

АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>Деримедвідь Л.В., Верейтинова В.П.</i> Комбіновані нестероїдні протизапальні засоби із серратіопептидазою у фармакотерапії запальних захворювань	5
<i>Таран А.І., Белоус О.О., Волкова Г.В., Левчук М.О.</i> Синдром лихоманки як прояв автоімунних захворювань у сучасній практиці лікаря-терапевта	10
<i>Заремба Є.Х., Вірна М.М., Заремба О.В.</i> Розвиток апластичної анемії при лікуванні ревматичних захворювань (клінічний випадок).....	15
<i>Деримедвідь Л.В.</i> Некислотні нестероїдні протизапальні засоби: у фокусі набуметон	21
<i>Журавльова Л.В., Олійник М.О.</i> Ефективність лікування хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з підвищеною масою тіла залежно від ступеня ожиріння	25
<i>Головач І.Ю.</i> Лечение остеопороза бисфосфонатами: возможны ли «медикаментозные каникулы»?	31

КАРДІОЛОГІЯ

<i>Корнелюк О.М., Мрочек А.Г., Корнелюк І.В., Рабцевич В.А.</i> Определение длительности антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после радиочастотной абляции легочных вен по результатам предоперационного обследования.....	38
--	----

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<i>Свінцицький А.С., Бондаренко Н.О., Корендович І.В.</i> Особливості психологічного статусу та якості життя пацієнтів із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби	42
---	----

ДІАБЕТОЛОГІЯ

<i>Ніжинська-Астапенко З.П., Власенко М.В., Притуляк Л.В., Кривов'яз Ю.О.</i> Місце гепатопротекторного препарату в комплексній терапії діабетичного кетозу – кетоацидозу.....	47
--	----

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Гострий риносинусит	51
--	----

НАУКОВИЙ ФОРУМ

<i>Свінцицький І.А.</i> Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини	67
--	----

ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ

<i>Дземан М.І.</i> Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 3: професор Ф.Ф. Мерінг).....	70
--	----

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

<i>Мойсеєнко В.О., Шостка І.П., Тарченко Н.В.</i> Будівля Національної наукової медичної бібліотеки України — унікальна архітектурна споруда родини меценатів Терещенків	90
--	----

ВІТАЄМО	94
----------------------	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	97
----------------------------	----

TABLE OF CONTENTS

ACCENTED TOPIC: RHEUMATOLOGY

<i>Derymedvid L.V., Vereitinova V.P.</i> Combined NSAIDs with serratiopeptidase in the pharmacotherapy of inflammatory diseases	5
<i>Taran A., Belous O., Volkova H., Levchuk M.</i> Fever as a manifestation of autoimmune diseases in contemporary practice of internist	10
<i>Zaremba Ye.Kh., Virna M.M., Zaremba O.V.</i> Aplastic anemia induced by the treatment of rheumatic diseases (clinical case)	15
<i>Derymedvid L.V.</i> Nonacidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nabumetone in focus	21
<i>Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O.</i> Efficacy of treatment of osteoarthritis in patients with osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus and obesity	25
<i>Golovach I.Yu.</i> Treatment of osteoporosis with bisphosphonates: are «drug holidays» possible?	31

CARDIOLOGY

<i>Karnialiuk A.M., Mrochek A.G., Karnialiuk I.U., Rabtsevich V.A.</i> Determination of antiarrhythmic therapy duration in patients with paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency pulmonary veins isolation on the results of preoperative assessment	38
--	----

GASTROENTEROLOGY

<i>Svintsitskyi A.S., Bondarenko N.O., Korendovych I.V.</i> Peculiarities of psychological status and quality of life of patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease	42
---	----

DIABETOLOGY

<i>Nijinskaya-Astapenko Z.P., Vlasenko M.V., Pritulyak L.V., Krivovyaz J.O.</i> Place of hepatoprotective drug in the complex therapy of diabetic ketosis – ketoacidosis	47
---	----

OTORHINOLARYNGOLOGY

Unified Clinical Protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Acute Rhinosinusitis	51
---	----

SCIENTIFIC FORUM

<i>Svintsitskyi I.A.</i> Multidisciplinary approach to the management of patients in contemporary internal medicine clinic	67
--	----

TRADITIONS OF MEDICINE

<i>Dzeman M.I.</i> Materials about the history of the development of clinical teaching traditions at St. Volodymyr University (part 3: professor Georg-Friedrich Mehring)	70
---	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>Moyseyenko V.O., Shostka I.P., Tarchenko N.V.</i> Building of National Scientific Medical Library of Ukraine as an unique architectural construction of philanthropist Tereshchenko family	90
---	----

CONGRATULATIONS	94
------------------------------	----

MEDICAL EVENTS	97
-----------------------------	----

Л.В. Деримедвідь,
В.П. Верейтинова

Національний фармацевтичний
університет, м. Харків

КОМБІНОВАНІ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ ІЗ СЕРРАТІОПЕПТИДАЗОЮ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Резюме

Оглядова стаття присвячена патогенетичному обґрунтуванню доцільності одночасного застосування нестероїдних протизапальних засобів і серратіопептидази. Запальний процес — це універсальна реакція організму на дію пошкоджуючих чинників екзогенного та ендогенного походження. У багатьох випадках запалення відіграє захисну роль, сприяє обмеженню вогнища пошкодження і знищенню інфекційного агента. Але при генералізованих формах такий процес може призводити до значного пошкодження органів і тканин із порушенням їх функції.

Ключові слова

Запалення, нестероїдні протизапальні препарати, серратіопептидаза.

Запальний процес — це універсальна реакція організму на дію пошкоджуючих чинників екзогенного та ендогенного походження [3, 14]. У багатьох випадках запалення відіграє захисну роль, сприяє обмеженню вогнища запалення і локалізації, знешкодженню, елімінації з організму патогенного чинника. Але при генералізованих формах такий процес може призводити до значного пошкодження органів і тканин із порушенням їх функції [3, 8].

Незалежно від локалізації запального процесу і його походження, в зоні гострого запалення завжди виникає стандартний комплекс судинних і тканинних змін. Реакція з боку тканин на дію пошкоджуючого чинника носить фазний характер і проявляється альтерацією, ексудацією і проліферацією [3, 8, 14]. Одночасно з тканинними розладами при запаленні виникає комплекс судинних змін у вигляді короткочасного спазму, артеріальної, венозної гіперемії і стазу [3].

Підвищення проникності судин при гострому запаленні розвивається відразу після дії пошкоджуючого чинника і є основною причиною ексудації і розвитку запального набряку. Ексудації сприяють підвищення тиску в судинах у результаті застою, активація процесів вільнорадикального окиснення, накопичення в тканинах продуктів розпаду і порушеного обміну речовин. Затримці рідини в тканинах також сприяє порушення відтоку лімфи, що розвивається при запаленні. Накопичення у вогнищі ураження продуктів порушеного обміну призводить до ацидозу,

збільшення осмотичного тиску, виділення субстанції Р, унаслідок чого з'являється біль [8].

У механізмі виникнення початкових порушень кровообігу і проникності судин поряд із безпосередньою дією запальних подразників на судини беруть участь також медіатори запалення [3, 8]. Вони поділяються на гуморальні (утворюються в рідких середовищах — кініни, похідні комплементу і чинники зсідання крові) та клітинні (вазоактивні аміни, ейкозаноїди, цитокіни, лімфокіни, активні форми кисню, чинник некрозу пухлин тощо). Медіатори запалення спричиняють порушення мікроциркуляції, тонуусу судин, еміграцію лейкоцитів, активують ноцицептивну систему [14].

Через 4-6 годин від початку запалення спостерігається збільшення рівня так званих реактантів гострої фази запалення (РГФЗ) — С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), α_1 -глікопротеїду, Т-кініногену, пептидогліканів, трансферину та ін. РГФЗ сприяють залученню до запального процесу майже усіх систем організму (нервової, імунної, ендокринної) та поєднують місцеві і загальні реакції при запаленні [17].

За альтерацією швидко розвивається ексудативна фаза запалення. Початковий рефлексний спазм мікросудин під дією біологічно активних речовин, що накопичилися у вогнищі запалення, швидко змінюється розширенням капілярів. Процес розширення судин багато в чому залежить від активності гіалуронідази, що утворюється у великих кількостях у зоні запалення. При порівняно невеликому збільшенні проник-

© Л.В. Деримедвідь, В.П. Верейтинова

ності в ексудат можуть вийти тільки низькодисперсні альбуміни, в міру подальшого підвищення — глобуліни і, нарешті, фібриноген. Залежно від якісного складу розрізняють серозний, фібринозний, гнійний, гнильний, геморагічний, змішані види ексудату [3, 8, 17].

Проліферація розвивається з самого початку запалення поряд з явищами альтерації та ексудації, але стає переважаючою в більш пізній період процесу, в міру стихання ексудативно-інфільтративних явищ [3]. Спочатку вона більшою мірою виражена на периферії вогнища. Однією з умов прогресування проліферації є ефективність очищення вогнища запалення від пошкоджуючого агента, мікроорганізмів, продуктів альтерації тканин, загинувших лейкоцитів (ранове очищення). Провідна роль у цьому відводиться макрофагам. Репаративні процеси починаються з виходу із судин фібриногену та випадіння ниток фібрину, який утворює своєрідний каркас для наступного клітинного розмноження фіброblastів та їхньої міграції. Фіброblastи, що перебувають у фазі розмноження, виробляють основний компонент міжклітинної речовини сполучної тканини — кислоти мукополісахариди. Паралельно з цим іде і неогенез, утворюється молода грануляційна тканина [3, 8, 14].

Рациональна фармакотерапія запальних захворювань включає в себе застосування протизапальних засобів, різних за механізмом дії [3, 7].

Насамперед це нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [3]. За частотою клінічного застосування НПЗЗ поступаються лише антибактеріальним лікарським засобам. За даними ВОЗ, близько 20% населення в усьому світі приймають НПЗЗ.

Механізм дії НПЗЗ був відкритий групою вчених (J. Vane, J. Smith, A. Willis) у 1992 р., за що їм було присуджено Нобелівську премію. Він полягає в невикористанні або ж вибіркового пригнічненні ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що гальмує утворення простагландинів (E_1 , I_2 , $F_2\alpha$), тромбосану, в результаті чого зменшується інтенсивність запалення, болю, лихоманки [3, 10, 16, 22].

На сьогодні відомо про існування 2 ізоформ ЦОГ: ЦОГ-1 (конституціональна), ЦОГ-2 (регульована). ЦОГ-1 спостерігається практично у всіх органах і тканинах, включаючи травний тракт (ШКТ), бронхи, нирки і тромбоцити. Вона регулює синтез гомеостатичних і цитопротекторних простагландинів (ПГ) у слизовій шлунково-кишкового тракту, бронхах, ендотелії судин, тромбоцитах, каналцях нирок [3, 19, 21].

ЦОГ-2 переважає в мозку, кістковій тканині, репродуктивних органах, юктагломерулярному апараті нирок, моноцитах і макрофагах. ЦОГ-2 в нормі виявляється в незначних кількостях, але експресія цього ізоферменту різко зростає у вогнищах запалення. Медіатори запалення (чинник

некрозу пухлини, інтерлейкін-1 тощо) можуть збільшувати рівень ЦОГ-2 в десятки разів [14].

Згідно із сучасними уявленнями, вважається, що саме ЦОГ-2 бере участь у синтезі «прозапальних» простагландинів, підсилює активність медіаторів запалення, таких як гістамін, серотонін, брадікінін [16]. Однак останнім часом погляд на «фізіологічну» роль ЦОГ-1 і «патологічну» роль ЦОГ-2 переглядається.

Щодо існування ЦОГ-3 (у тварин локалізована в ЦНС, сприяє виникненню болю та лихоманки, але не впливає на запальний каскад) вже багато років у наукових колах ведеться дискусія, а деякі дослідники вважають ЦОГ-3 варіантом ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b або COX 1v [26].

Протизапальний ефект НПЗЗ переважно пов'язаний із впливом на ексудативну та проліферативну фазу запалення, менш виразний — на процес проліферації, а на процес альтерації вони майже не впливають [19].

Між антиальтеративною та антипроліферативною активностями класичних НПЗЗ існує зворотня симбатна залежність — чим більше виражені антиальтеративні властивості, тим менше виражені антипроліферативні. Це зумовлено здатністю НПЗЗ пригнічувати утворення колагену, що позитивно відбивається в разі проліферативних змін і негативно — при альтеративних [5, 18].

Блокуючи утворення ПГ, препарати зменшують проникність судинної стінки і проникнення в тканини плазмових чинників [3, 9, 14]. При цьому знижується активність гуанілатциклази та рівень цГМФ, пригнічується поділ фіброblastів, синтез колагену, мукополісахаридів, утворення сполучної тканини. Антипроліферативна дія НПЗЗ частково зумовлена і гальмуванням активності серотоніну й брадікініну, які стимулюють поділ фіброblastів. Деструктивні процеси в хрящовій і кістковій тканині більшість НПЗЗ, на жаль, не гальмують. До того ж на тлі застосування класичних НПЗЗ знижується синтез протеїнів, необхідних для регенерації хрящової і кісткової тканин [3, 11, 14, 24].

Антигіалуронідазна активність НПЗЗ також сприяє зменшенню проникності (проти набряковий ефект) судин і клітинних мембран у вогнищі запалення [3, 7, 14].

Нестероїдні протизапальні засоби зменшують енергозабезпечення запальної реакції, пригнічують окисне фосфорилування, що порушує синтез глікозаміногліканів і гальмує процеси проліферації. НПЗЗ застосовують при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарату, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період, для симптоматичної терапії болювого синдрому різного генезу, при гіпертермії [3, 7, 11, 12, 24].

При цьому ЦОГ-1-селективність підвищує ймовірність розвитку НПЗЗ-гастропатій, хондродеструктивні процеси і спричиняє ниркову токсичність, а ЦОГ-2-селективні препарати підвищують ризик серцево-судинних побічних ефектів [23, 29-31].

Крім того, інгібітори ЦОГ-2, подібно до інших НПЗЗ, дещо підвищують артеріальний тиск [31].

Водночас слід враховувати і те, що зменшення активності ЦОГ не призводить автоматично до розвитку протизапальної дії. Так, ненаркотичний анальгетик парацетамол пригнічує активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У результаті блокуються реакції арахідонового каскаду синтезу ейкозаноїдів і порушується утворення простагландинів PGE_2 , $\text{PGF}_2\alpha$, їх ендоперекісєй [16, 18].

Парацетамол був синтезований Morse M. у 1873 р. і випробуваний як жарознижувальний засіб Hinsberg O. і Treupel G. у 1894 р., увійшов у клінічну практику в 1950 р. Парацетамол чинить безпечну дію, підвищує поріг збудливості больових центрів таламуса. Одночасно знижує активність центру терморегуляції гіпоталамуса, підсилює тепловіддачу. Він ефективний при больовому синдромі слабкої та середньої інтенсивності, лихоманці інфекційного генезу. Але препарат не має антиагрегантного ефекту, притаманного більшості інгібіторів ЦОГ, та позбавлений протизапальної дії. Це зумовлено його інактивацією у вогнищі запалення активними формами кисню та клітинними пероксидазами. Таким чином, у зоні запалення циклооксигеназа не потрапляє під дію парацетамолу й адекватний протизапальний ефект не розвивається [12].

Парацетамол у більшості країн Західної Європи та США є препаратом «першої лінії», який використовується в амбулаторній практиці як швидкий та ефективний знеболювальний засіб [8].

Згідно з рекомендаціями Європейської (EULAR) та Американської (ACR) асоціацій ревматологів, парацетамол є препаратом «першої лінії» для купірування болю при остеоартриті (ОА).

Особливий інтерес викликає можливість використання комбінації парацетамолу та НПЗП при лікуванні хронічного болю. Одночасне застосування двох анальгетиків із різним механізмом дії не тільки дозволяє підвищити ефективність терапії, але й знизити дозу НПЗП. Це принциповий момент, який здатний позитивно вплинути на переносимість останніх, оскільки між ризиком розвитку серйозних побічних ефектів (насамперед з боку шлунково-кишкового тракту) і дозою НПЗП є пряма залежність [8]. Парацетамол практично не має гастротоксичних ускладнень, не викликає кардіотоксичних уражень. Гепатотоксичні ускладнення при використанні парацетамолу мають дозозалежний характер (при використанні парацетамолу в дозі більше за 10 г у дорослих і більше за

140 мг/кг у дітей) і зумовлені виснаженням пулу глутатіону в печінці. Тож при дотриманні дозового режиму та врахуванні протипоказань парацетамол є безпечним знеболювальним препаратом.

При виборі НПЗЗ, окрім селективності, слід враховувати ще багато інших параметрів. Зокрема, не тільки в якій лікарській формі ми будемо його використовувати, але й у вигляді якої солі.

Так, диклофенак (був створений у 1966 році), який свого часу називали «золотим стандартом НПЗЗ» [2, 5, 13], застосовують у вигляді двох солей — натрієвої та калієвої.

Додавання іонів калію дозволило забезпечити швидке вивільнення та адсорбцію препарату зі шлунково-кишкового тракту. Вже через 10 хв після приймання він виявляється в крові, максимальна його концентрація в плазмі крові досягається через 20-40 хв; період напіввиведення становить 1-2 год, а тривалість дії — 6 год. Істотних відмінностей біодоступності диклофенаку калію залежно від дози, що вводиться, не відзначено, а швидке досягнення максимальної концентрації в крові спостерігалось навіть при застосуванні малих доз препарату. Дослідженнями встановлено, що при однаковій ефективності анальгетичної, протизапальної і жарознижувальної дії пероральна форма диклофенаку калію діє так само швидко, як і внутрішньом'язова ін'єкція диклофенаку натрію [4].

З огляду на те, що диклофенак калію дуже швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, він є досить ефективним і швидким засобом при лікуванні гострих больових і запальних станів, при яких швидкий початковий ефект найбільш важливий. Відсутність ризику кумуляції і розвитку токсичного ефекту пов'язано з відсутністю акумуляції й ентеропечінкової рециркуляції [4].

Однак застосування НПЗЗ не дозволяє повною мірою вплинути на всі фази запалення [3, 19, 19]. Підсилити протизапальні властивості НПЗЗ можна шляхом використання препаратів із протизапальною дією з інших фармакологічних груп. В основі дії багатьох комбінацій лежить явище потенційованого синергізму [8, 19].

Головний принцип застосування комбінованих препаратів: одночасний вплив на різні ланки патогенезу захворювання, можливість використання доз меншого порядку, ніж при застосуванні монопрепаратів, що забезпечує високу ефективність і мінімізацію ризиків виникнення побічних реакцій.

Одним із варіантів потенціювання протизапальних властивостей НПЗЗ є їх поєднання з протеолітичними ферментами [15, 17]. У лікуванні запальних процесів широко застосовують протеолітичні ферментні препарати — пепсин, трипсин, хімотрипсин. Вони найбільш ефективно очищають поверхню рани і таким чином прискорюють

загоєння ран і їх грануляцію. Загальновідомо, що протеоліз (процес розкладання білкових структур за участю ферментів — протеаз) позитивно впливає на зону запалення, швидкість загоєння ран, агрегаційні властивості крові, а також чинить помірну місцеву імуностимулюючу дію. Під дією ферментів рубцювання тканин проходить м'яко, і рубці виходять більш еластичними. Ці ферменти сприяють руйнуванню некротизованих тканин (не пошкоджуючи при цьому здорові тканини), гною, фібрину і здатні посилювати ефективність антибактеріальних препаратів. Основними властивостями протеолітичних ферментів є [17]:

- некролітична та фібринолітична дія;
- протизапальна та протинабрякова дія;
- імуностимулююча дія;
- регуляція репаративних процесів та мікроциркуляції.

Одним із найбільш активних протеолітичних ферментів, що застосовують у медичній практиці, є серратіопептидаза (serratiopeptidase). У природі серратіопептидаза (синонім — серрапептаза, серрапептидаза) утворюється в кишківнику тутового шовкопряда й використовується ним для розчинення кокона.

У медичній практиці використовують серратіопептидазу непатогенної кишкової бактерії (*Serratia E15*). Серратіопептидаза має виражений протеолітичний, протинабряковий, протизапальний ефекти. Її особливістю є те, що вона утворює комплекс з α_2 -макроглобуліном у співвідношенні 1:1, що призводить до маскування антигенності ферменту без втрати його фармакологічної активності. Саме ця форма забезпечує виведення ферменту з крові системою мононуклеарних фагоцитів у вогнище запалення [15].

На відміну від традиційних антифлогістиків, протизапальний ефект серратіопептидази пов'язаний із розщепленням медіаторів запалення: С-реактивного білка, простагландинів, гаптоглобіну, лізоциму, брадикініну, серотоніну, гістаміну тощо. Завдяки розщепленню останніх серратіопептидаза зменшує ділятацію капілярів та їх проникність, що зумовлює її протинабряковий ефект [3, 15]. Ферментативна активність серратіопептидази в 10 разів вища, ніж у α -хімотрипсину, який також застосовують у комплексній терапії запальних процесів [15, 17].

Також важливою складовою дії серратіопептидази є оптимізація перебігу репаративних процесів.

Механізм фібринолітичної дії серратіопептидази пов'язаний із блокуванням інгібіторів плазміну. Вона підсилює лізис токсичних продуктів і некротизованих тканин, знижує інфільтрацію інтерстицію плазматичними клітинами, гідролізує фібрин, перешкоджаючи утворенню спайок,

покращує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, завдяки чому поліпшується біодоступність антибіотиків, фторхінолонів, нестероїдних протизапальних засобів [15].

Таким чином, застосовуючи принципи синергізму, можна розробити комбінації ліків із запрограмованими властивостями.

Представником комбінованих НПЗЗ, що містять диклофенак калію, парацетамол та серратіопептидазу, є препарат Фламідез виробництва Organosyn Life Sciences. Препарат містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку калію 50 мг; серратіопептидази у вигляді гранул із кишковорозчинним покриттям, які містять 15 мг серратіопептидази, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД.

Вони є синергістами і при спільному застосуванні доповнюють і підсилюють дію один одного. Показанням до застосування Фламідезу є поопераційні та посттравматичні больові синдроми, які супроводжуються запаленням; біль у м'язах і кістках; ревматоїдний артрит, остеоартроз; запальні процеси, які супроводжуються болем при гінекологічних захворюваннях; запалення при синуситах; біль після видалення зуба; як допоміжний засіб при інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються вираженим болем і запаленням. Максимальний знеболювальний ефект спостерігається через 30 хв — 2 год після приймання 1 таблетки й триває протягом 4-6 годин.

Препарат призначають дорослим внутрішньо, після їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (200 мл). При використанні препарату слід враховувати можливість взаємодії ліків. Так, заборонено одночасне застосування препарату Фламідез з іншими препаратами, що містять НПЗЗ. Ацетилсаліцилова кислота при одночасному застосуванні знижує плазмові концентрації диклофенаку калію [1].

Ризик розвитку гіперкаліємії збільшується при одночасному застосуванні препарату Фламідез і калійзберігаючих діуретиків.

Відзначається посилення фармакологічної дії коагулянтів при одночасному застосуванні із серратіопептидазою.

Зазвичай Фламідез переноситься добре. Досить рідко на тлі застосування Фламідезу виникають шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, анорексія, метеоризм, закрепи, діарея), гастропатія. Повний перелік побічних ефектів див. в інструкції застосування препарату Фламідез (інструкцію препарату Фламідез можна знайти на сайті: www.organosyn.com.ua або www.moz.doc.ua).

Таким чином, застосування препарату Фламідез відповідає сучасним підходам до лікування больового та запального синдромів і дозволяє значно поліпшити стан хворих і модифікувати перебіг захворювання.

Список використаної літератури

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред. проф. И.М. Перцева. — Х.: Мегаполис, 2001. — 784 с.
2. Виктор А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 1(33). — С. 79-89.
3. Денисов Л.Н. Место диклофенака калия в терапии болевых синдромов // Російський медичний журнал. — 2009. — № 21. — С. 14-34.
4. Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Гриценко В.І. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1 (11). — С. 4-10.
5. Дроговоз С.М. Хронофармакологічні особливості дії вольтарену / С.М. Дроговоз, С.В. Дмитренко, А.Л. Штробля, Е.М. Вашкеба-Бітлер // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 1 (42). — С. 30-36
6. Дядык А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт // Здоров'я України. — 2006. — Темат. номер «Гастроентерологія». — С. 18-20.
7. Зупанец І.А., Андреева Е.А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 2. — С. 39-43.
8. Каратеев А.Е. Простой анальгетик парацетамол // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 581.
9. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний: учебное пособие / Н.А. Кленова; Федеральное агентство по образованию. — Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006. — 216 с.
10. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность // Consilium medicum. — 2012. — № 1. — С. 79-82.
11. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 1. — С. 57-64.
12. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клин. рекомендации. — 2006. — Т. 14, № 3. — С. 1769-1777.
13. Насонова В.А. Диклофенак натрия (вольтарен): «золотой стандарт» среди неселективных противовоспалительных препаратов / В.А. Насонова // Consilium Provisorum. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 16-18.
14. Регада М.С., Бойчук Т.С., Бондаренко Ю.І., Регада М.М. Запалення — типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. — Львів, 2013. — 148 с.
15. Сильное звено: сerratипептидаза против воспаления [Текст] // Фармацевт практик: науково-популярний та станово-побутовий журнал. — 2006. — № 4. — С. 23.
16. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики // Земский Врач. — 2011. — № 1. — С. 11-14.
17. Хитров Н.К., Струкова С.М. Воспаление / Руководство для врачей; под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Глава 3. Физиология и биохимия воспаления. — М.: Медицина, 1995. — С. 640.
18. Чичасова Н.М. Эффективность НПВП в клинической практике // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 179-193.
19. Щокіна К.Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією. Автореф. дис. канд. фарм. наук. — 14.03.05 — фармакологія. — Харків, 2006. — 17 с.
20. Ягенський А. Нестероїдні протизапальні препарати у хворих із серцевою недостатністю: сучасний стан проблеми // Ліки України. — 2005. — № 9. — С. 87-90.
21. Яременко О.Б., Федьков Д.Л. Раціональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз // Укр. Мед. Часопис. — 2014. — Т. XI/XII, № 6 (104). — С. 61-65.
22. Яременко О.Б. Раціональное применение НПВП с учетом желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого рисков // Здоров'я України. — 2006. — № 8. — С. 37-38.
23. Argoff C.E. Recent developments in the treatment of osteoarthritis with NSAIDs // Curr. Med. Res. Opin. — 2011. — Vol. 27 (7). — P. 1315-27.
24. Bombardier C., Laninle L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patient with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1520-28.
25. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C. et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project) // Drug Saf. — 2012. — Vol. 35 (12). — P. 1127-46.
26. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // PNAS. — 2002. — Vol. 99 (21). — P. 13926-31.
27. Cheng Y., Austin S.C., Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2 // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 539-41.
28. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al. TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 364 (9435). — P. 675-684.
29. Mastbergen S.C., Jansen N.W., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study // Arthritis Res. — 2006 (Ther.). — Vol. 8 (1). — P. R2.
30. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2013. — Vol. 22. — P. 559-70.

Надійшла до редакції 27.10.2016

COMBINED NSAIDS WITH SERRATIAPEPTIDASE IN PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES

L.V. Derymedvid, V.P. Vereitinova

Abstract

The review article is devoted to the pathogenetic substantiation for the simultaneous use of NSAIDs and Serratiapепtidase. The inflammatory process is a universal reaction to the damaging effects of exogenous and endogenous factors. In many cases, inflammation plays the protective role, helps to limit the site of damage and the destruction of the infectious agent. But in generalized forms, this process can lead to significant lesion of organs and tissues with the disorder of their functions.

Keywords: inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, serratiapепtidase.

А.І. Таран¹, О.О. Белоус¹,
Г.В. Волкова¹, М.О. Левчук²

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

² Центральний госпіталь МВС
України, м. Київ

СИНДРОМ ЛИХОМАНКИ ЯК ПРОЯВ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СУЧАСНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ТЕРАПЕВТА

Резюме

Лихоманка (підвищення температури тіла) є одним із симптомів багатьох захворювань. У статті висвітлюються цікаві випадки орфанних і автоімунних захворювань, які супроводжувалися лихоманкою, з власної практики авторів, надані рекомендації з лікування.

Ключові слова

Орфанна патологія, автоімунна патологія, хвороба Гудпасчера, дерматоміозит, хвороба Стілла дорослих.

Лихоманка — другий за частотою (після болю) синдром, який зустрічається у практиці лікаря. Підвищення температури тіла є однією з універсальних реакцій на різноманітні патологічні впливи організму.

Як відомо, основною причиною лихоманки є генералізовані або локальні інфекційно-запальні процеси (30-50% випадків). Тому за наявності лихоманки діагностичний пошук починають з інфекції. Якщо інфекційний генез лихоманки виключається, тоді починають шукати інші захворювання, різноманітні за етіологією, патогенезом, методами діагностики, лікування, прогнозом. У близько 10% хворих причину лихоманки розкрити не вдається навіть при використанні найсучасніших методів діагностики [3].

У даній статті ми хотіли б представити випадки орфанної та автоімунної патології з нашої практики, що може бути корисним як молодим терапевтам, сімейним лікарям, так і досвідченим спеціалістам.

Орфанна (від англ. *orphan* — *сирота*) хвороба — це узагальнена назва для вроджених чи набутих захворювань, які включають різноманітні хвороби: ендокринні, розлади харчування та порушення обміну речовин, хвороби нервової, кістково-м'язової системи та сполучної тканини (синдром Гудпасчера, хвороба Рейтера, дерматополіміозит, ювенільний дерматоміозит) тощо, частота яких не перевищує п'яти випадків на 10 тис. осіб, що хронічно прогресують, погіршують якість життя людини та призводять до його скорочення чи інвалідизації. У медичній літературі прийняті подібні визначення з рівнем по-

ширеності від 1 на 1000 до 1 на 200 000. Багато рідкісних захворювань є генетичними й, отже, супроводжують людину протягом усього життя, навіть якщо симптоми проявляються не відразу.

Автоімунне захворювання виникає, коли імунна система організму атакує і руйнує здорові тканини тіла помилково. Є понад 80 типів автоімунних розладів. Клітини крові в імунній системі допомагають організму захиститись від шкідливих речовин — бактерій, вірусів, токсинів, ракових клітин, а також чужорідної крові і тканин. Якщо у людини є автоімунні розлади, імунна система не розрізняє здорові тканини й антигени. Як наслідок, руйнуються нормальні тканини [4, 5].

Причини автоімунних розладів невідомі. Єдиної теорії патогенезу також немає. Одна з них полягає в тому, що деякі зовнішні чинники — бактерії, віруси або ліки тощо, можуть викликати патологічні зміни в імунній системі, що частіше відбувається у генетично схильних до автоімунних захворювань людей.

Хвороба Гудпасчера (ХГ) зустрічається досить рідко, частіше у молодих осіб чоловічої статі, і характеризується швидкопрогресивним гломерулонефритом та легеневиими проявами у вигляді гемофтизу. У крові виявляються циркулювальні автоантитіла до базальної мембрани клубочків (GBM). Автоантитіла зв'язуються з реакційними епітопами колагену типу IV альфа-3 ланцюжка в базальних мембранах клубочків та альвеол. Автоантитіла активують каскад комплекменту, що призводить до пошкодження тканини у результаті реакції гіперчутливості типу II відповідно до класифікації реакцій антиген-антитіло

Кумбса і Джелла. Швидка і точна діагностика та раннє й адекватне лікування є життєво важливими для пацієнтів. Лікування повинно бути агресивним для досягнення кращого результату. Діагноз базується на гістологічній картині нирок при біопсії: серпоподібний гломерулонефрит, пов'язаний з антитілами проти GBM [2, 4, 7].

ХГ із блискавичним перебігом, що завжди має поганий прогноз у разі тотального ураження капілярів легень, ми спостерігали у чоловіка, 24 р., який впродовж місяця двічі був госпіталізований до хірургічних стаціонарів із діагнозом загострення панкреатиту, начебто після вживання алкогольних напоїв. Біль у животі та блювота зникали після стандартного лікування — антибіотики, спазмолітики, крапельниці, стан пацієнта поліпшувався. Ніхто не звернув уваги на сечовий синдром — незначну протеїнурію та постійну еритроцитурію. Оскільки хірургічне втручання не планувалось, хворого перевели до відділення гастроентерології, де на другий день з'явилася лихоманка, температура — 38,5 °С, непродуктивний кашель; черговий лікар призначив цефтриаксон. Рентгенологічно підтвердився діагноз поширеної двобічної пневмонії.

На третю добу від початку лихоманки, з урахуванням швидкого погіршення стану пацієнта, що проявилось у значній задишці, тахікардії, появі анемії та персистивної мікрогематурії, а головне — у загальному вигляді молодого людини (здоровий чоловік раптом відчув страх смерті, що відбивався в його очах), був встановлений діагноз гострого васкуліту з ураженням судин нирок і легень (хвороба Гудпасчера) (рис. 1). Для повної картини захворювання бракувало кровохаркання. Хворого перевели до реанімаційного відділення. Були призначені кортикостероїди. На деякий час його стан стабілізувався, але на третю добу від встановлення діагнозу у пацієнта раптово виникла масивна легенева кровотеча, зупинка серця. Після автопсії та гістологічного дослідження (рис. 2) причина смерті стала більш



Рис. 1. Рентгенологічна картина легеневого васкуліту. Хвороба Гудпасчера

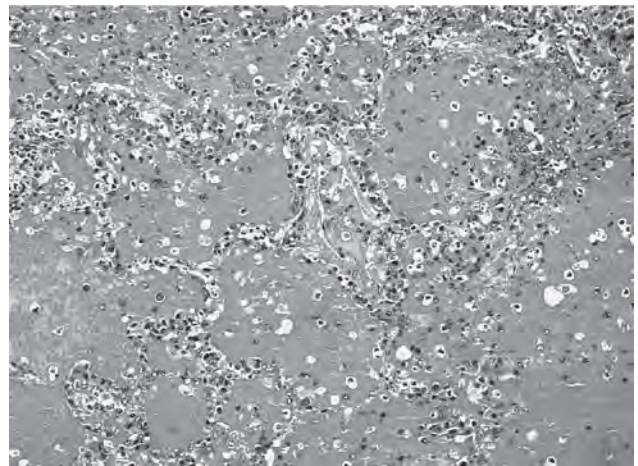


Рис. 2. Гістологічний препарат. Тотальний васкуліт легеневих капілярів

зрозумілою. Альвеоли були повністю заповнені кров'ю.

