливості та актуальності такого твердження.

У своїх лекціях професор Ф.С. Цицурін стверджував: «Ніде так швидко не проявляється талант лікаря й ступінь освіченості, як у способі обстеження хворого». А запорукою продуктивного клінічного мислення він вважав суворе дотримання правила: «Кожна теорія, коли вона правдива, мусить перебувати в постійному взаємозв'язку з фактами, кожен факт мусить знахо-

дити своє пояснення в теорії». Він наголошував, що в «...медицині, як і в усіх інших Науках, необхідна поступовість, ретельна послідовність під час переходу від простого до більш складного» і «корисно для початківця лікувати прості форми хвороби». Тож, надаючи клінічній спостережливості виняткового значення, він започатковує на медичному факультеті Університету св. Володимира прогресивну методологію викладання терапії з обов'язковим систематичним навчанням біля ліжка хворого. Згідно із заведеним ним порядком, розгляд типових «клінічних ситуацій» здійснювався безпосередньо на практичних заняттях викладачем, а повчальних клінічних випадків — під час вичитки лекторіїв. Розуміючи важливе значення «поліклінічного викладання», Федір Степанович домігся відкриття при університетській клініці амбулаторії [31]. Як керівник університетської терапевтичної клініки Федір Степанович також запроваджує обов'язковий розтин померлих хворих із ретельним аналізом патологоанатомічних даних. Ще перебуваючи у відрядженні в Берліні, Федір Степанович дійшов висновку про доцільність широкого застосування в клінічній практиці мікроскопічних досліджень [10] і наполегливо намагався впровадити їх у терапевтичній клініці Університету св. Володимира. У доповіді, виголошеній на урочистому засіданні, присвяченому 25-й річниці Товариства київських лікарів, його секретар І.І. Талько відмічає професора Ф.С. Цицуріна не тільки як доповідача та лектора з проблемних питань медицини, але й як безпосереднього демонстратора «під мікроскопом препаратів глист *trichinae spiralis* і *teniae mediocannelatae*» [32]. Зазначимо, що проведення цього ювілейного засідання саме 1 листопада 1864 року — в день святкування «Клінічного свята» на 20-і роковини відкриття університетських клінік, є промовистим підтвердженням важливої й характерної риси діяльності медичної спільноти в Києві та створеної нею крізь сторіччя школи внутрішньої медицини — **пошанування та поважне ставлення до традицій свого буття**.

Навколо харизматично відданого науково-дослідному пізнанню та виваженого в судженнях і діях професора Ф.С. Цицуріна гуртувалися учні, й він засновує першу Київську наукову клінічну школу внутрішньої медицини. Серед його найзнаніших учнів — відомі у вітчизняній медицині вчені доктори медицини А.І. Слободзинський, Л.К. Горецький та Л.А. Маровський [33-36]. Виконані ними під керівництвом Федора Степановича докторські дисертації започатковують традиційний для Київської школи внутрішньої медицини напрям наукових досліджень у пульмонології.

Військовий лікар та колезький радник Адам Іванович Слободзинський (1822-1869 рр.) виконував обов'язки помічника директора університетської терапевтичної клініки майже весь час (з 1846 по 1855 рік), коли її керівництво здійснював Федір Степанович [35-37, С. 164, 402]. У 1850 році Слободзинський А.І. успішно захистив дисертацію «Про аспіраційний плеврит і хронічну пневмонію в результаті механічної закупорки легенів». З 1851 року Адам Іванович почав виконувати обов'язки ад'юнкта та секретаря медичного факультету. Але в 1856 році він був змушений відбутися на дійсну військову службу і закінчив свій професійний шлях на посаді дивізійного доктора 34-ї піхотної дивізії.



**Горецький
Людвіг Казимирович**

Горецький Л.К. почав викладати клінічну медицину на посаді ад'юнкта по кафедрі приватної патології та терапії в повному обсязі зі шпитальною клінікою. Людвіг Казимирович у 1864 році заснував у Київському військовому шпиталі одне з перших у Російській імперії відділень «нашкірних хвороб», яке стало клінічною базою заснованої ним першої в Україні кафедри та школи дерматології й сифідології.

Людвіг-Карл Адольфович Маровський був асистентом Ф.С. Цицуріна в останні роки його керування клінікою (1855-1858) [33, 37, С. 164, 402]. У 1858 році він захистив цікаву дисертацію, яка була присвячена вивченню біомеханіки дихального акту: «De impressionibus quae in pectore et prope sitis corporis partibus inspirationis tempore fiunt» — «Зміни контурів грудної клітки та розміщених поруч неї частин тіла за акту дихання».



**Людвіг-Карл Адольфович
Маровський**

Людвіг-Карл Адольфович є автором популярної лекції «Про загальні принципи діагностики» (1864). Ця лекція мала великий успіх і принесла автору загальне визнання. Він у 1866-1868 роках завідував кафедрою факультетської терапевтичної клініки Харківського університету [38]. Пізніше Л.-К.А. Маровський обіймав посади інспектора Псковської, Кишинівської та Одеської лікарських управ, заснував і був першим президентом одноіменних наукових лікарських товариств.

Заснована Федором Степановичем Цицурінін перша Київська наукова клінічна школа внутрішньої медицини залишила по собі вагомий здобуток. Серед них **розробка та успішне впровадження прогресивної концепції організації медичної освіти, заснування традиційних напрямків наукових досліджень Київської школи внутрішньої медицини, що стосуються проблем семіотики, патогенезу та діагностики внутрішніх і шкірних захворювань, інфекційної патології, лікувального застосування мінеральних**

вод. Плідна традиція викладання медицини на основі інтеграції здобутків медичної науки в Європі та кращих її надбань у Російській імперії забезпечила належні умови для успішного становлення Київської школи терапевтів у середині XIX сторіччя.

У 1847 році в період епідемії холери в Києві саме професор Ф.С. Цицурін очолив тимчасову спеціалізовану лікарню. Набутий ним досвід був узагальнений у колективній монографії у співавторстві з професорами М.І. Козловим та О.П. Вальтером [39]. На виборній основі він обіймав посаду декана медичного факультету в 1847-1850 рр. (аж до відміни демократичних засад та запровадження нових правил про порядок призначення деканів в університетах, згідно з Височ. указом, виданим Прав. Сенату 11 жовтня 1849 р.) [2]. У 1849 році він був відряджений генерал-губернатором «въ нѣкоторыя мѣстности юго-западнаго края для изслѣдованія повальной болѣзни — скорбута». У 1852 році Федору Степановичу було доручено (разом із професором В.В. Беккером та аптекарем Себетом) з'ясувати особливості шкідливого впливу на здоров'я робітників природних умов схилів Дніпра біля Ланцюгового мосту. Він є одним із фундаторів університетської медичної бібліотеки. І сьогодні маємо можливість ознайомитись зі збереженою частиною власної бібліотеки професора Ф.С. Цицуріна, що була подарована ним Університету св. Володимира та зберігається у відділі бібліотечних зібрань та історичних колекцій Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського [40].

Незважаючи на велике завантаження організаційною та науково-педагогічною роботою, професор-терапевт Ф.С. Цицурін був найпопулярнішим лікарем у Києві і широко відомим інтерністом за його межами. Він — лікар-консультант студентської лікарні та інституту шляхетних панянок, училища Левашевої та 1-ї Київської гімназії [2]. 7 січня 1848 року А.І. Лизогуб у листі до Т.Г. Шевченка пише про те, що саме «Цицурін лічить» їх спільну знайому Тетяну Іванівну (сестру Глафіри Псьол) [41]. Федір Степанович успішно лікував і професора В.П. Караваєва та особисто в 1857 році на поліг на обов'язковому продовженні його лікування на курорті в Німеччині. Правильно проведене комплексне лікування відновило сили пацієнта, і, повернувшись влітку 1859 року до Києва, професор В.П. Караваєв не тільки продовжив викладацьку роботу, але й знову почав оперувати [31]. Федір Степанович був особисто знайомий зі своїм геніальним земляком М.В. Гоголем і лікував його [42]. Довгий час він дбайливо зберігав подарований йому екземпляр «Мертвых душ» із дарчим написом автора.

Напружена праця виснажує Федора Степановича, й у квітні 1856 року він «командированъ былъ, на 5 мѣяцевъ для излѣченія и съ ученою цѣлью, въ Италію, Германію и Францію». Проте і під час «излѣченія» Ф.С. Цицурін продовжує напружено працювати. Він бере участь у роботі 32-го конгресу «германскихъ естествоиспытателей и врачей, собравшемся въ Вѣнь». Сам факт обрання його президентом медичної секції цього престижного форуму говорить про його авторитет серед європейських учених. Окрилений новими ідеями, невгамовний Федір Степанович повертається до Києва. Уже з висоти власного досвіду організатора медичної освіти та університетської те-

рапевтичної клініки, науковця й талановитого практикуючого лікаря професор Ф.С. Цицурін готує великий (більше ніж на 100 сторінок) звіт. У ньому він детально характеризує нові напрямки в медицині Німеччини, Франції та Австрії й подає важливу інформацію про організацію роботи клінік, шпиталів і лікарень у Європі. Значне місце він відводить опису їхнього досвіду застосування мінеральних вод у комплексному лікуванні внутрішньої патології. Цього разу надрукований у журналі Міністерства народної освіти [43-45] звіт уже був «въ отдѣльных оттискахъ разосланъ, по распоряженію министра нар. просв., во всѣ университеты, въ которыхъ были медицинскіе факультеты, для ознакомленія съ результатами означеннаго путешествія» як методологічна директива [2].

Проте на висоті злету науково-педагогічної творчості на життєвому шляху ординарного професора Університету св. Володимира Цицуріна Федора Степановича в 1857 році відбувається різкий поворот. Вроджений організаторський хист піднімає його на рівень найвизначніших провідників медичної галузі Російської імперії. Сукупний результат взаємодії обставин різного рівня та важливості саме таким чином розпорядився долею нашого геніального співвітчизника. Серед них визначальними насамперед були, звичайно, його особисті якості та загальний стан медичної галузі в Російській імперії. При постійних спалахах епідемічних захворювань із частими поширеннями усією імперією проблеми якості підготовки фахівців із лікарської справи та належного укомплектування ними армії були не просто актуальними, а набирали загрозливого характеру. Державна машина імперії, що фактично безперервно перебувала в стані війни, потребувала особистостей, здатних фактично здійснити реформи, насамперед у військовій медичній галузі. А на вершині управлінського олімпу системи охорони здоров'я Російської імперії тривала безглузда війна амбіцій так званої «російської» та «німецької» партій. Потрібна була особистість, організаторські заходи якої не сприймалися б упереджено через приналежність до якоїсь із них. Професор Ф.С. Цицурін із його високим авторитетом був статтю нейтральною. Проте виникало серйозне питання щодо його адаптації та підготовки до діяльності в умовах військового відомства.

На той час проблема з відновленням перерваного з політичних міркувань академічного викладання медицини в такій європейській частині Російської імперії, як Царство Польське, набирало все більшої ваги [46-48]. Тож у 1857 році під час перебування в Києві імператор Олександр II особисто призначає ординарного професора-терапевта Імператорського Університету святого Володимира Цицуріна Федора Степановича президентом запланованої до відкриття Варшавської медико-хірургічної академії [31, 49]. Це призначення ставило перед Цицуріном нове надзавдання: йому належало відновити в Царстві Польському академічне викладання медицини шляхом заснування військово-медичної академії [47-50]. Ось так несподівано закінчився такий плідний київський період життя Федора Степановича. Покидаючи Київ назавжди, він дарує Університету св. Володимира свій найбільший скарб — унікальну власну бібліотеку (понад 2000 томів книг) [51].