Ідіопатичні запальні міопатії — це системні автоімунні захворювання, що характеризуються симетричною слабкістю проксимальних м'язів. Представлені однорідні групи, в яких спостерігаються схожі симптоми. Відповідь на терапію і прогноз можуть визначатися міозит-специфічними автоантитілами. Міозит-специфічні автоантитіла спрямовані проти специфічних білків, виявлених у цитоплазмі або в ядрі клітин. На сьогоднішні літературні дані свідчать про рідкісність співіснування двох міозит-специфічних автоантитіл [2, 4, 9].

Пацієнт Є., 17 р., надійшов до неврологічного відділення Центрального госпіталю (ЦГ) МВС України у листопаді 2012 р. зі скаргами на слабкість та біль у м'язах стегон та плечей, набряк обличчя, загальну слабкість, задишку під час швидкої ходьби. З анамнезу відомо, що захворів у вересні 2012 р., коли розпочав до навчання в Академії МВС України. Лікувався амбулаторно у терапевта та невропатолога, інфекціоніста протягом жовтня 2012 р. Проводилась диференційна діагностика лікарями поліклініки між інфекційним захворюванням, алергічним дерматитом, міопатіями, міозитом; отримував противірусну, протизапальну, антигістамінну терапію, але покращення стану не відмічав. Був скерований до ЦГ МВС України із діагнозом «міопатія» для подальшого обстеження та лікування. Враховуючи результати лабораторно-інструментальних методів обстеження: підвищення рівня КФК у сироватці крові, ШОЕ, синусову тахікардію, пацієнт був переведений до кардіологічного відділення для подальшого лікування.

При надходженні загальний стан середньої важкості, свідомість ясна, нормальної тілобудови, задовільної вгодованості, шкіра та слизові оболонки звичайного забарвлення, щитоподібна залоза та регіональні лімфатичні вузли



Рис. 3. Періорбітальний набряк, еритема



Рис. 4. Симптом «руки слюсаря» (механіка)



Рис. 5. Висип на колінах

не збільшені. Субфебрильна температура тіла у вечірній час. Періорбітальний набряк, еритема (рис. 3). Симптом «руки механіка» (рис. 4). Висип на колінах (рис. 5). Визначалася помірна болючість при пальпації м'язів проксимальних відділів верхніх і нижніх кінцівок, знижена м'язова сила у вказаних ділянках (2-3 бали). Пересування пацієнта утруднене, присідає та підводиться за допомогою сторонніх. Візуально суглоби не змінені, рухи у повному обсязі. Пульс ритмічний, 110 уд./хв, задовільних властивостей, АТ — 120/80 мм рт. ст. Ліва межа відносної серцевої тупості на 0,5 см досередини від лівої серединно-ключичної лінії. Тони серця звучні, ЧСС — 110/хвилину. ЧД — 18 хв. Інші органи — без патології. Фізіологічні відправлення — у межах норми. Неврологічної симптоматики не виявлено. При ЛОР-огляді діагностовано декомпенсований тонзиліт.

Дані додаткових методів обстеження. В аналізі крові: ШОЕ — 32 мм/год; СРБ — різко позитивний; АлАТ — 211 Од/л; АсАТ — 114 Од/л; ЛДГ — 2239 Од/л; КФК — 13714 Од/л; МВ-фракція — 972 Од/л; гомоцистеїн — 22,1 мкмоль/л (N — до 5); АТ до циклічного цитрулінованого пептиду, цитрулінованого віментину, до односпіральної ДНК, двоспіральної ДНК, ANA — негативні. На ЕКГ: синусова тахікардія із ЧСС — 100 уд./хв. При ЕхоКГ та УЗД-дослідженнях внутрішніх органів, рентгенографічних дослідженнях та МСКТ органів грудної порожнини патологія не виявлена. З урахуванням перелічених даних був встановлений клінічний діагноз: «Дерматоміозит, гострий перебіг, активність II-III ст., з ураженням шкіри (дерматит), м'язів (поліміозит), серця (міокардит). СН I ст. Хронічний декомпенсований тонзиліт».

Проводилась патогенетична терапія: метилпреднізолон 80 мг на добу з наступною корекцією дози; метотрексат 15 мг на тиждень підшкірно № 8 із наступним переведенням на пероральне приймання у тому ж дозуванні; фолієва кислота 5 мг на тиждень. На початку лікування, враховуючи високу активність процесу, двічі проводилась внутрішньовенна інфузія циклофосфану

1000 мг; антигістамінні засоби, інгібітори протонної помпи, симптоматично застосовувались β-адреноблокатори. Після проведеної пульс-терапії відмічалась досить швидка позитивна динаміка клініко-лабораторних змін: практично регресували періорбітальний набряк та еритема, нормалізувалась м'язова сила у кінцівках; нормалізувався рівень ферментів м'язового розпаду у сироватці крові. Пацієнт був виписаний на амбулаторне лікування у задовільному стані під нагляд ревматологів поліклініки. Незважаючи на корекцію доз препаратів базисної терапії протягом перших трьох місяців лікування, у пацієнта неодноразово спостерігались ГРПІ, прояви герпетичної інфекції, а також випадок лакунарної ангіни.

На прикладі даного клінічного випадку бачимо, що, незважаючи на досить яскраві клінічні прояви, мали місце труднощі у встановленні характеру патології, від чого залежать терміни та ефективність лікування. Поясненням такої ситуації можна було б назвати досить низьку поширеність дерматоміозиту та недостатню настороженість відносно даної патології, а також труднощі щодо лабораторно-інструментальних методів диференційної діагностики на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Гостра ревматична лихоманка — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається у зв'язку з гострою інфекцією, викликану β-гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, переважно у дітей і підлітків віком 7-15 років. Основна кількість досліджень при ревматичній лихоманці була спрямована на перехресну реактивність між стрептококовим білком М та міокардіальними α-спіральними біспіральними білками. М-протеїн був у центрі уваги при дослідженнях з можливості розробки вакцин. Характерні патологічні результати припускають, що основним місцем розташування пошкоджень, пов'язаних із ревматичною лихоманкою, є субендотеліальний і периваскулярний сполучнотканинний матрикс і вищерозміщений ендотелій. За останні

5 років проведеними дослідженнями було встановлено, що стрептококовий М-протеїн термінального домену N зв'язується з Cb3-відрізком колагену типу IV. Це зв'язування, мабуть, ініціює вироблення антитіл до колагену і призводить до запалення основної речовини. Ці антитіла не реагують перехресно з М-білками, вважається, що при ревматичній лихоманці не відбувається збій імунної системи і, можливо, не виникає молекулярної мімікрії ревматизму [4].

Пацієнт, 21 р., надійшов до ЦГ МВС України, скаржився на високу лихоманку до 39 °С, напередодні на шкірі з'явився висип (рис. 6). Діагноз встановлений за 1 день: гостра ревматична лихоманка. Лікування — антибіотики з групи пеніциліну, а головне — стероїди — дали швидкий ефект. Цей випадок дуже нескладний, але викликав у лікарів-кардіологів деяке непорозуміння щодо встановлення діагнозу, оскільки подібна висипка зараз спостерігається зрідка, а лихоманка була досить високого ступеня.

Хвороба Стілла (ХС) у дорослих (Adult onset Still's disease) — це системне запальне захворювання молодих людей, для якого характерні висока лихоманка, непостійний макулопапульозний висип, фарингіт або біль у горлі, міалгії, поліартралгії, артрит, зрідка збільшення печінки, селезінки і завжди лейкоцитоз та збільшення феритину в сироватці крові. Останніми роками ХС досить часто почала зустрічатися у практиці терапевтів. І якщо ревматологи досить обізнані з приводу цього захворювання, то у лікарів інших спеціальностей виникають труднощі при встановленні діагнозу. У підручнику Виноградова [1], який був зразком із диференційної діагностики, навіть в оновленому виданні при диференційній діагностиці лихоманок ХС дорослих не згадується.

Хвороба Стілла була описана вперше в 1897 р. британським лікарем Джорджем Стіллом. Тривалий час вона вважалася важкою формою ювенільної форми ревматоїдного артриту. У 1971 р. Байуотерсом були опубліковані спостереження цього захворювання у дорослих пацієнтів.



Рис. 6. Кільцеподібна еритема

Згідно зі статистикою, яку наводить сучасна світова ревматологія, поширеність хвороби Стілла останнім часом становить близько 1 на 100 тис. населення. Особи жіночої та чоловічої статі однаково схильні до захворюваності. Найбільше число випадків хвороби Стілла припадає на дітей віком до 16 років [2, 4, 6, 8].

Встановлення діагнозу цього захворювання є одним із найважчих у ревматології через різноманіття клінічних проявів, які імітують інші процеси, та відсутність патогномонічних діагностичних тестів.

Наводимо приклад із нашої практики.

Хворий, 45 р., надійшов до кардіологічного відділення 09.06.2005 р. для уточнення діагнозу і лікування з лікарні МВС м. Дніпропетровська. Захворювання дебютувало у березні 2005 р. гострим артритом колінних і ліктьових суглобів, лихоманкою, підвищенням ШОЕ, гострофазових показників, надалі зберігалися поліартралгії і поліартрит — без деформацій, лікувався НПЗП без ефекту. У ревматологічному відділенні обласної лікарні Дніпропетровська встановлено діагноз: «Анкілозивний спондилоартрит (АС), III ступінь активності, «септичний» (?) варіант, НФС I ст.». Призначено преднізолон 40 мг на добу і сульфасалазин 3 г на добу. Через місяць на тлі приймання даних препаратів стан хворого продовжував погіршуватися, зберігалася висока лихоманка до 38,5 °С, хворий втрачав вагу, виявлена мультиформна еритема шкіри тулуба і кінцівок (рис. 7), зберігалися високі ступені гострофазових показників, температура тіла підвищувалася до 39,5 °С.

При цьому ані симптомів сакроіліїту або ознак ураження суглобів хребта не спостерігалось, всі функціональні проби хворий виконував у повному обсязі. Підставою для встановлення помилкового діагнозу АС цілком ймовірно був біль у ділянці шиї.

Нами було встановлено діагноз ХС у дорослих та, враховуючи неефективність тривалої попередньої терапії преднізолоном у дозі 40 мг і сульфасалазином, призначена досить висо-



Рис. 7. Шкірний висип у пацієнта з ХС

ка доза метилпреднізолону (МП) в/в по 500 мг і циклофосфану по 1000 мг через день. Після двох сеансів у хворого знизилася температура до нормальних цифр, зникли явища поліартриту та артралгій, зник шкірний висип, знизились гострофазові показники. Після трьох днів спостереження і приймання 60 мг МП у таблетках вирішено не проводити наступні сеанси пульс-терапії, у вигляді базисної терапії призначено метотрексат (МТ) 15 мг на тиждень. Хворий виписаний 15.07.2005 р. у задовільному стані, нормалізувалися аналізи крові — ШОЕ, гострофазові показники, рекомендовано поступове зменшення дози МП і постійне приймання МТ, контроль не обстеження через 4 місяці.

У даному випадку помилкове трактування симптоматики (міалгій і «скутості» у ділянці шиї) призвело до хибного діагнозу: «АС, III ступінь активності». Але при АС не спостерігається настільки високої лихоманки, до того ж «септичного варіанта» перебігу, водночас лікування для такої активності процесу було неадекватним.

За останні роки ми спостерігали 6 випадків хвороби Стілла у дорослих, що може свідчити про те, що захворювання є не настільки рідкісним, а просто погано діагностується. Всі пацієнти отримували кортикостероїди у дозах преднізолону 60-90 мг на добу з раннім підключенням

доступної для хворого базисної терапії — МТ 15-20 мг на тиждень. В усіх випадках спостерігалось одужання або стійка ремісія протягом 2 років.

Через відсутність специфічних симптомів захворювання пацієнтам із ХС часто, незважаючи на негативні результати бактеріологічних посівів крові, встановлюють діагноз «сепсис», з приводу якого вони проходять неодноразові курси антибіотикотерапії.

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що лихоманка посідає чи не найважливіше місце у симптоматиці автоімунних захворювань. І ми маємо велику надію, що завдяки нашій статті кожен молодий лікар-інтерн чи досвідчений клініцист, який зустрінеться з симптомом лихоманки, не буде лікувати «температуру» антибіотиками, думаючи лише про інфекційні хвороби у припущенні можливого діагнозу.

Наші приклади демонструють, що у виборі методу проведення пульс-терапії: щодня, через день, через 2 дні, введення циклофосфану 1 раз на місяць, поєднання цитостатиків із кортикостероїдами одночасно або введення їх ізольовано нема стандартів. Має значення активність процесу, його тривалість, стан хворого, лабораторні показники імунологічної активності, а допомагає інтуїція й досвід лікаря.

Список використаної літератури

1. Виноградов А.В. Дифференціальний діагноз внутрішніх болезней / А.В. Виноградов. — М.: МИА, 2009. — 912 с.
2. 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.
3. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — Т. 3. — 1004 с.
4. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченко. — К.: Книга плюс, 2006. — 680 с.
5. Bywaters E.G. Still's disease in the adult / E.G. Bywaters // Ann. Rheum. Dis. — 1971. — Vol. 30. — P. 121-133.
6. Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset Still's disease / M. Mahfoudhi, R. Shimi, S. Turki, A. Kheder // Pan. Afr. Med. J. — 2015. — Vol. 22. — ID77.
7. Kamesh L. ANCA-positive vasculitis / L. Kamesh, L. Harper, C. Savage // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 1953-1960.
8. Liu Z. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China / Z. Liu, X. Lv, G. Tang // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2015. — Vol. 8. — P. 16634-16639.
9. Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy / L. Bodoki, M. Nagy-Vincze, Z. Griger [et al.] // Acta Reumatol. Port. — 2015. — Vol. 40. — P. 337-347.

Надійшла до редакції 11.07.2016

FEVER AS A MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE DISEASES IN CONTEMPORARY PRACTICE OF INTERNIST

A. Taran, O. Belous, H. Volkova, M. Levchuk

Abstract

Fever (body temperature increase) is a symptom of many diseases, not just infectious. The article highlights interesting cases of orphan and autoimmune diseases accompanied by fever from authors' own experience, recommendations for treatment.

Keywords: orphan pathology, autoimmune pathology, Goodpasture's syndrome, dermatomyositis, adult Still's syndrome.

Є.Х. Заремба, М.М. Вірна,
О.В. Заремба

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

РОЗВИТОК АПЛАСТИЧНОЇ АНЕМІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Резюме

У статті проаналізовано клінічний випадок ревматоїдного артриту, лікування якого призвело до тяжких ускладнень.

Ключові слова

Ревматоїдний артрит, апластична анемія, клінічний випадок, хронічна ревматична хвороба серця.

У квітні 2015 року хвора А., 31 рік, звернулася зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні (при застелянні ліжка, ході по рівній поверхні), різку загальну слабкість, відчуття серцебиття, підвищення температури тіла до 38,6 °С, болю в горлі.

При збиранні анамнезу захворювання встановлено таке. Пацієнка А. хворіє понад 11 років. Захворювання розпочалося, зі слів хворої, з болю в шиї, припухлості, обмеження рухів, болю та скутості суглобів (ліктьових, променево-зап'ястних, дрібних суглобів кисті), набряків суглобів. У 2005 році вперше встановлено діагноз «ревматоїдний артрит» та призначено лікування — арава 20 мг, метотрексат, плаквеніл 200 мг на добу.

У 2006 році в загальному аналізі крові: лейкоцити — $7,9 \times 10^9/\text{л}$, еритроцити — $4,11 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 111 г/л, тромбоцити — $297 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 50 мм/год. Формула: еозинофіли (е.) — 4%, паличкоядерні (п.) — 20%, сегментоядерні (с.) — 40%, лімфоцити (л.) — 26%, моноцити (м.) — 8%. Показники аналізу крові (білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, ЛДГ, креатинін) — у межах норми, креатиніназа (КФК) — 619 ОД/л (норма — 24-170 ОД/л), при повторних аналізах не підвищувалася. Ревмофактор (РФ) — 384 ОД/мл (норма — 0-14 ОД/мл), С-реактивний білок (СРБ) — «+», антистрептолізин «0» (АСЛО) — 250 ОД/мл (норма — до 200 ОД/мл), антинуклеарні антитіла (ANA) — негативні. Білкові фракції: загальний білок — 89,7 г/л (норма — 60-80 г/л), альбуміни — 44,1% (норма — 53-65%), α_1 -глобуліни — 3% (норма — 2-4,5%), α_2 -глобуліни — 12% (норма — 8-12%), β -глобуліни — 16,5% (норма — 8-14%), γ -глобуліни — 24,4% (норма — 11-23%). Імуноло-

гічні дослідження: HLA B-27 — позитивний, антитіла (АТ) до Sm (СЧВ) — 2,7 ОД/мл (норма — до 15 ОД/мл), АТ до SS-A — 89,9 ОД/мл (норма — до 15 ОД/мл), інфекційний моноклеоз IgM — 9,0 (8-12 сумнівно позитивний) та IgG — 106,1 (більше за 12 позитивний), АТ до 1- та 2-спіральної ДНК — негативні. Визначення АТ до хламідій, герпесу типу 1, 2, цитомегаловірусу, HBsAg та АТ до HCV — негативні. При УЗД внутрішніх органів виявлено гіперплазію щитоподібної залози I ступеня, при ехоКГ — розміри камер серця та товщина стінок ЛШ у межах норми, структура та функція клапанів не змінена, сегментарна скоротливість міокарда задовільна. На рентгенограмі кистей і стоп відмічається остеопороз, звуження суглобових щілин II та III плесно-фалангового суглоба обох кистей, поодинокі ерозії.

Хвора звернулася на консультацію до ревматолога. Враховуючи характер суглобового синдрому (ураження дрібних суглобів, симетричність, ранкова скутість), наявність РФ, СРП, підвищення ШОЕ, результати рентгенографії, діагностовано: ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний варіант, III ступінь активності, Rtg II, ФНС I-II. Рекомендовано продовжити араву 20 мг під контролем загального аналізу крові, АсАТ, АлАТ, метотрексат замінити на салазопірин 2 г/добу, преднізолон 10 мг, НПЗП — за потреби.

При повторних оглядах (2007 рік) стан хворої покращився, зменшився біль і ранкова скутість у суглобах кистей, збільшився обсяг рухів. Залишилися м'язовий біль і обмеження рухів у шийному відділі хребта. Лабораторні показники: утримується збільшена ШОЕ — 19-25 мм/год, СРБ — 2,52-9,84 мг/л, РФ — 15,6-40 ОД/мл. У білкових фракціях спостерігається збільшення β -глобулінів до

© Є.Х. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Заремба

14,2%, інші показники в межах норми. Визначено антитіла до циклічного пептиду (аЦЦП), який становив 1,3 ОД/мл (норма — менше за 7 ОД/мл — негативний). Рекомендовано відмінити плаквеніл, зменшити дозу преднізолону та салазопіріну до 1,5 г/добу.

У лютому 2008 року проведено визначення загального комлементу 69 CH_{50} (норма — $50-60 \text{ CH}_{50}$), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) — 6,4 г/л (норма — 2,5-6,0 г/л). Проведені імунологічні холодкові проби: проба на істинну холодкову преципітацію — «-», проба Сіа (кріоглобуліни, макроглобуліни) — «-», проба на холодний преципітат плазми — «+», титр холодних автогемаглютинінів — «0», титр двофазних гемолізінів — «0», спектрофотометричне визначення кріоглобулінів — 0,086 (0,020-0,067). При УЗД променево-зап'ястних та п'ясно-фалангових суглобів виявлено: синовіт лівого променево-зап'ястного та 2-го п'ясно-фалангового суглоба лівої кисті. Аналізи на вірус герпесу 1, 2-го типу та Епштейна — Барр у сніжній позитивні, в крові — негативні, після чого хворій відмінено всі препарати. Через 1 місяць відмітила відновлення болей, скутість та припухлість у шийному відділі хребта, ліктьових, променево-зап'ястних суглобах. Відновлено приймання салазопіріну, арави та преднізолону 20 мг. Із червня 2008 року призначено ремікейд, який отримувала в стаціонарних умовах щомісячно. Хвора відмітила покращення, біль у суглобах не турбував, зменшилися припухлість та скутість під час рухів. Із вересня 2008 року преднізолон не приймала. На тлі приймання ремікейду спостерігали ШОЕ — 9-13 мм/год, СРБ — 24-6 мг/л, РФ — 384-12 ОД/мл, АЛАТ — 28-39 ОД/л, АСАТ — 29-47 ОД/л. У листопаді 2008 року при введенні ремікейду хвора відмітила підвищення температури тіла до $37,3^{\circ}\text{C}$, з'явилася виражена себорея волосистої частини голови, ділянки депігментації шкіри тулуба та ніг. Консультувана дерматологом, узгоджено лікування. Показники крові: збільшилася ШОЕ — 21 мм/год, СРБ — 48 мг/л, РФ — 12 ОД/мл, АСАТ — 59 ОД/л, АЛАТ — 33 ОД/л. У січні 2009 року повторно підключено ремікейд, на тлі якого знизився АТ до 60/50 мм рт. ст., з'явилися свербіж, папульозна висипка по всьому тілу, після чого ремікейд відмінили. Болі в суглобах не турбували.

У травні 2009 року проведено обстеження: РФ — негативний, СРБ — 6 мг/л, АСЛО — менше за 200 ОД/мл, ШОЕ — 41 мм/год; ANTI MCV, Rib-P, CENP-B, Jo-1, Scl-70, RNP-Sm, Sm, SS-B виявилися негативними, SS-A 52 «+», SS-A 60 «+++». При МРТ-дослідженні шийного відділу хребта діагностовано: шийний лордоз згладжений з ознаками формування патологічного кіфозу, міжхребцеві диски C_{2-6} помірно зниженої гідратації, в сегментах C_{4-6} незначно зниженої висоти, висота тіл хребців

не змінена, в паренхімі спинного мозку дифузно-вогнищевих змін не виявлено, спостерігається зміщення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір до 4 мм без клиноподібної деформації. Консультувана нейрохірургом: у хворі початкові прояви остеохондрозу шийного відділу хребта, аномалія Арнольда-Кіарі II типу, легкий, неускладнений перебіг. Враховуючи характер больових проявів у ший та перебіг захворювання, більш імовірно, що у хворі ревматоїдний артрит шийного відділу.

У наступні роки (2009-2013 рр.) спостерігали зміни: гемоглобін — 104-111 г/л, лейкоцити — $4,9 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 61-49 мм/год, п. — 13, е. — 3, с. — 42, л. — 28, м. — 14, РФ — 57,6-60 ОД/мл, СРБ — 97,7-49,3 мг/л; білкові фракції: альбуміни — 43,1%, α_1 -глобуліни — 3,4%, α_2 -глобуліни — 12,4%, β -глобуліни — 17,3%, γ -глобуліни — 23,8%. Попереднє лікування (арава, салазопірін, преднізолон) продовжували. У жовтні — листопаді 2014 р. у загальному аналізі крові відмічали зниження еритроцитів до $3,25 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 118 г/л, гематокрит — 38% (37-47%), тромбоцити — $59 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 11 мм/год, е. — 1, п. — 1, с. — 48, л. — 44, м. — 5. Консультувана гематологом, корекції лікування хвора не потребувала, рекомендовано спостереження ревматолога, лікування попереднє.

В анамнезі життя відмічено часті ангіни в дитячому (1-2 рази на рік) та дорослому віці (2-3 рази).

Під час надходження до стаціонару об'єктивно стан хворі тяжкий. Конституція нормостенічна. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, чисті. Набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла $37,3^{\circ}\text{C}$. Мигдалики збільшені, з гнійним нальотом. Дихання через ніс вільне. ЧД — 20 вд./хв. При аускультатії в легенях дихання везикулярне, ослаблене в н/в легень, поодинокі сухі хрипи. Шийні судини не візуалізуються. Верхівковий поштовх у 5-му міжребер'ї на 1,5 см вліво від середньоключичної лінії. ЧСС — 99 уд./хв. Пульс — 99 уд./хв. Дефіцит пульсу — 0. АТ — 120/80 мм рт. ст. Межі серця не зміщені, тони ослаблені, ритмічні, систолічний шум — над верхівкою, акцент II тону — над легеневою артерією. Язик вологий, обкладений білим нальотом, наявні відбитки зубів на язиці. Живіт не збільшений, округлої форми, бере участь в акті дихання, при пальпації — не болючий. Печінка — по краю реберної дуги. Селезінка — не пальпується. Випорожнення — 1 раз/добу. Ділянка нирок та сечового міхура — не змінена. Нирки — не пальпуються. Симптом Пастернацького — негативний з обох боків. Діурез — достатній.

Показники крові: гемоглобін — 56 г/л, еритроцити — $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $5,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $30 \times 10^9/\text{л}$, п. — 0, е. — 0, с. — 39, л. — 58, м. — 3, ШОЕ — 57 мм/год. Загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Аддіс-Каковським та

Зимницьким — у межах норми. Біохімічний аналіз — без особливостей. Ліпідограма: загальний холестерин — 4,47 мМ/л, ХС ЛПВЩ — 1,23 мМ/л, ХС ЛПНЩ — 2,74 мМ/л, ХС ЛПДНЩ — 0,5 мМ/л, тригліцериди — 1,10 мМ/л, коефіцієнт атерогенності — 2,63. Гострофазові показники: СРБ — 1,32 мг/с, АСЛО — 23 ОД/мл, РФ — 13,6 ОД/мл, ANA — 1:1000. Білкові фракції: загальний білок — 65,1 г/л, альбуміни — 68,2%, α_1 -глобуліни — 2,9%, α_2 -глобуліни — 9,7%, β -глобуліни — 10,7%, γ -глобуліни — 8,5%. Рівень кортизолу в крові становив 2,44 мкг/дл (норма — 6,2-19,4 мкг/дл) та в добовій сечі — 490,92 мкг/добу (норма — 50-190 мкг/добу). У бактеріологічному мазку із зіву виявлено *Streptococcus viridans* 10^5 .

При ехоКГ: розміри камер серця — в нормі, а товщина стінок ЛШ — не змінена, недостатність — МК +2, скоротливість міокарда задовільна — ФВ 70%, рідина в плевральній порожнині не візуалізується, аномальною є хорда ЛШ.

УЗД внутрішніх органів: печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край — гострий, структура — дрібнозерниста, ехогенність — звичайна, об'ємні утвори не візуалізуються, внутрішні печінкові протоки не розширені, гепатикохоледох — 5 мм, ворітна вена — 11 мм, селезінкова — 6 мм. Жовчний міхур конкрементів не містить, стінка — не потовщена, чітка. Селезінка гомогенна — 10x4,6 см. Підшлункова залоза — чітка, паренхіма — дрібнозерниста, контур рівний, ехогенність звичайна, голівка — 28 мм, тіло — 17 мм, хвіст — 20 мм, вірсунгова протока — не розширена. Заочеревинні лімфовузли — не збільшені. Нирки розташовані типово. Права нирка — 10x4,1 см, кірковий шар — чіткий, товщина — 17 мм, ЧМС — не розширена, помірний сольовий діатез. Ліва — 10,1x4,1 см, кірковий шар — чіткий, товщина 17 мм, ЧМС — не розширена, помірний сольовий діатез. Геніталії — матка та правий яєчник без особливостей, у паренхімі лівого яєчника візуалізується фолікул — 17 мм. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Щитоподібна залоза — без особливостей. Надниркові залози — гіпотрофовані.

При рентгенографії органів грудної клітки патологічних тіней не виявлено, корені — структурні, контури склепінь діафрагми — чіткі, синуси — вільні, серце — в нормі; в обох кистях різко звужені щілини п'ясно-фалангових суглобів (особливо II) та дрібних міжфалангових суглобів із субхондральним склерозом поверхонь, кістоподібних просвітлень та локальних узур — не виявлено. Висновок: рентгенознаки артрозу суглобів кисті; переконливих ознак ревматоїдного артрити не виявлено.

Консультація офтальмолога: середовища — прозорі, ДЗН — блідо-рожеві, межі — чіткі, артерії сітківки — звужені, місцями — вузькі, вени — б/о.

Виражена ангіопатія сітківки з переважним ангіоспазмом.

На основі скарг хворої (підвищення температури, болі в горлі, загальна слабкість, серцебиття), перебігу захворювання (в анамнезі — болі в ліктьових, колінних, дрібних суглобах кисті), анамнезу життя (часті ангіни), об'єктивних даних (збільшення мигдаликів із гнійним нальотом, язик обкладений білим нальотом із відбитками зубів, тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою, акцент II тону над легеневою артерією), лабораторних даних (на початку захворювання збільшення АСЛО 250 ОД/мл, СРБ, ШОЕ, в бактеріологічному мазку із зіву виявлено *Streptococcus viridans* 10^5) та інструментальних даних (недостатність МК +2, аномальна хорда ЛШ) методів обстеження діагноз «ревматоїдний артрит» заперечено, встановлено діагноз: хронічна ревматична хвороба серця, активна фаза, активність II. Ревмокардит. Коронарит. Недостатність МК +2. Аномальна хорда ЛШ. Ангіопатія сітківки обох очей із переважним ангіоспазмом. СН I ст., із збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 70%), I ФК. Хронічний декомпенсований тонзиліт. Анемія, тяжкий перебіг. Тромбоцитопенія.

Призначено лікування: преднізолон (30 мг в/м о 8:00 та в таблетках почергово через день 20 мг і 10 мг з інсуліном 4 ОД); ампіцилін (1 млн в/м 4 рази на день, 11 днів, після чого біцилін-5 — 1,5 млн в/м); олфен (100 мг зранку); аскорбінова кислота (4,0 в/м); аскорутин (по 1 таб. 3 рази на день); нейрорубін (3,0 в/м); вітамін B₁₂ (500 μ в/м через день); ферум лек (2,0 в/м 2 рази на день); фолієва кислота (1 таб. 3 рази на день); корвітин (0,5 в/в 2 рази на день за схемою № 10); поляризуюча суміш (глюкоза 5% 200,0 + інсулін 4 ОД + панангін 10,0 + рибоксин 10,0 в/в № 10); гептрал (0,4 5,0 в/в № 10). Хвора відмічає покращення, болі в суглобах і горлі не турбували, зменшилося серцебиття, нормалізувалася температура тіла. У процесі лікування в загальному аналізі крові зменшився гемоглобін до 50 г/л, еритроцити — до $1,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — до $3,2 \times 10^9$ /л, підвищилася ШОЕ — до 40 мм/год, тромбоцити — до 62×10^9 /л, п. — 0, е. — 0, с. — 58, л. — 36, м. — 5.

Консультувана гематологом д. мед. н., проф. Виговською Я.І., проведено повторно загальний аналіз крові: гемоглобін — 39 г/л, еритроцити — $1,01 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,0 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 60×10^9 /л, п. — 5, е. — 2, с. — 37, л. — 45, м. — 11. Стерильна пункция: пунктат гіпоклітинний, гранулоцитарний та еритроїдний, паростки редуковані, представлені клітинами всіх стадій дозрівання, домінують зрілі форми, достатня кількість лімфоцитів, у багатьох полях зору спостерігаються активні макрофаги, поодинокі МГКЦ — діяльні. У хворої діагностовано апластичну анемію, рекомендовано стаціонарне лікування в гемато-

логічному відділенні 5-ї комунальної лікарні. По-ставлено питання про пересадку кісткового мозку.

Хвора переведена для лікування в гематологічне відділення 5-ї МКЛ, рекомендовано біцилін-5 (1,5 млн в/м 1 раз у три тижні протягом перших 6 місяців, потім — 1 раз на місяць); аскорутин (1 таб. 3 рази на день); вітаміни групи В; гепатопротектори; глюкокортикоїди за схемою почергового застосування преднізолону з інсуліном.

У гематологічному відділенні хворій тричі перелито кров, преднізолон залишили в попередніх дозах (30 мг в/м та 20 мг *per os*). Стан хворої покращився, зменшилася задишка та серцебиття. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 82 г/л, еритроцити — $2,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $3,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 41×10^9 /л, ШОЕ — 21 мм/год. Надалі хвора перебуває під спостереженням у гематолога.

Зараз хвора є в задовільному стані, працює, показники крові нормалізувалися.

Ревматичні хвороби розглядаються в усьому світі як одна з найбільш поширених патологій, що призводить до значних медичних та соціально-економічних проблем сучасності [1].

Ревматоїдний артрит (РА) — найпоширеніша форма запального захворювання суглобів, яка вражує близько 1% населення (в Україні — 0,4%, в Європі й Північній Америці — 1-2%). Із віком поширеність РА зростає. Щорічна захворюваність становить 2 випадки на 10 тис. населення (0,02%), у різних регіонах коливається від 1 до 40. Жінки хворіють на РА у 2-4 рази частіше, відношення кількості жінок і чоловіків становить у середньому 3:1 [3].

РА є однією з причин найбільшої інвалідизації. Майже 50% хворих втрачають працездатність про-

тягом перших 5 років хвороби [4]. Причиною інвалідизації, як правило, є прогресуюча деструкція суглобової поверхні внаслідок розвитку ерозивно-деструктивних процесів у суглобі [4]. Лікування хворих на РА має бути тривалим і комплексним із застосуванням різних груп лікарських засобів. Вибір методу та схеми лікування залежить насамперед від клінічної форми РА й характеру його перебігу. Прогресуючий перебіг РА потребує тривалого, а іноді й довічного лікування, що може призвести до серйозних ускладнень [3]. Одним з ускладнень є апластична анемія, що виявляється рідко (частота менше ніж 1%) та є потенційно небезпечною. При дослідженні кісткового мозку виявляють збільшення мієлоїдно-еритроцитарного співвідношення, що може бути зумовлено реактивним збільшенням кількості гранулоцитів. Може спостерігатися збільшення відносного вмісту базофільних нормобластів з аномально великим незрілим ядром, пропорційне зменшення кількості більш зрілих бластів і ретикулоцитів. У біоптатах кісткового мозку зазвичай виявляється дифузна гіоплазія. Виразність анемії відповідає тяжкості й тривалості основного захворювання [2].

Лікування РА потребує постійного нагляду та корекції. Незважаючи на значні досягнення в ревматології, проблема побічних ефектів лікування РА цілком не є вирішеною. Це спонукає до постійного моніторингу побічних ефектів, пошуку нових, більш ефективних і менш токсичних препаратів для лікування, розроблення оптимальних схем застосування терапевтичних засобів, що дозволить запобігти прогресуванню захворювання та покращить якість життя хворих.

Список використаної літератури

1. Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах // Український кардіологічний журнал. — 2007. — № 5. — С. 12-16.
2. Коваленко В.М. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич, Ю.П. Білявська. // Здоров'я України. — 2010. — С. 74-78.
3. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6) / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. — 2010. — № 5. — С. 64-71.
4. Свінціцький А.С. Ревматоїдний артрит: вчора, сьогодні, завтра / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. — 2007. — № 12 (162). — С. 81-83.

Надійшла до редакції 1.10.2016

APLASTIC ANEMIA INDUCED BY THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES (CLINICAL CASE)

Ye.Kh. Zaremba, M.M. Virna, O.V. Zaremba.

Abstract

The article analyzes the clinical case of rheumatoid arthritis, the treatment of which led to severe complications.

Keywords: rheumatoid arthritis, aplastic anemia, clinical case, chronic rheumatic heart disease.

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



14-16 березня

Київ • МВЦ • М Лівобережна



Розділи:

- Дієтологія
- Ортопедія
- Дерматологія
- Реабілітація
- Пластична хірургія
- Оториноларингологія

Організатори:

PREMIER EXPO



В рамках:
Конгресу індустрії краси
Estet Beauty Expo



MedForum.Kyiv

Тел: +38 (044) 496 86 45 / e-mail: MedForum@pe.com.ua

www.medforum.kiev.ua



26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5 октября **2017**

Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
Ⓜ Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:

PREMIER
EXPO



ITE GROUP

Премьер Экспо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev

www.publichealth.com.ua

Л.В. Деримедвідь

Національний фармацевтичний
університет, м. Харків

НЕКИСЛОТНІ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ: У ФОКУСІ НАБУМЕТОН

Резюме

В оглядовій статті розглянуто спектр властивостей нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які відносяться до числа ефективних лікарських засобів для зменшення болю, запалення, лихоманки. Наведено їх класифікацію, показання та протипоказання. Увагу акцентовано на некислотному помірно специфічному інгібіторі ЦОГ-2 набуметоні. Зроблено висновок про переваги використання Сінметону (набуметон) при лікуванні запальних захворювань, особливо в пацієнтів групи кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику.

Ключові слова

Некислотні нестероїдні протизапальні препарати, помірно специфічний, інгібітор ЦОГ-2, набуметон.

Однією з актуальних проблем фармакотерапії є лікування запальних станів. Запалення — неспецифічна реакція організму на дію пошкоджуючих агентів, що виробилась протягом еволюції та є комплексом тканинно-судинних змін. Мільйони пацієнтів в усьому світі мають запальні процеси різної етіології, патогенезу та клінічної виразності [5, 8].

Усе це диктує необхідність застосування для їхнього лікування протизапальних препаратів, і насамперед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які відносяться до числа ефективних лікарських засобів для зменшення болю, запалення, лихоманки й застосовуються тривало під час терапії больового синдрому, лихоманки, захворювань опорно-рухового апарату тощо. 82% лікарів загальної практики та 84% лікарів-ревматологів призначають НПЗП [7].

За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже 20% населення, серед яких 40% — особи похилого віку, щорічно застосовують НПЗП, і ця цифра постійно зростає [12, 21]. За частотою клінічного застосування НПЗП поступаються лише антибактеріальним лікарським засобам [14].

У 1971 р. група дослідників із Великобританії на чолі з J. Vane встановили основний механізм дії НПЗП, пов'язаний із гальмуванням активності циклооксигенази (ЦОГ). Це призводить до зменшення утворення простагландинів (ПГ), насамперед ПГ $E_{2\alpha}$ й тромбоксану A_2 , що, в підсумку, зменшує проникність судинної стінки для формених елементів крові та плазмових білків. У медичній літературі обговорюються додаткові механізми дії НПЗП, не пов'язані з пригніченням ЦОГ. НПЗП пригнічують активність перекисного окислення ліпідів, сприяють стабілізації мембран лізосом і гальмують агрегацію нейтрофілів, сприяють взаємодії

лейкоцитів з ендотелієм судин, пригнічують активацію чинника транскрипції NF- κ B, що регулює синтез прозапальних медіаторів, тощо [4].

НПЗП збільшують поріг сприйнятливості больових рецепторів. Гіпотермічна дія зумовлена зниженням концентрації пірогенів у спинномозковій рідині та гіпоталамічній зоні, збільшенням тепловіддачі (вплив на теплопродукцію не виявляють) [11].

На сьогодні встановлено 2 форми ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), щодо існування ЦОГ-3 в науковому середовищі ведуться дискусії.

ЦОГ-1 є конститутивним (природним) ферментом у багатьох тканинах, наприклад вона регулює синтез гомеостатичних і цитопротекторних простагландинів у слизовій шлунково-кишкового тракту, ендотелії, тромбоцитах і каналцях нирок.

ЦОГ-2 є фізіологічною для юктагломерулярного апарату нирок, статевих залоз (регуляція овуляції), епіфіза, щитоподібної та підшлункової залоз.

Вельми важлива роль ЦОГ-2 для опорно-рухової системи. У клітинах кістки за допомогою ЦОГ-2 утворюються ПГЕ₂. Він може як пригнічувати, так і стимулювати клітинну реплікацію остеобластів. Окрім того, під впливом ПГЕ₂ покращується ангіогенез. ЦОГ-2 бере участь у метаболізмі лінолевої та ліноленової кислот.

Водночас гіперпродукція ЦОГ-2 виникає під впливом бактеріальних токсинів, чинників росту, цитокінів, що каталізує синтез прозапальних простагландинів, які призводять до розвитку запалення, лихоманки та болю [13]. Експресія ЦОГ-2 на тлі запалення збільшується різко, інколи більше ніж у 50 разів [3].

До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести й те, що її експресія, на відміну від ЦОГ-1, також пригнічується глюкокортикоїдами. Пригнічення ЦОГ-2 є одним із провідних механізмів

© Л.В. Деримедвідь

протизапальної активності НПЗП, а пригнічення ЦОГ-1 розглядається як складова розвитку побічних ефектів.

ЦОГ-3 є ферментом нервової системи й бере участь у процесах регуляції температури тіла, впливаючи на синтез простагландинів у центрі терморегуляції гіпоталамуса. Деякі дослідники вважають ЦОГ-3 ізоформою ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b або COX 1v [15].

Залежно від впливу на систему ЦОГ усі НПЗП класифікують на 5 класів [2, 6, 7]:

1-й клас — високоспецифічні щодо ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота в дозі <375 мг, М, індометацин, кетопрофен, піроксикам, суліндак);

2-й клас — помірно специфічні інгібітори ЦОГ-1, що пригнічують ЦОГ-2 і ЦОГ-1 *in vivo*, а *in vitro* ЦОГ-2 пригнічують сильніше у 2-10 разів, ніж ЦОГ-1 (диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен);

3-й клас — рівноцінні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (лорноксикам);

4-й клас — помірно специфічні інгібітори ЦОГ-2, що пригнічують ЦОГ-2 сильніше, ніж ЦОГ-1, у 10-100 разів *in vitro* і в 3-10 разів — *in vivo* (мелоксикам, набуметон, етодолак, німесулід);

5-й клас — високоселективні специфічні інгібітори ЦОГ-2, що інгібують ЦОГ-2 більше, ніж ЦОГ-1, у 100-1000 разів *in vitro* і в 10-100 разів — *in vivo* (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб).

Більшість НПЗП є похідними кислот (саліцилової, індолоцтової, фенілоцтової, пропіонової, антранілової тощо). Група некіслотних НПЗП досить невелика. До неї входять похідні сульфонамідів — німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та алканон — набуметон.

Як відомо, неселективні інгібітори циклооксигенази, крім виразної протизапальної, жарознижувальної та анальгетичної дії, мають низку побічних реакцій [1-3, 5, 9, 17-19, 21-26].

Насамперед це стосується НПЗП-гастропатії [2, 9, 18, 21]. Остання зумовлена механізмом дії НПЗП, внаслідок чого пригнічується синтез ПГ, основними фізіологічними ефектами яких є стимуляція секреції захисних гідрокарбонатів та слизу, посилення місцевого кровообігу в слизовій оболонці, стимуляція регенерації клітин органів ШКТ [9, 18, 22, 28].

Крім того, слід враховувати й те, що неселективні НПЗП є похідними кислот, а це також сприяє розвитку таких ускладнень.

НПЗП-гастропатія виникає в перші 3 місяці застосування НПЗП і має тенденцію до рецидивів. За даними досліджень SCUR, OMNIUM та ASTRONAUT, частота рецидивування НПЗП-гастропатій становить 16-49% [16, 19, 20].

Вона проявляється ерозіями та виразками шлунка і дванадцятипалої кишки та має ризик розвитку перфорацій і кровотеч із відповідною клінічною симптоматикою (біль в епігастрії, нудота тощо). Досить часто бувають і так звані «німі

виразки», коли пацієнти не підозрюють про наявність у них цієї патології. Тому єдиним точним методом діагностики цих ускладнень є фіброгастроскопія.

Дані закордонних дослідників свідчать про те, що НПЗП-гастропатія виникає в 10-15% пацієнтів, які регулярно використовують НПЗП [18].

Усе це потребує необхідності використання препаратів «прикриття» з групи інгібіторів протонної помпи, H_2 -блокаторів і простагландинів для пацієнтів групи ризику (пацієнти похилого віку, пацієнти, що застосовують глюкокортикостероїди, антиагреганти, пацієнти з виразковою хворобою в анамнезі, гастритом, гастро-езофагальним рефлюксом тощо) [2, 19].

Досить цікавим є вплив НПЗП на регенеративні процеси. Ще в 1976 р. було описано негативний вплив індометацину на репаративні процеси при лікуванні закритого перелому в щурів. Також було встановлено, що ацетилсаліцилова кислота у високих дозах, ібупрофен, кеторолак, напроксен погіршують загоєння при переломах [16]. Також доведено й те, що неселективні НПЗП знижують синтез глікозаміногліканів (ГАГ), необхідних для регенерації хряща. Негативно на хрящ при остеоартрозі (ОА) впливають і похідні індол/інденоцтової кислоти (індометацин), хоча похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен та ін.) також прискорюють рентгенологічне прогресування ОА (приблизно на 30%).

Слід пам'ятати й про те, що в разі пригнічення активності обох ізоформ ЦОГ метаболізм арахідонової кислоти може статись не через циклооксигеназний напрямок, а через 5-ліпооксигеназний із наступним підвищенням продукції лейкотрієнів [5]. Останні можуть стимулювати розвиток запалення, бронхообструкцію та інші ускладнення.

Також ці препарати можуть знижувати ефективність більшості антигіпертензивних препаратів: β -блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиків (за винятком блокаторів Са-каналів) унаслідок впливу на ПГ нирок [12].

Гематотоксичність найбільше притаманна для піразолідинів і піразолонів [9].

Селективні НПЗП майже не спричиняють це ускладнення завдяки впливу на ЦОГ-2 [6, 23, 25].

Однак блокаторам ЦОГ притаманна кардіотоксичність [13, 25, 27]. Так, високий ризик розвитку інфаркту міокарда серед усіх НПЗП порівняно з плацебо характерний для рофекоксибу й люміракоксибу. Ібупрофен має найвищий ризик розвитку інсульту. Еторикоксиб, за даними досліджень, має найвищий ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань [25]. Особливо гостро ризик кардіоваскулярних побічних ефектів стоїть для високоселективних блокаторів ЦОГ-2, зокрема коксибів. Одним із механізмів цієї побічної реакції є те, що блокатори ЦОГ-2 зменшують утворення простацикліну без впливу на синтез тромбоксану A_2 . Остан-

не посилює взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою та сприяє розвитку тромбозів.

Досить важливими є питання гепатотоксичності. За даними американських дослідників, найбільш гепатотоксичним є суліндак. Також накопичено значну кількість інформації про гепатотоксичність диклофенаку натрію, німесулід, індометацину та деяких коксибів [1, 3].

Неселективні НПЗП можуть при тривалому використанні викликати порушення сну. Індометацин, відкладаючись у сітківці та рогівці, може призвести до розвитку ретино- і кератопатії, а ібупрофен — спричиняти неврит зорового нерва [8].

Нефротоксичність НПЗП проявляється інтерстиціальним нефритом та анальгетичною нефропатією. Патогенез розвитку цих ускладнень зумовлений значним зниженням вмісту ПГ у паренхімі нирок під впливом протизапальних засобів. Це, у свою чергу, спричиняє порушення швидкості клубочкової фільтрації та розвиток ниркової недостатності. Хоча ця побічна реакцію спостерігається значно рідше, ніж гастропатії, ймовірність її збільшується при застосуванні НПЗП у високих дозах, при супутній нирковій патології [5].

Таким чином, при виборі НПЗП слід враховувати усі ризики застосування.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, у пацієнтів групи ризику щодо органів ШКТ безпечнішим є використання селективних інгібіторів ЦОГ-2. Блокатори ЦОГ-2 можна розділити на 2 класи — кислотні та некислотні. До некислотних НПЗП відносять німесулід, целококсиб, рофекоксиб та набуметон. **На наш погляд, застосування некислотних блокаторів ЦОГ-2 має більшу перевагу, адже вони мають усі переваги інгібіторів ЦОГ-2 та не мають подразнюючої дії кислот на шлунково-кишковий тракт.**

Набуметон (Nabumetone) — помірно специфічний інгібітор ЦОГ-2. Завдяки цьому при застосуванні набуметону рідше, ніж при використанні інших НПЗП, виникають побічні ефекти, зумовлені пригніченням синтезу простагландинів у різних органах [10, 21]. Як і всі НПЗП, він чинить протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію.

Після всмоктування з кишечника він потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт — 6-метокси-2-нафтілацетинова кислота (6-MNA), яка значно перевершує за ступенем гальмування ЦОГ вихідну речовину. Таким чином, набуметон можна розглядати як проліки. Характерною особливістю набуметону є відсутність впливу на слизову оболонку шлунка. **Оскільки набуметон має слабкі лужні властивості, то він не змінює фармакокінетику антацидів, і навпаки, антациди, які містять алюміній, не мають значного впливу на біодоступність набуметону. Цим він відрізняється від інших кислотних НПЗП.**

У 2010 р. було проведено порівняльне дослідження безпеки використання набуметону і ме-

локсикаму в пацієнтів із гастроінтестинальними ризиками. Особливістю цього дослідження було те, що досліджувались пацієнти з непереносимістю НПЗП, які мали риніт і бронхіальну астму, та пацієнти зі шкірно-слизовими реакціями (кропивниця, набряк Квінке) і непереносимістю НПЗП. Установлено [26], що переносимість набуметону становить 94,3% у групі з НПЗП-непереносимістю.

За даними метааналізу 19 китайських досліджень ефективності НПЗП при ревматоїдному артриті побічні ефекти розподілялись так: напроксен — 29,2% (24,8-33,6%); німесулід — 20,2% (16,0-24,3%); диклофенак — 19,3% (11,9-26,7%); ібупрофен — 16,7% (14,7-18,8%); набуметон — 16,3% (12,5-20,0%) [25]. Таким чином, ці дослідження переконливо свідчать про безпеку набуметону порівняно з іншими НПЗП.

Крім того, **порівняно з неселективними НПЗП, набуметон не змінює синтез ГАГ, які беруть участь у регенерації хряща. Тож він є більш оптимальним препаратом для лікування остеоартрозу.**

Набуметон не рекомендований для призначення дітям, оскільки безпека та ефективність застосування його в дітей не досліджувались. Протипоказанням до застосування набуметону є підвищена чутливість до складових препарату та інших нестероїдних протизапальних засобів, період вагітності й годування груддю.

Оскільки набуметон у помірних дозах пригнічує ЦОГ-2, то порівняно з високоселективними інгібіторами він не має великого ризику кардіоваскулярних і нефротоксичних ускладнень. Набуметон знаходиться в «золотій середині» між негативними діями неселективних і високоселективних НПЗП.

В Україні препарат набуметон зареєстровано компанією Organosyn Life Sciences під назвою «Сінметон». Одна таблетка Сінметону містить набуметону 500 або 750 мг. Препарат використовують при лікуванні остеоартрозу, ревматоїдного артриту, ревматизму м'яких тканин, анкілозуючого спондиліту.

Дослідження, проведені у 2011 р. у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» АМН України з питань застосування Сінметону (набуметон) у хворих на остеоартроз і супутню патологію (артеріальна гіпертензія та аритмія), не виявили вірогідного збільшення показників артеріального тиску та порушень серцевого ритму [10].

В іншому дослідженні проводили порівняльне дослідження клінічної ефективності та переносимості набуметону, диклофенаку натрію та феніфібрату в комплексному застосуванні в пацієнтів з остеоартритом і дисліпідемією. Дослідниками встановлено, що, незважаючи на однакову клінічну ефективність набуметону та диклофенаку натрію в групі пацієнтів з ОА та дисліпідемією, в групі пацієнтів, які застосовували диклофенак

натрію, встановлено вищу частоту таких побічних реакцій, як гіпертензивний криз, набряки на нижніх кінцівках, підвищення рівня АлАТ і дискомфорт в епігастрії, порівняно з пацієнтами, що отримували набуметон [8]. Дослідження показало й те, що абсолютний ризик гіпертензивного кризу на тлі застосування набуметону був вірогідно нижчим, ніж на тлі диклофенаку натрію — 8,0% порівняно з 17,0%, відносний ризик — 1,11 [8].

Враховуючи помірну специфічність набуметону відносно ЦОГ-2, можна припустити й менший

негативний вплив препарату на нирковий кровообіг і систему остеогенезу [21].

Порівняно з неселективними блокаторами ЦОГ, Сінметон має меншу ймовірність бронхоспастичних ускладнень у хворих на бронхіальну астму [26].

Враховуючи наведене вище, можна зробити висновок про переваги використання Сінметону (набуметон) при лікуванні запальних захворювань, особливо в пацієнтів групи кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику.

Список використаної літератури

1. Жолобова Е.С. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии / Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, З.В. Гешева / Педиатрии. — 2009. — Том 88, № 5. — С. 155-160.
2. Зупанец І.А., Андреева Е.А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 2. — С. 39-43.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 4. — С. 87-91.
4. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер XXI века в лечении болевого синдрома. // Український медичний часопис. — 2010. — № 3 (77). — С. 55-58.
5. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность // Consilium medicum. — 2012. — № 1. — С. 79-82.
6. Лук'янчук В.Д., Рисухіна Н.В., П'ятниця М.В. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури) // Укр. мед. альманах. — 2008. — № 33. — С. 208-211.
7. Лысенко Н.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике / Н.В. Лысенко, И.В. Солдатенко, А.Ю. Каргвелишвили // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. — Харків: Видавництво ХНУ ім. В.Н. Каразіна. — 1964. — № 918: Серія: Медицина. Вип. 20. — 2010. — С. 114-125.
8. Муфазалова Н.А. Нестероидные противовоспалительные средства // International journal of experimental education. — 2015. — № 8. — С. 182-183.
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина. — 2000. — № 3. — С. 4-10 (часть 1); № 4. — С. 4-9 (часть 2).
10. Проценко Г.О., Іванова К.А. Досвід застосування сінметону (набуметону) в клінічній практиці // Травма. — 2011. — Т. 12, № 2.
11. Хитров Н.К., Струкова С.М. Воспаление / Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Глава 3. Физиология и биохимия воспаления. — М.: Медицина, 1995. — С. 640.
12. Цурко В.В., Шавловская О.А., Фокина Н.М. НПВП — что изменилось за последние 10 лет? // Російський медичний журнал. — 2014. — № 27. — С. 1980.
13. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // Arthritis Rheum. — 2003. — № 48. — P. 12-20.
14. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment — new ways of thinking // Rheumatology (Oxford). — 2004. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. 16-20.
15. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. — // PNAS. — 2002, Oct. 15. — Vol. 99 (21). — P. 13926-31.
16. Cuhan G.C., Willett W.C., Rosner B. et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in young women // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2204-2208.
17. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 753-58.
18. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 2433-40.
19. Graham D., Agrawal N., Campbell D. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 169-75.
20. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 727-34.
21. Long I. Effect of nabumetone on the renal function in conscious and Effect of nabumetone on the renal function in conscious and anesthetized rats / I. Long, G.J. Rao, H.J. Singh // Indian. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 36, Issue 6. — P. 363-368.
22. McNamara D. Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe. — 2004. — P. 31-6.
23. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 931-40.
24. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 255-66.
25. Shi W., Wang Y.M., Cheng Y.N., Chen B.Y., Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2003 Nov. — Vol. 24 (11). — P. 1044-48.
26. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance / A. Prieto, M. de Barrio, E. Martín, M. Fernández-Bohórquez, F.J. de Castro, F.J. Ruiz, T. Herrero, P. Tornero, M. Rubio // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007 Apr. — Vol. 119 (4). — P. 960-64.
27. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. — 2011 Jan. — Vol. 342. — P. 7086.
28. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 719-26.

Надійшла до редакції 31.10.2016

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

Харківський національний
медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

Резюме

Мета дослідження. Вивчення впливу діацереїну на перебіг остеоартрозу (ОА) та динаміку показників запального процесу (цитокінів та С-реактивного протеїну) у хворих із поєднаним перебігом ОА, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ожирінням. **Матеріали та методи.** Було обстежено 35 хворих (10 чоловіків та 25 жінок), середній вік становив $57,51 \pm 1,13$ року, з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу. **Результати та обговорення.** На тлі проведеної терапії у хворих із поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та ожирінням відзначено зменшення болю, скутості, покращення функції суглобів, а також визначено зниження рівня прозапальних цитокінів та СРП. **Висновки.** Отримані дані показали позитивний вплив препарату діацереїн на артрологічний статус хворих на остеоартроз у поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням.

Ключові слова

Остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, діацереїн, цитокіни.

Одним із найпоширеніших ревматичних захворювань є остеоартроз (ОА) [1]. За впливом на стан здоров'я серед усіх захворювань ОА посідає 4-е місце в жінок та 8-е в чоловіків. ОА часто виникає на тлі ожиріння. Крім того, спостерігається часте поєднання ожиріння з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та метаболічним синдромом [2, 3]. Насамперед це стосується ОА колінних суглобів, при якому виявлено виражену залежність між ІМТ і ризиком захворювання [4]. З віком втрати працездатності у хворих на гонартроз порівняні з ризиком хворих на серцево-судинні захворювання та є вищими, ніж при інших патологіях.

Порушення регуляції синтезу й секреції сигнальних речовин жировою тканиною може бути сполучною ланкою, за допомогою якої ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) стають чинниками ризику розвитку ОА, оскільки активізують дегенеративно-запальні процеси в суглобових структурах. Адипоцити вісцерально-го жиру мають високу щільність і чутливість до

β -блокаторів (особливо β_3 типу), рецепторів кортизолу й андрогенів, але при цьому — низьку щільність і чутливість інсулінових рецепторів та α -адренорецепторів. ІР являє собою зниження біологічних ефектів інсуліну в різних органах і тканинах. При цьому виникає необхідність у збільшенні кількості інсуліну для компенсації стану ІР. Розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, яка посилює поглинання глюкози периферійними тканинами, а також зменшує продукцію глюкози печінкою. Гіперінсулінемія, з одного боку, необхідна для подолання ІР, а з іншого — являє собою патологічний процес, що сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних і системних порушень. Порушення метаболізму інсуліну при ожирінні також сприяє погіршенню анаболічних процесів у хондроцитах, якщо враховувати їх чутливість до інсуліну [3, 5].

На цей час ожиріння розглядається як стан хронічного підгострого системного запалення, що пов'язано зі збільшенням синтезу прозапальних цитокінів як адипоцитами, так і макрофагами

© Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

жирової тканини (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , чинника некрозу пухлин (ФНП)- α , СРП). При цьому кількість макрофагів, які мігрують у жирову тканину (особливо у вісцеральну), тим більша, чим вища вираженість ІР [6]. Це робить вагомий внесок у розвиток остеоартрозу, який також розцінюється як запальний стан. Запалення посилює руйнування хряща, оскільки прозапальні цитокіни сприяють вивільненню хондроцитами ферментів — матриксних металопротеаз, активаторів плазміногену, що ушкоджують колаген і протеоглікани хряща [7]. Стимулюючи проліферацію фіброblastів, синтез простагландинів, чинника активації тромбоцитів, супероксидних радикалів і пригнічуючи синтез колагену та протеогліканів, ФНП- α посилює деструктивні ефекти в суглобових структурах. Істотний вплив на прогресування деградації хряща при остеоартрозі чинить порушення синтезу або дії анаболічних медіаторів — ІФР-1 і ТФР- β , активність яких пов'язана з репарацією хрящової тканини [8]. ІЛ-1 впливає на плазміноген, що сприяє перетворенню його в активний плазмін, який, у свою чергу, переводить неактивні про-металопротеази в активну форму, посилюючи деградацію позаклітинного матриксу. Катаболічна дія ІЛ-1 проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами й синовіоцитами оксиду азоту, який ушкоджує позаклітинний матрикс. Крім того, оксид азоту, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, сам активує ІЛ-1 і впливає на апоптоз хондроцитів. ІЛ-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеобласти, що призводить до зниження інтенсивності формування кісткової тканини [9-11].

Лікування ОА спрямовано на поліпшення функціональної здатності суглобів, зменшення болю, обмеження прогресування захворювання і поліпшення якості життя хворих. Препаратом, який безпосередньо впливає на вироблення й активність ІЛ-1, є діацереїн. Основна патогенетична дія діацереїну та його активного метаболіту реїну при ОА полягає в пригніченні синтезу ІЛ-1, зниженні експресії рецепторів до ІЛ-1 на поверхні хондроцитів, що сприяє зниженню чутливості клітин до дії цього цитокіну [12, 13].

Можна виділити такі механізми дії діацереїну — екстрацелюлярну (зменшення кількості рецепторів до ІЛ-1 на поверхні клітини за допомогою інгібування активності ІЛ-1 на рецепторах ІЛ-1) та інтрацелюлярну (попередження активації неактивного ІЛ-1 β через ІЛ-1-конвертуючий фермент, запобігання АР-1-індукованій ММП-продукції через його вплив на NF κ B) [14].

Проведені дослідження у хворих на ОА показали клінічну ефективність діацереїну, а також наявність у нього ефекту «післядії» [15-17]. Та-

кож його ефективність при ОА чітко продемонстрована в метааналізі Cochrane, проведеному T.S. Fidelix і співавт. [18]. Однак досліджень щодо ефективності діацереїну у хворих із коморбідною патологією, а саме з поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та ожирінням, досі не проводилось.

Мета дослідження — вивчення впливу діацереїну на динаміку показників запального процесу (рівень цитокінів та С-реактивного протеїну) та перебіг захворювання у хворих із поєднаним перебігом остеоартрозу (ОА), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу з підвищеною масою тіла залежно від ступеня ожиріння.

Матеріали та методи

В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова було відібрано 35 хворих (10 — чоловіків та 25 — жінок) із поєднаним перебігом ОА колінних суглобів та ЦД 2-го типу. Середній вік хворих становив 57,51 $\pm$ 1,13 року. Середня тривалість захворювання на ОА становила 8,29 $\pm$ 0,57 року, ЦД 2-го типу — 8,45 $\pm$ 0,80 року (табл. 1).

Діагностику ЦД 2-го типу проводили згідно з критеріями Міжнародної Федерації Діабету (IDF, 2005). Верифікація діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводилась на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу (2012). Проводили вимірювання концентрації глюкози в сироватці крові натще (ГКН), рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та імунореактивного інсуліну (ІРІ). Оцінка рівня ІР проводилась за допомогою НОМА (homeostasis model assessment) — моделі оцінки гомеостазу з розрахунком індексу ІР (НОМА-ІР) за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Критерієм включення до дослідження був субкомпенсований цукровий діабет (рівень HbA1c не більше ніж 8,5%).

Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв ACR (1991) та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 року перегляду. Проводилось клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Стадії ОА оцінювали відповідно до класифікації J.H. Kellgren і J.S. Lawrens. До дослідження були включені пацієнти з ОА колінних суглобів із I-III рентгенологічними стадіями ОА.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник, Од. вимірювання	Значення
Вік, років (M±m)	57,51±1,13
ІМТ, кг/м ² (M±m)	36,83±0,98
Тривалість захворювання на ОА	
<5 років	8
6-10 років	19
>10 років	8
ОТ, см (M±m)	107,34±1,77
ОС, см (M±m)	109,89±1,14
ОТ/ОС (M±m)	0,98±0,016
Рентгенологічна стадія захворювання	
I	1
II	19
III	15
Показники вуглеводного обміну	
ГКН, ммоль/л (M±m)	9,97±0,25
HbA1c, % (M±m)	8,46±0,27
НОМА-IR (M±m)	9,75±0,34
Інсулін, мкМО/мл (M±m)	22,20±0,38

Примітка: M±m, M — вибіркове середнє; m — стандартна похибка середнього.

Інтенсивність болю в суглобах у спокої та під час рухів оцінювалась за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та становила >40 мм у всіх хворих. Прояви реактивного синовііту були відсутні.

У пацієнтів абдомінальне ожиріння визначалося відповідно до критеріїв IDF 2005 року — об'єм талії (ОТ) >94 см у чоловіків та >80 см у жінок. Використовували індекс співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС).

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон; обчислення індексу маси тіла ($IMT = \text{вага} \times (\text{кг}) / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$). Оцінку трофологічного стану проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ 1997 року за ІМТ [29]. При обстеженні ожиріння I ступеня було діагностовано в 15 (42,9%) хворих, II ступеня — у 12 (34,3%) хворих, III ступеня — у 8 (22,9%) хворих, рис. 1.

До початку дослідження хворі не отримували терапії діацереїном. На момент дослідження 21 хворий із 35 для зменшення виразності больового синдрому приймали нестероїдні протизапальні препарати, але приймання їх було

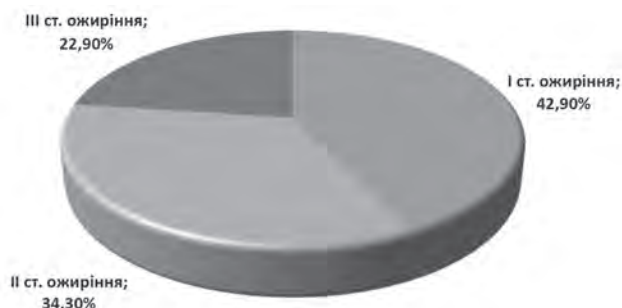


Рис. 1. Розподіл хворих за ІМТ

ситуативним або курсовим протягом 5-7 днів. З метою вивчення впливу діацереїну на перебіг ОА хворим було призначено приймання цього препарату в дозі 50 мг двічі на день під час їжі протягом 3 місяців. Однак, враховуючи, що протягом перших двох тижнів препарат посилює транзиторні функції кішківника, на цей період його було призначено в дозі 50 мг на ніч. За наявності виразного больового синдрому хворі приймали інші протизапальні препарати, але переважно коротким курсом.

Як критерії ефективності використовувались такі показники: вираженість больового синдрому в стані спокою та під час рухів за ВАШ, індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) з підрахунком балів больового синдрому, скутості, недостатності функції суглобів та загальним балом, тестом Лекена, дані лабораторного дослідження (вміст цитокінів та СРП, показники вуглеводного обміну).

Визначались такі лабораторні показники:

- рівень С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові латексним методом;
- рівень IL-1β і ФНП-α визначався імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів Protein Contour (Росія).

Статистична обробка результатів досліджень включала обчислення похибки середнього арифметичного. При парному порівнянні кількісних показників (до та після лікування) був використаний критерій Вілкоксона. Всі обчислення проводились за довірчої ймовірності 95%, тобто в разі отримання обчислених значень $p < 0,05$ результати вважалися статистично значущими. Більшість обчислень проводилася з використанням програмного пакета StatSoft Statistica версія 10.0.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного лікування із застосуванням діацереїну відмічено покращення загального стану пацієнтів, зменшення виразності больового синдрому, а також помірне поліпшення функціонального стану суглобів (табл. 2). Ефект спостерігався через 4-5 тижнів і наростав протягом усього періоду лікування. На тлі безперервного приймання препарату була відмічена позитивна динаміка усіх клінічних показників. Однак слід зазначити, що за наявності ожиріння III ступеня не було значного покращення рівня болю за шкалою WOMAC, хоча було відмічено поліпшення функціонального стану й зменшення скутості суглобів.