Призначення ординарного професора Університету св. Володимира Ф.С. Цицуріна президентом Варшав-



Варшавська медико-хірургічна академія знаходилась у палаці Сташиця (нині – Польська академія наук)

ської медико-хірургічної академії було виключно вдалим організаційним рішенням. Академічне викладання медицини в Царстві Польським було відновлено на належному рівні, а набутий досвід керівника навчального медичного закладу військового відомства підготував Федора Степановича до ефективної реформаторської діяльності в «военном министерстве» імперії. Між тим, засновувати та здійснювати протягом наступних чотирьох років керівництво Варшавською медико-хірургічною академією її президенту доводилось за складних обставин. Поляки добре пам'ятали, як у XVIII сторіччі Російська імперія, вперто нарощуючи свій вплив на Річ Посполиту, відвертою збройною інтервенцією запобігла її реформуванню через Конституцію 3 травня 1791 року у життєздатну державу. У цих умовах і було формально засноване «автономне» Царство Польське (у польській історіографії — Королівство Польське Конгресове) [46]. Протягом XIX сторіччя система навчання медицині на території Царства Польського змінювалася кілька разів. У 1808 році було відкрито Медичне училище, яке в 1817 р. стає медичним факультетом заснованого в 1816 році Варшавського університету [47, 50]. Після польського повстання 1830-1831 рр. російський уряд закриває Варшавський університет. Академічне викладання медицини в Царстві Польському переривається на чверть століття. Ось за такої конкретики Федір Степанович у 1857 році засновує Варшавську медико-хірургічну академію.

Ставлення до призначеного царською адміністрацією президента Варшавської медико-хірургічної академії було неоднозначним [52]. Воно й зрозуміло, адже в XIX столітті польські повстання проти російського панування набувають характеру заповзятій партизанської, а то й регулярної війни. Проте беззастережно відданий впровадженню природничо-наукової методології в клінічну медицину професор Ф.С. Цицурін і за таких обставин самовіддано працює та робить усе можливе для становлення молодих польських лікарів на прогресивних ідеях європейської клінічної медицини. Тільки жителі Царства Польського мали право вступати до очолюваної ним Академії. Усі студенти носили відповідну форму. Академія ділилася на дві частини: медичну та фармацевтичну. Курс навчання для медиків був п'ятирічним, а для фармацевтів — дворічним. Президент Цицурін Ф.С. особисто запрошує до Варшавської медико-хірургічної академії знаменитого гістолога Генріка Фредеріка Хойера (Henryk Fryderyk Hoyer, 1834-1907) і організаційно та фінансово забезпечує можливість заснування першої в Польщі та однієї із кращих у тогочасній Європі наукових лабораторій гісто-

патології [53]. На базі Варшавської медико-хірургічної академії Федір Степанович успішно створює належне підґрунтя для відкриття вже в 1862 році медичного факультету Головної школи (з 1869 року — Варшавського університету).

Уже в 1861 році Ф.С. Цицурін стає неодмінним членом Військово-медичного вченого комітету Російської імперії, а 8 вересня 1862 року обіймає й посаду директора медичного департаменту військового відомства [6, 54]. Провальні результати Кримської війни показали повну неспроможність і військової медичної служби імперії. Діяльність заснованого ще в березні 1859 року Комітету із вдосконалення військово-медичної адміністрації та військових шпиталів не дала очікуваних результатів. Поступ уперед здійснює очолювана Федором Степановичем Особлива комісія [55]. Вона успішно розробляє раціональне положення про медичну службу та шпиталі військових округів, яке отримує 6 серпня 1864 року Височайше затвердження. Це положення нарешті забезпечило самостійність і повне виведення військових шпиталів із структури військової господарчої служби. Медичну службу в окрузі починає очолювати спеціальний інспектор, і лише йому підпорядковуються начальники військових шпиталів. 28 червня 1866 року Ф.С. Цицурін подає директору канцелярії військового міністерства розроблений його департаментом проект штатів Головного військово-медичного управління з порівняльною таблицею. У ньому було кількісно порівняно особовий склад та оклади утримання чинів військово-медичного департаменту й нового Головного управління. І насамкінець «27 октября 1866 года директоръ Медицинскаго Департамента Ф.С. Цицуринъ лично представилъ Д.А. Милютину (військовий міністр у 1861-81 рр. — авт.) собственныя соображения объ устройстве военно-врачебной части на новыхъ началахъ» [55, С. 79]. Дипломатичність, досвід клінічної практики, неймовірна працездатність, ретельність і визначний організаторський хист Федора Степановича забезпечують успіх здійснюваних ним із 1862 по 1867 рік на посаді директора Департаменту реорганізацій діяльності військової медицини імперії. Дбаючи про кінцевий результат реорганізацій, він завжди займав компромісну позицію, але непохитно «требовалъ, чтобы медицинская часть была устроена, какъ самостоятельный и самодеятельный органъ» [55, С. 79]. Формально хронологічний перебіг пов'язаних із цим подій викладений у IV частині VIII тому історичних нарисів, що видані до сторіччя військового міністерства Російської імперії [55].

Зазначимо, що фактично штучно коаптованому на управлінський олімп Федору Степановичу здійснювати реформування військової медицини за відсутності високих покровителів та аристократичного походження було не просто. Його стиль організаційної роботи ґрунтувався на системному підході та ментальних якостях, які важко сприймалися військовими чиновниками найвищого рангу. А за умов жорсткої конкуренції «російської» та «німецької» партій організаторські намагання Ф.С. Цицуріна часто взагалі сприймалися неадекватно. Найбільше заважав, як не дивно, напрочуд дружній опір цих двох ворогуючих угруповань впровадженню вже наявного за межами Російської імперії організаційного досвіду роботи військових медичних закладів.

Суттєво не змінило ситуації зі сприйняттям професора Ф.С. Цицуріна на управлінському олімпі як «чужака» й отримання ним у 1863 році звання почесного, а в 1865 році — штатного лейб-медика Імператорського двору та дійсного тайного радника. Тож після плідної діяльності з реформування військової медичної служби 29 січня 1867 року Федір Степанович отримує призначення управителя придворною медичною частиною Імператорського двору й успішно очолює її аж до 1882 року.

Визначний організатор медичної служби та європейський вчений-клініцист XIX сторіччя перший київський професор-терапевт Федір Степанович Цицурін був почесним членом багатьох визначних наукових спільнот. У Путівнику основних рукописних фондів Інституту рукопису НАН України [1, С. 568-570] подано дані щодо його участі в роботі Київського медичного товариства (1844), Краківського наукового товариства (1858), Фармацевтичного товариства в Петербурзі (1862), Німецької академії любителів природи (1863), Фізико-медичного товариства при Московському університеті (1863), Товариства російських фармацевтів (1865), Віленського медичного товариства (1866), Кавказького медичного товариства (1866), Оренбурзького фізико-медичного товариства (1867), Товариства російських лікарів у Санкт-Петербурзі (1868), Київського філантропічного фармакопейного товариства (1880).

У Путівнику подається посилання (Ф. 198, 68 од. зб. (1835-1888); ф. III, № 1240-1243, 5437-5438, 6150-6151) і на матеріали його великої службової та громадсько-благодійної діяльності. Серед них: Відомість про прибутки і зменшення хворих по Придворному відомству (1874; 1876); виписка із зводу військових постанов про Медичний департамент (б.д.); звіт по управлінню придворною медичною частиною з 1855 по 1880 рр. (б.д.); календар поїздки до Німеччини (б.д.); матеріали Товариства піклування про поранених і хворих воїнів (список членів; основні положення для складання статуту; проект програми майбутньої діяльності; відомість про прибутки і витрати сум за 1874 р.; записка про діяльність Товариства, 1871-1875 роки); справа про матеріальну допомогу студентам, які бажають відвідувати лекції (1858-1861), та ін. В його листуванні такі відомі адресати, як Галаган Г.П. (4; 1853; б.д.) та Максимович М.О. (4; 1845-1848), а серед кореспондентів — Горецький Л. (1859), Трап Ю. (4; 1863), Фішер Ф. (1864), Шварц, генерал-ад'ютант (1866), журнал «Вестник благотворительности», (1869), Військове міністерство, Медичний департамент (1861), Військово-медичний науковий комітет (1872), Головний військово-шпитальний комітет (1888), Ліцей князя Безбородька (1861), Петербурзький 1-й військовий шпиталь (1865), Санкт-Петербурзький військовий округ (1870), Товариство піклування про поранених і хворих воїнів (3; 1872), [Фармакопейний комітет] (1864).

Незважаючи на визначну організаційну діяльність та службову завантаженість, професор Ф.С. Цицурін бере активну участь у роботі Товариства російських лікарів у Санкт-Петербурзі. Він також почесний член багатьох науково-лікарських товариств не тільки в Російській імперії, а й за кордоном [1]. Своім лікарським і науково-педагогічним досвідом Федір Степанович щедро ділиться з медичною спільнотою. Він виступає з доповідями

та друкує наукові праці з актуальних питань внутрішньої медицини та організації наукової роботи військових лікарів [55]. Одні назви його основних наукових робіт післякиївського періоду говорять про актуальність проблем, над якими працював Федір Степанович, обіймаючи адміністративні посади. А серед них такі: «Чесотка и ея лечение», прот. Засѣд. Общ. русск. врачей въ С.-Пб., 1862-63 гг., стр. 403; «О лечении цынги и глазныхъ болезней Кавказскими ключами», Военно-Мед. Журналь 1878 г., ч. 131, VI, 38-41; «О соискании военными врачами премии за представленные сочинения. Предложение Ѳ.С. Цицурина», тамъ-же, 1866 г., ч. 96; «О холере въ Парижѣ», Труды Общ. русскихъ врачей въ С.-Пб. 1884-85 г.г., в. I, стр. 62» тощо.

Виконуючи велику організаторську роботу, Федір Степанович завжди залишався популярним лікарем-практиком. Професор Ф.С. Цицурін разом із лейб-медиками С.П. Боткіним та Є.І. Богдановським 1 березня 1881 року надавав невідкладну медичну допомогу смертельно пораненому імператору Олександру II. Його підпис стоїть під протоколом посмертного розтину тіла імператора [56]. Власне, його записи про останні хвилини життя Олександра II разом із «посмертною скринькою» імператора, фрагментами його мундира та карети, висадженої в повітря терористами-народовольцями, були представлені 28 жовтня 2005 року у Військово-історичному музеї артилерії, інженерних військ та зв'язку (найстаріший військовий музей Росії) на виставці «Спецназ проти терору».

Беззаперечно, що найбільшим і знаковим досягненням у багатогранній кипучій діяльності першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицурина є заснування **плідної традиції організації системи медичної освіти. Розроблена родоначальником Київської школи терапевтів концепція її організації на засадах викладання клінічної медицини стала логічним продовженням започаткованого в другій половині XVII сторіччя в європейській університетській інституції поступу в медичній освіті**. Як завідувач клінічної кафедри внутрішньої медицини й директор університетської клініки (1844-1857) та декан медичного факультету (1847-1850), а згодом і президент Варшавської медико-хірургічної академії протягом (1857-1861) він вдало впровадив організацію медичної освіти на засадах сформованої ним концепції. **Федір Степанович заснував Київську школу внутрішньої медицини, і започаткована ним при цьому прогресивна традиція викладання медицини на основі інтеграції здобутків медичної науки в Європі та кращих її надбань у Російській імперії стала надійним фундаментом для її розквіту наприкінці XIX — початку XX сторіччя**. Його внесок у відновлення академічного викладання медицини в Польщі та реформування військової медицини Російської імперії в другій половині XIX сторіччя є визначним. Свою життєву звязку Федір Степанович Цицурін закінчив 19 грудня 1895 року в Петербурзі [57], де і похований.