При оцінюванні показників болю в стані спокою та під час рухів за ВАШ було відмічено покращення стану всіх пацієнтів, проте ефек-

Таблиця 2. Динаміка показників за ВАШ, індексами WOMAC і Лекена (Me [LQ; UQ])

Показник	Ступінь ожиріння								
	I (n=14)			II (n=13)			III (n=8)		
	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z, p)	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z, p)	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z*, p**)
ВАШ, спокій (мм)	45 [40; 45]†‡	30 [30; 40]‡	Z=3,1798, p=0,001474	55 [50; 55]°	35 [30; 35]‡	Z=3,1798, p=0,00147	55 [50; 60]°	40 [35; 42,5]°†	Z=2,3664, p=0,01796
ВАШ, рухи (мм)	60 [55; 65]‡	40 [30; 40]‡	Z=3,2958, p=0,000982	65 [60; 70]‡	45 [40; 45]	Z=3,1798, p=0,00147	75 [72,5; 77,5]°†	45 [45; 50]°	Z=2,5205, p=0,01172
WOMAC, біль (бали)	25,5 [25; 28]‡	22 [20; 25]‡	Z=3,0594, p=0,002218	27 [26; 29]‡	24 [21; 25]‡	Z=3,1798, p=0,00147	31 [29,5; 32,5]°†	29 [26; 31]°†	Z=1,1832, p=0,23672
WOMAC, скутість (бали)	8 [7; 9]‡	6,5 [6; 7]‡	Z=3,2958, p=0,000982	8 [8; 10]	7 [6; 7]‡	Z=3,1798, p=0,00147	10 [9,5; 12]°	8 [7,5; 10,5]°†	Z=2,5205, p=0,01172
WOMAC, функціональна недостатність (бали)	59 [54; 62]†‡	51 [43; 56]†‡	Z=3,2958, p=0,000982	67 [62; 76]°‡	62 [56; 72]°‡	Z=3,1798, p=0,00147	102 [80; 119,5]°†	93 [77; 114,5]°†	Z=2,3664, p=0,01796
WOMAC, сумарний показник (бали)	92,5 [89; 99]†‡	80 [73; 86]†‡	Z=3,2958, p=0,000982	104 [101; 110]°‡	89 [79; 107]°‡	Z=3,1798, p=0,00147	143 [119,5; 161]°†	129 [111,5; 156]°†	Z=2,3664, p=0,01796
Індекс Лекена	5 [4; 5]‡	3 [3; 4]‡	Z=2,6656, p=0,007686	5 [5; 7]‡	4 [3; 4]‡	Z=3,1798, p=0,00147	8 [7,5; 9,5]°†	6 [6; 7,5]°†	Z=2,3664, p=0,01796

Примітки: * обчислене значення критеріальної статистики;

** рівень статистичної значущості;

° — статистично значуща відмінність значень показника від групи з I ст. ожиріння;

† — статистично значуща відмінність значень показника від групи з II ст. ожиріння;

‡ — статистично значуща відмінність значень показника від групи з III ст. ожиріння.

Таблиця 3. Динаміка показників рівня цитокінів та СРП до та після лікування залежно від ступеня ожиріння

Показник	Ступінь ожиріння								
	I (n=14)			II (n=13)			III (n=8)		
	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z, p)	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z, p)	До лікування	Через 3 місяці	Тест Уїлкоксона (Z*, p**)
ФНП-α, пкг/мл Me [LQ; UQ]	83,0 [81,0; 86,0]†‡	76,0 [75,0; 79,0]†‡	Z=3,29577, p=0,000982	91,0 [90,0; 94,0]°	87,0 [80,0; 89,0]°	Z=3,179797, p=0,001474	98,5 [97,5; 100]°	91,5 [90,0; 95,5]°	Z=2,24045, p=0,025063
M±m	83,43±0,89	76,64±1,89		91,85±0,85	84,31±1,91		98,75±0,70	92,875±1,315	
ІЛ-1β Me [LQ; UQ]	76,5 [75,0; 78,0]†‡	69,0 [64,0; 70,0]†‡	Z=3,179797, p=0,001474	85,0 [82,0; 87,0]°‡	79,0 [75,0; 82,0]°‡	Z=3,074969, p=0,002105	95,5 [90,0; 97,5]°†	91,0 [89,0; 94,0]°†	Z=1,859339, p=0,062980
M±m	75,36±1,14	67,71±1,26		84,23±0,98	78,77±1,47		94,25±1,41	90,75±1,92	
СРП Me [LQ; UQ]	12 [6,4; 24]‡	0 [0; 6,4]‡	Z=2,66557, p=0,007686	12 [12; 24]	6,4 [0; 6,4]	Z=2,934058, p=0,003346	24 [24; 36]°	15,2 [6,4; 24]°	Z=2,201398, p=0,027709
M±m	11,66±2,46	3,03±1,38		17,54±2,58	5,66±1,98		27,00±3,00	15,90±4,48	

Примітки: * обчислене значення критеріальної статистики;

** рівень статистичної значущості;

° — статистично значуща відмінність значень показника від групи з I ст. ожиріння;

† — статистично значуща відмінність значень показника від групи з II ст. ожиріння;

‡ — статистично значуща відмінність значень показника від групи з III ст. ожиріння.

тивність проведеної терапії для хворих із I та II ступенями ожиріння була більш виразною.

На тлі призначеної терапії було відмічено зниження всіх показників рівня активності цитокінів у пацієнтів із I та II ступенями ожиріння. У пацієнтів із III ступенем ожиріння зменшення через 3 місяці рівнів СРП і ФНП-α можна вважати статистично значущим, тоді як ІЛ-1β при III ступені ожиріння значно не змінюється (табл. 3).

Проведений кореляційний аналіз свідчив про наявність високо статистично значущих залежностей активності цитокінів від ступеня ожиріння, які зберігалися як до лікування, так і після нього. Причому якщо для СРП ця залеж-

ність була помірної сили ($\tau=0,48$; $p=0,000044$), то рівні ФНП-α і ІЛ-1β були пов'язані зі ступенем ожиріння дуже сильними позитивними кореляціями ($\tau=0,81$ та $\tau=0,79$; $p=0,00000$ відповідно).

Щодо перебігу ЦД 2-го типу на тлі зазначеної терапії погіршення стану хворих визначено не було (рис. 2).

Слід відзначити, що переносимість діацереїну була задовільною. Побічні ефекти відмічались лише у 2 пацієнтів у вигляді діареї, що призвело до відміни препарату в одного з них. Після відміни діацереїну побічні ефекти нівелювались самостійно. Алергічних реакцій не спостерігалось.

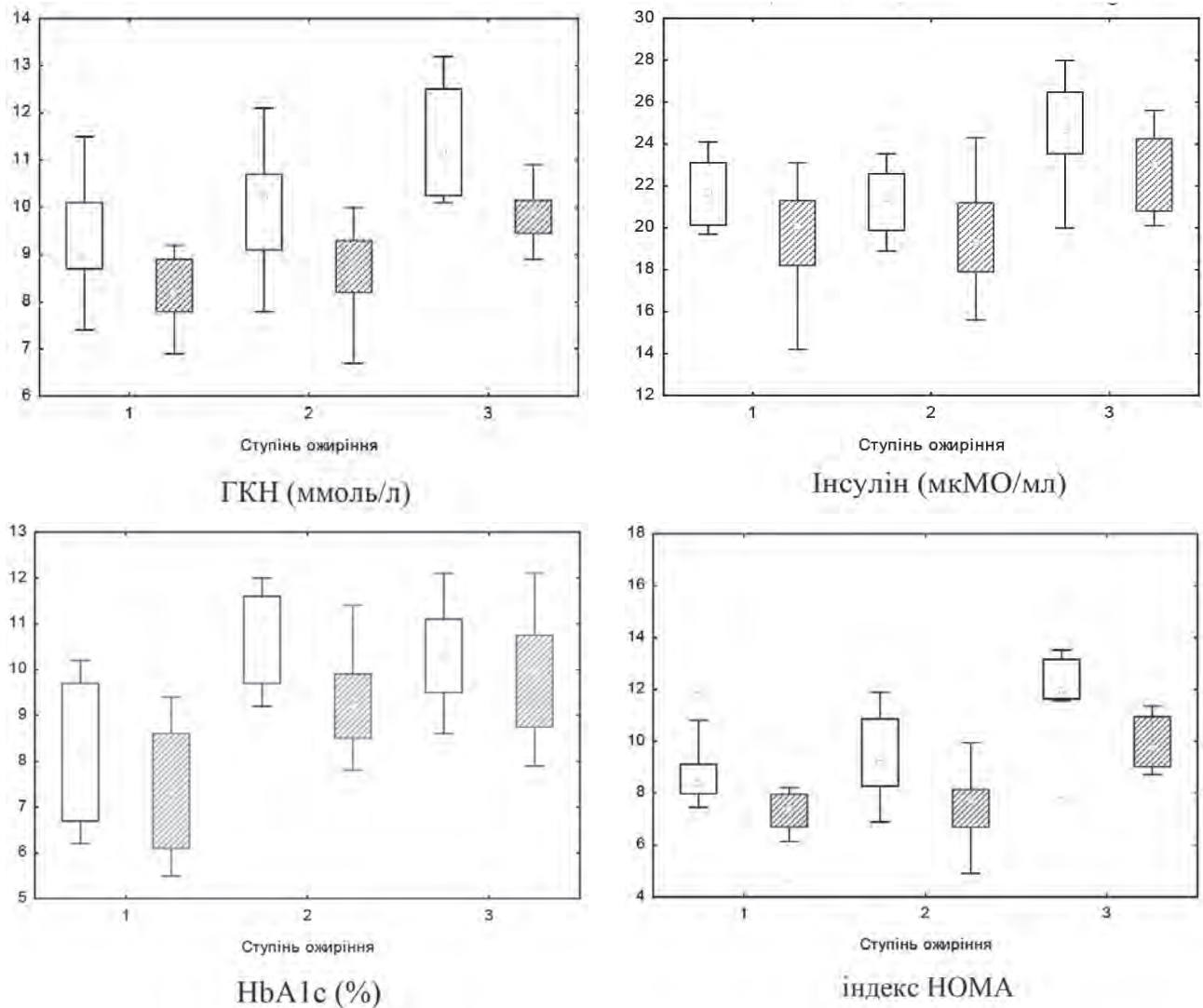


Рис. 2. Динаміка показників вуглеводного обміну (ГКН, інсуліну, HbA1c та індексу HOMA) у досліджуваних групах до та після лікування

Висновки

Враховуючи наведене вище, можна зробити такі висновки:

1. Приймання діацереїну приводить до вірогідного зменшення виразності больового синдрому, скутості та функціональної недостатності суглобів за показниками болю за ВАШ, а також індексами WOMAC і Лекена.
2. На тлі проведеної терапії у хворих із поєднаним перебігом ОА, ЦД 2-го типу та ожирінням було відмічено покращання показників рівня прозапальних цитокінів та СРП.
3. У хворих на ОА незалежно від ступеня ожирін-

ня було відзначено позитивну динаміку перебігу захворювання, однак більш виразною вона була в пацієнтів із I та II ступенями ожиріння.

4. При оцінюванні динаміки показників вуглеводного обміну на тлі проведеної терапії не виявили погіршення перебігу ЦД 2-го типу.

Слід також відмітити позитивний вплив приймання діацереїну на перебіг ОА у хворих на ЦД 2-го типу із супутнім ожирінням. Крім того, препарат має задовільну переносимість. Однак для підтвердження отриманих даних необхідно проведення подальших, триваліших досліджень.

Список використаної літератури

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: Моріон, 2013. — 672 с.
2. Kadam U.T. Clinical Comorbidity in Osteoarthritis: Associations with Physical Function in Older Patients in Family Practice / U.T. Kadam, P.R. Croft // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 1899-1904.
3. Zhuo Q. Metabolic syndrome meets osteoarthritis / Q. Zhuo, W. Yang, J. Chen [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8. — P. 729-737.
4. Насонова В.А. Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова, О.И. Мендель, Л.Н. Денисов, А.Л. Верткин [и др.] // *Профилактическая медицина.* — 2011. — № 1. — С. 29-37.
5. Tatar H. The structure, physiology, and biomechanics of articular cartilage: injury and repair // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* — 2007. — Vol. 41. Suppl. 2. — P. 1-5.
6. Tchernot A., Despers J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update // *Physiol. Rev.* — 2013. — Vol. 93, № 1. — P. 359-404.
7. Sokolove J., Lepus C.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 5, № 2. — P. 77-94.
8. Kapoor M. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 33-42.
9. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Р.М. Балабанова // *Совр. Ревматол.* — 2011. — № 1. — С. 58-62.
10. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте / И.Ю. Головач // *Український ревматологічний журнал.* — 2014. — № 2 (56). — С. 4-11.
11. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2015. — Vol. 23, № 1. — P. 22-30.
12. Pereira D. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira, D. Peleteiro, J. Araujo [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2011. — Vol. 19 (11). — P. 1270-85.
13. Santangelo K.S. Vivo reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis / K.S. Santangelo, G.J. Nuovo, A.L. Bertonein // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2012. — Vol. 20, № 12. — P. 1610-1618.
14. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Christensen, E. Bartels, A. Astrup [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2008. — Vol. 16 (4). — P. 399-408.
15. Zheng W.J. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China, APLAR / W.J. Zheng, F.L. Tang, J. Li [et al.] // *J. Rheumatology.* — 2006. — Vol. 9 (1). — P. 64-69.
16. Louthrenoo W. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study / W. Louthrenoo, S. Nilganuwong, S. Aksaranugraha [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2007. — Vol. 15 (6). — P. 605-614.
17. Steinecker-Frohnwieser B. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli / B. Steinecker-Frohnwieser, L. Weigl, W. Kullich [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2014. — Vol. 22, № 7. — P. 1044-1052.
18. Fidelix T.S. Diacerein for osteoarthritis / T.S. Fidelix, C.R. Macedo, L.J. Maxwell [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 10. — P. 2.

Надійшла до редакції 1.10.2016

EFFICACY OF TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

L.V. Zhuravlyova, M.O. Oliinyk

Abstract

Purpose of the study. To study the effect of diacerein on the dynamics of the cytokine profile and course of the disease in patients with combined course of osteoarthritis (OA) and type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** The study was performed on 35 patients (10 men and 25 women), mean age 57.51 $\pm$ 1.13 years with combined course of OA, type 2 DM and obesity. **Results and discussion.** Use of diacerein led to decrease of pain, stiffness and improving joint function. The levels of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein in blood decreased after 3 months of therapy. **Conclusions.** The findings suggest a positive impact of the using of diacerein in patients with combined course of OA, type 2 DM and obesity.

Keywords: osteoarthritis, type 2 diabetes, obesity, diacerein, cytokines.

И.Ю. Головач

*Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев*

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ: ВОЗМОЖНЫ ЛИ «МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ КАНИКУЛЫ»?

Резюме

Вопросы длительности и безопасности лечения остеопороза бисфосфонатами являются одними из важнейших в клинической практике. Сегодня поднимаются вопросы эффективности, а также каким категориям больных показана терапия бисфосфонатами, как долго необходимо лечить препаратами этой группы, возможна ли временная отмена бисфосфонатов без увеличения риска переломов. В статье представлены новые данные о возможности и необходимости проведения перерывов в лечении противоостеопоротическими препаратами, так называемых «лекарственных каникул», без потери эффективности и повышения риска переломов. Концепция «лекарственных каникул» предусматривает временное прекращение активной терапии бисфосфонатами на безопасный период. Считается, что в данный период сохраняется антирезорбтивный эффект препаратов, поэтому он является безопасным. Отбор кандидатов для перерывов в лечении и особенности мониторинга во время «каникул» должны быть адаптированы к отдельным пациентам.

Ключевые слова

Остеопороз, бисфосфонаты, лечение, «лекарственные каникулы», риск переломов, эффективность.

Остеопороз (ОП) является растущей проблемой здравоохранения во всем мире. Так, ежегодно в США диагноз остеопороза выставляется более 10 млн человек, 80% из которых являются женщинами в постменопаузе [16]. ОП является причиной 8,9 млн переломов, происходящих в мире ежегодно. Риск сломать предплечье, бедро или позвоночник в течение жизни составляет 30-40%, что соответствует риску ишемической болезни сердца [11]. Подавляющее большинство случаев остеопороза касается женщин, находящихся в периоде постменопаузы (постменопаузальный ОП). Известно, что ОП входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или его преждевременное прерывание является проблемой огромной значимости. Остеопоротические переломы значительно ограничивают свободу передвижений, ухудшают качество жизни [18], увеличивают риск сопутствующей (коморбидной) патологии [17], сокращают длительность жизни [10]. Таким образом, их профилактика имеет первостепенное значение.

В настоящее время для лечения ОП применяются лекарственные средства с доказанным

в ходе клинических исследований противопереломным действием, но в полной мере эффект этих препаратов реализуется только при условии тщательного соблюдения рекомендаций по их приему. Аминобисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновая кислота) являются препаратами первой линии терапии профилактики переломов у лиц с высокой степенью риска и лечения остеопороза. Аминобисфосфонаты также могут увеличить выживаемость пациентов, по крайней мере, частично, независимо от их вклада в снижение риска и возникновение переломов [25]. Однако длительное применение этих препаратов может увеличивать риск развития редких, но достаточно серьезных событий. Поскольку ОП является хроническим заболеванием, то противопереломная (антиостеопоротическая) терапия может, гипотетически, продолжаться в течение всей оставшейся жизни пациента. К сожалению, в настоящее время доступно мало данных и соответствующих рекомендаций по длительному использованию бисфосфонатов (БФ) у пациентов в течение более 5 лет. Именно при длительном использовании БФ установлены такие редкие неблагоприятные события, как остеонекроз

© И.Ю. Головач

челюсти, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости, фибрилляция предсердия и рак пищевода [1, 6, 12]. Однако преимущества использования БФ в профилактике переломов, связанных с остеопорозом, существенно перевешивают риск возникновения данных осложнений и ассоциированных состояний (рис. 1). При этом впервые о необходимости установления длительности терапии БФ и возможном перерыве в лечении («лекарственные каникулы») заговорили именно в связи с описанием случаев серьезных побочных эффектов, прежде всего атипичных переломов костей и остеонекрозов челюсти.

Использование БФ приводит к быстрому и существенному снижению интенсивности костного оборота с максимальным эффектом в течение 3-6 месяцев. Этот эффект нового равновесного состояния удерживается, по крайней мере, в течение 10 последующих лет при продолжающем лечении [2, 4]. При этом каждый их 4 аминобисфосфонатов имеет свой уникальный профиль сродства и связывания с костной тканью, что обуславливает клинически значимые различия в степени воздействия на костный метаболизм и накопления в костной ткани. Структурное сходство БФ с гидроксиапатитом кости делает их устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу в организме человека. Благодаря этому свойству БФ удалось увеличить интервалы между повторными введениями препаратов данной группы от однократного ежедневного перорального приема (алендронат) до однократного ежегодного внутривенного введения (золедроновая кислота). На сегодняшний день

имеются неоспоримые доказательства эффективности БФ при долгосрочном непрерывном лечении в течение от 3 до 10 лет независимо от способа введения препарата.

Два основных показателя определяют разницу в клинической эффективности БФ: сходство с гидроксиапатитом детерминирует тропность препарата к кости и длительность действия [23]; а сила ингибирования фаннезилдифосфатсинтазы (FPPS) — основного фермента в мевалоновом пути образования холестерина — предопределяет антирезорбтивный потенциал БФ [28]. По силе влияния на фаннезилдифосфатсинтазу БФ распределились следующим образом: золедронат > ризедронат > ибандронат > аллендронат [7]. Способность связываться с гидроксиапатитом кости также влияет на силу антирезорбтивного эффекта: золедронат > аллендронат > ибандронат > ризедронат [15]. Более низкая способность связывания с гидроксиапатитом, продемонстрированная у ибандроната и ризедроната, приводит к более широкому распределению в кости.

Таким образом, основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции [22]. Среди анаболических эффектов БФ выделяют способность увеличивать выживаемость остеоцитов и остеобластов за счет блокады их апоптоза, повышать синтез остеобластами коллагена I типа. Это сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости и увеличением минерального компонента. Как следствие, утолщаются костные трабекулы и предупреждается потеря костной массы.

Сайты связывания БФ в кости являются практически ненасыщаемыми, поэтому значительное количество препарата может накапливаться в кости в течение длительного времени, создавая своеобразный «лекарственный резервуар», который постепенно используется месяцами или даже годами после прекращения лечения [7, 19]. Таким образом, ингибирующее действие БФ на остеокласты может сохраняться в течение многих лет после прекращения приема препарата [29]. Например, количество аллендроната, высвобождающегося из кости в течение последующих нескольких месяцев после 10-летнего лечения, эквивалентно ¼ обычной дозы [9]. Когда лечение БФ прекращается, то продол-

Риск развития остеопоротических переломов и других событий



Рис. 1. Сравнение абсолютных рисков развития остеонекрозов челюсти и атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедра при приеме бисфосфонатов [2, 8, 12], смерти вследствие убийств/автокатастроф [26, 27] и развития больших остеопоротических переломов у женщин различного риска

жається высвобождение БФ, что обуславливает сохраняющийся антифрактурный эффект после прекращения лечения. Поэтому целесообразно и возможно установление промежутков («каникул») в приеме БФ, что снизит частоту нежелательных побочных явлений при сохранении антипереломной активности.

9 сентября 2011 года состоялись слушания FDA по долгосрочной безопасности и эффективности 4 аминобисфосфонатов: алендроната, ризедроната, ибандроната и золедроната. FDA предложил «лекарственные каникулы» для пациентов с низким риском переломов и указал на нецелесообразность проведения перерывов в лечении у пациентов с высокой степенью риска переломов. Эти данные были сделаны на основании исследований, которые продемонстрировали, что риск переломов существенно и достоверно снижается после 5 лет непрерывной терапии БФ. Одновременно в исследовании FLEX показано, что NNT (число пациентов, которых нужно лечить в течение 5 лет для предотвращения 1 остеопоротического перелома) составил 17 для женщин с T-индексом $-2,0$ SD и ниже и переломом позвонка или шейки бедра; для женщин с T-индексом $-2,5$ SD и ниже без переломов NNT = 24 [3, 4]. Данной когорте пациентов целесообразно продолжать терапию до 10 лет для предупреждения переломов, поскольку риск остается достаточно высоким. Последние рекомендации рационального использования БФ указывают на возможность 5-летнего приема БФ без риска развития серьезных побочных эффектов; в последующем необходима оценка риска переломов и возможного перерыва в лечении [21]. Благодаря особенностям фармакокинетики БФ и длительной кумуляции в кости такие «лекарственные каникулы» являются возможными. Таким образом, продолжительность лечения БФ и «лекарственных каникул» базируется на оценке риска переломов и фармакокинетики используемых препаратов [9].

Обоснованием возможности проведения перерывов в лечении — «лекарственных каникул» — послужили результаты двух клинических проспективных исследований по изучению эффекта последствия после отмены БФ (алендроната и золедроновой кислоты), основанного на особенностях этих препаратов длительно депонироваться в костях. Так, например, была предпринята попытка сравнить эффекты золедроновой кислоты в отношении МПК и переломов между пациентами, которые получали препарат в течение основной (три года) и продленной фаз исследования (еще три года), — группа «Z6», и теми, кому золедроновая кислота вводилась в течение первых трех лет, а затем они были переведены на плацебо, — группа «Z3/P3». В конце шестилетнего

периода в группе «Z3/P3» отмечалось некоторое снижение показателей минеральной плотности ($-0,8\%$) в шейке бедра по сравнению с показателями через 3 года терапии, в то время как в группе пролонгированного лечения «Z6» зафиксирована стабильность МПК ($+0,24\%$). Разница между группами составила $1,04\%$ и была статистически достоверна ($p=0,0009$). В поясничном отделе позвоночника разница в показателях МПК составила $2,03\%$ ($p=0,002$). Что касается среднего прироста МПК за 6 лет наблюдения, то в обеих группах зарегистрировано повышение МПК по сравнению с исходными показателями (на момент включения в исследование): в шейке бедра — на $3,1$ и $4,5\%$ ($p<0,01$); в поясничном отделе позвоночника — на $10,1$ и $12,1\%$ ($p=0,19$) для групп «Z3/P3» и «Z6» соответственно. Костные маркеры в течение всего периода наблюдения оставались сниженными в обеих группах наблюдения. Но в группе «Z3/P3» через 6 лет отмечена более высокая частота ($6,2\%$) морфометрически выявленных деформаций позвонков по сравнению с группой лечения «Z6» ($3,0\%$), при этом различий по частоте переломов других локализаций или числу позвонков с клиническими проявлениями зарегистрировано не было [2].

Еще одно пролонгированное исследование FLEX продемонстрировало отсутствие различий между частотой переломов в течение 10 лет у пациентов, находившихся на терапии пероральным алендронатом, и лиц, у которых препарат был отменен через 5 лет лечения [4]. Однако проведенный апостериорный анализ показал, что после отмены препарата у пациентов с высоким риском частота любых клинических переломов была выше, чем в группе пациентов, продолживших лечение. Таким образом, существуют доказательства, подтверждающие возможность проведения «лекарственных каникул» у пациенток с постменопаузальным остеопорозом.

Целью «лекарственных каникул» является поддержание риска остеопоротических переломов на низком уровне вне медикаментозного лечения. Концепция «лекарственных каникул» предусматривает временное прекращение активной терапии на безопасный период. Считается, что в данный период (точно не определенный) сохраняется антирезорбтивный эффект БФ, поэтому он является безопасным. Отбор кандидатов для перерывов в лечении и особенности мониторинга во время «каникул» должны быть адаптированы к отдельным пациентам.

Для стратификации рисков пациентов используют данные МПК, клинические показатели, факторы риска, а также систему FRAX. К низкому риску относят пациентов с показателем риска больших остеопоротических переломов по FRAX ниже 10% в течение последующих 10 лет. Сред-

Таблица. Предлагаемые критерии для выделения пациентов высокого риска возникновения переломов

Автор	Критерии
Watts N.B., Diab D.L., 2010 [30]	Предшествующая история переломов, низкий показатель Т-индекса, вторичный остеопороз вследствие длительного приема глюкокортикоидов, таких заболеваний как гипертиреоз, гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит, вследствие длительной иммобилизации или заболеваний, приводящих к ней (рассеянный склероз)
Whitaker M. et al., 2012 [31]	История переломов и Т-индекс = $-2,5$ SD
McClung M. et al., 2013 [14]	Т-индекс = $-2,5$ SD в области шейки бедра, предыдущие переломы позвонков или бедра или постоянная терапия высокими дозами глюкокортикоидов
Black D.M. et al., 2012 [3]	Т-индекс = $-2,5$ SD в области шейки бедра. Наличие перелома позвонка и Т-индекс = $-2,0$ SD и ниже в области шейки бедра

ний риск определяется при риске больших остеопоротических переломов по FRAX от 10 до 20% в течение последующих 10 лет. Высокий риск переломов ассоциирован с FRAX выше 20%, а также наличием предыдущих переломов позвонков или шейки бедренной кости. При этом в определении пациентов высокого риска существуют некоторые разногласия, что отображены в таблице. Однако все исследователи сходятся к мысли, что пациенты высокого риска — это лица с низкими показателями Т-индекса, что соответствует критериям остеопороза, и большими остеопоротическими переломами в анамнезе (переломы позвонков и/или шейки бедренной кости). Выделение этой группы пациентов наиболее важно в плане стратификации риска и определения долгосрочной стратегии лечения. Именно эта группа пациентов требует длительного применения БФ, а «лекарственные каникулы» в большинстве случаев не проводятся: при перерывах в лечении БФ пациенты переводятся на препараты с другими механизмами действия.

Традиционно пациентов разделяют на группы в зависимости от риска остеопоротических переломов, что детерминирует назначение БФ, длительность терапии и возможность перерывов в лечении в будущем:

1. Низкий риск переломов (*low risk of fracture*) — в лечении нет необходимости. Если все-таки БФ был назначен, то он может быть отменен. Например: женщина 54 лет, время наступления менопаузы — 51 год, Т-индекс = $-1,5$ SD, нет факторов риска. Лечение БФ не показано. Если БФ назначались ранее, то они могут быть отменены.
2. Мягкий риск перелома (*mild risk of fracture*) — показано лечение БФ в течение 3-5 лет с последующей остановкой. «Лекарственные каникулы» могут быть продолжены до тех пор, пока не наблюдается значительная потеря минеральной плотности кости (МПК) $> 4\%$ или не

возник остеопоротический перелом. Пример: женщина 68 лет, менопауза с 50 лет, начальный Т-индекс = $-2,3$ SD, из факторов риска — отягощенный семейный анамнез (перелом у одного из родителей). БФ был назначен в течение 5 лет. «Лекарственные каникулы» могут быть рассмотрены через 5 лет лечения.

3. Умеренный риск перелома (*moderate risk of fracture*) — предлагается лечение БФ в течение 5-10 лет до достижения стабильных показателей МПК, после этого возможен перерыв в лечении 3-5 лет до возникновения значительной потери костной массы или перелома. Например: Женщина 72 лет, менопауза с 48 лет, самый низкий Т-индекс = $-2,9$ SD, нет факторов риска, нет остеопоротических переломов, была назначена терапия БФ в течение 7 лет, за это время — индекс = $-2,0$ SD, остеопоротические переломы не возникали. «Лекарственные каникулы» могут быть рассмотрены через 7 лет лечения. В это время необходима оценка риска переломов, контроль МПК и активности маркеров резорбции.
 4. Высокий риск переломов (*high risk of fracture*) — предполагает постоянное лечение антиостеопоротическими препаратами. Лечение БФ продолжается до 10 лет, а потом возможен перерыв в лечении БФ и переход на препараты с другим механизмом действия. Пример: женщина 75 лет, менопауза с 45 лет, страдает ревматоидным артритом, терапия глюкокортикоидами в течение 12 лет, зарегистрировано 2 вертебральных компрессионных перелома, перелом лучевой кости; наиболее низкий показатель Т-индекса = $-3,6$ SD. Применение БФ должно продолжаться в течение 10 лет и более, при решении проведения «лекарственных каникул» (возникновение побочных эффектов, ухудшение ответа на лечение, отсутствие приверженности) необходимо осуществить переход на препарат с другим механизмом действия — терипаратид, ралоксифен или деносумаб.
- Другая группа авторов в 2013 г. модифицировала рекомендации по «лекарственным каникулам» в зависимости от категории риска, к которой можно отнести пациента [14]. Так, высокий риск отмечается при Т-критерии $\leq 2,5$ SD в проксимальном отделе бедра, наличии в анамнезе перелома бедра или позвонка или при продолжающейся терапии высокими дозами глюкокортикостероидов — такие пациенты должны продолжать лечение БФ с периодической переоценкой необходимости в нем. Пациенты со средним риском (Т-критерий $> -2,5$ SD в бедре на фоне терапии БФ, отсутствуют предшествующие переломы бедра или позвонков) после 3-5 лет лечения могут уйти на «лекарственные каникулы».

лы», но решение должно быть индивидуальным в каждом конкретном случае. Пациенты, относящиеся к категории низкого риска (без переломов в анамнезе, МПК при назначении терапии БФ была $> -2,5$ SD), могут прекратить прием препарата и возобновить его при появлении показаний для лечения.

На основании проведенных исследований установлена приблизительная безопасная и достаточная для достижения эффекта длительность терапии БФ. Для алендроната, ризедроната и ибандроната она составляет 5 лет, для золендроновой кислоты — 3 года. После этого периода может быть рассмотрена возможность «каникул» [2, 4]. На рис. 2 представлена предполагаемая длительность терапии БФ и «лекарственных каникул».