Родоначальник Київської школи внутрішньої медицини ординарний професор-терапевт Імператорського Університету святого Володимира Цицурін Федір Степанович залишив поважний науковий спадок. Встановлення повного переліку його наукових праць потребує за здійснення спеціальної ретельної дослідної роботи.

А за наявними даними таких близько п'яти десятків. Серед його наукових праць: *Nonnulla de typho abdominali (fiebre typhoide Gallorum), praecipue quod attinet ad causam proximam et diversam adhibendae curationis rationem*. Dissert. inaug. pathologico-therapeut. etc, Dorpati Livonorum, 1841, in 8; Донесение министру народного просвещения: из Берлина (Журн. Мин. Нар. Просв. 1842, ч. XXXV, стр. 1-12), из Вены (ibid.1843, ч. XXXVII, стр. 75-98); Отчет о путешествии его с 15 августа 1842 по 15 февраля 1843 г. по Южной Германии, Швейцарии и Франции (ibid.1844, ч. XLII, стр. 1-82); с 15 марта по 15 авг. 1843 г. по Франции (ibid. 1844, ч. XLIII, стр. 31-52 та *Russland's Medic. Zeitung*); Вступление в курс частной терапии, семиотики и клиники внутренних болезней (ibid.1845, ч. XLV, стр. 130-168); совместно с проф. Козловым и Вальтером составил монографию о холере, изданную в Киеве в 1848 г.; близько двох дописів, розміщених у різних медичних журналах, що стосувались життя університету й організації педагогічного процесу та безпосередньо викладання терапії [2]; Отчет о путешествии с ученой целью (ibid.1857, ч. XCV и XCVI, три статьи, стр. 1-26 и 1-78) с подробными сведениями о клиниках, госпиталях, больницах, минеральных водах, существующих направлениях в медицине и т.п., в Германии, Франции и Австрии (Вена, Краков и Прага), составленный во время заграничного путешествия в 1856 г.; *Jaagra, Erinsim sive polyrogis betilae, Birkenschvamm*, прот. Засѣд. Общ. русск. врачей въ С.-Пб. 1861-62 гг., стр. 312; Желѣзистая гуттаперча, тамъ-же, стр. 334; О мизамѣ перемежающейся лихорадки, тамъ-же, стр. 431; Чесотка и ея лечение, тамъ-же, 1862-63 гг., стр. 403; О лечении цынги и глазныхъ болезней Кавказскими ключами, Военно-Мед. Журналь 1878 г., ч. 131, VI, 38-41; О соискании военными врачами премии за представленные сочинения. Предложение Ѳ.С. Цицурина, тамъ-же, 1866 г., ч. 96; О холере въ Парижѣ, Труды Общ. русскихъ врачей въ С.-Пб. 1884-85 г.г., в. I, стр. 62» та інші.

Упродовж майже двох сторіч засновані в Університеті св. Володимира першим київським професором-терапевтом Ф.С. Цицуріном кафедри внутрішньої медицини зазнали багатьох організаційних трансформацій. Серед загалу вони є найвідомішими як кафедри факультетської терапії (нині — внутрішньої медицини № 1) та шпитальної терапії № 1 (нині — внутрішньої медицини № 2). Закладені родоначальником традиції віднайшли своє гідне продовження у функціонуванні цих кафедр [58]. Насамперед це стосується діяльності цілої плеяди його спадкоємців на посаді їх очільників.

Спадкоємний перелік завідувачів кафедри терапевтичної клініки із семіотикою медичного факультету Університету св. Володимира. Сьогодні — кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця [22, С. 140]:

Проф. Цицурін Федір Степанович (1844-1857)

Проф. Алфер'єв Сергій Петрович (1858-1864)

Проф. Мерінг Фрідріх Фрідріхович (1865-1886)

Проф. Чірков Василь Васильович (1886-1904)

Проф. Образцов Василь Парменович (1904-1918)

Проф. Вербицький Федір Васильович* (1918-1919)

Проф. Зіверт Олександр-Альфред Карлович* (1920-1921)

Примітки: * тимчасове завідування кафедрою та вчитка лекційного курсу.

Проф. Ругкевич** Костянтин Мойсейович* (1921-1922)
Акад. АН УРСР Яновський Феофіл Гаврилович (1921-1928)
Акад. АН СРСР Стражеско Микола Дмитрович (1929-1952)
Проф. Айзенберг Олександр Абрамович (1952-1958)
Акад. АМН СРСР Іванов Вадим Миколайович (1958-1962)
Проф. Бурчинський Георгій Йосипович (1962-1986)
Проф. Передерій В'ячеслав Григорович (із 1986 р. по сьогоднішній день)

Спадкоємний перелік завідувачів кафедри приватної патології і терапії (із 1849 року — приватної патології і терапії в повному обсязі із госпітальною клінікою) медичного факультету Університету св. Володимира. Нині — кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця [подано за [2], розд. «Распределение профессорів и преподавателей по предметам их преподавания въ университетъ св. Владимира», X та 22, с. 140]:

Проф. Цицурін Федір Степанович* (1844-1846)
Проф. Алфер'єв Сергій Петрович (1846-1857)
Проф. Мерінг Федір Федорович (1857-1865)
Проф. Мацон Юлій-Фердинанд Іванович* (1865-1866)
Проф. Покровський Василь Тимофійович (1866-1877)
Проф. Трітшель Карл Генріхович (1878-1903)
Проф. Вагнер Конрад Едуардович (1904-1914)
Проф. Яновський Феофіл Гаврилович (1914-1919)
Проф. Виноградов Василь Васильович (1919-1927)
Проф. Свенсон Микола Олександрович (1921-1927)
Акад. АН УРСР Стражеско Микола Дмитрович (1927-1937***)

Проф. Удінцев Федір Аристархович (1937-1951)
Акад. АМН СРСР Іванов Вадим Миколайович (1951-1958)
Проф. Айзенберг Олександр Абрамович (1958-1973)
Чл.-кор. АМН СРСР Грицюк Олександр Йосипович (1973-1990)

Чл.-кор. НАМН України Амосова Катерина Миколаївна (з 1990 року)

У середині XIX сторіччя в університетах Російської імперії здійснюється цілеспрямовані намагання належної організації клінічного викладання. У 1846 році на медичному факультеті Московського університету при черговому реформуванні клінічного викладання відбувається поділ кафедри внутрішньої медицини на дві — факультетської та шпитальної терапевтичної клініки. А з 1863 року новим університетським статутом була поставлена вимога здійснювати викладання внутріш-

*Примітки: * тимчасове завідування кафедрою та вчитка лекційного курсу; ** у літературі зустрічаємо різні варіанти прізвища: Ругкевич [22, С. 140] — Руткевич [59, С. 101; 58]; та ім'я по батькові: Костянтин Мойсейович [22, 60] — Кость Мусійович [59, С. 286]; *** з 1930 по 1937 рік шпитальна і факультетська клініки були об'єднані в єдину кафедру, якою керував М.Д. Стражеско.*

ньої патології на трьох окремих кафедрах: лікарської діагностики, факультетської та шпитальної терапії. Про доцільність такого підходу перший київський професор Ф.С. Цицурін постійно стверджував, починаючи з його «маніфесту клінічної медицини» 1845 року. Але це потребувало, окрім обов'язкової наявності фахівців належного рівня, ще й чималих економічних затрат. В університетах Російської імперії здійснювати таке викладання повноцінно в той час просто не було змоги з причини відсутності належних клінічних баз. Тільки медичний факультет Московського університету завдяки приєднанню до нього в 1845 році Медико-хірургічної академії мав змогу розмістити в будівлі головного корпусу останньої на «Рождественке» та Ново-Єкатерининській лікарні терапевтичні університетські клініки [61]. На щойно заснованому медичному факультеті Університету св. Володимира (як і всіх інших університетах імперії) таких можливостей не було, й у близькій перспективі належного вирішення цієї проблеми навіть не передбачалось.

Тим часом, за обставин невпинного збільшення на медичному факультеті Університету св. Володимира кількості студентів [37], здійснювати належно клінічне викладання у відділеннях, де нараховувалось від 8 до 16 стаціонарних ліжок, було абсолютно неможливим. Тому іще у 1845 році спробували об'єднати університетські клініки з Кирилівською міською лікарнею. Але через відсутність коштів цей задум так і залишився нездійсненим. На щастя, вихід було віднайдено в заснуванні університетських клінік на базі Київського військового шпиталю [36]. Організаційно це було вдале та, зрештою, єдино можливе за тих обставин вирішення проблеми. Основним було те, що це був гарантовано



Київський головний військовий шпиталь сьогодні



Сучасна панорама Київського військового шпиталю (нині — Головний військовий клінічний шпиталь МО України)

но стабільний лікувальний заклад. Російська імперія без перманентних війн була нежиттєздатною, тож все те, що стосувалось військових потреб, фінансувалось у ній справно. Зрозуміло, що й для військового відомства можливість підвищення фахового рівня лікарів-військовиків на медичному факультеті Університету св. Володимира була дуже привабливою. Після тривалої та непростої процедури узгоджень у 1849 році Київський військовий шпиталь нарешті став лікарняною базою медичного факультету Університету св. Володимира. Викладачів, що працювали на базі Київського військового шпиталю, ввели у штат його співробітників. Також, незважаючи на основне їх працевлаштування в Університеті, вони були поставлені на матеріальне забезпечення. Все це дало можливість піти в забезпеченні належного рівня викладання внутрішньої патології на медичному факультеті Університету св. Володимира цікавим і новаторським шляхом. Кафедру приватної патології й терапії в 1849 році було трансформовано в кафедру приватної патології й терапії зі шпитальною клінікою. Одне з терапевтичних відділень Київського військового шпиталю в 1849 році набуло статусу університетської шпитальної терапевтичної клініки. Якщо пригадати те, що в університетах Російської імперії сама по собі кафедра приватної патології й терапії безпосередньо не була пов'язана з клінічною базою, то стає зрозумілим, що це було виключно вдале організаційне рішення щодо належного здійснення клінічного викладання внутрішньої медицини. Зрозумілим є й те, що університетська терапевтична клініка у відомчому військовому шпиталі мала й свої вади. Так, незважаючи на те, що Київський військовий шпиталь був одним із найбільших у Російській імперії (на той час він мав 1200 стаціонарних ліжок), контингент пацієнтів там був виключно чоловічий. Дошкульними були також проблеми транспортної комунікації та відомчі обмеження військового лікувального закладу. Організація університетської терапевтичної клініки в Київському військовому шпиталі безпосередньо пов'язана з діяльністю другого київського професора-терапевта Сергія Петровича Алфер'єва, який обійняв посаду завідувача кафедри та ординарного професора кафедри приватної патології й терапії медичного факультету Університету св. Володимира в грудні 1846 року [62]. Професор Алфер'єв С.П. став гідним спадкоємцем на цій посаді родоначальника Київської школи внутрішньої медицини та першого київського професора-терапевта Ф.С. Цицуріна.



Сергій Петрович Алфер'єв

У сучасній літературі можна зустріти помилкові твердження про «давній італійський рід» родини Алфер'євих [26, С. 35; 63; С. 24; 64, С. 114], яке аргументовано й дотепно спростував їхній племінник М.С. Лесков у публіцистичному дописі «Геральдический туман. Заметки о родовых прозвищах» іще в позаминулому сторіччі [65]. Сергій

Петрович Алфер'єв (1816-1884) народився в російському місті Орел у сім'ї військового. Він є випускником Московської медико-хірургічної академії 1838 року. Сергій Петрович здобув звання доктора медицини, успішно захистивши в 1843 році дисертацію «De hydrophobia contagiosa» — «Про контагіозні гідрофобії». Потім протягом двох років він стажувався за кордоном. «По возвращении из-за границы въ 1846 г. и прочтении публичной лекции въ залѣ Мин. Нар. Просвѣщенія опредѣленъ н.д. ордин. профессора по кафедрѣ частной терапіи въ университетъ св. Владимира, и въ 1847 г. утверждень въ этой должности...» [2]. Також Сергій Петрович у грудні 1846 року на урочистих зборах Університету св. Володимира успішно прочитав лекцію «Про відношення патологічної анатомії до лікування захворювань, погляд на сучасний стан медицини» [26, 63].