При остановке приема БФ обозначено несколько потенциальных параметров, требующих мониторинга для определения продолжающейся потери костной массы. Большинство рекомендаций сосредоточено на ежегодном проведении двухфотонной рентгеновской денситометрии (DEXA) с определением МПК. Показано, что наибольший эффект антиостеопоротической терапии наблюдается в первые 1-2 года применения БФ, затем МПК выходит на своеобразное плато, что удерживается в течение последующих лет [4, 20]. После остановки терапии потеря костной массы возобновляется ежегодно на 0,5-2,0%, что сопоставимо со скоростью потери костной массы у пациентов, получавших плацебо. Если потери костной массы превышают этот показатель (установлено значение максимальных по-

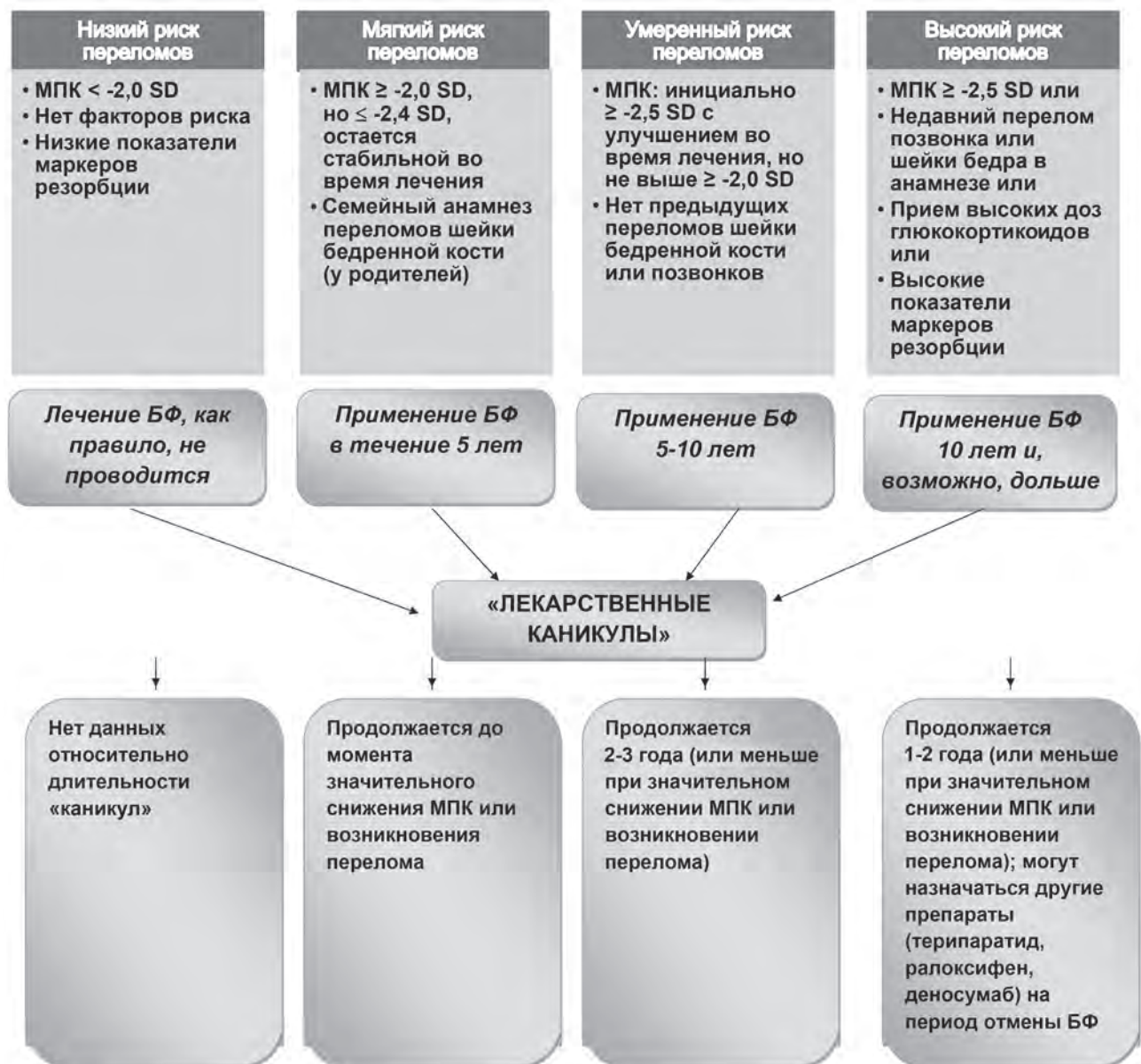


Рис. 2. Длительность терапии БФ, стратификация риска переломов и показания к «лекарственным каникулам» и их длительность

Примечание: БФ – бисфосфонат; МПК – минеральная плотность кости.



Рис. 3. Подходы к длительному лечению остеопороза. МПК — минеральная плотность кости; NTX — N-telopeptide cross-links, аминотерминальный перекрестно-связанный пептидный фрагмент коллагена I типа; CTX — carboxyterminal collagen cross-link, карбокситерминальный перекрестно-связанный телопептид коллагена I типа; БФ — бисфосфонат

терь — МПК $\geq 4\%$) или возникают переломы, то терапия БФ должна быть возобновлена раньше, а «лекарственные каникулы» должны быть прерваны. Кроме этого, ежегодные сканирования МПК могут быть дополнены исследованием маркеров резорбции кости. Существенным преимуществом является то, что их определение можно проводить через несколько недель/месяцев после начала «каникул». Проспективные исследования показали, что повышенные маркеры резорбции достоверно предсказывают повышенный риск переломов у женщин в постменопаузе [21]. Два маркера ремоделирования кости — карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа (NTX, CTX) являются наиболее исследованными и валидными маркерами. Чем выше уровень NTX в моче, тем выше вероятность увеличения костного оборота и увеличения риска переломов [13]. На основании этих показателей сформированы подходы к определению длительности «лекарственных каникул», представленные на рис. 3. В общем, точная продолжительность «лекарственных каникул» неизвестна, она должна определяться индивидуально для каждого пациента, однако исследователи предлагают 1-2 года для пациентов с высоким риском (переключение на пре-

парат с другим механизмом действия) и 3-5 лет при умеренном/мягком риске [21]. Переоценка лечения должна проводиться ежегодно. В случае появления новых переломов, резкого возрастания активности маркеров резорбции и увеличения потерь МПК при денситометрии необходим рестарт приема БФ.

В заключение необходимо отметить, что БФ одобрены для лечения постменопаузального остеопороза и являются эффективными и безопасными препаратами, имеющими надежные доказательства снижения риска переломов. Их системная безопасность обусловлена исключительным связыванием с костью и отсутствием поглощения другими тканями, кроме почек. При этом серьезные нежелательные побочные эффекты на фоне терапии БФ возникают очень редко. Накопление БФ в кости после нескольких лет лечения позволяет осуществить перерывы в лечении без снижения антипереломного эффекта, что является уникальным механизмом, свойственным только БФ. Именно этот тезис положен в основу концепции «лекарственных каникул». Продолжительность лечения и длительность перерывов в лечении и должны быть адаптированы к индивидуальным особенностям пациента и клиническим обстоятельствам.

Список использованной литературы

1. Головач И.Ю. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы / И.Ю. Головач // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — 1 (5). — С. 62-69.
2. Black D.M. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) / D.M. Black, I.R. Reid, S. Boonen et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 243-254.
3. Black D.M. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis — for whom and for how long? / D.M. Black, D.C. Bauer, A.V. Schwartz et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — 2051-2053.
4. Bone H. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women / H. Bone, D. Hosking, J. Devogelaer et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1189-1199.
5. Brown J.P. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays / J.P. Brown, S. Morin, W. Leslie et al. // *Canadian Family Physician*. — 2014. — Vol. 60. — P. 324-333.
6. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw / J. Compston // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol. 22 (12). — P. 2951-2961.
7. Compston J., Bilezikian J. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it / J. Compston, J. Bilezikian // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 240-242.
8. Dell R. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 [abstract] / R. Dell, D. Greene, S.M. Ott, S. Silverman, E. Eiseimon, T. Funahashi et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol. 25. — Astr. 12886-D.
9. Diab D.L., Watts N.B. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long / D.L. Diab, N.B. Watts // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 5 (3). — P. 107-111.
10. Ioannidis G. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study / G. Ioannidis, A. Papaioannou, W.M. Hopman, N. Akhtar-Danesh, T. Anastasiades et al. // *CMAJ*. — 2009. — Vol. 181 (5). — P. 265-271.
11. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report / J.A. Kanis // *World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK*. 2007: Printed by University of Sheffield.
12. Khan A.A., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons / A.A. Khan, L.P. Rios, G.K. Sandor, N. Khan, E. Peters, M.O. Rahman et al. // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38 (7). — P. 1396-1402.
13. Looker A.C. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions / A.C. Looker, D.C. Bauer, C.H. Chesnut 3rd et al. // *Osteoporos Int.* — 2000. — Vol. 11. — P. 467-480.
14. McClung M. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday / M. McClung, S.T. Harris, P.D. Miller et al. // *Am. J. Med.* — 2013. — Vol. 126. — P. 13-20.
15. Nancollas G.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite / G.H. Nancollas, R. Tang, R.J. Phipps et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 38. — P. 617-627.
16. National Osteoporosis Foundation. America's bone health: The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. — Washington, DC: 2002.
17. Papaioannou A. Lengthy hospitalization associated with vertebral fractures despite control for comorbid conditions / A. Papaioannou, J.D. Adachi, W. Parkinson, S.G. Tephenson, M. Bedard // *Osteoporos Int.* — 2001. — Vol. 12 (10). — P. 870-874.
18. Papaioannou A. Mortality, independence in living, and re-fracture one year following hip fracture in Canadians / A. Papaioannou, M.E. Wiktorowicz, J.D. Adachi, R. Goeree, E. Papadimitropoulos, M. Bedard // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2000. — Vol. 22 (8). — P. 591-597.
19. Papapoulos S., Cremers S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children / S. Papapoulos, S. Cremers // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1075-1076.
20. Ravn P. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group / P. Ravn, S.R. Weiss, J.A. Rodriguez-Portales et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1492-1497.
21. Ro C., Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates / C. Ro, O. Cooper // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2013. — Vol. 11 (1). — P. 45-51.
22. Rogers M.J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M.J. Rogers, J.C. Crockett, F.P. Coxon, J. Mönkkönen // *Bone*. — 2011. — Vol. 49 (1). — P. 34-41.
23. Russell R.G.G. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates / R.G.G. Russell // *Bone*. — 2007. — Vol. 40 (2). — P. 521-525.
24. Salaffi F. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study / F. Salaffi, M.A. Cimmino, M.N. Alavolta, M. Carotti, Di L. Matteo, P. Scendoni et al. // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34 (7). — P. 1551-1560.
25. Sambrook P.N. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study / S.P.N. Ambrook, I.D. Cameron, J.S. Chen, L.M. March, J.M. Simpson, R.G. Cumming et al. // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol. 22 (9). — P. 2551-2556.
26. Statistics Canada. Homicide offences, number and rate, by province and territory. — Ottawa, ON: Statistics Canada, 2011.
27. Transport Canada. 2007 casualty rates. — Ottawa, ON: Transport Canada, 2010.
28. Van Beck E. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl group with an amino group / E. van Beck, C. Lowik, I. Que et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1492-1497.
29. Villa J.C. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday / J.C. Villa, A. Gianakos, J.M. Lane // *HSSJ*. — 2016. — Vol. 12 (1). — P. 66-73.
30. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis / N.B. Watts, D.L. Diab // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 1555-1565.
31. Whitaker M. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? / M. Whitaker, J. Guo, T. Kehoe et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 2048-2051.

Надійшла до редакції 27.10.2016

TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES: ARE «DRUG HOLIDAYS» POSSIBLE?

I.Yu. Golovach

Abstract

The questions of duration and safety for treatment of osteoporosis with bisphosphonates are among the most important in the medical practice. Today, the issues of efficiency are raised, as well as what categories of patients bisphosphonate therapy is indicated for, how long the drugs of this group could be used, and is it possible to suspend the bisphosphonates temporarily without increasing the risk of fractures. The article presents the new data on the possibility and the need for treatment interruptions of anti-osteoporotic drugs, so-called «drug holidays», without the loss of efficacy and the increased risk of fractures. The concept of «drug holidays» provides for the temporary suspension of active treatment with bisphosphonates in the safe period. It is believed that in this period the anti-resorptive effect of the drugs is preserved, so it is safe. The selection of candidates for the interruption in the treatment and the monitoring features during «holidays» should be adapted to individual patients.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, treatment, «drug holidays», risk of fractures, efficacy.

О.М. Корнелюк¹, А.Г. Мрочек¹,
И.В. Корнелюк², В.А. Рабцевич³

¹Республиканский научно-
практический центр
«Кардиология», Республика
Беларусь

²Белорусский государственный
медицинский университет,
Республика Беларусь

³Белорусский государственный
экономический университет,
Республика Беларусь

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Резюме

У пациентов с неклапанной пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) предоперационное повышение уровня интерлейкина-6 выше 1,77 нмоль/л увеличивает риск рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после радиочастотной абляции легочных вен (ОШ 7 [0,61; 79,88]). Регистрация по данным суточного мониторинга ЭКГ перед операцией максимальной суточной частоты сердечных сокращений более 120 уд/мин ассоциировано с повышением вероятности рецидива ФП (ОШ 4,95 [0,86; 28,64]). Пациентам с повышенным риском рецидива ФП показано назначение антиаритмической терапии на срок не менее 6 месяцев.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, прогнозирование рецидива, антиаритмическая терапия.

Проблема борьбы с фибрилляцией предсердий (ФП) является одной из самых актуальных в лечении нарушений ритма сердца, так как ФП является одним из наиболее часто встречающихся видов тахикардий. ФП может протекать как в виде пароксизмов (пароксизмальная и персистирующая формы), так и в хронической (постоянной) форме. Одним из вопросов, стоящих перед врачом, к которому обратился пациент с ФП, является дилемма, какую тактику выбрать — восстановления ритма или достижения нормосистолии при сохранении фибрилляции предсердий. Другими словами, что предпочесть — контроль ритма или контроль частоты. Проведенные многоцентровые исследования не подтвердили преимущества одной из стратегий по сравнению с другой в отношении профилактики тромбоэмболизма, смертности и госпитализации и качества жизни [1-5]. В то же время было доказано преимущество контроля ритма в отношении более высокой

толерантности к физической нагрузке и улучшению симптоматики, что особенно важно у молодых пациентов [1, 5]. Кроме того, вопрос поддержания синусового ритма (СР) особенно важен у лиц с пароксизмальной ФП, при которой ритм восстанавливается самостоятельно. К сожалению, проведение антиаритмической терапии не всегда дает ожидаемый результат. Учитывая недостаточную эффективность антиаритмической терапии (ААТ) для сохранения СР, все большее распространение получают хирургические методы. Наиболее широкое распространение получила интервенционная методика радиочастотной абляции легочных вен (РЧА ЛВ).

Следует отметить, что интервенционные вмешательства также не способны полностью ликвидировать источник ФП. По данным Европейского общества кардиологов, эффективность 1-й процедуры РЧА ЛВ составляет 40-60% [6]. В связи с этим после проведения операции требуется продолжение ААТ. На сегодняшний день не существует чет-

ких рекомендаций о продолжительности приема антиаритмических препаратов после РЧА. В большинстве исследований применение антиаритмических препаратов длилось на протяжении 3 месяцев после РЧА ЛВ [6].

Однако в исследовании EAST было установлено, что 90-дневное назначение препаратов I и III классов после РЧА уменьшает количество пароксизмов только в текущем периоде, но не влияет на наличие отдаленных рецидивов [7]. Это было подтверждено в исследовании AMIO-CAT, которое продемонстрировало, что краткосрочное назначение амиодарона после РЧА не снижает риск рецидива через 6 месяцев [8]. Учитывая, что назначение антиаритмических препаратов (ААП) в период до 3 месяцев не снижает риск развития рецидива при дальнейшем наблюдении, решение вопроса о продолжении приема ААП должно приниматься на основании оценки риска рецидива ФП.

Прогнозирование рецидива ФП после РЧА ЛВ поможет принять решение об интенсивности дальнейшего наблюдения пациента, длительности назначения ААП и необходимости повторной процедуры. В настоящее время доказанными предикторами возврата ФП считаются: увеличение левого предсердия более 50 мм, митральные пороки, аортальная регургитация, персистирующая форма ФП, снижение сократительной функции левого желудочка, а также наличие застойной сердечной недостаточности [9].

РЧА ЛВ более эффективна при пароксизмальной форме ФП, но даже в этом случае почти у половины пациентов после первой абляции отмечены рецидивы ФП [10]. В связи с этим выявление новых факторов риска рецидива ФП у этих лиц продолжается. В частности, изучаются лабораторные маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6). Доказано, что их повышение ассоциировано с длительным персистированием ФП и развитием рецидива после кардиоверсии, а также с повышенным числом тромбэмболических осложнений и смертности у пациентов с ФП [11-14]. Однако прогностическое значение предоперационного повышения уровней СРБ и ИЛ-6 с точки зрения эффективности РЧА ЛВ не изучалось.

Кроме того, перспективным может быть оценка риска по результатам исходного суточного мониторинга ЭКГ (СМ ЭКГ). Учитывая, что выполнение этого исследования является рутинным методом предоперационного обследования, определение прогностических показателей по СМ ЭКГ не потребует дополнительных расходов.

Разработка и внедрение в практику метода оценки риска рецидива неклапанной пароксизмальной ФП после РЧА ЛВ поможет определить длительность назначения антиаритмической терапии. Это позволит уменьшить количество реци-

дивов ФП, но в то же время избежать избыточного назначения ААП.

Цель исследования — изучить влияние предоперационного повышения уровня ИЛ-6 и максимальной суточной ЧСС на развитие рецидивов ФП через 3-6 месяцев после РЧА ЛВ.

Материалы и методы

В исследование было включено 36 пациентов в возрасте от 28 до 72 лет с пароксизмальной неклапанной ФП, подвергшихся РЧА ЛВ. Из них 27 (75%) мужчин и 9 (25%) женщин. Средний возраст составил 50,5 [44; 57,5] лет.

Перед операцией РЧА ЛВ проводилось следующее обследование: ЭКГ-12, ЭхоКГ, включая тканевой доплер, СМ ЭКГ, биохимический анализ крови (определение показателей липидного спектра, СРБ, гомоцистеина, ИЛ-6, NT-proBNP). Кроме того, в процессе наблюдения пациенты заполняли дневники-хронокарты (ДХК), на которых отмечали возникновение симптомных пароксизмов. Для выявления рецидивов ФП использовались: ЭКГ при каждом визите и при возникновении пароксизма, СМ ЭКГ и анализ ДХК.

Оценка значимости различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна – Уитни. Для определения пороговых значений статистически значимых показателей был использован ROC-анализ. Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня ИЛ-6 рассчитывалась при помощи составления таблиц сопряженности и установления отношения шансов (ОШ).

В зависимости от наличия или отсутствия рецидива в сроки от 3 до 6 месяцев после РЧА, пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (группа рецидива) составили 16 (44,4%) человек, у которых в этот период был зарегистрирован рецидив ФП, вторую группу (группа без рецидива) — 20 (55,6%) пациентов без эпизодов ФП в указанные сроки.

Результаты и их обсуждение

При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных в группах наблюдения (пол, возраст, длительность аритмического анамнеза, количество пароксизмов и нагрузка ФП за месяц до РЧА, наличие сопутствующей патологии) значимых различий выявлено не было.

При обследовании перед операцией показатели ЭхоКГ у пациентов обеих групп не выходили за рамки нормальных значений. Кроме того, размеры камер сердца (ПП, ЛП, ПЖ), уровень КДР, КСР, КДО, КСО, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем ЛЖ, среднее и систолическое давление в легочной артерии, интегральный показатель гипертрофии миокарда — индекс массы миокарда (ИММ) у лиц из сравниваемых групп были сопоставимы.

При исследовании исходных лабораторных показателей: липидного спектра, уровней NT-proBNP, гомоцистеина, а также D-димера и АТ-III статистически значимых различий не наблюдалось. В то же время у пациентов с пароксизмальной ФП без рецидива уровень ИЛ-6 был статистически значимо ниже (1,76 [1,57; 2,7]), чем в группе с наличием ФП (4,75 [2,27; 6,76]) ($p=0,03$).

При оценке данных исходного СМ ЭКГ установлено, что группы были сопоставимы по данным минимальной и средней суточной ЧСС ($p=0,76$ и $p=0,82$ соответственно), а также по количеству суправентрикулярных экстрасистол и длительности зарегистрированных эпизодов ФП ($p=0,63$ и $p=0,72$ соответственно). В то же время максимальная суточная ЧСС была статистически значимо выше в группе рецидива (154 [123; 183]) по сравнению с пациентами без возврата ФП (120 [105; 143]) — $p=0,02$. ФП при СМ ЭКГ перед операцией была зарегистрирована у 7 (44%) пациентов группы рецидива (44%) и у 7 (35%) человек без рецидива (данные сопоставимы — $p=0,73$, сопоставимость оценивалась по критерию χ^2). Анализ сегмента ST также не выявил ишемических изменений у пациентов обеих исследуемых групп.

С целью оценки риска рецидива после РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП был проведен дополнительный регрессионный анализ с построением ROC-кривой. В анализ были включены исходные показатели, значения которых статистически значимо отличались: уровень ИЛ-6 и максимальная суточная ЧСС.

Для ИЛ-6 было определено пороговое значение 1,77 мкмоль/л. При $p \leq 1,77$ определяется низкая вероятность развития рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ; при $p > 1,77$ — высокая вероятность возврата ФП (чувствительность — 87,5%, специфичность — 58,33%), $AUC=0,8$ [0,54; 0,94], $p<0,014$ (рис. 1).

Кроме того, было доказано, что у пациентов, уровень ИЛ-6 которых превышал пороговое значение в 1,77 мкмоль/л, вероятность отдаленного рецидива была выше в 7 раз (ОШ 7 [0,61; 79,88]) (рис. 2).

Таким образом, выявление при предоперационном обследовании пациентов с пароксизмальной ФП повышения уровня ИЛ-6 более 1,77 мкмоль/л свидетельствует о прогнозируемом повышенном риске рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ.

Для максимальной суточной ЧСС по данным СМ ЭКГ было также определено пороговое значение — 120 уд/мин. При $p \leq 120$ определяется низкая вероятность развития рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ; при $p > 120$ — высокая вероятность возврата ФП (чувствительность — 84,62%, специфичность — 55,56%), $AUC=0,752$ [0,56; 0,89], $p<0,0042$ (рис. 3).

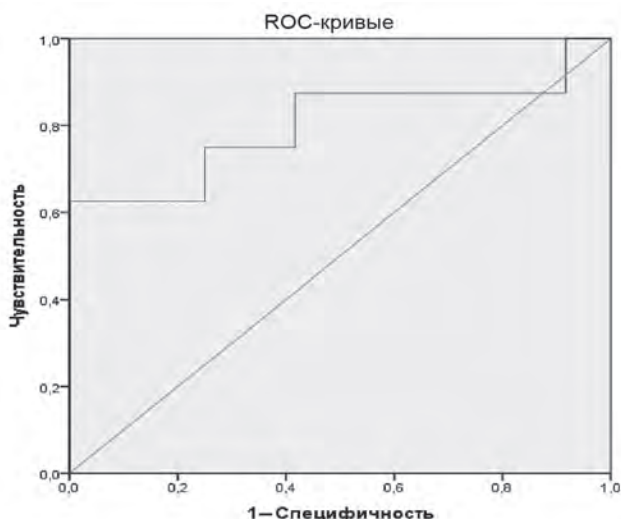


Рис. 1. ROC-кривая уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня ИЛ-6

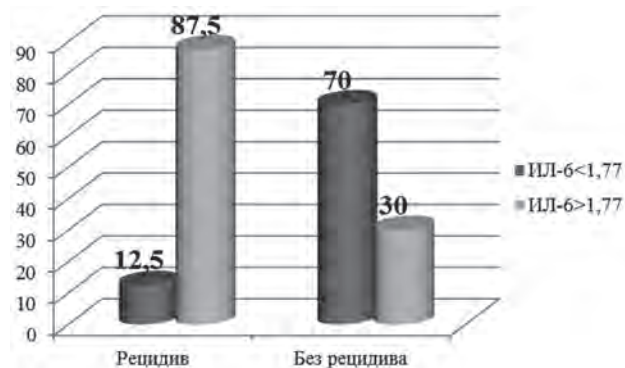


Рис. 2. Достижение ИЛ-6 пороговых значений в группе с отдаленным рецидивом и без него

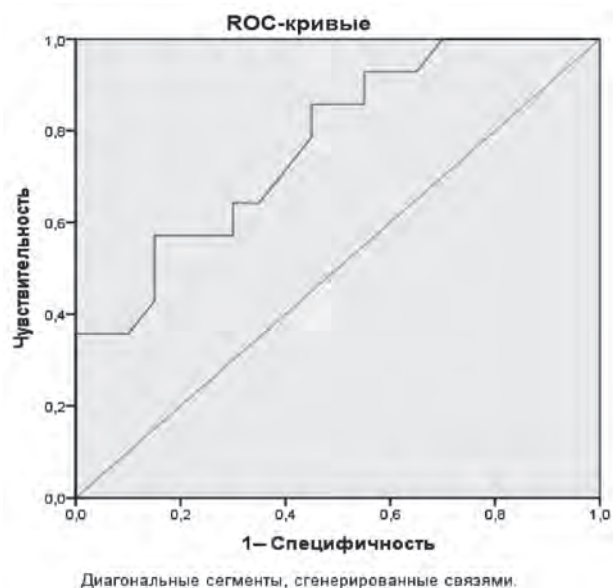


Рис. 3. ROC-кривая уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня максимальной суточной ЧСС

Шанс віддаленого рецидива у осіб з ЧСС_{макс.} перевищує 120 уд/мин, був вище в 4,95 рази (ОШ 4,95 [0,86; 28,64]) (рис. 4).

Таким образом, в нашому дослідженні підтверджена прогностична значимість підвищення рівня ІЛ-6, а також виявлено новий прогностичний критерій — збільшення максимальної суточної ЧСС за даними СМ ЕКГ, визначених

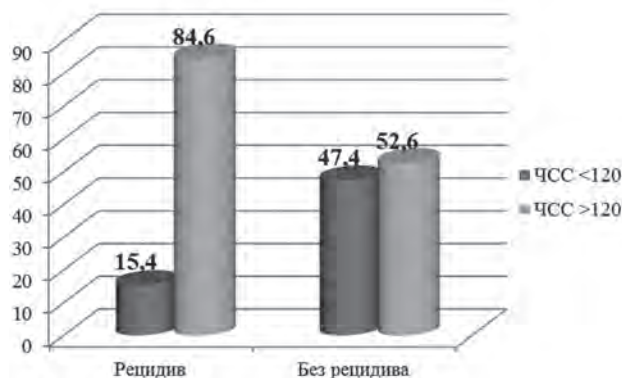


Рис. 4. Достижение ЧСС_{макс.} пороговых значений в группе с рецидивом и без него

при исходном обследовании для оценки риска рецидива после РЧА ЛВ.

Учитывая результаты ряда исследований, доказавших, что краткосрочное назначение ААТ не предотвращает появление рецидивов через 6 месяцев после операции, у пациентов с высоким риском возврата ФП обосновано более длительное назначение ААТ. У пациентов с пароксизмальной ФП рекомендовано назначение ААТ на срок не менее 6 месяцев в случае, если при предоперационном обследовании выявлено повышение уровня ІЛ-6 более 1,77 мкмоль/л или максимальной суточной ЧСС более 120 уд/мин.

Заключение

У пациентов с неклапанной пароксизмальной ФП предоперационное повышение уровня ІЛ-6 выше 1,77 мкмоль/л или максимальной суточной ЧСС более 120 уд/мин ассоциировано с повышенной вероятностью рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ. В связи с этим им показано продолжение антиаритмической терапии на этот срок.

Список использованной литературы

1. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure / D. Roy, M. Talajic, S. Nattel [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2667-2677.
2. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study / J. Carlsson, S. Miketic, J. Windeler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1690-1696.
3. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study / J.S. Steinberg, A. Sadaniantz, J. Kron [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1973-1980.
4. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study / G. Opolski, A. Torbicki, D.A. Kosior [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 476-486.
5. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study / V.E. Hagens, A.V. Ranchor, S.E. Van [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 241-247.
6. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato [et al.] // Europace. — 2012. — Vol. 14. — P. 528-606.
7. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial / K. Kaitani, K. Inoue, A. Kobori [et al.] // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 610-618.
8. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial) / S. Darkner, X. Chen, J. Hansen [et al.] // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 3356-3364.
9. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 2369-2429.
10. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks [et al.] // J. Am. Heart Assoc. — 2013. — Vol. 2. — ID e004549.
11. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation / T. Liu, L. Li, P. Korantzopoulos [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 101. — P. 1749-1752.
12. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation / D.S. Conway, P. Buggins, E. Hughes, G.Y. Lip // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 148. — P. 462-466.
13. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, D. Tziakas, A. Hotidis [et al.] // Am. J. Cardiol. — Vol. 97. — P. 659-661.
14. C-reactive protein and atrial fibrillation: «Evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia» / M. Acevedo, R. Corbalán, S. Braun [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 108. — P. 326-331.

Надійшла до редакції 23.11.2016

DETERMINATION OF ANTIARRHYTHMIC THERAPY DURATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AFTER RADIOFREQUENCY PULMONARY VEINS ISOLATION ON THE RESULTS OF PREOPERATIVE ASSESSMENT

A.M. Karnialiuk, A.G. Mrochek, I.U. Karnialiuk, V.A. Rabtsevich

Abstract

In patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation (AF) preoperative elevation of interleukin-6 (IL-6) above 1.77 μmol/L increases the risk of AF recurrence within 3-6 months after radiofrequency pulmonary veins isolation (RF PVI) (OR 7 [0.61; 79.88]). Daily maximum heart rate above 120 beats per minute on ECG monitoring before RF PVI is associated with an increased likelihood of AF recurrence (OR 4.95 [0.86; 28.64]). Antiarrhythmic drug therapy during 6 months is recommended for patients with increased risk of AF recurrence.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, recurrence prediction, antiarrhythmic therapy.

А.С. Свінціцький, Н.О. Бондаренко,
І.В. Корендович

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЕРОЗИВНОЮ ФОРМОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Резюме

У статті наведено сучасні дані літератури та результати власного дослідження щодо особливостей психологічного статусу та алекситимічного профілю в пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ). Показано вплив депресії, тривоги, стресу та алекситимії на якість життя хворих на НЕРХ, а також виявлено залежність між інтенсивністю симптомів захворювання та вираженістю змін психологічного статусу.

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, неерозивна рефлюксна хвороба, депресія, тривога, стрес, алекситимія, якість життя.

Найпоширенішими симптомами в клінічній практиці гастроентеролога і лікаря загальної практики, з якими звертаються пацієнти, є печія та регургітація. Серед дорослого населення Європи і США печія як основний клінічний симптом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) спостерігається у 20-40%. Характерним є те, що це захворювання виникає в осіб молодого працездатного віку (середній вік чоловіків становить від 35 до 44 років, жінок — від 25 до 34 років) та значно погіршує якість життя таких пацієнтів [1, 2]. У структурі захворюваності на ГЕРХ переважає неерозивна форма (НЕРХ) — до 70% випадків [3, 4]. НЕРХ у більшості пацієнтів характеризується відносно стабільним непрогресивним перебігом, відсутністю ускладнень, частішою наявністю супутніх розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) функціональної природи та позастравохідними проявами рефлюксу. Реальна поширеність захворювання в Україні вивчена мало, що пов'язано з великою варіабельністю клінічних проявів: від епізодичної печії, при якій хворі рідко звертаються до лікаря, до виражених ознак ускладненого рефлюкс-езофагіту, що вимагає госпіталізації. У нашій країні статистична реє-

страція ГЕРХ почалась із 2009 року, і, на жаль, дані ще не є повними, вказуючи на 10 випадків на 1000 населення [1]; інформація про поширеність НЕРХ відсутня.

На сьогодні вже добре відомо, що функціонування системи органів травлення тісно пов'язане зі станом психічної сфери людини. Більшість пацієнтів із захворюваннями ШКТ, які звертаються до лікарів, мають зміни в психологічному статусі. Психосоматичні захворювання надзвичайно поширені, особливо у високорозвинених країнах, причому у зв'язку з прогресуванням стресогенності суспільства зберігається стійка тенденція до їх зростання [5].

Встановлено, що пацієнти із симптомами шлунково-стравохідного рефлюксу та супутніми психологічними розладами, як правило, звертаються по медичну допомогу раніше, ніж пацієнти без розладів. Питання про частоту порушень психологічного статусу у хворих на НЕРХ досліджено мало, тому вивчення їх взаємозв'язку з клінічною картиною цього захворювання, а також їх можливого впливу на якість життя пацієнтів є досить актуальним.

Мета дослідження — вивчити особливості психологічного статусу та якості життя пацієнтів із НЕРХ.

© А.С. Свінціцький, Н.О. Бондаренко, І.В. Корендович

Матеріали та методи

До нашого дослідження, яке проводилося на клінічних базах кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — ДЗ «Республіканська клінічна лікарня Міністерства охорони здоров'я України» та Універсальної клініки «Оберіг», увійшло 75 пацієнтів. Із них 43 (57,3%) жінки та 32 (42,7%) чоловіки віком від 18 до 63 років (середній вік — 37,9±7,4 року).

Критеріями включення до дослідження були наявність клінічних симптомів рефлюксу — відчуття печії та/або регургітації, які турбували пацієнта хоча б один раз на тиждень або частіше впродовж останніх шести місяців (згідно з рекомендаціями клініки Мейо і Монреальського консенсусу, 2005 р.), а також наявність лише «малих ознак» ураження слизової оболонки (СО) стравоходу при ендоскопічному обстеженні (набряк, гіперемія слизової оболонки).

Критеріями виключення були ерозивно-виразкові ураження СО стравоходу при ендоскопічному обстеженні; кила стравохідного отвору діафрагми, пептична виразка шлунка, рак шлунка чи кишки, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічні запальні захворювання кишок, важка супутня патологія (наприклад, ішемічний або геморагічний інсульт в анамнезі); вживання нестероїдних протизапальних препаратів, наркотичних речовин та алкоголю у великій кількості протягом останнього року, стан після оперативного втручання на органах ШКТ (наприклад, холецистектомія, резекція шлунка), супутні ендокринопатії (наприклад, важкий перебіг цукрового діабету), великі депресивні розлади та використання антидепресантів в анамнезі. Оскільки інфікування бактерією *Helicobacter pylori* (*Hp*) у пацієнтів із домінуючими симптомами рефлюксу спостерігається з такою ж частотою або рідше, ніж у загальній популяції, а успішна ерадикаційна терапія не приводить до зменшення симптомів рефлюксу, то наявність хронічного *Hp*-асоційованого гастриту не було критерієм виключення.

Психологічне обстеження хворих було проведено шляхом психодіагностичних тестувань за допомогою опитувальників:

1. Для визначення особистого рівня депресії, тривоги та стресу — The Short-Form Version of The Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21) [6]. Пацієнту пропонувалося 21 запитання, що стосувалися його стану протягом останнього тижня. Відповідь оцінювалася за 5-бальною шкалою Лайкерта від «0» («зовсім не стосується мене») до «4» («стосується мене повністю або більшу частину часу»).

З отриманих запитань сім (№ 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21) оцінювали рівень депресії, інші сім (№ 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20) — рівень тривоги, а решта сім (№ 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18) — рівень стресу. Сума балів кожного зі станів підраховувалася окремо та оцінювалася за відповідними шкалами.

2. Для визначення ступеня вираженості алекситимії використовувалася Торонтська шкала алекситимії (TAS) [7]. Досліджуваним пропонувалося відповісти на 26 запитань. Відповідь оцінювалася за 5-бальною шкалою Лайкерта від «1» («зовсім не погоджуюся») до «5» («цілком згоден»). Алекситимічними вважалися хворі, які набрали 74 та більше балів; 73-63 бали — «група ризику»; відсутність алекситимії — 62 бали та менше.
3. Для визначення якості життя пацієнтів із НЕРХ нами було застосовано спеціалізований опитувальник, розроблений для хворих на ГЕРХ — GERD — Health Related Quality of Life Questionnaire (GERD-HRQL) [8]. Пацієнту необхідно було відповісти на 16 запитань, що стосувалися проявів даного захворювання, та оцінити їх ступінь протягом останніх двох тижнів. Відповідно до цього опитувальника, печія (питання № 1-6) оцінювалася за шкалою Лайкерта від «0» (симптоми відсутні) до «5» (симптоми унеможливають щоденну активність), максимальний бал — 30 балів. Бал ≤12 або ж не перевищує 2 з кожного запитання вказує на зменшення (зникнення) печії. Регургітація (питання № 10-15) оцінювалася за шкалою Лайкерта від «0» (симптоми відсутні) до «5» (симптоми унеможливають щоденну активність), максимальний бал — 30 балів. Бал ≤12 або ж не перевищує 2 з кожного запитання вказує на зменшення (зникнення) регургітації. Як для печії, так і для регургітації, для зручності опису отриманих результатів дослідження, бали від 13 до 30 ми розділили на дві підкатегорії: бал від 13 до 20 характеризував середню вираженість симптому печії/регургітації, а бал від 21 до 30 — значно виражений симптом печії/регургітації. Загальний бал розраховувався як сума балів запитань № 1-15 із мінімальним можливим балом — 0 (симптоми відсутні), максимальним можливим балом — 75 балів (симптоми найбільш виражені).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася із застосуванням методів описової статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення MedStat. Варіаційний аналіз використовувався для встановлення залежності між інтенсивністю симптомів та вира-

женістю депресії, тривоги, стресу та алекситимії. Для оцінки статистичної значущості різниці між порівнюваними групами використовувався критерій χ^2 (для порівняння частотних характеристик). Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище від 5% — $p < 0,05$, рівні похибки другого роду (β) — не вище від 20%.

Результати та їх обговорення

Вивчення особистого рівня депресії, тривоги та стресу за допомогою опитувальника DASS-21 виявило, що в 37,3% (28/75) пацієнтів реєструвався дуже високий рівень депресії (28 і вище балів), у 29,3% (22/75) — високий рівень (21-27 балів), у 20,0% (15/75) — середній рівень (14-20 балів), низький рівень депресії був у 8,0% (6/75) обстежених (10-13 балів), і лише 5,3% (4/75) хворих набрали мінімальний бал (0-9) опитувальника, що свідчило про відсутність проявів депресії. Аналогічно було оцінено рівні тривоги в цієї групи пацієнтів: дуже високий рівень (20 і більше балів) мали 28,0% (21/75) обстежених, високий рівень (15-19 балів) — 40,0% (30/75), середній рівень (10-14 балів) — 18,7% (14/75), низький рівень (8-9 балів) — 9,3% (7/75), лише в 4,0% (3/75) хворих були відсутні прояви тривоги (0-7 балів). Дуже високий рівень стресу (34 і більше балів) було виявлено в 52,0% (39/75) хворих, у 13,3% (10/75) — високий рівень (26-33 бали), у 25,3% (19/75) — середній рівень (19-25 балів) стресу, у 8,0% (6/75) — низький рівень (15-18 балів), лише в 1,4% (1/75) обстежених не було виявлено проявів стресу (0-14 балів) — див. рис. 1.

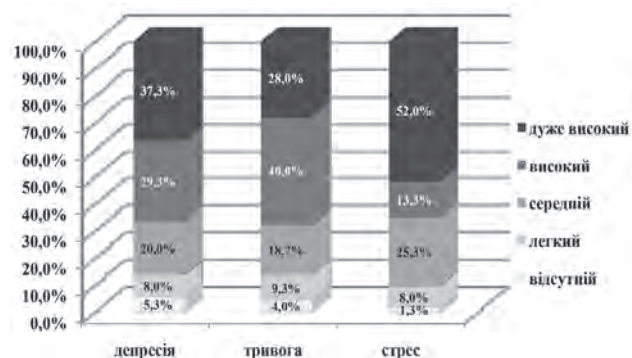


Рис. 1. Рівень депресії, тривоги, стресу в пацієнтів із НЕРХ

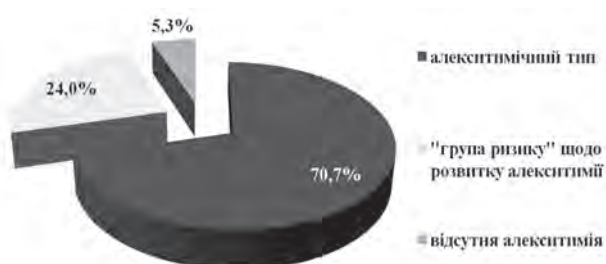


Рис. 2. Алекситимічний профіль пацієнтів із НЕРХ

70,7% (53/75) пацієнтів мали алекситимічний тип особистості, 24,0% (18/75) хворих становили «групу ризику» щодо розвитку алекситимії, а в 5,3% (4/75) обстежених вона була відсутня (рис. 2).

Оцінюючи якість життя пацієнтів із НЕРХ, ми отримали такі результати: у переважній більшості обстежених (76% (57/75)) виявлено значно виражений симптом печії (21-30 балів), що здебільшого унеможливлювало або обмежувало денну активність, різко погіршуючи якість життя. У 24% (18/75) хворих спостерігався середній ступінь вираженості печії (13-20 балів). У жодного пацієнта не було зафіксовано менше ніж 12 балів.

Оцінюючи регургітацію та її вплив на якість життя, ми виявили, що у 20% пацієнтів був значно виражений симптом регургітації (21-30 балів), що виникав часто, унеможливлював денну активність й суттєво погіршував якість життя. У 40% обстежених спостерігався середній ступінь вираженості регургітації (13-20 балів), тобто він був наявний і турбував пацієнтів, однак не порушував їхню денну активність, тобто лише дещо погіршував якість життя. 24% пацієнтів мали менше ніж 12 балів, що свідчить про відсутність симптому та його впливу на якість життя (рис. 3).

Оцінюючи регургітацію та її вплив на якість життя, ми виявили, що у 20% пацієнтів був значно виражений симптом регургітації (21-30 балів), що виникав часто, унеможливлював денну активність й суттєво погіршував якість життя. У 40% обстежених спостерігався середній ступінь вираженості регургітації (13-20 балів), тобто він був наявний і турбував пацієнтів, однак не порушував їхню денну активність, тобто лише дещо погіршував якість життя. 24% пацієнтів мали менше ніж 12 балів, що свідчить про відсутність симптому та його впливу на якість життя (рис. 3).

Також ми проаналізували, чи пов'язані зміни психологічного статусу з вираженістю симптомів НЕРХ. Було виявлено статистично значущу залежність між інтенсивністю симптомів захворювання та вираженістю депресії ($p < 0,001$, $\chi^2 = 97,48$), тривоги ($p < 0,001$, $\chi^2 = 103,03$), стресу ($p < 0,001$, $\chi^2 = 99,04$) та алекситимії ($p < 0,001$, $\chi^2 = 96,10$).

Аналіз психологічного статусу хворих на НЕРХ дозволяє визначити роль цих змін у патогенезі

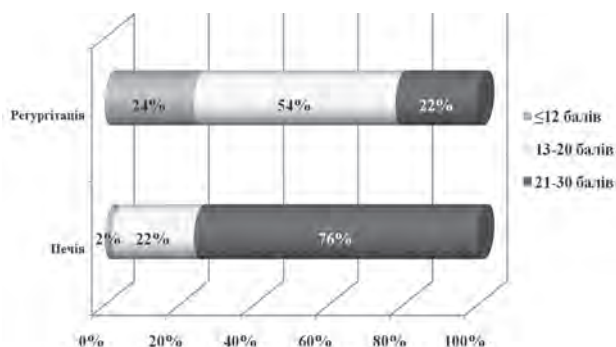


Рис. 3. Оцінка вираженості симптомів печії/регургітації (за даними опитувальника GERD-HRQL)

захворювання в конкретного пацієнта. Оскільки функціонування системи органів травлення тісно пов'язане зі станом психічної сфери людини, то більшість захворювань ШКТ належать до психосоматичної патології. Тому ще одна, не менш важлива, складова клінічної картини даного захворювання — це психоемоційний стан конкретного хворого, який звернувся по медичну допомогу з основними скаргами на печію та регургітацію. У дослідженні Л. Мосійчук та співавт. було продемонстровано зміни психологічного статусу та прояви психологічної дезадаптації в 76,7% пацієнтів із GERX. У хворих із сильною та дуже сильною печією найбільш значущими з них були депресія (63,3%), іпохондрія (43,3%) та психастенія (20,0%) [9]. Прояви тривоги та депресії були виявлені в 100 та 91,2% відповідно. Проте авторами дослідження було встановлено, що депресивні ознаки хоч і виявлялися в значній кількості обстежених, у цілому вони не були вираженими. Отримані дані свідчать, що наявність психологічної дезадаптації в пацієнтів із GERX унеможлиблює досягнення стійкої ремісії, що значно погіршує якість життя цих хворих [9]. Проте X. Yang et al. стверджують, що саме рівні тривоги та депресії в пацієнтів із GERX значно вищі, ніж у пацієнтів із рефлюкс-езофагітом, що ускладнює перебіг захворювання та знижує якість життя таких хворих [10]. У дослідженні X. Niu et al. було виявлено, що пацієнти з GERX мають більшу резистентність до лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) не лише в стандартному дозуванні, а й при подвоєнні дози, оскільки в патогенезі цього захворювання автори підкреслюють вагому роль тривоги, депресії та хронічного стресу, а також поєднання із симптомами інших функціональних розладів, зокрема синдрому подразненої кишки, що, у свою чергу, зменшує частоту досягнення стійкої ремісії на тлі лікування і, як наслідок, знижує рівень якості життя таких хворих [11]. Згідно з думкою Л. Мосійчук та співавт., у пацієнтів зі змінами психологічного статусу виникає стан перенапруження нервової системи, або, як його ще називають автори, стан психологічної дезадаптації. Дезадаптація — це порушення здатності пристосування до умов існування, насамперед втрата пристосованості до умов соціального середовища [9]. Оскільки нервова система такої особи перебуває в стані дезадаптації, вона легко піддається впливу зовнішніх стресових чинників, як наслідок, у неї страждає імунна, ендокринна системи, що, у свою чергу, сприяє розвитку спочатку функціональних, а на цьому тлі й соматичних захворювань різних органів і систем.

На сьогодні увагу дослідників психосоматичної патології привертає алекситимія в структурі преморбідної особистості як до одного з можливих психологічних чинників ризику психосоматичних розладів. Алекситимія є психологічною характеристикою, яка визначається такими когнітивно-афективними особливостями: 1) складністю у визначенні та описі власних емоцій та емоцій інших людей; 2) важкістю розрізнати емоції та тілесні відчуття; 3) зниженою здатністю до символізації та фантазування. Було висунуто гіпотезу, згідно з якою обмеженість в усвідомленні емоцій і когнітивної переробки афекту призводить до фокусування на соматичному компоненті емоційного збудження та його посилення. Цим, імовірно, й пояснюється встановлена тенденція алекситимічних осіб до розвитку іпохондричних і соматичних розладів [12]. Було висловлено припущення, що нездатність алекситимічних осіб регулювати і модулювати емоції на неокортикальному рівні, які заподіюють їм страждання, може призвести до посилення фізіологічних реакцій на стресові ситуації, створюючи тим самим умови, що спричиняють розвиток психосоматичних захворювань та погіршують перебіг вже сформованої патології [12].

У медичній практиці все частіше почали звертати увагу на якість життя конкретного хворого. При цьому пацієнт розглядається не лише як суб'єкт лікування, але й як особистість, що під впливом хвороби змінюється і повертається до соціуму в іншому статусі — статусі хворої людини [13]. На сьогодні вважається, що якість життя є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування, що має в основі суб'єктивне сприйняття. Кожен із компонентів, у свою чергу, включає низку складових, наприклад, фізичний — симптоми захворювання, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування; психологічний — тривогу, депресію, алекситимічний тип особистості; соціальний — соціальну підтримку, роботу, громадські зв'язки тощо. Їхнє всебічне вивчення дозволяє визначити рівень якості життя як окремої особи, так і цілих груп і встановити, за рахунок якого складника він підвищується чи знижується та на що необхідно вплинути, щоб його покращити [14].

Висновки

На основі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. У пацієнтів із GERX відмічається висока частота та вираженість особистісних психологічних розладів за рахунок високих рівнів

- депресії, тривоги та стресу; вони переважно мають алекситимічний тип особистості.
2. Виявлено статистично значущу залежність між інтенсивністю симптомів захворювання та вираженістю депресії, тривоги, стресу та алекситимії ($p < 0,001$).
 3. Імовірно, нестерпні симптоми, що перешкоджають і значно обмежують денну активність пацієнтів, поєднуючись із психологічними особливостями хворих при НЕРХ, формують «хибне коло» та мають негативний вплив на якість життя.

Список використаної літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба»: наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі». — Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2013_943GERX/2013_943_kn_GERX.doc
2. Острогляд А.В. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба / А.В. Острогляд, А.С. Свінціцький, В.І. Вдовиченко. — Львів, 2011. — 199 с.
3. Maradey-Romero C. Nonmedical therapeutic strategies for nonerosive reflux disease / C. Maradey-Romero, H. Kale, R. Fass // J. Clin. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 48. — P. 584-589.
4. Hershovici T. Nonerosive reflux disease (NERD) — An Update / T. Hershovici, R. Fass // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 16. — P. 8-21.
5. Rome III The Functional Gastrointestinal Disorders / D. Drossman, E. Corazzari, M. Delvaux [et al.] // Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates. — 2006. — Ed. 3. — 1052 p.
6. The validity of the 21-item version of the Depression Anxiety Stress Scales as a routine clinical outcome measure / F. Ng, T. Trauer, S. Dodd [et al.] // Acta Neuropsychiatrica. — 2007. — Vol. 19. — P. 304-310.
7. Bagby R.M. Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures / R.M. Bagby, G.J. Taylor, D. Ryan // Psychother. Psychosom. — 1986. — Vol. 45. — P. 207-215.
8. Velanovich V. GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire (GERD-HRQL). The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument / V. Velanovich // Dis. Esophagus. — 2007. — Vol. 20. — P. 130-134.
9. Психологічна дезадаптація пацієнтів з ГЕРХ: огляд та власні дослідження / Л.М. Мосійчук, Л.В. Демешкіна, І.В. Кушніренко, І.Ю. Зав'ялова // Гастроентерологія. — 2014. — № 4. — С. 23-29.
10. Anxiety and depression reduce QoL in GERD patients / X.J. Yang, H.M. Jiang, X.H. Hou, J. Song // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21. — P. 4302-4309.
11. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease / X.P. Niu, B.P. Yu, Y.D. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — P. 3124-3129.
12. Kojima M. Alexithymia as a prognostic risk factor for health problems: a brief review of epidemiological studies / M. Kojima // Biopsychosoc. Med. — 2012. — Vol. 6. — ID21.
13. Ягенський А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягенський, І.М. Січкарук // Внутрішня медицина. — 2007. — № 3. — С. 32-34.
14. Eslick G.D. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study / G.D. Eslick, N.J. Talley // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43. — P. 111-117.

Надійшла до редакції 16.11.2016

PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL STATUS AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NONEROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A.S. Svintsitskyi, N.O. Bondarenko, I.V. Korendovych

Abstract

The article presents up-to-date data and the results of our study of psychological status and alexithymia profile in patients with nonerosive reflux disease (NERD). The impact of depression, anxiety, stress and alexithymia on quality of life of patients with NERD was shown. Also we found a relationship between NERD symptoms intensity and psychological disorders severity.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, nonerosive reflux disease, depression, anxiety, stress, alexithymia, quality of life.

З.П. Ніжинська-Астапенко¹,
М.В. Власенко¹, Л.В. Притуляк²,
Ю.О. Кривов'яз²

¹Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
²Вінницький обласний клінічний
високоспеціалізований
ендокринологічний центр

МІСЦЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОГО КЕТОЗУ — КЕТОАЦИДОЗУ

Резюме

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) є гострою декомпенсацією цукрового діабету, яка призводить до порушення метаболізму, інтоксикації та ушкодження всіх систем організму. Розроблене лікування ДКА є патогенетичним, яке включає інсулінотерапію, регідраційну інфузійну терапію, корекцію електролітних порушень, застосування дезінтоксикаційних препаратів, гепатопротекторів. На основі проведеного дослідження застосування в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу гепатопротекторів істотно покращує самопочуття хворих у процесі лікування, зумовлює більш швидке зникнення симптомів кетозу — кетоацидозу.

Ключові слова

Діабетичний кетоацидоз, лікування, гепатопротектор.

Діабетичний кетоацидоз — гостра декомпенсація цукрового діабету (ЦД), що характеризується різким підвищенням рівня глюкози та кетонових тіл у крові, появою кетонових тіл у сечі та метаболічним ацидозом [8, 9, 11]. Частота діабетичного кетоацидозу в європейських країнах становить близько 0,0046 випадків/хворого/рік, у Росії при ЦД 1-го типу — 0,2-0,26, при ЦД 2-го типу — 2-0,07 випадків/хворого/рік. У хворих, які регулярно контролюють глікемію та самостійно адаптують терапію відповідно до отриманих результатів, частота діабетичного кетоацидозу може бути зведена до нуля [11].

Причинами діабетичного кетозу, кетоацидозу слугує абсолютна чи відносна недостатність інсуліну. До неї призводять стани з різким підвищенням рівня контрінсулярних гормонів: супутні та інтеркурентні захворювання (особливо інфекції — 20-38%, інші гострі захворювання і травми — 10-20%), вагітність, тривала декомпенсація ЦД обох типів, операції на підшлунковій залозі. Проте частою причиною кетозу, кетоацидозу буває неправильна поведінка пацієнтів: пропуск або самовільна відміна ін'єкцій інсуліну, недостатній самоконтроль, незнання правил корекції дози інсуліну при супутніх захворюваннях або вживанні великої кількості вуглеводів, введення просроченого або інсуліну, який неправильно зберігається, неправильна техніка ін'єкцій або непомічена несправність

шприц-ручки. Нерідко спостерігаються і лікарські помилки: несвоєчасна діагностика вперше виявленого ЦД 1-го типу, запізниті призначення інсуліну при тривалому ЦД типу 2, зменшення дози чи відміна цукрознижувальної терапії при зниженні у хворого апетиту, при нудоті та блюванні [7, 8, 11].

Нестача інсуліну супроводжується підвищенням концентрації глюкагону та інших гормонів-антагоністів інсуліну з підвищенням продукції глюкози печінкою, різким зниженням засвоєння глюкози м'язами та жировою тканиною, в результаті чого розвивається значна гіперглікемія. Дефіцит інсуліну призводить до розпаду білків та жирів організму, внаслідок чого утворені амінокислоти та вільні жирні кислоти також включаються в синтез глюкози в печінці. Різке збільшення рівня вільних жирних кислот при недостатності інсуліну призводить до накопичення кетонових тіл у крові, які в подальшому дисоціюють з утворенням іонів H⁺. При виснаженні буферних систем розвивається метаболічний ацидоз [9, 12].

Лікування діабетичного кетоацидозу складається з п'яти основних компонентів: інсулінотерапії, регідрації, корекції електролітних порушень, відновлення функції печінки, усунення ацидозу та лікування захворювання, яке сприяло розвитку декомпенсації кетоацидозу [7, 8, 12]. Замісна інсулінотерапія є єдиним та провідним видом етіологічного лікування діабетичного кетозу або кетоацидозу.

У клінічній практиці використовують алгоритм лікування діабетичного кетоацидозу залежно від стадій, відповідно до протоколу ведення пацієнтів із ЦД.

Одним із препаратів, який регулює метаболізм аміаку в організмі, є L-орнітин-L-аспартат [1]. Препарат відноситься до гепатопротекторів. Механізм дії його базується на посиленні знешкодження аміаку в печінці. Орнітин активує карбамоїлфосфатсинтетазу й орнітин-карбамоїлтрансферазу та стимулює утворення сечовини і глютаміну [2]. Аспартат активізує синтез глютаміну. Ці механізми сприяють розвитку гіпоамонійного ефекту та проєктивній дії на ЦНС [3, 6, 10, 11]. Крім того, до ефективності L-орнітин-L-аспартату відносять здатність інгібувати катаболізм білка в м'язах, нормалізувати співвідношення амінокислот у крові, а також антиоксидантну дію [4].

Для вивчення можливості дезінтоксикації при діабетичному кетоацидозі в пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2-го типів на клінічній базі кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ВНМУ — Вінницькому обласному клінічному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі — було проведено відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпечності препарату L-орнітин-L-аспартат у складі комплексної патогенетичної терапії діабетичного кетозу і кетоацидозу.

Мета дослідження — вивчення ефективності препарату L-орнітин-L-аспартат у комплексному лікуванні діабетичного кетоацидозу.

Матеріали та методи

У дослідження було включено пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2-го типів у стані кетозу чи кетоацидозу I або II ст. Критеріями виключення з дослідження були важкі супутні захворювання (важка серцева, ниркова недостатність, нестабільна стенокардія, енцефалопатії III ст., злоякісні утворення, вірусні хронічні гепатити, цирози). Серед обстежених були пацієнти з діабетичним стеатозом, що розвинувся внаслідок тривалої декомпенсації цукрового діабету (80% пацієнтів). У дослідження було включено 20 осіб (10 жінок — 50%, 10 чоловіків — 50%). Серед досліджуваних було 12 (60%) хворих із ЦД 1-го типу, 7 (35%) — із ЦД 2-го типу та 1 хвора з гестаційним діабетом. Важка форма цукрового діабету серед пацієнтів була в 14 (70%) осіб, середній ступінь важкості — в 6 (30%). Інтенсивна терапія проводилась в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії (спеціалізована реанімація ендокринологічного центру). Серед госпіталізованих хворих було 14 пацієнтів у стані кетозу та 6 — у стані кетоацидозу. Зразу після госпіталізації виконувались невідкладні органі-

заційні заходи — катетеризація крупної венозної судини із забором крові на біохімічні аналізи, газів крові, за потреби — катетеризація сечового міхура із встановленням постійного сечового катетера для оцінки погодинного діурезу, зняття ЕКГ, щоденно проводились очисні содові клізми. Контроль глікемії проводився залежно від важкості стану — від щогодинного до 1 разу кожні 3-4 години. Ацетонурія оцінювалась якісно за допомогою ацетон-тесту щоденно двічі на добу — вранці та ввечері. Оцінка стану кислотно-лужної рівноваги оцінювалась за показниками біохімічного аналізатора електролітів крові та аналізатора газів крові (венозної і/чи артеріальної крові). За всіма хворими організовувався повноцінний цілодобовий догляд.

Діагностику діабетичного кетозу — кетоацидозу проводили відповідно до стандартів ведення таких хворих («Стандарти діагностики та лікування в ендокринології» за редакцією проф. М.Д. Тронька; наказ № 356 МОЗ України «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичними комами» від 22.05.2009).

Ефективність препарату в складі комплексної патогенетичної терапії оцінювали за динамікою:

- клінічних симптомів (загальна слабкість, нудота, блювання, поліурія, м'язова слабкість, відсутність апетиту, біль у животі);
- оцінки психоемоційного статусу (опитувальник: шкала депресії [5], анкета стану здоров'я EQ-5D);
- лабораторних показників (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін та його фракції, ШОЕ).

Об'єктивний огляд хворих відповідав прийнятим канонам пропедевтики внутрішніх хвороб з оцінкою стану органів та систем пацієнта. Схема лабораторного обстеження хворого з оцінкою провідних клінічних симптомів (спрага, поліурія, загальна слабкість, м'язова слабкість, головний біль, відсутність апетиту, нудота, блювання, задишка, абдомінальний синдром) включала розгорнутий аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі на ацетон, загальний білок, сечовину, креатинін, електроліти крові, газів крові з визначенням показників кислотно-лужної рівноваги. Першу групу становили 10 хворих, під час лікування яких застосовувався гепатопротектор L-орнітин-L-аспартат. Контрольну групу становили 10 хворих, які не отримували вищевказаний фармакологічний засіб. Препарат L-орнітин-L-аспартат застосовували в дозі 5 г/добу в розведенні на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду у вигляді інфузійного розчину протягом лікування кетозу — кетоацидозу (час перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії до виведення зі стану кетозу в середньому становив 2-3 доби). Групи були співставлені за ступенем вираженості кетоаци-

дозу (1-2-а стадії на момент початку терапії), віком, статтю, змінами в печінці.

Результати та їх обговорення

Клінічну динаміку оцінювали за психоемоційним статусом та біохімічними показниками. Показники, які оцінювались, включали показники на момент госпіталізації та показники на 3-й день лікування, які збігалися з відсутністю кетонурії. Оцінку психоемоційного стану до та після лікування за допомогою оціночної шкали загального самопочуття, в якій враховували такі скарги: безсоння, сум, виконання роботи через силу, зниження енергії, відчуття самотності, сприйняття майбутнього безнадійним, неотримання задоволення від життя, відсутність сенсу існування, відчуття зникнення радості з життя, відчуття пригніченості, навіть у сім'ї чи серед друзів. Оцінка визначалась у балах: 0 — зовсім відсутній, 1 — слабкий ступінь виразності симптому, 2 — достатньо сильно виражений симптом, 3 — надто сильно виражений симптом. Отримані результати оцінки психоемоційного стану представлені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, вже на 3-ю добу хворі відмічали зміни у своєму психоемоційному статусі. Так, у першій групі вірогідно покращувався сон, зменшувалась туга, поліпшувалися працездатність та задоволеність життям. Проте вплив на сенс існування, відчуття радості, пригніченість не був вірогідним. Ці показники самопочуття виразно залежать від соціального статусу хворого. Загалом при порівнянні показників психоемоційного статусу у двох групах додавання до складу патогенетичної терапії препарату L-орнітин-L-аспартат у першій групі вірогідно поліпшувало самопочуття хворих у процесі лікування. Оцінюючи показники психоемоційного статусу в другій групі, можна засвідчити віро-

гідне зменшення туги та роботи через силу на 3-ю добу патогенетичного лікування діабетичного кетоацидозу без застосування гепатопротектора L-орнітин-L-аспартат. У свою чергу, інші показники за шкалою були без чітких динамічних змін. Цей факт впливав на задоволеність лікуванням хворих із другої групи порівняно з пацієнтами першої групи. Отримані результати можна пояснити роллю досліджуваного препарату як детоксикуючого та антиоксидантного засобу, який у цілому нормалізує самопочуття хворих у процесі лікування.

Динаміка біохімічних показників викладена в табл. 2, показники оцінювались на момент госпіталізації та на 3-й день лікування.

Аналізуючи біохімічні показники на 3-ю добу лікування, слід відмітити позитивні зміни АЛТ, АСТ, прямого білірубину в першій групі пацієнтів, хоча й невірогідні. У другій групі, яка не отримувала L-орнітин-L-аспартат, не відмічена на 3-ю добу навіть тенденція до позитивних змін.

Під час аналізу отриманих біохімічних показників відзначено, що додавання гепатопротектора до складу комплексного лікування діабетичного кетоацидозу вірогідно не може впливати на динаміку загального білка, АЛТ, АСТ, білірубину та його фракцій на 3-ю добу застосування. Такий результат може бути зумовлений короткотривалістю застосування препарату, але позитивні зміни вказують на необхідність продовжити приймання препарату в таблетованій формі, враховуючи наявність стеатогепатозу в пацієнтів і позитивної динаміки порівняно з групою пацієнтів, які не отримували препарат L-орнітин-L-аспартат.

Висновки

Зважаючи на викладене вище, можна зробити такі висновки:

Таблиця 1. Психоемоційний статус хворих на діабетичний кетоацидоз

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Безсоння	1,37±0,52	1,36±0,53	0,50±0,53*	1,00±0,64
Туга	2,00±1,07	1,98±1,07	1,25±0,71*	1,23±0,71*
Робота через силу	2,87±0,35	2,86±0,35	2,13±0,83*	2,12±0,33*
Зниження енергії	2,75±0,46	2,75±0,47	2,37±0,32	2,73±0,46
Самотність	1,13±0,83	1,12±0,79	0,88±1,25*	1,13±0,57
Зневіра в майбутньому	1,75±0,71	1,74±0,76	1,88±0,83	1,69±0,84
Незадоволеність життям	2,25±0,71	2,25±0,72	1,88±0,99*	2,08±0,99
Відсутність сенсу існування	1,25±0,71	1,23±0,74	0,63±0,52	1,24±0,56
Відсутність радості	1,89±0,99	1,88±0,88	1,50±0,76	1,66±0,98
Пригніченість	1,50±1,19	1,50±1,18	0,75±5,17	1,43±1,02
Загальна сума балів	18,75±5,12	18,67±7,49	13,75±5,17*	16,31±7,10

* Порівняння показників до та після лікування всередині груп 1 або 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Біохімічні показники крові пацієнтів із кетоацидозом

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Загальний білок, г/л	67,05±10,02	68,20±8,02	68,05±10,09	67,04±9,06
АЛТ, мкМ/г/л (норма=4-36)	28,75±14,96	27,76±14,47	21,00±9,5	27,80±13,98
АСТ, мкМ/г/л (норма=5-34)	30,88±12,91	30,28±13,7	29,62±7,633	30,67±13,7
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,62±4,33	15,56±4,33	14,00±2,61	15,45±4,86
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,37±2,82	2,35±2,68	1,75±1,67	2,34±2,69
Непрямий білірубін, мкмоль/л	13,25±2,815	13,23±2,89	12,25±1,67	13,43±2,68
ШОЕ, мм/год Норма: чол. — 2-12, жін. — 3-15	38,75±18,36	20,00±12,34	35,00±18,48*	19,00±16,6

* $p < 0,05$ — порівняння показників до і після лікування всередині груп 1 або 2.

1. Застосування в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу препарату L-орнітин-L-аспартат вірогідно покращує самопочуття хворих у процесі лікування, зумовлює більш швидке зникнення симптомів кетозу — кетоацидозу.
2. Зменшення біохімічних показників при додаванні до складу схеми лікування кетоацидозу L-орнітину-L-аспартату зумовлює можливість продовжити застосування даного гепатопротектора в подальшому лікуванні пацієнтів із некомпенсованим цукровим діабетом.

Список використаної літератури

1. Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 23-26.
2. Вдовиченко В.І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В.І. Вдовиченко, Х.Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — Т. 69, № 1. — С. 41-46.
3. Хазанов А.И. Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюсин, А.П. Васильев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 18-27.
4. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3. — С. 81-83.
5. Харченко Н.В. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк та ін. // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 68-72.
6. Salokangas R.K.R. Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression // R.K.R. Salokangas, O. Poutanen, E. Stengård & // Screening Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1995. — № 92. — P. 10-16.
7. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Эффективность L-орнитина-L-аспартата (орнитокса) в комплексном лечении фульминантной печеночной недостаточности в клинике инфекционных болезней // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 111-116.
8. Кравчун Н.А. Особенности лечения диабетического кетоацидоза в современных условиях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — № 2. — С. 43-48.
9. Лисенко В.Й., Брик Р.П., Карпенко Е.О., Карамушко І.В. Локальний протокол інтенсивної терапії у хворих на цукровий діабет в стадії декомпенсації. Код МКХ-10: Е.10, Е.11 // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2013. — № 2 (8). — С. 286-289.
10. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Другие представления об образовании кетонных тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 3. — С. 14-23.
11. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // N.M. De Alwis, C.P. Day // J. Hepatol. — 2008. — № 48 (Suppl. 1). — P. 1004-1012.
12. Старостина Е.Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 9. — С. 657-662.

Надійшла до редакції 31.10.2016

PLACE OF HEPATOPROTECTIVE DRUG IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETIC KETOSIS – KETOACIDOSIS

Z.P. Nijinskaya-Astapenko, M.V. Vlasenko, L.V. Pritulyak, J.O. Krivovyz

Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute decompensation of diabetes, which leads to disruption of metabolism, toxicity and damage to all body systems. Designed DKA treatment is pathogenic, which includes insulin therapy, rehydration fluid therapy, correction of electrolyte abnormalities, the use of detoxification agents, hepatic. Based on the research of application in the treatment of diabetic ketoacidosis hepatic significantly improves the health of patients in the treatment process, it causes a more rapid disappearance symptoms of ketosis, ketoacidosis.

Keywords: diabetic ketoacidosis, treatment, hepatoprotector.

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ*

ВСТУП

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики хвороб з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Гострий риносинусит» за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини розроблено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.

Цей уніфікований клінічний протокол розроблено на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Гострий риносинусит», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам із гострими риносинуситами. Використання викладених підходів до обстеження та лікування пацієнтів із гострими риносинуситами рекомендується клінічною настановою «EPOS 2012».

СКОРОЧЕННЯ

ГРС	Гострий риносинусит
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КМП	Клінічний маршрут пацієнта

ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
НАМН України	Національна академія медичних наук України
НМАПО	Національна медична академія післядипломної освіти
ОМК	Остіомеатальний комплекс
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів

І. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Гострий риносинусит

1.2. КОД ЗА МКХ-10

При ідентифікації збудника необхідно зазначати додатковий код (B95–B97).

J01 Гострий риносинусит

1.3. Для кого призначений протокол

Протокол призначений для керівників ЗОЗ та їх заступників, фізичних осіб-підприємців, лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів-оториноларингологів, лікарів-оториноларингологів дитячих, лікарів приймальної палати (відділення), лікарів-стоматологів-хірургів, лікарів-терапевтів цехової лікарської дільниці, лікарів-терапевтів підліткових, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям) із гострим риносинуситом.