Приїхавши до Києва, Сергій Петрович переймається ідеями родоначальника Київської школи внутрішньої патології з викладання приватної патології та терапії. У липні 1848 року Наказом Військового Міністерства завідувач кафедри приватної патології й терапії ординарний професор С.П. Алфер'єв був призначений молодшим ординатором Київського військового шпиталю та завідувачем клінічного терапевтичного відділення. Це терапевтичне відділення було відкрите 1 серпня 1848 року [36]. На базі цього терапевтичного відділення військового шпиталю Сергій Петрович і засновує в 1849 році університетську шпитальну клініку медичного факультету Університету св. Володимира. Вона стає клінічною базою трансформованої в цьому ж 1849 році кафедри приватної патології й терапії в повному обсязі із госпітальною клінікою [2, 36]. Клінікою він буде завідувати по 1855 рік, а кафедру очолюватиме до 1857 року. Заснувавши на базі Київського військового шпиталю університетську шпитальну терапевтичну клініку, **другий київський професор-терапевт С.П. Алфер'єв покладає початок важливій традиції Київської школи внутрішньої медицини — створенню та функціонуванню науково-освітньо-лікувальних комплексів. Структура науково-освітньо-лікувального комплексу протягом ось уже майже двох сторіч, за непростих (а часто й суперечливих) обставин, забезпечує можливість здійснення лікувального, педагогічного та наукового процесів у їхній тісній взаємодії в єдиному клінічному просторі. Ця традиція й на сьогодні є життєздатною. Її унікальність — у спроможності безпосереднього наближення клінічного викладання та науково-дослідного процесу до дійсності практичної лікувальної справи. Звичайно, перебування закладів вищої освітньої медичної школи в статусі орендаря лікарняних приміщень зумовлює цілу низку непростих проблем, проте за відсутності на сьогодні у вищих освітніх медичних закладів власних клінік, саме ця традиція, незважаючи ні на що, надає можливість проведення клінічного викладання за надскладних обставин реформування «постсовкових» реалій.**

У 1850 році Сергій Петрович стає наступником Ф.С. Цицуріна й на посаді декана медичного факультету. Час деканства С.П. Алфер'єва (1850-1854) збігся з важким періодом історії Російської імперії, що був пов'язаний із Кримською війною (1853-1856 рр.). Воєнний час вимагав значного збільшення спеціалістів-ме-

диків. Прискорені випуски за казенні кошти студентів старших курсів у всіх вищих медичних закладах Російської імперії припадають саме на 1853-1855 роки. У резолюції імператора Миколи I на доповіді Міністра освіти відзначалось: «...На медичний факультет приймати можна необмежену кількість, але із дотриманням суворої моральності» [36]. Значно збільшилася кількість студентів-медиків і в Університеті св. Володимира. На медичному факультеті в 1852-1853 навчальному році навчалося вже 76% студентів від загальної кількості студентів університету. Як перший завідувач шпитальної терапевтичної клініки та декан факультету професор С.П. Алфер'єв зробив свій важливий внесок у визначення профілю викладання дисциплін, удосконалення навчального та наукового процесів [54]. Він безпосередньо займався скеруванням студентів 10-го семестру в клініки військового шпиталю та опікувався вирішенням питань, пов'язаних із їхнім розміщенням у клініках та виконанням лікувальних обов'язків, налагодженням побутових проблем. Як декан, Сергій Петрович Алфер'єв у 1851 році відіграв важливу роль у запровадженні посади асистентів у клінічних відділеннях. Він підкреслював, що для раціонального використання робочого часу професорів доцільно звільнити їх від «ординаторської служби в клинических отделениях. ...Профессор должен иметь свободное время для составления отчетов, издания своих наблюдений в свет или для осмотра других заведений и т.д.» Він безпосередньо запровадив призначення асистентів у клініки із числа кращих випускників медичного факультету для допомоги професорам у клінічній роботі. Асистенти обиралися Радою Університету на один рік та одержували утримання. Від 1854 року асистенти вже почали призначатися постійно. У клініках вони отримували належну підготовку з лікувальної справи й одночасно мали сприятливі умови для роботи над своїми докторськими дисертаціями. До речі, професор С.П. Алфер'єв був популярним рецензентом докторських дисертацій [54].

Професор С.П. Алфер'єв брав безпосередню участь у боротьбі з висипним тифом у діючих військах. Навесні 1856 року він разом із професором Ф.Ф. Мерінгом був відряджений для вивчення характеру та властивостей його епідемії за умов військового конфлікту. А по закінченні війни київські професори отримали можливість ознайомитись із методами лікування тифу в англійських і французьких військових шпиталях у Криму й Константинополі. С.П. Алфер'єв і Ф.Ф. Мерінг у співавторстві опублікували дані про «тифозну гарячку» у Південній армії російською та німецькою мовами.

Як вже зазначено вище, у 1857 році родоначальник Київської школи внутрішньої медицини ординарний професор-терапевт Імператорського Університету святого Володимира Федір Степанович Цицурін отримав призначення на посаду президента Варшавської медико-хірургічної академії [2, 16]. Професор С.П. Алфер'єв дещо неочікувано стає наступником Ф.С. Цицуріна й на посаді завідувача первинної кафедри внутрішньої медицини, що вже тоді була трансформована в кафедру внутрішньої медицини факультетської терапевтичної клініки. Керівництво кафедрою приватної патології й терапії в повному обсязі зі шпитальною клінікою він передає професору Мерінгу Федору Федоровичу. Завідування цією університетською клінікою у військово-

му шпиталі останньому було доручено ще в 1855 році. Сергій Петрович очолюватиме кафедру факультетської терапевтичної клініки з 1857 по 1864 рік. У цьому ж 1857 році Сергій Петрович Алфер'єв став і президентом Товариства київських лікарів (1857-1860) [54].

Професор Алфер'єв С.П. був визнаним діагностом, доброзичливою людиною, його авторитет серед пацієнтів і студентів був високим [60]. Він був гарним лектором, який виразно та чітко викладав матеріал. Сергій Петрович був прихильником ранньої діагностики й навчав студентів до кожного хворого підходити індивідуально. Надаючи першочергового значення етіології та патогенезу, він зазначав: «Познание законов происхождения болезни представило лечению предохранительному значительный выигрыш». Як прихильник клініко-анатомічного напрямку в патологічній анатомії, він відстоював необхідність поєднання патологічної анатомії з патологічною фізіологією та виступав проти вузького одностороннього органолокалістичного розуміння хвороботворних процесів. Визнанням заслуг професора С.П. Алфер'єва стало обрання його почесним членом Медичного товариства міста Одеси та членом-кореспондентом Медичного товариства в Костянтинополі.

У 1858 році Сергій Петрович закінчує у своїй садибі на Ярославому Валі будівництво родинної двоповерхової кам'яниці за проектом Федора Федоровича Голованова [67]. Він старанно дбав про матеріальне забезпечення своєї родини. Тож після виходу в 1864 році у відставку С.П. Алфер'єв продовжує працювати лікарем-консультантом 2-ї Київської гімназії, Київської духовної академії та Київської семінарії. У Київському військовому шпиталі він продовжував працювати до 1870 року. Обставини змушували його постійно займатись і приватною лікарською практикою. Помер Сергій Петрович Алфер'єв у Києві 31 березня 1884 року від запалення легень. Похований він на Байковому кладовищі [54].



Родинна кам'яниця Алфер'євих на Ярославому Валі сьогодні

У Києві родина одного із засновників викладання клінічної медицини в Університеті св. Володимира ординарного професора-терапевта С.П. Алфер'єва була досить відомою. Оселя Алфер'євих славилась своєю гостинністю, в їхньому домі часто збирались університетські професори [17, С. 17-18]. Сергій Петрович був людиною доброї душі. Коли в сім'ю його сестри Марії



С.П. Алфер'єв, Марія Петрівна Лєскова (зліва) з матю (у центрі) та її сестрою



Мала Житомирська, 20

Петрівни прийшла біда й у 1848 році помер її чоловік Семен Дмитрович Лєсков, київські Алфер'єви, не вагаючись, взяли на себе всі тяготи із соціальної адаптації племінників Миколи та Олексія. Із цим непротистим завданням дружна родина спільними зусиллями з честю справилась. Микола Семенович, цей видатний у майбутньому та «найросійський» із російських письменників», журналіст і гуманіст здобув вищу освіту в Університеті св. Володимира як вільний слухач. А Олексій Семенович, закінчивши медичний факультет Київського університету, здобув звання доктора медицини та став відомим лікарем, організатором санітарної справи в Києві. Він у 1892-1898 роках обіймав посаду директора міської Олександрівської лікарні [68]. На будинку по вулиці Мала Житомирська, 20, що знаходиться на місці будівлі, в якій у 1849-1857 роках і проживала вся дружна родина Алфер'євих (на тепер не збереглась), встановлена меморіальна дошка [69]. На жаль, на дошці відмічено тільки те, що там мешкав талановитий російський письменник Лєсков Микола Семенович.

Саме в будинку свого дядька, що знаходився по вулиці Мала Житомирська, 20, Микола Лєсков близько зійшовся з добрим товаришем родини Алфер'євих, а для нього як вільного слухача університету — авторитетним лектором і професором Олександром Пе-



Микола Семенович Лєсков

тровичем Вальтером [17, С. 17-18]. Відомо, що Олександр Петрович разом із Г.Д. Денковським у січні 1860 року заснували один із перших у Російській імперії російськомовних медичних часописів «Современная медицина»². Амбітний професор, не вагаючись, взяв на себе обов'язки головного редактора часопису та всі турботи редакційної політики.

Опинившись у делікатній ситуації, коли обіцяні і вже проанонсовані до друку матеріали компетентного автора щодо громадської гігієни в березневий номер 1860 року не надійшли, О.П. Вальтер переконує зробити дописи з гігієнічної проблематики Миколу Лєскова [70]. Очевидно, що «компетентний автор» — це професор Ф.Ф. Мерінг, лекція якого з громадської гігієни все ж була надрукована в цьому часописі, але аж у листопадовому та грудневому номерах. А вже в липневому 29-му номері «Современной медицины» за 1860 рік був надрукований фельєтон М.С. Лєскова «Замѣтка о зданіяхъ». Він мав у читачів успіх,



² До 1860 року російськомовних медичних видань було мало: «Военно-медицинский журнал» (с 1823 г., ежемесячный журнал, СПб), «Друг здоровья» (с 1833 г., еженедельная газета, СПб), «Библиотека медицинских наук» (с 1857 г., ежемесячный журнал, СПб) з додатками, «Московская медицинская газета» (с 1858 г., еженедельный журнал, М.). Лікарі змушені були читати в основному французькі й німецькі медичні часописи.