1.4. Мета протоколу

Забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу до медичної допомоги пацієнтам на основі доказів ефективності медичних

* Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 85 від 11 лютого 2016 року

втручань; даних доказової медицини; встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів із гострим риносинуситом відповідно до положень адаптованої клінічної настанови, що розроблена на засадах доказової медицини; обґрунтування кадрового забезпечення та оснащення ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців для надання медичної допомоги пацієнтам із гострим риносинуситом (наявність фахівців, обладнання та ресурсів); визначення індикаторів якості медичної допомоги для проведення моніторингу та клінічного аудиту в ЗОЗ.

1.5. Дата складання протоколу: січень 2016 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: січень 2019 року.

1.7. Розробники протоколу: Медичний департамент МОЗ України (голова Кравченко Василь Віталійович) та колектив авторів (див. сайт МОЗ України).

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua

Рецензенти

Волосовець Олександр Петрович — завідувач кафедри педіатрії № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 за № 196-к);

Гарюк Григорій Іванович — завідувач кафедри отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, гострого риносинуситу (ГРС) зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань носа та приносних пазух, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі оториноларингологічної патології) показників. В Україні показник поширеності гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів досяг 489,9 випадку на 10 000 населення, а захворюваність — 5-15 випадків на 1000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60-65% амбулаторних пацієнтів спеціалістів-оториноларингологів.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Мета УКПМД — забезпечити організацію мультидисциплінарного надання медичної допомоги пацієнтам із ГРС на всіх етапах. У протоколі зосереджено увагу на патогенезі та етіології гострих риносинуситів; наводяться визначення клінічних

термінів, які використовуються як ключові точки для прийняття рішень; наведено методи раннього (своєчасного) виявлення хвороби; зосереджено увагу на переважно клінічних критеріях діагностики (немає потреби підтверджувати діагностичні рентгенологічними методами). Для встановлення ступеня тяжкості береться до уваги як точка зору лікаря, так і суб'єктивна оцінка стану самим пацієнтом. Представлено алгоритм первинної діагностики гострого риносинуситу. Додатково міститься інформація для пацієнта.

Лікарі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), фізичні особи-підприємці, які надають первинну медичну допомогу, відіграють ключову роль у підвищенні обізнаності пацієнта, своєчасному виявленні та профілактиці ГРС.

Для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам із ГРС у кожному ЗОЗ, кожною особою підприємцем, яка надає медичні послуги, будуть розроблятися та впроваджуватися локальні протоколи медичної допомоги (ЛПМД), у яких визначений клінічний маршрут пацієнта (КМП) та обсяг лікувально-діагностичних заходів відповідно до матеріально-технічного та кадрового забезпечення. Взаємодія між ЗОЗ, фізичними особами-підприємцями, які надають первинну, вторинну (спеціалізовану) та третинну (високо-спеціалізовану) медичну допомогу, визначається відповідним наказом структурного підрозділу з питань охорони здоров'я закладу місцевого самоврядування.

Якщо риносинусит триває понад 12 тижнів, то його вважають хронічним; до 12 тижнів — гострим. Позитивна динаміка визначається як полегшення загального стану пацієнта через 36-48 годин від початку лікування. При цьому загальний стан пацієнта оцінюється відповідно до пункту 4.3.5 даного протоколу.

За наявності в пацієнта супутньої патології враховується взаємний обтяжувальний вплив патологічних процесів і, відповідно, планується тактика ведення пацієнта. У такому випадку обсяг і порядок проведення діагностичних процедур та методів лікування можуть відрізнятися від вимог даного протоколу.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. Для закладів, фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу

3.1.1. Профілактика

Обґрунтування

Специфічної профілактики більшості гострих респіраторних вірусних інфекцій не існує. Проте на сьогодні в Україні існує специфічна профілактика інфекцій (щеплення), спричинених *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza*, — одних з основних збудників бактеріального ГРС.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнтам, які мають показання до проведення щеплення вакцинами проти *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza* (згідно з Календарем профілактичних щеплень в Україні), рекомендується зробити щеплення.

Проводиться санітарно-просвітницька робота серед пацієнтів щодо проблем, пов'язаних із гострими респіраторними інфекціями і ГРС зокрема.

Бажані

Лікарем проводиться санітарно-просвітницька робота серед громади шляхом висвітлення проблем гострих респіраторних інфекцій і ГРС зокрема. Наголошується на тому, що існує специфічна профілактика бактеріальних інфекцій, спричинених такими збудниками, як *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza*.

Пацієнтам із ГРС на руки видається інформація (див. Додаток 1) щодо проблем ГРС.

У приміщенні ЗОЗ розміщуються плакати, які висвітлюють проблеми гострих респіраторних інфекцій та ГРС зокрема.

3.1.2. Організація діагностично-лікувального процесу**Дії лікаря****Обов'язкові**

Лікар у нетипових клінічних ситуаціях або у випадках невідповідності критеріям позитивної динаміки скеровує пацієнта на консультацію до оториноларинголога.

За наявності сумніву в типовому перебігу хвороби лікар призначає лікування і на контрольний огляд скеровує пацієнта до оториноларинголога.

За наявності в пацієнта симптомів ускладнень ГРС (див. 4.3.4) лікар скеровує його на госпіталізацію.

Пацієнти з рецидивним ГРС скеровуються на консультацію до оториноларинголога на предмет виключення анатомічних аномалій. Лікар оцінює доцільність у проведенні консультацій стоматологом, гастроентерологом, імунологом та іншими спеціалістами на предмет виявлення імовірної причини рецидивного ГРС.

Забезпечується передача інформації щодо первинної клінічної картини, проведених методів дослідження, проведеного лікування в разі скерування пацієнта на консультацію до ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців, які надають вторинну чи третинну медичну допомогу (заповнення форми № 027/о).

Бажані

Моніторинг регіональної та сезонної епідемічної ситуації щодо спектра й особливостей основних збудників ГРС.

3.1.3. Діагностика**Обґрунтування**

Діагноз ГРС встановлюється на підставі клінічних даних. Висновок лікаря спирається на скарги пацієнта, анамнез, симптоми та ознаки захво-

рювання, дані лікарського огляду та враховує суб'єктивну оцінку стану тяжкості хвороби самим пацієнтом.

У пацієнтів із рецидивним ГРС слід брати до уваги анатомічні відхилення латеральної та медіальної стінок носа, обтурацію хоан аденоїдною тканиною або одонтогенні джерела інфекції.

Дії лікаря**Обов'язкові**

Пацієнт з ознаками гострої респіраторної інфекції оцінюється лікарем на предмет відповідності клінічної картини критеріям ГРС та обстежується відповідно до алгоритму первинного обстеження пацієнта з підозрою на ГРС (див. Додаток 2 та пункт 4.3).

Пацієнти з тривалістю перебігу епізоду ГРС понад 4 тижні скеровуються на консультацію до оториноларинголога з метою виключення супутньої патології.

Пацієнт із рецидивним ГРС скеровується на консультацію до оториноларинголога (оториноларинголога дитячого) з метою виключення анатомічних аномалій внутрішньоносових структур.

3.1.4. Лікування**Обґрунтування**

ГРС належить до тих хвороб, одужання від яких у більшості випадків відбувається без активної фармакотерапії; деякі випадки ГРС потребують патогенетичного та симптоматичного лікування. Незначна частина ГРС трансформується в бактеріальний ГРС і потребує лікування антибактеріальними лікарськими засобами.

Дії лікаря**Обов'язкові**

Пацієнту надається інформація щодо природного перебігу хвороби, імовірних ускладнень та сучасних методів лікування (зазначається інформація щодо того, ефективність яких препаратів доведено, а яких — не доведено). Також лікар надає пацієнту інформацію щодо ризиків появи побічних реакцій на лікарські засоби, які лікар планує призначити пацієнту.

З урахуванням уподобань пацієнта лікар приймає зважене рішення та призначає схему лікування (див. 4.4).

Пацієнт інформується щодо доцільності зберігання (до завершення курсу лікування) первинної та/або вторинної упаковки лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

Пацієнт інформується, що в разі підозри на появу побічних реакцій (інформація наводиться в інструкціях до лікарських засобів) він повинен звернутися до лікаря. У разі підозри на появу побічних реакцій та/або відсутність ефективності лікарського засобу лікарем заповнюється форма № 137/о.

Пацієнт під час кожного лікарського огляду оці-

нюється щодо ефективності лікування, наявності побічних реакцій, наявності чинників, що можуть перешкоджати ефективності лікування.

3.2. Для закладів, фізичних осіб-підприємців, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

3.2.1. Профілактика

Обґрунтування

Специфічної профілактики більшості гострих респіраторних вірусних інфекцій не існує. Проте на сьогодні в Україні існує специфічна профілактика інфекцій (щеплення), спричинених *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza*, — одних з основних збудників бактеріального ГРС.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнтам, які мають показання до проведення щеплення вакцинами проти *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza* (згідно з Календарем профілактичних щеплень в Україні), рекомендується зробити щеплення.

Бажані

Проводиться санітарно-просвітницька робота серед пацієнтів щодо проблем, пов'язаних із гострими респіраторними інфекціями і ГРС зокрема.

3.2.2. Організація діагностично-лікувального процесу

Дії лікаря

Обов'язкові

Оториноларинголог (оториноларинголог дитячий) співпрацює з лікарями ЗОЗ, фізичними особами-підприємцями, які надають первинну медичну допомогу, в частині наступності надання медичної допомоги.

Пацієнти з рецидивним ГРС обстежуються на предмет виключення анатомічних аномалій. Лікар оцінює доцільність у проведенні консультацій стоматологом, гастроентерологом, імунологом та іншими спеціалістами на предмет виявлення імовірної причини рецидивного ГРС.

У разі невідповідності стану пацієнта критеріям позитивної динаміки чи в складних клінічних ситуаціях лікар амбулаторного прийому скеровує пацієнта до стаціонару, про що робиться відповідний запис у первинній медичній документації.

3.2.3. Діагностика

Обґрунтування

Діагноз ГРС встановлюється на підставі клінічних даних. Висновок лікаря спирається на скарги пацієнта, анамнез, симптоми та ознаки захворювання, дані лікарського огляду та враховує суб'єктивну оцінку стану тяжкості хвороби самим пацієнтом.

У пацієнтів із рецидивним ГРС слід брати до уваги анатомічні відхилення латеральної та медіальної стінок носа, обтурацію хоан аденоїдною тканиною або одонтогенні джерела інфекції.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнт з ознаками гострої респіраторної інфекції оцінюється лікарем на предмет відповідності клінічної картини критеріям ГРС та обстежується відповідно до алгоритму первинного обстеження пацієнта з підозрою на ГРС (див. Додаток 2, пункт 4.3, табл.).

У клінічно складних випадках, при рецидивних або нетипових ГРС, при ускладненнях відповідно до клінічної потреби проводяться додаткові методи обстеження.

Пацієнт, скерований сімейним лікарем із діагнозом рецидивного ГРС, оцінюється на предмет наявності анатомічних чинників, що створюють сприятливі умови для рецидивів. Із пацієнтом обговорюються можливі шляхи усунення таких чинників, на підставі чого приймається зважене рішення.

Після консультації пацієнту видається на руки консультаційний висновок спеціаліста (форма № 028/о).

Пацієнт, який пройшов лікування в ЗОЗ, що надає третинну медичну допомогу, консультується оториноларингологом на предмет лікування вогнищ хронічного запалення.

Бажані

Застереження пацієнтів, які пройшли лікування в ЗОЗ, що надає третинну медичну допомогу, щодо певних загроз, пов'язаних із відмовою від планового лікування вогнищ хронічного запалення.

3.2.4. Лікування

Обґрунтування

Деяка частина ГРС потребує лікування. Незначна частина ГРС трансформується в бактеріальний ГРС і потребує лікування антибактеріальними лікарськими засобами.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнту надається інформація щодо природного перебігу хвороби, імовірних ускладнень та сучасних методів лікування (зазначається інформація щодо того, ефективність яких препаратів доведено, а яких — не доведено). Також лікар надає пацієнту інформацію щодо ризиків появи побічних реакцій на лікарські засоби, які лікар планує призначити пацієнту.

З урахуванням уподобань пацієнта лікар приймає зважене рішення та призначає схему лікування (див. 4.4).

Пацієнт інформується, що в разі підозри щодо появи побічних реакцій (інформація наводиться в інструкціях до лікарських засобів) він повинен звернутися до лікаря. У разі підозри щодо появи побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу лікарем заповнюється форма № 137/о.

Пацієнт під час кожного лікарського огляду оцінюється щодо ефективності лікування, наявності побічних реакцій, наявності чинників, що можуть перешкоджати ефективності лікування.

3.3. Для закладів, фізичних осіб-підприємців, які надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу

3.3.1. Організація діагностично-лікувального процесу

Дії лікаря

Обов'язкові

Лікарі ЗОЗ, фізичні особи-підприємці, які надають третинну медичну допомогу, співпрацюють із ЗОЗ, фізичними особами-підприємцями, які надають вторинну (спеціалізовану) та первинну медичну допомогу, в частині ведення пацієнтів із ГРС; із ЗОЗ та фізичними особами-підприємцями, які надають третинну медичну допомогу, в частині суміжної патології, яка впливає на перебіг ГРС.

Лікар обстежує пацієнтів із рецидивним ГРС на предмет виключення анатомічних аномалій. Лікар оцінює доцільність проведення консультацій стоматологом, гастроентерологом, імунологом та іншими спеціалістами на предмет виявлення імовірної причини рецидивного ГРС.

Бажані

Лікар проводить санітарно-просвітницьку роботу серед пацієнтів щодо проблем, пов'язаних із гострими респіраторними інфекціями і ГРС зокрема.

3.3.2. Діагностика

Обґрунтування

У клінічно складних випадках, при рецидивних та нетипових ГРС, при ускладненнях діагностика потребує проведення додаткових методів обстеження.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнту відповідно до клінічної ситуації проводяться додаткові методи обстеження (див. 4.3.3) в обсязі, достатньому для встановлення діагнозу.

Бажані

За наявності додаткових чинників, що можуть свідчити про початок розвитку ускладнень чи супутніх станів, які обтяжують перебіг хвороби, лікар організовує консиліум.

3.3.3. Лікування

Обґрунтування

Лікування клінічно складних випадків, рецидивних та нетипових риносинуситів або ускладнень включає комплексний підхід з урахуванням тяжкості стану та супутньої патології, яка впливає на носове дихання.

Дії лікаря

Обов'язкові

Пацієнту надається інформація щодо природного перебігу хвороби, імовірних ускладнень та

сучасних методів лікування (зазначається інформація щодо того, ефективність яких препаратів доведено, а яких — не доведено). Також лікар надає пацієнту інформацію щодо ризиків появи побічних реакцій на лікарські засоби, які лікар планує призначити пацієнту.

З урахуванням уподобань пацієнта лікар приймає зважене рішення та призначає схему лікування (див. 4.4).

Пацієнт інформується, що в разі підозри на появу побічних реакцій (інформація наводиться в інструкціях до лікарських засобів) він повинен звернутися до лікаря. У разі підозри на появу побічних реакцій та/або відсутність ефективності лікарського засобу лікарем заповнюється форма № 137/о.

Пацієнт під час кожного лікарського огляду оцінюється щодо ефективності лікування, наявності побічних реакцій, наявності чинників, що можуть перешкоджати ефективності лікування.

Медична допомога щодо супутньої патології та ускладнень надається відповідно до встановленого діагнозу.

Кожному пацієнту надається інформація щодо необхідності планової санації вогнищ хронічного запалення (зазначається у формі № 027/о і повідомляється особисто лікуючим лікарем).

Бажані

За необхідності хірургічного лікування перевага надається малоінвазивним органозберігаючим методикам.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Чинники ризику

Чинники ризику включають: активне та пасивне куріння, вдихання подразнюючих речовин, порушення анатомічної будови структур порожнини носа та приносових пазух (викривлення носової перегородки, атрезію хоан, аденоїдні вегетації, гіпоплазію синусів, пухлини, сторонні тіла, бульозну деформацію середньої носової раковини, викривлені носові ходи), захворювання, пов'язані з порушенням роботи мукоциліарного кліренсу, інфекції верхніх дихальних шляхів, імунодефіцити, муковісцидоз, атопію, алергічний риніт, бронхіальну астму, одонтогенні інфекції, стоматологічні втручання, аномальну вологість повітря в приміщенні, зміни клімату, психічні розлади, тривогу та депресію.

4.2. Етіологія та патогенез

На сучасному етапі риносинусит може бути визначений як запалення слизової оболонки порожнини носа та приносових пазух. Оскільки слизова оболонка порожнини носа і приносових пазух має функціональну спільність, запалення анатомічних структур носа та пазух частіше відбувається паралельно. На сьогодні існує думка, яку поділяють більшість фахівців, про те, що термін «риносинусит» є більш точним, ніж термін «синусит».

Причинами цього було те, що синусит типово не розвивається без попереднього риніту, ізольоване ураження пазух без риніту практично не спостерігається (за винятком одонтогенного), і дві з провідних ознак синуситів — утруднення носового дихання та виділення з носа — асоціюються із симптомами риніту.

Сучасний погляд на етіопатогенез ГРС базується на складному мультифакторному механізмі, що включає комплексний вплив цілого ряду чинників: генетичних; зовнішнього середовища (екологія, клімат, житлові та виробничі умови, інфекції, алергени, часте або тривале приймання медикаментів — ацетилсаліцилова кислота, гормони, антибіотики, хіміотерапевтичні препарати тощо); ендогенних чинників (насамперед аномалії носової перегородки та анатомічних структур, що формують остіомеатальний комплекс (ОМК); зміни реологічних властивостей слизу; впливу випадкових чинників (активне та пасивне куріння, штучна вентиляція легень, імунodefіцитні стани, переохолодження, причини одонтогенного характеру тощо)).

Згідно із загальноприйнятою концепцією щодо причинності у виникненні риносинуситів, особливості анатомії носа та ОМК визначають патofізіологічні зміни в слизовій оболонці, а саме — в роботі мукоциліарної транспортної системи, що потенціює ушкоджуючий вплив несприятливих чинників. У результаті формується один або декілька синдромів: порушення реологічних характеристик назального слизу, функції мукоциліарної транспортної системи, зниження імунної відповіді та ін., що призводить до зниження локальної неспецифічної резистентності.

Основними інфекційними збудниками ГРС є віруси. Збудниками бактеріального ГРС головним чином є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus*. Інфекційне навантаження відіграє значну роль у реалізації ГРС, однак на сьогодні роль інфекції у виникненні патологічних процесів носа та приносівих пазух вважається перебільшеною, а центральне місце посідають місцеві анатомofізіологічні чинники. Таким чином, від достатньо простих уявлень «збудник → інфекція → захворювання» лікарська думка перейшла до досить складних, синтетичних: «топографo-анатомічні зміни → порушення фізіології слизової оболонки → ушкоджуючі чинники → розвиток захворювання».

Як правило, рушійним моментом для розвитку запального процесу пазух є зміни у вузькій ділянці, що знаходиться в передніх відділах середнього носового ходу — ОМК, спричинені різноманітними, в т.ч. інфекційними чинниками. Інфекційними чинниками виступають віруси, бактерії та гриби. Вважається, що частка риногенних синуситів становить близько 90%. У 5% хворих синусит має од-

онтогенне походження, і у решти (5%) — гематогенне, травматичне, лімфогенне та ін.

Останнім часом основні підходи до лікування ГРС були лише опосередковано пов'язані з головною етіопатогенетичною ланкою розвитку і прогресування запального процесу — функцією ОМК, тобто співусть пазух. Його спроможність забезпечує відновлення функції мукоциліарної транспортної системи — основного механізму, що визначає одужання. Якщо запальний процес у приносівих пазухах не піддається санації або рецидивує, то причину цього слід шукати насамперед у ОМК решітчастого лабіринту, в ділянці вивідних співусть синусів. Це стосується й одонтогенних, посттравматичних та інших синуситів, що рецидивують після, здавалося б, успішного курсу консервативного лікування.

Таким чином, необхідною умовою реалізації етіопатогенетичного підходу в лікуванні ГРС є розшифровування та розуміння основних ланок і етапів розвитку захворювання.

4.3. Діагностика

ГРС діагностується на підставі гострої появи типових симптомів, до яких належать закладеність носа, виділення з порожнини носа, біль або тиск у ділянці обличчя, послаблення або втрата нюху.

Оцінка має враховувати загальну клінічну картину.

4.3.1. Скарги

Основними скаргами є: закладеність носа, виділення з порожнини носа чи постназальне затікання; відчуття тиску, переповнення та болю в ділянці проекції пазухи, загальна слабкість, зниження чи втрата нюху, відчуття закладеності у вухах, зубний біль, що віддає у верхню щелепу, біль у горлі.

4.3.2. Збір анамнезу захворювання

В анамнезі захворювання має бути така інформація: чи має місце постійне виділення з носа (чи кашель) і впродовж якого часу; чи відмічався двофазний характер захворювання: початок захворювання — з інфекції верхніх дихальних шляхів, потім — покращення стану з наступним погіршенням (виділення з порожнини носа, кашель чи гарячка); наявність тяжких симптомів, серед яких гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ та гнійні виділення з порожнини носа більше ніж три дні підряд; інформація щодо перенесених травм, перенесених інфекцій верхніх дихальних шляхів, щодо алергії (алергічний риніт), бронхіальної астми, імунodefіцитів; інформація щодо куріння та пасивного куріння.

Інші ознаки — гнійні виділення з порожнини носа, наявність гнійного секрету в порожнині носа, слабка відповідь на деконгестанти та антигістамінні препарати, односторонній біль над проекцією пазухи.

На користь бактеріального ГРС можуть свідчити: односторонній біль у ділянці обличчя та зуб-

ний біль у проекції верхньої щелепи, поєднання односторонніх виділень із порожнини носа з болем (переважно з одного боку).

4.3.3. Лікарський огляд

Обов'язковий огляд охоплює: обстеження та пальпацію щелепно-лицьової зони, огляд ротоглотки та зубів, за можливості — передню риноскопю.

Гарячка не має діагностичного значення, але гарячка $>38^{\circ}\text{C}$ може вказувати на тяжкість хвороби та необхідність проведення більш активного лікування.

До типових симптомів та ознак ГРС належать: закладеність носа, виділення (гнійні виділення не є ознакою бактеріального ГРС, оскільки спостерігаються і при вірусному ГРС) з порожнини носа, біль чи тиск у ділянці обличчя, зниження чи втрата нюху. Інші дані можуть включати: набряк та гіперемію слизової оболонки порожнини носа чи набряк тканин над залученою пазухою; наявність носового слизу чи гною, що стікає по задній стінці глотки; кашель, гугнявість; підвищену больову чутливість (при пальпації) над проекцією пазух чи підвищену больову чутливість щоки чи верхніх зубів (при перкусії); ознаки залучення підшкірної клітковини в ділянці орбіти, екзофтальм чи порушен-

ня окорухових функцій, ригідність потиличних м'язів, поганий запах із рота, гарячку (не є діагностичною ознакою).

На користь ГРС (як у дорослих, так і в дітей) можуть свідчити (окремо або в поєднанні з попередніми ознаками) риноскопичні (в тому числі ендоскопічні) дані: слизово-гнійні виділення (переважно із середнього носового ходу) та/або набряк або обструкція носового ходу слизом (переважно середнього). Окрім того, на цю патологію (як у дорослих, так і в дітей) можуть вказувати (окремо або в поєднанні з попередніми ознаками) зміни на комп'ютерній томографії — зміни слизової оболонки в ОМК та/або пазухах.

Рецидивний ГРС в анамнезі (у дорослих) не є ознакою бактеріальної етіології ГРС.

Додаткові методи обстеження слід розглядати в клінічно складних випадках, при рецидивних або нетипових риносинуситах, при ускладненнях, зокрема у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (чинниками ризику є назогастральні зонди, штучна вентиляція легень, пошкодження імунних механізмів та положення лежачи). До цих методів належать: бактеріологічне обстеження (мазки, змиви, аспірат), радіологічні методи обстеження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія;

Таблиця. Клінічні критерії діагностики

Термін	Визначення	Симптоми/ознаки		Тривалість хвороби
Гострий риносинусит* (у дорослих)	Раптова поява двох або більше симптомів, один з яких належить до великих симптомів	Великі (основні) симптоми	Малі (додаткові) симптоми	До 4 (12) тижнів
		Закладеність / обструкція носа	Біль та/або відчуття тиску в проекції приносних пазух	
		Виділення з носа (переднє або заднє затікання)	Зниження або втрата нюху	
Гострий риносинусит* (у дітей)	Раптова поява двох або більше симптомів, один з яких належить до великих симптомів	Закладеність / обструкція носа	Біль у проекції пазухи, головний біль	До 4 (12) тижнів
		Виділення з носа (переднє або заднє затікання)	Кашель	
Гострий вірусний риносинусит (у дорослих та дітей)	Гострий риносинусит тривалістю до 10 днів за умови відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання	Дивись гострий риносинусит		До 10 днів
Гострий поствірусний риносинусит (у дорослих та дітей)	Погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання або стійкість симптомів після 10-го дня від початку захворювання	Дивись гострий риносинусит		Від 5 (10) днів до 12 тижнів
Гострий бактеріальний риносинусит	Встановлюється за наявності щонайменше трьох із наступних симптомів/ознак	Виділення з порожнини носа (переважно з одного боку) й одночасна наявність слизових чи гнійних виділень у носовій порожнині (під час риноскопії)		До 12 тижнів
		Значний локальний біль (переважно односторонній)		
		Гарячка (>38 °C)		
		Підвищення ШОЕ / рівня С-реактивного білка**		
		Двофазність захворювання (погіршення після першої, більш легкої фази захворювання)		
Гострий рецидивний риносинусит	Наявність щонайменше 4 задокументованих епізодів гострого риносинуситу за умови, що кожний із цих епізодів тривав не менше ніж 7 днів	Дивись гострий риносинусит		До 12 тижнів

Примітка: * У тому разі, коли епізод гострого риносинуситу триває довше ніж 4 тижні, лікар має усвідомлювати, що має справу з нетиповим перебігом хвороби, а тому повинен спрямувати свої зусилля на пошук імовірної фонові причини такого перебігу хвороби (наприклад, порушення архітекτονіки носової порожнини та приносних пазух, захворювання лімфоїдного глоткового кільця, одонтогенні процеси, імунodefіцитні стани, метаболічні хвороби тощо).

** Ці лабораторні тести проводять лише в клінічно складних випадках, при рецидивних або нетипових риносинуситах, при ускладненнях.

за неможливості проведення комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії — рентгенотомографія приносових пазух), С-реактивний білок, ШОЕ, оцінка прохідності носових шляхів (проба з ваткою; за можливості — проведення ринопневмоманометрії), оцінка функції нюху. Рівень С-рактивного білка >10 мг/л та ШОЕ >10 мм/год свідчать на користь гострого бактеріального синуситу. Прийняття рішення про початок антибактеріального лікування може базуватися на даних рівня С-реактивного білка та результатах ШОЕ.

4.3.4. Симптоми ускладнень гострого риносинуситу

За наявності ознак ускладнень ГРС пацієнта впродовж 3 год скеровують/госпіталізують до відділення оториноларингології. До цих симптомів належать: періорбітальний набряк чи гіперемія, екзофтальм, двоїння в очах, офтальмоплегія, зниження гостроти зору, виражений одно- чи двобічний головний біль, набряк м'яких тканин обличчя, менінгеальні ознаки, неврологічна симптоматика, втрата свідомості.

4.3.5. Ступінь тяжкості

Ступінь тяжкості перебігу ГРС проводиться лікарем відповідно до клінічної картини та результатів обстеження хворого.

Ступінь тяжкості будь-якого із симптомів ГРС чи загального стану в дорослого пацієнта в ситуаціях, коли пацієнт не погоджується з оцінкою ступеня тяжкості, визначеного лікарем, оцінка такого проводиться самим пацієнтом за допомогою одного з методів — візуальної аналогової шкали (відрізок 10 см) або власне оцінкою пацієнтом симптомів як «відсутні», «легкі», «помірні» або «тяжкі».

Обтяжувальними симптомами в дітей, що свідчать про тяжкість захворювання, є: респіраторний дистрес-синдром (симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів, утруднене ковтання, вдихання стороннього тіла в анамнезі), психічні розлади (втрата апетиту, зниження рівня свідомості); знижений діурез чи блювання, що призводить до дегідратації; головний біль чи ригідність потиличних м'язів, що може вказувати на менінгіт; висипка; біль у горлі більше ніж 5 днів поспіль; симптома тика коклюшу.

Дана інформація враховується при встановленні діагнозу та прийнятті рішення щодо тактики лікування.

4.3.6. Диференційна діагностика

Диференційна діагностика проводиться з назофарингітом, аденоїдитом, алергічним ринітом, мігренню, сторонніми тілами носової порожнини, патологією зубів. У складних випадках слід проводити диференційну діагностику з рідкісними станами: ураження центральної нервової системи, патологія кісток черепа, синдром болю в ділянці

обличчя, васкуліт, інвазивний грибовий синусит, назальна лікворея.

Деякі симптоми можуть вказувати на неінфекційний риніт. До них належать: свербіж у ділянці очей, носа, рота, піднебіння, вух; водянисті виділення з порожнини носа, чхання, закладеність носа, постназальне затікання слизу.

4.4. Лікування

4.4.1. Патогенетичне та симптоматичне лікування гострого риносинуситу

Використовуються анальгетики, інтраназальні та пероральні глюкокортикостероїди, сольові розчини для носа (ізотонічні чи гіпертонічні), інші препарати; не вистачає доказовості щодо ефективності деконгестантів, антигістамінних препаратів та муколітиків.

4.4.2. Антибактеріальні лікарські засоби

Антибіотикотерапія призначається емпірично тим пацієнтам, які відповідають критеріям для бактеріального ГРС, або тим, які мають тяжкий перебіг хвороби.

Препаратом першої лінії є амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою, якщо це не суперечить поточним рекомендаціям регіонального (місцевого, локального) рівня щодо найбільш частих збудників відповідно до топіки ураження органів респіраторної системи (топічні діагнози — риносинусит, фарингіт, отит тощо) та антибактеріальної чутливості їхніх збудників. Макроліди як препарати першої лінії розглядаються у випадках, коли є підтвердження етіологічної ролі атипичної флори у виникненні бактеріального ГРС або протипоказання для призначення захищених амінопеніцилінів.

Препаратами другої лінії є цефалоспорины III покоління (цефтриаксон), фторхінолони (левофлоксацин).

При амбулаторному лікуванні перевагу слід надавати пероральним формам антибактеріальних лікарських засобів.

4.4.3. Хірургічне лікування

Показання для пункції синусів: неефективність емпіричної антибактеріальної терапії; тяжкий перебіг ГРС із загрозою виникнення ускладнень; наявність ускладнень, бактеріальний ГРС у пацієнтів з імуносупресією.

Наявність у пацієнта ускладнень ГРС є показанням до проведення хірургічних втручань, таких як дренаж функціональні ендоскопічні втручання на приносових пазухах, трепанопункція лобної пазухи, гайморо-фронтотомія.

4.5. Ускладнення ГРС

Ускладнення виникають вкрай рідко — приблизно 3 на 1 млн хворих на рік. Це приблизно 1 на 12 000 ГРС серед дітей та 1 на 36 000 ГРС серед дорослих. Частота ускладнень не залежить від застосування антибіотиків. У відсотках вони розподіляються таким чином: очні — 60-75%, внутрішньочерепні — 15-20%, кісткові — 5-10%.

Очні ускладнення: реактивний набряк та абсцес повік, набряк клітковини та флегмона очниці, субперіостальний та інтраорбітальний абсцес.

Внутрішньочерепні ускладнення: епідуральний або субдуральний абсцес, абсцес головного мозку, менінгіт, енцефаліт, тромбоз верхнього сагітального та кавернозного синусів.

До кісткових ускладнень належить остеомієліт кісток лицьового черепа.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) [далі — ЛПМД (КМП)] необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України див.: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі-терапевти дільничні, лікарі-педіатри дільничні, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям) із гострим риносинуситом.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

- сольові розчини для носа;
- анальгетики: парацетамол, кислота ацетилсаліцилова, кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, кислота ацетилсаліцилова + кислота амінооцтова, кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова + кислота лимонна + натрію гідрокарбонат;
- інші препарати: миртол стандартизований, пеларгонія очіткова (*Pelargonium sidoides*), комбіновані препарати: корінь горечавки (*Radix Gentianae*) + квітки первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*) + трава шавлії (*Herba Rumicis*) + квітки бузини (*Flores Sambuci*) + трава вербени (*Herba Verbenae*);
- інтраназальні глюкокортикостероїди: будесонід, мометазон;
- антибактеріальні лікарські засоби (пероральні форми) з урахуванням поточних рекомендацій регіонального (місцевого, локального) рівня

щодо найбільш частих збудників відповідно до топіки ураження органів респіраторної системи (топічні діагнози — риносинусит, фарингіт, отит тощо) та їхньої антибактеріальної чутливості.

5.2. Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

Кадрові ресурси: лікарі-оториноларингологи, лікарі-оториноларингологи дитячі, лікарі приймальної палати (відділення), лікарі-стоматологи-хірурги, лікарі-терапевти цехової лікарської дільниці, лікарі-терапевти підліткові, середній медичний персонал, який бере участь у наданні вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям) із гострим риносинуситом.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

- сольові розчини для носа;
- анальгетики: парацетамол, кислота ацетилсаліцилова, кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, кислота ацетилсаліцилова + кислота амінооцтова, кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова + кислота лимонна + натрію гідрокарбонат;
- інші препарати: миртол стандартизований, пеларгонія очіткова (*Pelargonium sidoides*), комбіновані препарати: корінь горечавки (*Radix Gentianae*) + квітки первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*) + трава шавлії (*Herba Rumicis*) + квітки бузини (*Flores Sambuci*) + трава вербени (*Herba Verbenae*);
- інтраназальні глюкокортикостероїди: будесонід, мометазон;
- пероральні глюкокортикостероїди: дексаметазон, метилпреднізолон, преднізолон, триамцинолон;
- антибактеріальні лікарські засоби з урахуванням поточних рекомендацій регіонального (місцевого, локального) рівня щодо найбільш частих збудників відповідно до топіки ураження органів респіраторної системи (топічні діагнози — риніт, фарингіт, отит тощо) та їхньої антибактеріальної чутливості.