і окрилений 27-річний автор у 32 та 36-му тогорічних номерах часопису друкує нові дописи — відповідно «О рабочем классе» та «Несколько слов о врачах рекрутских присутствий». Зазначимо, що сам Микола Семенович вважав [71], що з цих публікацій і почався його творчий шлях. Ось такий, здавалось би, зовсім неочікуваний результат мали дружні зустрічі та культурно-пізнавальне спілкування в оселі хлібосолюної родини київського професора-терапевта Сергія Петровича Алфер'єва. До речі, висвітленням проблем громадської гігієни видатний публіцист і письменник М. Лесков перейматиметься протягом усього свого творчого шляху [70]. Сьогодні навіть виявлено його нові роботи (зокрема, такі, що не передруковувалися та вважались анонімними). У них Микола Семенович знову й знову звертається до проблем гігієни. Загалом «гігієнічна» тема посідала значне місце в його творчому спадку й була важливою для художньої свідомості письменника. У пізньому оповіданні «Продукт природы» вона взагалі подається через роздуми про російський національний характер.

Один із фундаторів Київської терапевтичної школи середини та другої половини ХХ сторіччя, енциклопедист, професор-терапевт Анатолій Петрович Пелешук близько переймався з'ясуванням можливої зустрічі Миколи Семеновича Лескова із Тарасом Григоровичем Шевченком безпосередньо в Києві. Відчувалось, що європейського ґатунку світобачення «найросійськішого із російських письменників» дуже імпонувало Анатолію Петровичу і було для нього притягальним в особистості М.С. Лескова. На жаль, порівняння хронологічних даних біографій Тараса Григоровича та Миколи Семеновича свідчить про те, що вони в Києві в один час не перебували. Але факти, беззаперечно, стверджують, що вони були не просто добре знайомими, але й мали приятельські стосунки та з повагою ставились один до одного. Можемо впевнено говорити про їхню останню зустріч, яка відбулась у Санкт-Петербурзі за день до смерті Великого Кобзаря. У дописі М.С. Лескова «Последняя встреча и последняя разлука с Шевченко» неймовірно теплий опис його зустрічі з Великим Кобзарем [72]. Цей опис та допис «Забыта ли Тарасова могила?» [73], беззаперечно, свідчать про те, як Миколу Лескова невпинно притягало до постаті старшого на 17 років бунтівного та опального Кобзаря, і, зрештою, про те, що вони були близькими за духом людьми.

Обтяжений великою педагогічно-організаційною роботою, чималою громадсько-суспільною діяльністю та родинними справами другий київський професор-терапевт Сергій Петрович Алфер'єв залишив такий науковий спадок: *De hydrophobia contagiosa* (О контогиозной гидрофобии). Дис... д-ра медицини. — М., 1843; Отчет о занятиях за границей // Журн. Мин. Нар. Просв. — 1846. — Ч. 68; Речь об отношении патологической анатомии к лечению болезней, говоренная 22 декабря 1846 г. в Киевском университете. — К., 1847; О тифозной горячке в Южной армии, из отчета // Воен.-мед. журн. — 1856. — Ч. 67. — № 2; Извлечение из отчета о тифозной горячке в Южной армии, проф. Алферьева и Меринга // Воен.-мед. журн. — 1856. — Ч. 67. — № 2; Отчет проф. Алферьева и Меринга, командированных в 1856 г. в Южную армию, в Крым и Константинополь // Воен.-мед. журн. — 1857. — Ч. 69. — № 2; 1859. — Ч. 75. — № 1,2; Рихтер Г. Частная патология и терапия; пер. с нем.: под ред. С.П. Алферьева. — 1857-1858; Халецкий О. Очерк серно-соляных пятигорских вод с клинической точки зрения. — К., 1862., рец.: С.П. Алферьев // Университетские известия. — 1862. — № 4, отдел 2. — С. 16-19.

У наступній, третій частині публікації матеріалів мова йтиме про неповторну постать третього київського професора-терапевта, спадкоємця Цицуріна Федора Степановича та Алфер'єва Сергія Петровича на посадах завідувача кафедр внутрішньої медицини Університету св. Володимира, уродженця Саксонії, доктора медицини Georg-Friedrich Mehring. «Самый богатый заведующий за всю историю существования кафедры» [67] Федір Федорович Мерінг зробив свій унікальний внесок у становлення Київської школи внутрішньої медицини.



Список використаної літератури

1. Особові архівні фонди Інституту рукопису. Путівник. [Текст] / Авторський колектив О.С. Боляк, С.О. Булатова, Т.І. Воронкова та ін. — К.: НАН України, Національна бібліотека України імені І. Вернадського, Інститут рукопису, 2002. — 758 с.
2. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Университета св. Владимира (1834-1884) [Текст] / Сост. под ред. В.С. Иконников. — К.: Тип. Ун-та св. Владимира, 1884. — 860 с.
3. Цицурин Федор Степанович [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://slovar.cc/enc/brokhauz-efron2/1960908.html> // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: В 86 томах (82 т. и 4 доп.). — СПб, 1890-1907.
4. Пундій П. Українські лікарі: бібліогр. довідник / П. Пундій; ред. Я. Ганіткевич. — Львів — Чикаго: Наукове Товариство ім. Т.Г. Шевченка, 1994. — Кн. 1: Естафета поколінь національного відродження. — 328 с.
5. Романов Е.П. Богучар. Научно-популярный очерк истории Богучарского края с древнейших времен до начала XIX века. Книга 1 [Текст] / Е.П. Романов, З.М. Романова. — Воронеж: ВГПУ, 2010. — 70 с.
6. Цицурин Федір Степанович [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://uk.wikipedia.org/wiki/Цицурин_Федір_Степанович
7. Руїна [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://uk.wikipedia.org/wiki/Руїна>
8. Подоння (УНР) [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Подоння_\(УНР\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Подоння_(УНР))
9. Владимирский-Буданов М.Ф. История Императорского Университета св. Владимира [Текст] / М.Ф. Владимирский-Буданов. — К.: Тип. Имп. ун-та св. Владимира, 1884. — Т. 1. — 674 с.

10. Цициурін Ф.С. Донесеніє доктора медицини Цицурина, Г. Министру Народнаго Просвѣщенія, изъ Берлина, о занятіяхъ его съ 27 Августа 1841 по 1 Апрѣля 1842 года [Текст] / Ф.С. Цициурін // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1842, ч. XXXV, розділ IV. — С. 1-12.
11. Цициурін Ф.С. Донесеніє доктора медицини Цицурина, Г. Министру Народнаго Просвѣщенія, изъ Вѣны, отъ 6 Августа 1842 года [Текст] / Ф.С. Цициурін // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1843, ч. XXXVII, розділ IV. — С. 75-98.
12. Цициурін Ф.С. Донесеніє доктора медицини Цицурина, съ 15 Августа 1842 г. по 15 Февраля 1843 г. [Текст] / Ф.С. Цициурін // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1844, ч. XLII, розділ IV. — С. 1-82.
13. Цициурін Ф.С. Донесеніє доктора медицини Цицурина, (съ 15 Марта до 15 Августа 1843 г.) [Текст] / Ф.С. Цициурін // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1844, ч. XLIII, розділ IV. — С. 31-52.
14. Дземан М.І. Федір Степанович Цициурін — перший професор-терапевт Імператорського Університету святого Володимира, Родоначальник Київської школи терапевтів. До 170-річчя Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [Текст] / М.І. Дземан // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 16 (379). — С. 20-22.
15. Дземан М.І. Родоначальник київської школи терапевтів професор Федір Степанович Цициурін [Текст] / М.І. Дземан // Практикуючий лікар. — 2012. — № 2. — С. 79-85.
16. Дземан М.І. Цициурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначальника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дземан // Класики медицини. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
17. Аронов Г.Ю., Пелешук А.П. Легенди і бувальщина київської медицини (люди, факти, події, документи) [Текст] / Г.Ю. Аронов, А.П. Пелешук. — К.: Століття, 2001. — 304 с.
18. Цициуринъ Ѳ. Вступленіе въ курсъ частной терапіи, семіотики и клиники внутреннихъ болѣзней [Текст] / Ѳ. Цициуринъ // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1845, ч. XLV, отдѣленіе II. — С. 130-168.
19. Цициурін Ф.С. Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань (гармонізований варіант, адаптовано М. Дземаном та А. Гладуном) [Текст] / Ф.С. Цициурін // Практикуючий лікар. — 2014. — № 2. — С. 13-25.
20. Бородулин В.И. Факультетская терапевтическая клиника университета Св. Владимира: формирование Киевского научного центра отечественной терапии. Сообщение 1. Основание клиники. Ее первый профессор — Ф.С. Цициурин (1844-1857 гг.) [Текст] / В.И. Бородулин // Пробл. соц. гигиены и история медицины. — 1997. — № 2. — С. 50-53.
21. Акцентована тема: Маніфест медицини [Текст] // Практикуючий лікар. — 2014. — № 2. — С. 5-25.
22. Макаренко И.М. Биографический словарь заведующих кафедрами и профессоров Киевского медицинского института (1841-1991) [Текст] / И.М. Макаренко, И.М. Полякова. — К.: Здоровья, 1991. — 160 с.
23. Макаренко И.М. Біографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (1841-2001) [Текст] / И.М. Макаренко, И.М. Полякова. — К.: Століття, 2001. — 208 с.
24. Москаленко В.Ф., Полякова И.М. Біографічний словник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (1841-2006) Університету Св. Володимира. — К.: Книга плюс, 2006. — 304 с.
25. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Кафедри внутрішньої медицини № 2. Історія кафедри [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ntu.edu.ua/kaf18-1.php>
26. Декани медичного факультету Університету Св. Володимира (Національного медичного університету імені О.О. Богомольця). 1841-1919: Біографічні нариси та бібліографія. [Текст] / В.Г. Коляденко, Я.В. Цехмістер, О.П. Яворовський, І.М. Полякова / За ред. академіка НАМН України, проф. В.Ф. Москаленка. — К.: ВД «Авіцена», 2011. — 152 с.
27. История физических методов диагностики: Учебное пособие для студентов 1 и 3 курсов лечебного и медико-профилактического факультетов, проходящих подготовку по дисциплинам «История медицины» и «Пропедевтика внутренних болезней» (издание 2-е, исправленное и дополненное) [Текст] / Н.Е. Ларинский, М.А. Бутлов, А.В. Сахаров и др. / Под ред. д.м. н. М.А. Бутлова. — Рязань: ГОУ ВПО «РязГМУ Росздрава», 2007. — 216 с.
28. Ларинский Н.Е. История физикальной диагностики в биографиях, портретах и фактах [Текст] / Н.Е. Ларинский, В.Н. Абросимов. — Рязань: РГМУ, 2012. — 448 с.
29. Свінціцький А.С. До дня народження першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицурина [Електронний ресурс] / А.С. Свінціцький, Н.В. Динник // Режим доступу: http://www.ntu.edu.ua/podii-open.php?id_news=837
30. Динник Н.В. Glorious personality of first Kiev professor of therapy Fedir S. Tsytsurin [Текст] / Н.В. Динник // Український науково-медичний молодіжний журнал, спеціальний випуск. — 2011. — № 1. — С. 224-225.
31. 150 лет Киевскому медицинскому институту [Текст] / Под. ред. акад. АМН СССР Е.И. Гончарука. — К.: Здоров'я, 1991. — 264 с.
32. Классон Э.Э. и Киевское Общество врачей [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.famhist.ru/famhist/klasson/eduard.pdf>
33. Винниченко І. Імці в історії Київського університету (XIX — половина XX ст.) [Текст] / І. Винниченко, Р. Винниченко. — К.: Геопринт, 2009. — 420 с.
34. Імена в медицині у відгомоні часу. 2012: календар знаменних та пам'ятних дат [Текст] / Уклад. С.М. Булах, Ю.Г. Віленський, Л.Є. Корнілов. — К.: Нац. наук. мед. б-ка України, 2012. — С. 18.
35. Колесникова Є. Українські лікарі польського походження [Текст] / Є. Колесникова, Я. Ковальський, Л. Радван, О. Федів, Г. Ступницька // АПСНІМ. — 2014. — № 2 (2). — С. 90-98.
36. Бойчак М.П. История Киевского военного госпиталя. Киевский госпиталь — учебная и научная база медицинского факультета Университета Св. Владимира и Киевского медицинского института [Текст] / М.П. Бойчак. — К.: Пресса Украины, 2005. — 752 с.
37. Иконников В.С. Историко-статистические записки об ученых и учебно-вспомогательных учреждениях Императорского университета Св. Владимира. 1834-1884 / Ред. В.С. Иконников. — К.: Типография имп. Университета Св. Владимира, 1884. — 416 с.
38. Медичинський факультет Харківського Університету за першых 100 лѣтъ его существованія (1805-1905) [Текст] / Подъ редакціей проф. И.П. Скворцова и Д.И. Багалъя. — Харьковъ, «Печатное Дѣло», 1905-1906. — 314 с.
39. Казлов Н. Медицинский отчет о холерной эпидемии в Киеве 1847 года [Текст] / Н. Казлов, Ф. Цициурин, Фон-Вальтер. — К.: Тип. Губернского правления, 1848. — 146 с.
40. Гуржій І.О. Особові бібліотеки професорів Київського університету св. Володимира у фондах Відділу бібліотечних збірань та історичних колекцій НБУВ: історія, сучасний стан і питання представлення в електронному середовищі [Електронний ресурс] / І.О. Гуржій [та ін.] // Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Міжнародна наукова конференція «Адаптація завдань і функцій наукової бібліотеки до вимог розвитку цифрових інформаційних ресурсів», 2013. — Режим доступу: <http://conference.nbuv.gov.ua/report/view/id/127>
41. Листи до Тараса Шевченка [Текст] / Ред. В.С. Бородин. — К.: Наукова думка, 1993. — С. 51.
42. Козлов В.С. Вони народились на Слобожанщині. Лікував Гоголя та царську родину [Електронний ресурс] / В.С. Козлов // «Газета Новолосковщина», 22 Августа, 2010 г. — Режим доступу: <http://novoproskvschina.at.ua/news/2010-08>
43. Цициуринъ Ѳ.С. Отчетъ о путешествіи за границу съ ученою цѣлю [Текст] / Ѳ.С. Цициуринъ // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1857, ч. XCV, отдѣленіе IV. — С. 1-26.
44. Цициуринъ Ѳ.С. Отчетъ о путешествіи за границу съ ученою цѣлю [Текст] / Ѳ.С. Цициуринъ // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1857, ч. XCVI, отдѣленіе IV. — С. 1-44.
45. Цициуринъ Ѳ.С. Отчетъ о путешествіи за границу съ ученою цѣлю. Окончаніе [Текст] / Ѳ.С. Цициуринъ // Журналь Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1857, ч. XCVI, отдѣленіе IV. — С. 45-78.
46. Зашкільняк Л.О. Історія Польщі: Від найдавніших часів до наших днів [Текст] / Л.О. Зашкільняк, М.Г. Крикун. — Львів: Львівський національний університет імені Івана Франка, 2002. — 752 с.
47. Хоменко К.П. Розвиток університетської медичної освіти у Польщі [Текст] / К.П. Хоменко // Zbiór raportów naukowych «Pedagogika Projektu naukowe». — Warszawa: Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2015. — С. 50-56.