5.3. Для закладів, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу

Кадрові ресурси: лікарі-оториноларингологи, лікарі-оториноларингологи дитячі, лікарі-стоматологи-хірурги, середній медичний персонал, який бере участь у наданні третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам (дорослим та дітям) із гострим риносинуситом.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

- сольові розчини для носа;

- анальгетики: парацетамол, кислота ацетилсаліцилова, кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, кислота ацетилсаліцилова + кислота амінооцтова, кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова + кислота лимонна + натрію гідрокарбонат;
- інші препарати: миртол стандартизований, пеларгонія очіткова (*Pelargonium sidoides*), комбіновані препарати: корінь горечавки (*Radix Gentianae*) + квітки первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*) + трава шавлії (*Herba Rumicis*) + квітки бузини (*Flores Sambuci*) + трава вербени (*Herba Verbenae*);
- інтраназальні глюкокортикостероїди: будесонід, мометазон;
- пероральні глюкокортикостероїди: дексаметазон, метилпреднізолон, преднізолон, триамцинолон;
- антибактеріальні лікарські засоби з урахуванням поточних рекомендацій регіонального (місцевого, локального) рівня щодо найбільш частих збудників відповідно до топіки ураження органів респіраторної системи (топічні діагнози — риніт, фарингіт, отит тощо) та їхньої антибактеріальної чутливості.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Форма 025/о — Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», що зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

6.1.1. Наявність у лікаря ЗОЗ, фізичної особи-підприємця, які надають первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з гострим риносинуситом.

6.1.2. Наявність у лікаря-оториноларинголога (лікаря-оториноларинголога дитячого) локального протоколу ведення пацієнта з гострим риносинуситом.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. А) Наявність у лікаря ЗОЗ, фізичної особи-підприємця, які надають первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з гострим риносинуситом.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вто-

ринної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік — 90%;

2017 рік та подальший період — 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора:

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями ЗОЗ, фізичними особами-підприємцями, які надають первинну медичну допомогу (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

ґ) Знаменник індикатора становить загальну кількість лікарів ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора становить загальну кількість лікарів ЗОЗ, фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу (амбула-

торій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з гострим риносинуситом (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у лікаря-оториноларинголога (лікаря-оториноларинголога дитячого) локального протоколу ведення пацієнта з гострим риносинуситом.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідно обов'язкове запровадження ЛПМД у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік — 90%;

2017 рік та подальший період — 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора:

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються оториноларингологами (закладами охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, у тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів-оториноларингологів (лікарів-оториноларингологів дитячих) (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора становить загальну кількість лікарів-оториноларингологів (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих у районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про лікарів-оториноларингологів (лікарів-оториноларингологів дитячих) (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора становить загальну кількість лікарів-оториноларингологів (лікарів-оториноларингологів дитячих) (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнта з гострим риносинуситом (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем-оториноларингологом (закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

В.о. директора Медичного департаменту МОЗ України В.В. Кравченко

VII. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Гострий риносинусит», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23 лютого 2000 року № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 29 грудня 2000 року № 369 «Про затвердження форм медичної облікової документації, що використовується в стаціонарах і поліклініках (амбулаторіях)».
4. Наказ МОЗ України від 28 жовтня 2002 року № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 листопада 2002 року за № 892/7180.
5. Наказ МОЗ України від 13 лютого 2006 року № 67 «Про затвердження форм первинної облікової документації в закладах, що надають медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям, та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 02 березня 2006 року за № 221/12095.
6. Наказ МОЗ України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.
7. Наказ МОЗ України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.
8. Наказ МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.
9. Наказ МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства

охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

10. Наказ МОЗ України від 29 травня 2013 року № 435 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 17 червня 2013 року за № 990/23522.
11. Наказ МОЗ України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій

щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

12. Наказ МОЗ України від 21 серпня 2014 року № 585 «Про затвердження Примірних штатних нормативів центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його структурних підрозділів».
13. Наказ МОЗ України від 30 березня 2015 року № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

VIII. ДОДАТКИ

Додаток 1

до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит»

Інформація для пацієнта ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ

Гострий риносинусит належить до хвороб, що в більшості випадків мають неускладнений перебіг. Більшість людей із гострим риносинуситом одужують без лікування. Існуючі методи лікування здатні полегшити симптоми хвороби. У деяких випадках слід застосовувати антибактеріальні лікарські засоби. Ускладненнями (рідко спостерігаються) є поширення інфекційного процесу на сусідні структури (порожнина черепа та очниці).

Що таке синуси?

Це невеликі пазухи, заповнені повітрям, які знаходяться в деяких кістках черепа (лобовій, верхній щелепі та інших). Слизова оболонка, що вистилає стінки пазух, продукує слиз, що витікає в носову порожнину через невеликі співустя, які сполучають порожнину носа та пазухи.

Що таке риносинусит?

Риносинусит — це запалення слизової оболонки носа та синусів (пазух). Більшість випадків риносинуситів спричинені інфекцією. Найбільш часто уражаються пазухи верхньої щелепи (гайморові пазухи). Оскільки всі синуси сполучаються з порожниною носа, то запальний процес охоплює одночасно і порожнину носа і пазухи. Отже, хвороба називається риносинусит.

Гострий риносинусит означає, що патологічний процес розвивається швидко (протягом декількох днів) і триває короткий період часу. Більшість випадків гострого риносинуситу триває тиждень або близько того, але немає нічого незвичайного в тому, щоб гострий риносинусит тривав 2-3 тижні (тобто більше, ніж більшість гострих респіраторних інфекцій). Іноді це триває довше. Риносинусит вважається гострим, якщо він триває від 5 днів до 12 тижнів. Часто спостерігається легкий ступінь гострого риносинуситу, і багато людей із гострим респіраторними інфекціями хворіють на риносинусит. Тяжкий ступінь гострого риносинуситу спостерігається рідко. Більшість людей упродовж

життя один або два рази хворіють на гострий риносинусит. Проте деякі люди схильні часто хворіти на гострий риносинусит.

Хронічний риносинусит означає, що риносинусит має стійкий перебіг і триває понад 12 тижнів. Ця патологія спостерігається рідко.

Причини гострого риносинуситу

Гострі респіраторні інфекції, в тому числі грип

У більшості людей гострий риносинусит розвивається як прояв гострої респіраторної інфекції, в тому числі грипу. Інфекційні агенти (переважно віруси) пошкоджують слизову оболонку порожнини носа та приносових пазух і спричиняють у ній патологічний процес, що триває до того часу, поки організм не очиститься від вірусу. У деяких випадках на тлі вірусного ураження слизової оболонки носа може приєднуватись бактеріальна інфекція, що ускладнює перебіг гострого риносинуситу та збільшує тривалість хвороби.

Інфекційне ураження зубів

У деяких випадках інфекційний процес, що уражає гайморову пазуху, поширюється з уражених інфекцією зубів верхньої щелепи.

Інші чинники ризику розвитку гострого риносинуситу

Деякі люди більш схильні до розвитку гострого риносинуситу, оскільки в них наявні один або більше чинників ризику. Такими є:

- алергічний риніт: алергія може спричинювати набряк слизової оболонки носа і блокувати співустя пазух, що робить пазухи більш сприйнятливими до інфекції. Докладнішу інформацію щодо алергічного риніту можна отримати у вашого сімейного лікаря;
- інші причини, що пов'язані з блокуванням (обструкцією) співусть пазух, такі як: аномалії носової порожнини (деформації носової перегородки та ін.); сторонні тіла (особливо в дітей,

такі як горох або пластикові кульки); травми або хірургічні втручання в ділянці обличчя; деякі вроджені аномалії розвитку в дітей;

- бронхіальна астма;
- муковісцидоз;
- знижений імунний статус — наприклад, ВІЛ-інфекція; люди, які отримують хіміотерапію, тощо;
- хвороби, що супроводжуються запальним процесом (наприклад, гранулематоз Вегенера або саркоїдоз);
- вагітність, яка робить вас більш схильними до запалення носа (риносинусит);
- пухлини носа, що рідко спостерігаються;
- травми носа або щік у минулому;
- медичні процедури, такі як штучна вентиляція легень або наявність назогастрального зонда (трубка для харчування, що вводиться в шлунок через ніс);
- куріння.

Які симптоми гострого риносинуситу?

Симптоми, що спостерігаються найчастіше:

Біль і болючість при пальпації над ураженою пазухою. Біль часто має пульсуючий характер і посилюється при нахилі голови вперед. Біль може спричинюватись жуванням.

Симптоми ураження носа:

- **Закладеність носа:** обидві половини вашого носа, як правило, будуть закладені. На деякий час ви можете втратити нюх.
- **Виділення з носа:** якщо виділення мають зелений/жовтий колір, то існує імовірність бактеріальної інфекції в пазухах. Зелений/жовтий колір виділення мають через наявність гною. Виділення можуть зменшитися, якщо співусть пазух будуть заблоковані густим слизом. У таких випадках може посилитися біль і болісність при пальпації над ураженою пазухою.
- **Гарячка:** може з'явитися гарячка, і Ваш загальний стан погіршиться.

Інші симптоми можуть включати: головний біль, неприємний запах із рота, зубний біль, кашель, відчуття тиску або закладеність у вухах, загальну втоми.

У дітей можуть спостерігатися такі симптоми: дратівливість, дискомфорт у вухах, хрипіння, дихання відкритим ротом, проблеми з годуванням, гунгавість.

Діагностика гострого риносинуситу

Лікар, як правило, може діагностувати гострий риносинусит на підставі наявних у вас скарг та характерних симптомів. Він може виміряти у вас температуру тіла, якщо на це є підстави, або якщо ви відчуваєте болісність над ураженою пазухою при пальпації. Лікар може оглянути ваш ніс, оскільки при гострому риносинуситі часто набрякає слизова носа. Як правило, немає потреби про-

водити інші дослідження для діагностики гострого риносинуситу. У складних випадках, коли немає впевненості щодо остаточного діагнозу, потрібно проводити додаткові обстеження: аналіз крові, рентгенообстеження тощо.

Лікування гострого риносинуситу

Чи потрібні антибактеріальні лікарські засоби?

Як правило, не потрібні. У більшості випадків ГРС спричиняється вірусною інфекцією. Як і при більшості ГРС, імунна система організму самостійно справляється з вірусом упродовж декількох тижнів, видаляючи його з організму. Антибіотики не впливають на віруси. Крім того, навіть якщо інфекційним збудником будуть бактерії, імунна система буде очищати організм від них. Отже, для більшості людей із гострим риносинуситом антибактеріальні лікарські засоби не потрібні. До того ж антибіотики можуть спричинювати різноманітні побічні реакції (наприклад, діарея, нудота, блювання, шкірні висипання, грибкові інфекції тощо). Але в деяких випадках антибіотики необхідні. Ваш лікар, імовірно, не буде призначати антибіотики при легкому ступені тяжкості гострого риносинуситу. Але в деяких випадках вам можуть бути прописані антибактеріальні лікарські засоби:

- якщо ви маєте тяжкий перебіг гострого риносинуситу або якщо себе погано почуваєте;
- якщо ви маєте інші супутні хвороби, наприклад муковісцидоз, ослаблену імунну систему або проблеми із серцем;
- якщо ваш стан не покращується (або погіршується) впродовж п'яти днів від початку лікування.

Симптоматичне лікування

Деякі види лікування можуть полегшити ваш стан упродовж того часу, доки імунна система не звільнить організм від збудника хвороби. До них належать:

- такі безпечні засоби, як парацетамол або ібупрофен, що, як правило, полегшують біль. Вони також можуть нормалізувати підвищену температуру тіла;
- рослинні препарати;
- корисним може бути вживання достатньої кількості рідини;
- використання сольових розчинів для носа може допомогти у видаленні слизу з порожнини носа.

Парові інгаляції є традиційним засобом лікування, але нині не рекомендуються, оскільки існує мало доказів того, що це допомагає. Крім того, існують дані, в яких повідомляється, що в деяких випадках люди отримують опіки, намагаючись дихати паром з чайника. В інших випадках деякі люди стверджують, що їхній ніс очищується і їм стає легше дихати впродовж деякого часу після приймання гарячого душу.

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватись

рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

Увага: обов'язково звертайтеся до свого лікаря у випадку, якщо ваш стан не покращується (або погіршується) впродовж тижня від початку захворювання (проте симптоми гострого риносинуситу можуть тривати 2-3 тижні). Симптомами, про наявність яких потрібно сповістити вашого лікаря, є:

- сильний біль та/або припухлість у передній частині голови;
- набряк навколо очей;
- набряк м'яких тканин обличчя;
- кров'янисті виділення з носа.

Ви також повинні звернутися до лікаря, якщо маєте повторні випадки риносинуситу, оскільки це може бути ознакою прихованих проблем.

Які ускладнення гострого риносинуситу?

Ускладнення гострого риносинуситу трапляються рідко, але вони можуть бути серйозними. Наприклад, запальний процес може поширитися на кістки, в кровоносне русло, очницю або в головний мозок. Частота таких ускладнень, за оцінками, – приблизно 1 на 10 000 випадків гострого риносинуситу. До ускладнень більш схильні діти, ніж дорослі. Якщо в дитини з риносинуситом почервоніли повіки або щоки, то такі діти повинні терміново бути проконсультовані лікарем.

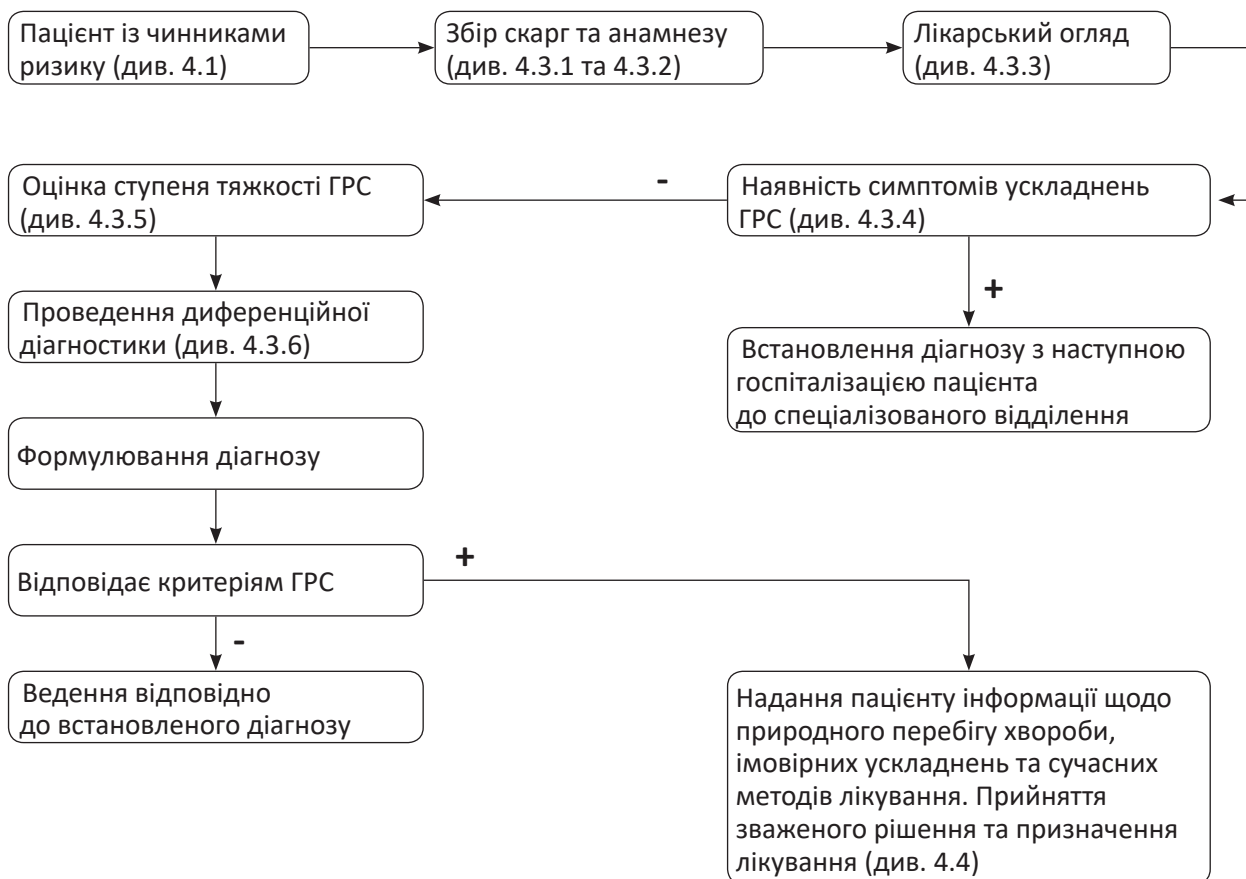
Гострий риносинусит може перейти у хронічний, що є найбільш частим ускладненням. Хронічний синусит має такі ж самі симптоми, але триває понад 12 тижнів.

Попередження: надана інформація носить лише ознайомчий характер і не повинна використовуватися для діагностики чи лікування хвороби. Щодо діагностики та лікування захворювання консультуйтеся з вашим лікарем.

Додаток 2

до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит»

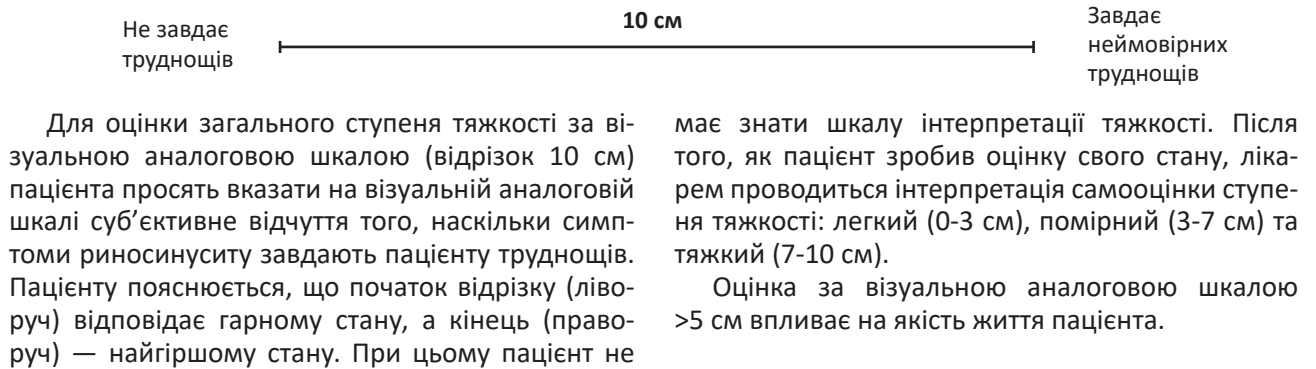
АЛГОРИТМ ПЕРВИННОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА З ПІДОЗРОЮ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ



Додаток 3

до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит»

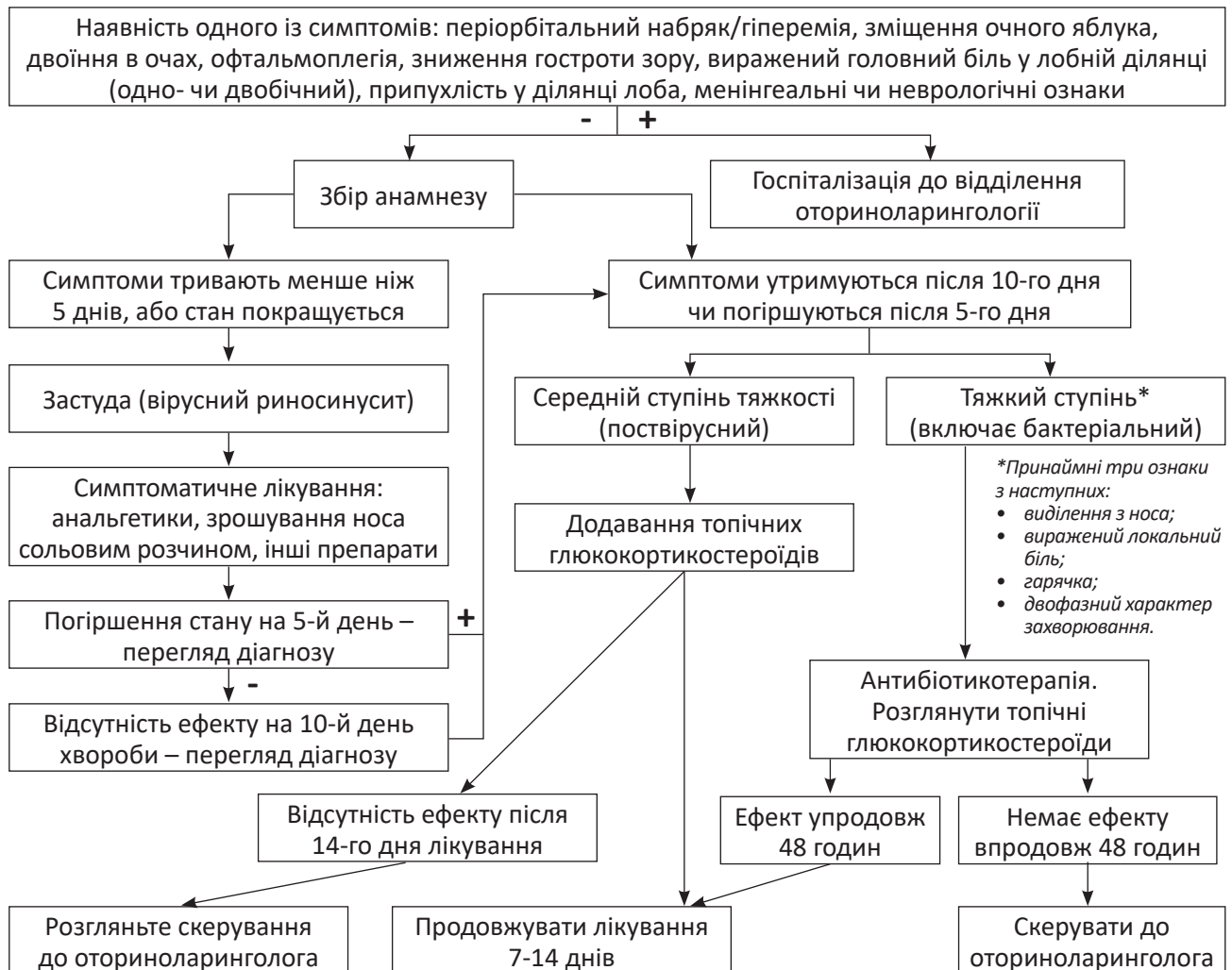
ВІЗУАЛЬНА АНАЛОГОВА ШКАЛА ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ В ДОРΟΣЛИХ (від 18 років)



Додаток 4

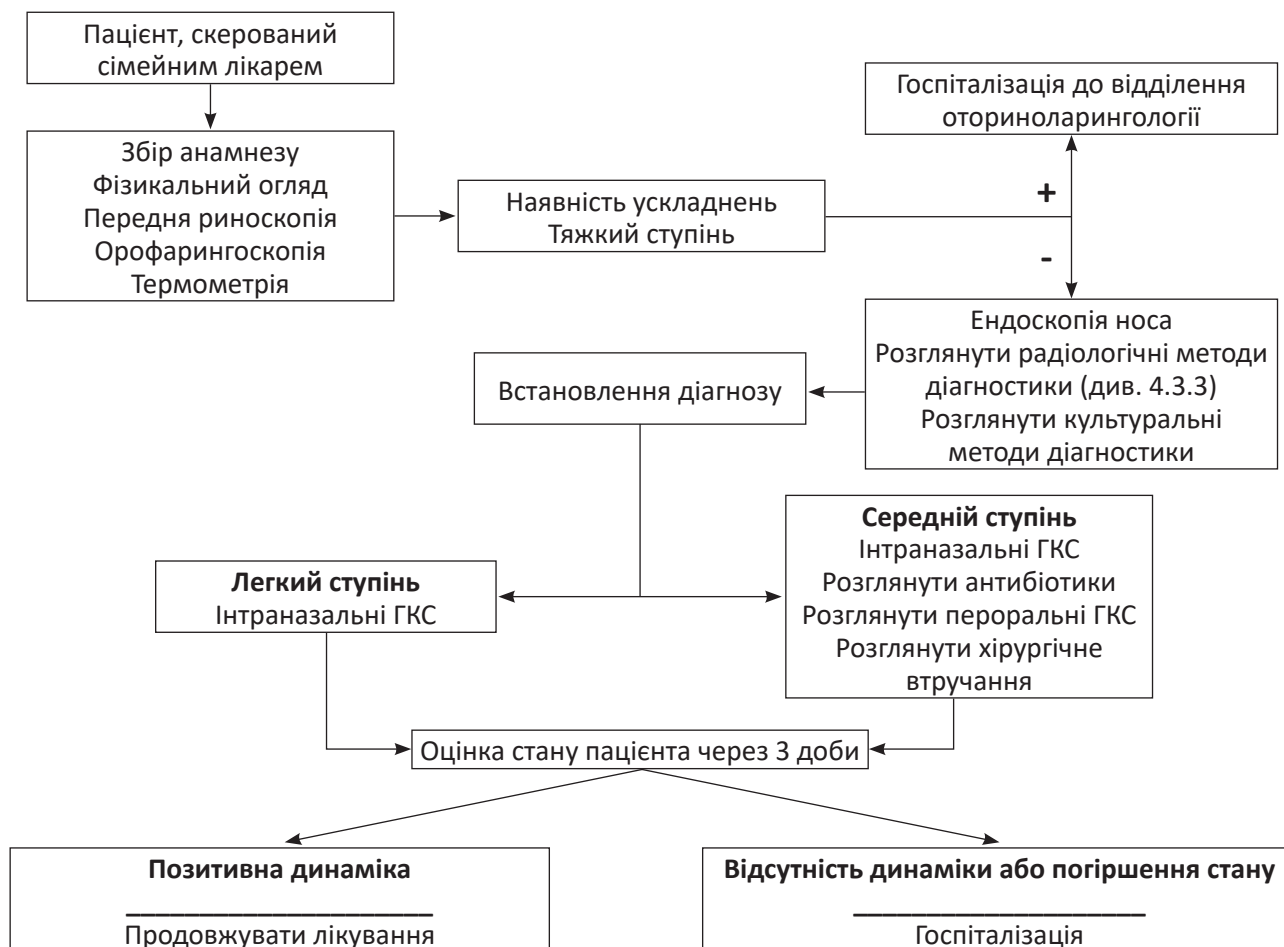
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит»

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ) ІЗ ГРС ЛІКАРЯМИ, ЯКІ НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ



до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит»

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ ІЗ ГРС ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОМ АМБУЛАТОРНО



І.А. Свінціцький

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме

У статті наведено підсумки роботи Четвертих наукових читань пам'яті професора А.П. Пелешука на тему: «Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини», які відбулися 4-5 жовтня 2016 року в м. Києві. Під час наукового форуму було розглянуто та всебічно обговорено славетні сторінки історії та гуманістичні традиції київської терапевтичної школи, стан впровадження результатів наукових досліджень у клінічну практику, сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики внутрішньої патології, проблему коморбідних станів, новітні освітні технології у фаховій підготовці лікарів-інтерністів на до- і післядипломному етапах, а також етичні та правові засади діяльності медичних працівників.

Ключові слова

Науковий форум, А.П. Пелешук, внутрішня медицина, міждисциплінарні проблеми, доказова медицина, історія медицини.

Відповідно до затвердженого Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України і Національною академією медичних наук (НАМН) України Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій [2], 4-5 жовтня 2016 року кафедрою внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було проведено Четверті наукові читання пам'яті заслуженого діяча науки УРСР, лауреата Державної премії УРСР, д.мед.н., професора Анатолія Петровича Пелешука на тему: «Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини».

Науковий форум загалом відвідало понад 150 лікарів різних терапевтичних фахів, лікарів-інтернів і студентів старших курсів, а доповідачами виступили відомі вітчизняні вчені, які представляли Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Національну медичну академію післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Харківський національний медичний університет, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Універсальну клініку «Оберіг».

Тематика цього заходу охоплювала надзвичайно велике коло питань:

- київська терапевтична школа професора А.П. Пелешука: від витоків до сьогодення;
- впровадження досягнень медичної науки в практику лікаря-терапевта;

- діагностика, лікування та профілактика захворювань внутрішніх органів на засадах доказової медицини;
- коморбідні стани в сучасній клініці внутрішньої патології;
- новітні освітні технології у фаховій підготовці лікарів-інтернів на до- та післядипломному етапах;
- етичні та правові засади діяльності медичних працівників у сучасних умовах.

Зі вступним словом до учасників наукового форуму звернулася головний лікар ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України», к.мед.н.



Спікери наукового форуму (зліва направо): професор В.О. Мойсеєнко, академік Л.А. Пиріг, професор Л.В. Журавльова, доцент Г.П. Михальчишин

© І.А. Свінціцький

В.М. Коломейчук, яка відзначила вагомий особистий внесок професора Анатолія Петровича Пелешука та його учнів у забезпечення надзвичайно високого рівня інтеграції наукових досліджень, навчального процесу та лікувально-консультативної діяльності, що піднесло терапевтичну клініку імені академіка В.М. Іванова на новий щабель розвитку. Окрім того, Валентина Миколаївна також наголосила на неабиякій важливості подібних заходів для удосконалення фахової кваліфікації вже досвідчених медичних працівників та якісної підготовки молодих лікарів і студентів.

Читання розпочалися з висвітлення славетних сторінок історії та гуманістичних традицій київської терапевтичної школи. Так, чималий інтерес становила доповідь д.мед.н., професора А.С. Свінціцького про легендарну постать професора А.П. Пелешука — людини широкої ерудиції та високої культури, спостережливого лікаря, вченого-енциклопедиста, прекрасного педагога. Доля Анатолія Петровича протягом 80 років (1930-2010 рр.) була нерозривно пов'язана з Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця, в якому він пройшов шлях від студента вечірнього відділення робітфаку (1930-1931 рр.) й згодом лікувально-профілактичного факультету (1931-1936 рр.) до завідувача терапевтичних кафедр (терапії стоматологічного факультету (1962-1971 рр.), госпітальної терапії № 2 (1971-1983 рр.) і внутрішніх хвороб № 3 (1983-1987 рр.)). Через все своє життя патріарх вітчизняної терапії проніс щире захоплення, безмежну любов та глибоку повагу до традицій рідної *alma mater*. Саме тут ним та його учнями було опрацьовано концепцію функціональних захворювань органів травлення, розроблено класифікації й алгоритми терапії ренальної патології, визначено принципи санаторно-курортного лікування осіб похилого й старечого віку тощо. Анатолій Станіславович наголосив на тому, що А.П. Пелешук підготував велику плеяду лікарів, науковців (6 докторів та 32 кандидати медичних наук) і викладачів, створивши в стінах закладу сучасну і потужну школу інтерністів (академік Л.А. Пиріг, професори А.С. Свінціцький, Т.Д. Никула, П.М. Боднар та багато інших), яка сьогодні бережно шанує та примножує здобутки своїх попередників [1, 3].

Наступним взяв слово д.мед.н., професор Т.Д. Никула. Тарас Денисович поділився спогадами про національний патріотизм школи Анатолія Петровича, яка завжди вирізнялася високою компетентністю, демократичністю і глибокою повагою до рідної мови та культури.

Підсумував це пленарне засідання виступ члена-кореспондента НАН України, академіка НАМН України, д.мед.н., професора Л.А. Пирога про засади медичної деонтології в галузі клінічної нефрології. Любомир Антонович зазначив, що те-

перішній стан системи охорони здоров'я в нашій країні значно актуалізує питання особистого етичного ставлення медика до пацієнта, адже він своїми діями і словами має намагатися хоча б дещо компенсувати наявні недоліки.

Надалі спікери наукового форуму приступили до обговорення важливості впровадження останніх досягнень медичної науки в практику лікаря-терапевта. Зокрема, вони детально розглянули значення контролю домашнього артеріального тиску для підвищення ефективності антигіпертензивної терапії та оптимізації прихильності до лікування хворих з артеріальною гіпертензією в щоденній амбулаторній практиці (член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор К.М. Амосова, к.мед.н., доцент Ю.В. Руденко), можливості медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в осіб похилого й старечого віку (д.мед.н., професор І.П. Катеренчук), особливості дебюту, прогнозу і фармакотерапії АНЦА-асоційованих васкулітів (д.мед.н., професор О.Б. Яременко), сучасні міжнародні рекомендації з діагностики, лікування і профілактики подагри (д.мед.н., професор А.С. Свінціцький), роль гіперурикемії та подагри в розвитку кардіоваскулярних ускладнень (д.мед.н. В.Є. Кондратюк), імуногенетику бронхіальної астми (д.мед.н., професор А.І. Курченко, д.мед.н., доцент Ю.А. Бісюк).

Жвавий інтерес в учасників читань також викликали доповіді на пленарному засіданні «Міждисциплінарні проблеми в сучасній клініці внутрішньої медицини». Так, провідні українські інтерністи у своїх виступах висвітили роль пробіотиків у терапії цукрового діабету типу 2 (д.мед.н., професор П.М. Боднар, к.мед.н., доцент Г.П. Михальчишин), особливості поєданого перебігу цукрового діабету типу 2 та хронічного панкреатиту (д.мед.н., професор