48. Варшавская медико-хирургическая академия [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://enc-dic.com/brokgause/Varshavskaja-medikohirurgicheskaja-akademija-81626.html>
49. Akt uroczystego otwarcia r.1857 Cesarzsko-Krolewskiej Warszawskiej Medyko-Chirurgicznej Akademii, oraz wiadomosci dotyczace pierwotnego jej urzadzenia [Текст]. — Warszawa: Druk. Karola Kowalewskiego, 1857. — 35 с.
50. Уліаш П.Б. Вплив польсько-українських зв'язків на розвиток вищої медичної освіти і наук в Польщі та Україні до початку ХХ століття [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.04 / П.Б. Уліаш. — К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2010. — 23 с.
51. Мяскова Т. Библиотека Императорского университета Св. Володимира: з історії комплектування (1834-1927 рр.) [Текст] / Т. Мяскова. — К.: НАН України, Нац. б-ка України ім. В.І. Вернадського, 2005. — 184 с.
52. По Муханову и Цецури [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://smalt.karelia.ru/~filolog/herzen/texts/htm/herzen14.htm> (С. 402-403, 466, 562, 617).
53. Wojczuk Hanna. Henryk Fryderyk Hoyer — lekarz, uczony światowej sławy, pierwszy histolog polski [Електронний ресурс] / Hanna Wojczuk. — Режим доступу: http://www.tlw.waw.pl/index.php?id=19&newsy_id=79
54. Декани медичного факультету Університету Св. Володимира (Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) 1841-1919: Біографічні нариси та бібліографія [Текст] / В.Г. Коляденко, Я.В. Цехмістер, О.П. Яворовський, І.М. Полякова / За ред. В.Ф. Москаленка. — К.: ВД «Авіцена», 2011. — 152 с.
55. Столетие военного министерства. 1802-1902 гг. Восточная война 1853-56 гг. Очерк развития и деятельности военно-медицинского ведомства в царствования Императоров Александра II, Александра III и Николая II [Текст]. — СПб: Тип. М.О. Вольф, 1911. — С. 17, 34, 62, 65, 70, 74, 76, 77, 79, 114, 137-139.
56. Молин Ю.А. Судебно-медицинские аспекты убийства Александра II [Текст] / Ю.А. Молин // Проблемы экспертизы в медицине. — 2001. — № 3. — С. 43-46.
57. Некролог Федора Степановича Цицурина // Московские Ведомости. — 1895. — № 352 [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://slovari.belnovosti.by/content_bigbioenc/cycurin-fedor-stepanovich-134987.html
58. Жуковский Л.И. Первый киевский профессор-терапевт Ф.С. Цицурин. К 150-летию со дня рождения [Текст] / Л.И. Жуковский // Врачебное дело. — 1965. — № 2. — С. 113-115.
59. Онопрієнко В.Л. Джерела з історії Українського наукового товариства в Києві / В.Л. Онопрієнко, Т.О. Щербань. — К.: ДП «Інформ.-аналіт. агентство», 2008. — 352 с.
60. Кубанский Государственный Медицинский Университет. Кафедра госпитальной терапии [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ksmu.ru/kafedry/gostterapija/>
61. Сточик А.М. Московский университет в реформе высшего медицинского образования 40-60-х годов XIX века: монография [Текст] / А.М. Сточик, М.А. Пальцев, С.Н. Затравкин. — М.: Шико, 2004. — 287 с.
62. Пелешук А.П. Старейший киевский профессор-терапевт С.П. Алферьев [Текст] / А.П. Пелешук, Л.И. Жуковский // Лікар. справа. — 1994. — № 2. — С. 122-126.
63. Передерий В.Г. Настоящие врачи: Из истории кафедры факультетской терапии № 1 Национального медицинского университета [Текст] / В.Г. Передерий, В.П. Шипулин. — К. [б. в.]: Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца, 2001. — 165 с.
64. 160 років Національному медичному університету ім. О.О. Богомольця [Текст] / За ред. Є.Г. Гончарука. — К.: Століття, 2001. — 367 с.
65. Лесков Н.С. Геральдический туман. Заметки о родовых прозвищах [Текст] / Н.С. Лесков. Собрание сочинений. Том 11. — М.: Государственное издательство художественной литературы, 1958. — С. 113-131.
66. Под валом Ярослава (часть 1) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://agritura.livejournal.com/31508.html>
67. Медицина в Україні. Біобіографічний словник. Вип. 2. Друга половина XIX століття. Літери А-К / Укл.: С.М. Булах, С.Г. Васильєва, Л.Б. Долинна: за ред. Ю.К. Дупленка. — К., 2005. — 615 с.
68. Мяскова Т. Библиотека Императорского университета Св. Володимира: з історії комплектування (1834-1927 рр.). — К.: НАН України, Нац. б-ка України ім. В.І. Вернадського, 2005. — 184 с.
69. Лескову Н.С. мемориальная доска // http://geo.ladimir.kiev.ua/pq/dic/g—K/a—LESKOVU_N_S_MEMORIALXNAYA_DOSKA/news_arch—2016
70. Зенкевич С.И. «Выметальщик сора»: публицистика Н.С. Лескова и общественная гигиена [Текст] / С.И. Зенкевич // Историко-биологические исследования. — 2015. — Том 7. — № 3. — С. 7-28.
71. Лесков Н.С. [Текст] / Н.С. Лесков. Собрание сочинений. Том 11. — М.: Государственное издательство художественной литературы, 1958. — С. 19.
72. Лесков Н.С. Последняя встреча и последняя разлука с Шевченко [Текст] / Н.С. Лесков. Собрание сочинений. Том 10. — М.: Государственное издательство художественной литературы, 1958. — С. 7-12.
73. Лесков Н.С. Забыта ли Тарасова могила? [Текст] / Н.С. Лесков. Собрание сочинений. Том 11. — М.: Государственное издательство художественной литературы, 1958. — С. 30-33.

Надійшла до редакції 01.08.2016

MATERIALS CONCERNING HISTORY OF FORMATION OF INTERNAL MEDICINE CLINICAL TEACHING TRADITIONS AT SAINT VOLODYMYR UNIVERSITY (part 2)

M.I. Dzeman

Abstract

Materials regarding setup and arrangements of internal medicine clinical teaching and foundation of Kyiv School of internists at the Faculty of Medicine of St. Volodymyr University are presented in the article. Particular emphasis is put on a pedagogical, research and organizational activity of the founder of the Kyiv school of internal medicine professor Fedir S. Tsytsurin and professor S.P. Alferiyev.

Keywords: St. Volodymyr University, traditions, clinical medicine, internal medicine, clinical teaching, the founder of the Kyiv school of internal medicine, the professor of internal medicine Fedir S. Tsytsurin, the professor of internal medicine S.P. Alferiyev.

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. КиївШКОЛА ПРОФЕСОРА
А.П. ПЕЛЕЩУКА
ТА УКРАЇНСЬКА МОВА

Резюме

Терапевтичні кафедри А.П. Пелешука вирізнялися українським патріотизмом, успадкованим від матері, батька, усього свого роду. До цього відомого вченого горнулися кращі представники української інтелігенції. Багато лекцій читалося українською мовою, навіть коли вона ще не стала державною. Учні Анатолія Петровича брали з нього приклад і переносили українофільство на інші кафедри.

Ключові слова

А.П. Пелешук, кафедри, українська мова, словники.

Терапевтичні кафедри А.П. Пелешука (терапії стоматологічного факультету, госпітальної терапії № 2 і внутрішніх хвороб № 3) вирізнялися нефрологічним профілем, високою компетентністю персоналу, демократичним стилем керування й українським патріотизмом. Останнє у час тотального наступу комуністично-російської системи на нашу мову і культуру вимагало від очільника великої мужності [1, 7, 8].

Український патріотизм Анатолія Петровича Пелешука успадкований із молоком матері — вчительки Оксани Григорівни, дід якої Максим Левченко був кріпаком у селі Бабинці Київської губернії. Тато Петро Опанасович Пелешук працював рахівником на цукровому заводі, але народився у хліборобській родині у селі Власівка Чернігівської губернії. Ці міцні селянські корені беззастережно утримали Анатолія Петровича в українстві, хоч народився він 16 липня 1913 р. у майже повністю російському Києві й усе своє життя тут прожив.

Завдяки популярності Анатолія Петровича та його зв'язкам з інтелігенцією співробітники кафедр мали змогу зустрічатися з видатними письменниками, акторами. Так, відбулося багато творчих зустрічей — із Раїсою Недашківською, Віктором Пелешуком, Миколою Гриньком, Миколою Оляліним та ін. Особливо запам'ятався Микола Вінграновський та його дарчий напис на своїй книзі «Сто поезій», подарованій професорові А.П. Пелешуку:

*Не маю зла до жодного народу...
До жодного народу в світі зла не маю.
Чому ж тоді все важчає мені
З народом жити в множині духовній?*

Це — куплет з його вірша, що відбивав протест проти все більшого звуження сфери української мови і культури, поступального і масового зросійщення українців.

Анатолій Петрович любив знайомити учнів зі своєю великою бібліотекою, читати українські твори улюблених авторів — Тараса Шевченка, Олександра Олеся, Миколи Вінграновського, Юрія Федьковича, Натана Рибак, а також іншими мовами — німецькою, французькою, польською.

У родині Пелешуків ми почувалися затишно, як у себе вдома. Дозволялося користуватися будь-якими книгами, друкувати свої статті й навіть кандидатську дисертацію на їхній друкарській машинці.

З ініціативи та з безпосередньою участю Анатолія Петровича в його кабінеті була організована меморіальна кімната академіка В.М. Іванова, встановлені патріотичні експозиції, які він, супроводжуючи дуже цікавими поясненнями, особисто показував гостям кафедри, за графіком — групам студентів, інтернів, курсантів.

Своє 90-ліття А.П. Пелешук у 2003 р. ознаменував актуальною статтею в щорічнику «Актуальні проблеми нефрології» та випуском книги «Спогади київського професора медицини», в якій Анатолій Петрович назвав Т.Д. Никулу не тільки своїм «дорогим учнем», але й «близьким другом».

Знаючи, що Тарас Никула закінчив Вижицьку школу імені Юрія Федьковича, а тато Денис Никула рік відсидів у румунській тюрмі за перехід ріки Черемош до своїх галицьких родичів, Анатолій Петрович при першій зустрічі напам'ять продекламував вірш «буковинського солов'я»:

*Най Черемош запінений,
І Чорний, і Білий,*

*Із братію із руською
Нас більше не ділить.*

Ця поезія написана з нагоди будівництва мосту через ріку Черемош, яка розділяла тоді Буковину («Зелену Русь») і Галичину («Червону Русь»), тобто 2 українські землі.

Здивував професор А.П. Пелешук нас, прочитавши у дуже поважному віці весь найбільш ліричний вірш Олександра Олеся «Айстри», який стверджує, що ніколи не варто втрачати оптимізму. На лекціях для студентів Анатолій Петрович часто зачитував уривки улюблених українських поезій.

Представники школи професора А.П. Пелешука Любомир Пиріг, Тарас Никула, Анатолій Свінцицький, Валентина Мойсеєнко, Світлана Трунова, Катерина Ревенок та інші — самі україномовні та перенесли українофільство нашого вчителя також на інші кафедри.

Ми не були прихильниками переходу на українську мову навчання у нашому виші після здобуття незалежності одночасно. Враховуючи значну тривалість русифікації у Києві, призабутість української термінології, деякі недоліки у медичному називництві, на нашій кафедрі терапії медико-профілактичного факультету такий перехід ми здійснювали починаючи з першого курсу, щороку охоплюючи українізацією по одному наступному курсу — аж до випуску.

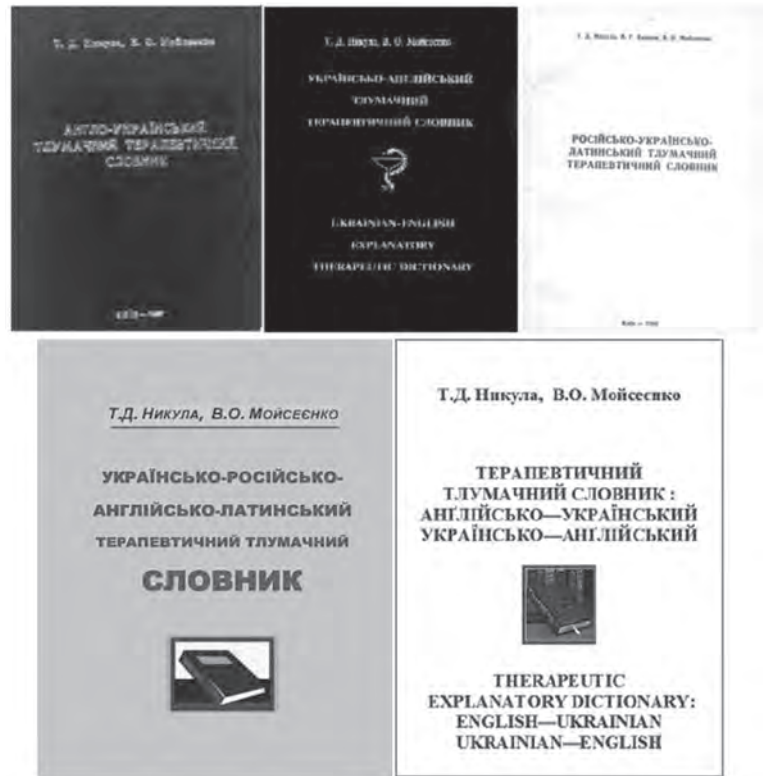


Рис. Терапевтичні тлумачні українсько-іншомовні та іншомовно-українські словники, підготовлені авторами статті

Це супроводжувалося підготовкою відповідної навчально-методичної документації, зокрема 5 терапевтичних тлумачних українсько-іншомовних та іншомовно-українських словників (рис.) [2-6].

Список використаної літератури

1. Никула Т.Д. Необхідність корекції сучасної мовної ситуації в Україні: погляд крізь призму сімдесятиліття / Т.Д. Никула // Науково-інформаційний вісник АНВО України. — 2011. — № 5 (76). — С. 48-54.
2. Никула Т.Д. Російсько-українсько-латинський тлумачний терапевтичний словник / Т.Д. Никула, В.Г. Бардов, В.О. Мойсеєнко. — К., 1994. — 128 с.
3. Никула Т.Д. Англо-український тлумачний терапевтичний словник / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко. — К., 1997. — 326 с.
4. Никула Т.Д. Українсько-англійський тлумачний терапевтичний словник. Ukrainian-English explanatory therapeutic dictionary / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко. — К., 1997. — 350 с.
5. Никула Т.Д. Українсько-російсько-англійсько-латинський терапевтичний тлумачний словник / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко. — К.: Задруга, 2007. — 234 с.
6. Никула Т.Д. Терапевтичний тлумачний словник: англійсько-український, українсько-англійський. Therapeutic explanatory dictionary: English-Ukrainian, Ukrainian-English / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко. — К.: Задруга, 2012. — 820 с.
7. Никула Т. Родом із Буковини (мемуари) / Т. Никула. — К.: Задруга, 2015. — 512 с.
8. Никула Т. Моє Київське півстоліття (мемуари) / Т. Никула. — К.: Задруга, 2015. — 424 с.

Надійшла до редакції 20.06.2016

SCHOOL OF PROFESSOR A.P. PELESHCHUK AND UKRAINIAN LANGUAGE

T.D. Nykula, V.O. Moiseyenko

Abstract

Therapeutic Departments of A.P. Peleshchuk were distinguished by the Ukrainian patriotism, inherited from the mother, the father and all his family. This famous scientist closely communicated with the best Ukrainian intellectuals. Many lectures were read in Ukrainian, even when it has not become the state language. Students wanted to be like Anatoliy Petrovych and supported his Ukrainophilism at other departments.

Keywords: A.P. Peleshchuk, chairs, Ukrainian language, dictionaries.

10 ЧЕРВНЯ ВПЕРШЕ ВІДБУЛАСЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ EAST EUROPEAN RADIOLOGY SCHOOL (EERS)

EERS — це простір, який має на меті об'єднання медичних спільнот країн, які прагнуть пропагувати та активно втілювати в усі сфери життя європейські принципи, цінності та стандарти, зокрема в методах сучасної діагностики у сфері охорони здоров'я.

Перша EERS сфокусована на комп'ютерній томографії.

Доповідачі EERS-2016 — провідні фахівці практичної радіології Європи:

Аката Дениз (Туреччина)
Брондані Джованні (Італія)
Валецькі Єржи (Польща)
Дикан Ірина (Україна)
Козак Олівія (Польща)
Ніколіч Олівера (Сербія)
Ньемуніс — Савицька Джоанна (Польща)
Палко Андраш (Угорщина)
Сасьядек Марек (Польща)
Федьків Світлана (Україна)
Ялинська Тетяна (Україна)

Дата проведення EERS-2016: 10-11 червня 2016 р.

Місце проведення: м. Київ, вул. В. Гетьмана, 6, Конгрес-хол ТРЦ «Космополіт».

На відкритті Першої Школи з вітальним словом виступили:

- Ялинська Тетяна Анатоліївна, головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Радіологія. Рентгенологія» МОЗ України. Вона повідомила про мету освітнього проекту «Школа Радіології», його задум та особливості його організації та проведення.
- Савичук Наталія Олегівна, проректор з науки НМАПО імені П.Л. Шупика, д.мед.н. Переконана, що старт подібних проектів допоможе покращити діагностику різних патологій та буде хорошим прикладом та можливістю державно-приватного партнерства. Вона також побажала цікавої роботи та нових знань.
- Гаврилюк Андрій Олександрович, представник медичного департаменту МОЗ України. Він привітав учасників першої Східно-Європейської Школи Радіології та висловив думку, що надзвичайно



важливо, що в такий непростий для медицини та країни час зароджуються нові освітні проекти. Радіологія в сучасному медичному просторі є одним з основних драйверів розвитку медичних знань, діагностичних підходів. Особливо важливо, щоб спеціалісти отримали можливість обмінятися досвідом із провідними спеціалістами з країн Євросоюзу та Туреччини.

- Андраш Палко, провідний радіолог, президент Угорської Асоціації радіологів (2002-2003) та блискучий європейський викладач розпочав наукову роботу Школи Радіології доповіддю, під час якої висловив думку про пріоритетність загальноєвропейського спілкування при вивченні та обговоренні проблем практичної радіології.

Під час проведення East European Radiology School її учасники вперше отримали можливість брати участь у подібному форматі. Провідні викладачі України та Європи, англійська мова робочого спілкування, активна участь в інтерактивному обговоренні проблематики, надцікаві доповіді та практичні кейси — все це має бути регулярним та динамічним освітнім проектом, що підвищить рівень лікарів радіологічної сфери та медицини взагалі.

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

GO

Н.П. Яворська, В.А. Грив, В.В. Смілевська, С.І. Генік

Діагностичні алгоритми в неврології

На початку кар'єри лікаря надзвичайно важливо мати під рукою книгу з дуже коротким викладом основних моментів, які б охоплювали весь спектр можливих випадків, що зустрічаються в практиці. Саме для цього створена ця книга, яку можна використовувати як під час прийому пацієнтів у поліклініці, так і біля ліжка хворого в стаціонарах. У ній у вигляді зручних схем зображено алгоритми диференціальної діагностики різноманітних неврологічних патологій, що може знадобитися як молодим сімейним лікарям, так і досвідченим невропатологам. Це дозволяє швидко зорієнтуватися в проблемі та призначити необхідні обстеження, а отже, вчасно діагностувати захворювання, що збільшує ймовірність його ефективного лікування.



О.М. Науменко, А.Г. Задорожня, Ф.Б. Юрочко

Антимікробна терапія в оториноларингології

Останнім часом у зв'язку з появою великої кількості різних антибактеріальних речовин і різноманітністю їх форм випуску перед практикуючим лікарем постає складне завдання оптимального підбору антибактеріальної терапії при захворюваннях ЛОР-органів. Особливо важливим це питання є для оториноларингологів, оскільки більшість пацієнтів лікуються амбулаторно, а не під постійним наглядом медичного персоналу. Монографія присвячена детальному та структурованому огляду антибактеріальних препаратів по групах. Надаються рекомендації та настанови щодо вибору препаратів для боротьби з ЛОР-інфекціями та патологіями, а також розглядається вибір антибіотиків залежно від збудників захворювання. Належна увага приділяється дозуванням антибіотиків, взаємодії між препаратами, а також антибактеріальній профілактиці. Проводиться моніторинг та огляд ототоксичних препаратів. Видання розраховане на оториноларингологів, офтальмологів, алергологів, імунологів, фармакологів, лікарів загальної практики, лікарів-інтернів і студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Грив В.А., Смілевська В.В., Генік С.І.	NEW
Антимікробна терапія в оториноларингології. Науменко О.М., Задорожня А.Г., Юрочко Ф.Б.	NEW
Актуальна гінекологія: від лікаря до пацієнта. Ткачук Т.Є.	NEW
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.	
Проблема боли в общеврачебной практике. Лысенко Г.И.	
Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінціцький А.С., Мойсеєнко В.О.	
Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. Свінціцький А.С.	
Избранные вопросы амбулаторной кардиологии. Корниенко С.И.	
Сучасні стратегії лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда. Швед М.І., Левицька Л.В.	
Резистентные депрессии. Быков Ю.В., Беккер р.А.	
Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії. Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.	
Этюды о природе человека. Мечников И.И.	
Цициурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя. Дземан М.І.	
Мое водолечение. Кнейп С.	
Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи.	
Самовнушение	

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

Вінниця	Магазин «Дім книги», вул. Інтернаціональна, 3/2. Тел. 0-432-65-65-99.	Полтава	Книжковий кіоск, вул. Шевченка, 23 (УМКА). Тел. 050-857-97-37.
Житомир	Магазин «Світ книг», вул. Київська, 17/1. Тел. 0-412-47-27-52.	Рівне	Книгарня «Дружба», Майдан Незалежності, 5. Тел. 0-362-26-15-97.
Запоріжжя	Книгарня «Медична книга», вул. Сталеварів, 31-Б (ЗДМУ). Тел. 0-612-220-72-27; 0-66-292-43-75.	Ромни	Магазин «Книголюб», вул. Соборна, 8-А. Тел. 0-5448-2-26-44.
Івано-Франківськ	Книгарня «Академія», пл. Ринок, 14. Тел. 0-342-77-86-25.	Суми	Супермаркет «Книголюб», вул. Козацький Вал, 1. Тел. 0-542-22-53-00.
Кіровоград	Магазин «Книжковий світ», вул. Набережна, 11. Тел. 0-522-24-94-64.	Тернопіль	Магазин «Дім книги», вул. Й. Сліпого, 1. Тел. 0-352-43-03-71.
Конотоп	Магазин «Книголюб», пл. Миру, 1. Тел. 0-5447-2-35-01.		Магазин «Дім книги», вул. Коперніка, 19. Тел. 0-352-43-01-39.
Лебедин	Магазин «Книголюб», пл. Інтернаціональна, 4-А. Тел. 0-5445-2-12-36.	Ужгород	Магазин «Книги», пр. Свободи, 3. Тел. 0-50-673-47-02.
Луцьк	Магазин «Знання», пр. Волі, 41. Тел. 0-332-77-00-46.	Харків	Книжковий магазин, вул. Корчагинців, 58 (УМКА). Тел. 0-66-749-75-22.
Львів	Магазин «Медична книга», вул. Пекарська, 69-А (хол стоматологічного центру). Тел. 0-32-240-30-45, 0-97-994-78-23.		Магазин «Учбова книга», вул. Декабристів, 22. Тел. 0-552-22-26-10.
	Книгарня «Ноти», пр. Тараса Шевченка, 16. Тел. 0-32-261-19-64.	Херсон	Магазин «Учбова книга», вул. І. Кулика, 135. Тел. 0-552-34-22-90.
	Магазин «Дім книги», пл. Міцкевича, 8. Тел. 0-32-235-70-04.		Магазин «Учбова книга», вул. 40-річчя Жовтня, 27, 1-й поверх (ХДУ).
Миколаїв	Магазин «Будинок книги», вул. Радянська, 3-А. Тел. 0-512-37-29-82.	Хмельницький	Магазин «Книжковий світ», вул. Подільська, 25. Тел. 0-382-70-45-45.
	Магазин «Кобзарь», пр. Леніна, 122. Тел. 0-512-55-20-07.	Черкаси	Магазин «Дім книги», вул. Грушевського, 50. Тел. 0-382-70-40-04.
Одеса	Магазин «Бібліомед», вул. Базарна, 61. Тел. 0-97-795-44-84.		Магазин «Світ», вул. Байди Вишневецького, 38. Тел. 0-472-36-03-37.
		Чернівці	Магазин «Лучаферул», вул. Ольги Кобилянської, 39. Тел. 0-67-372-33-09.
		Чернігів	Магазин «Підручники», вул. Воровського, 29. Тел. 0-462-61-40-21.
		Шостка	Магазин «Книголюб», вул. Комуністична, 1. Тел. 0-5449-7-07-66.



Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- серцево-судинні хвороби: профілактика та фармакотерапія коморбідності стресу та хвороб системи кровообігу
- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

XVII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Асоціація кардіологів України і Асоціація серцево-судинних хірургів України виступили з ініціативою про оголошення 2016 року – «Роком серця в Україні». Ця пропозиція була підтримана Адміністрацією Президента України, Урядом, комітетами Верховної Ради, Міністерством охорони здоров'я та Національною академією медичних наук України.

Цей рік – особливий для медичної спільноти нашої країни, оскільки виповнюється 80 років Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» і 140 років його засновнику Миколі Дмитровичу Стражеску. Головні заходи святкування цих ювілеїв відбудуться під час проведення **XVII Національного конгресу кардіологів України 21-23 вересня в місті Києві**.

Основним напрямком Конгресу буде питання персоніфікованого підходу до лікування хвороб органів кровообігу на основі доказової медицини. В рамках Конгресу будуть проходити пленарні, секційні засідання, інтерактиви, майстер-класи, симпозиуми, семінари, лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, клінічні розгляди, під час яких висвітлюватимуться основні питання сучасної кардіології та можливості лікування пацієнтів. У ході Конгресу відбудеться Спільне засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України. Будуть проведені спільні організаційно-методичні заходи МОЗ та НАМН України щодо подальшого вдосконалення надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання. В рамках цього наукового форуму відбудуться конкурс молодих вчених, секції стендових доповідей, виставка лікарських засобів та виробів медичного призначення.

Від імені Асоціації кардіологів України і колективу ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ щиро запрошую Вас до активної участі у цьому національному науковому форумі.

*З повагою, Віце-президент НАМН України
Президент Асоціації кардіологів України,
академік НАМН України, професор В.М. Коваленко*

Конгрес відбудеться в НСК «Олімпійський»
(вул. Велика Васильківська, 55 – станції метро «Олімпійська», «Палац спорту»)

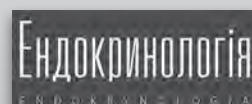
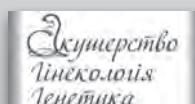
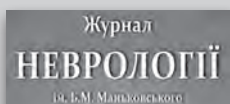
Адреса Оргкомітету: 03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ
Оргкомітет XVII Національного конгресу кардіологів України
Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net
Сайт: www.strazhesko.org.ua

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

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



Media.med

- ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА II ПІВРІЧЧЯ 2016 РОКУ -

22-23 вересня

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ВПРОВАДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ РОЗРОБОК В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ
ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра неврології
Куратор: *Соколова Лариса Іванівна*
Завідуюча кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

м. Київ

20 жовтня

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ ДО 80-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ
ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ НМАПО ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Куратор: *Крижевський Вадим Віталійович*
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії, доктор медичних наук, доцент, головний
хірург м.Київ, Заслужений лікар України

28 жовтня

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ІНФЕКЦІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ І ТРОПІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
(присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвейовича)
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України.
Куратор: *Голубовська Ольга Анатоліївна*
Завідуюча кафедри інфекційних хвороб, головний спеціаліст МОЗ України по спеціальності
«інфекційні хвороби»

3 листопада

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я ХХІ СТОЛІТТЯ. СТРАТЕГІЯ ТА ТАКТИКА РІШЕНЬ
МІЖДИСЦИПЛІНАРНИХ ПРОБЛЕМ ЕСТЕТИЧНОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України.
Куратор: *Бенюк Василь Олексійович*
Завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О.Богомольця, д.мед.н., професор

17 листопада

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІННОВАЦІЇ В ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНОГО БОЛЮ»
ГО «Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Куратор: *Свиридова Наталія Костянтинівна*
Завідувач кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук,
професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю "Рефлексотерапія"

24 – 25 листопада

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИКЛИКИ В ЕТАПНІЙ ТА РЕКОНСТРУКТИВНІЙ ХІРУРГІЇ.
ВОГНЕПАЛЬНІ ТА ПОБУТОВІ РАНИ, ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ЖИВИХ ТКАНИН, ДІАБЕТИЧНА СТОПА»
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України
Київська міська клінічна лікарня №1
Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України
Державна установа «Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної
роботи МОЗ України»

УВАГА! Дати конференцій можуть змінитись!

Всі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій,
що проводяться в 2016 році МОЗ і НАМН України»

Більш докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та
реєстрація відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ "МЕДІАМЕД"

Наші контакти:

+38 (044) 374-50-65

✉ info@mediamed.com.ua

🏠 mediamed.com.ua



Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
www.fb.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2016

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

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

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

Вперше

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,

Президент Асоціації ендокринологів України,

д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ОСНОВНІ СПІКЕРИ:

д.мед.н.	Соколова Л.К.
к.мед.н.	Болгарська С.В.
д.мед.н.	Кваченюк А.М.
к.мед.н.	Наumenko В.Г.
д.мед.н.	Корпачева-Зінич О.В.
к.мед.н.	Тронько К.М.
д.мед.н.	Власенко М.В.
к.мед.н.	Бельчина Ю.Б.
к.мед.н.	Орленко В.Л.

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, неврологи та
лікарі загальної практики

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2016:

14-16 квітня	—	м. Ужгород
8-10 вересня	—	м. Львів
17-19 листопада	—	м. Вінниця

УМОВИ УЧАСТІ — РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВНЕСОК, ЩО ВКЛЮЧАЄ:

- реєстрацію
- участь у всіх інтерактивних лекціях
- участь у всіх майстер-класах
- розбір клінічних випадків
- Сертифікат учасника
- навчальний сілабус
- проживання та харчування
- дружню вечерю
- екскурсійну програму

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10. e-mail: endoschool@ukr.net

EndoSchool

25

років

25-та Ювілейна міжнародна медична виставка



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

4-6 ЖОВТНЯ `2016

МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ

25

років



25-та Ювілейна Міжнародна медична виставка

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

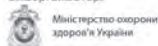
4-6 ЖОВТНЯ `2016

МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ

Організатори:



Співавтор:



Проводить одночасно:



Додаткові запрошення на сайті виставки:
www.publichealth.com.ua

ЗАПРОШЕННЯ

ДІЙСЬЕ НА ОДНУ ОСОБУ. НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ!

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України

За підтримки:

- Президента України



Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Київської міської державної адміністрації



Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- Компанія LMT

Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

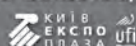
КРАЇН

30

25-27

КВІТНЯ

2017

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

60

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

100

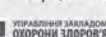
ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:Генеральний
інформаційний
партнер:Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMAEXPO:

Офіційні інформаційні партнери:

Генеральний
інтернет-партнер:

З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA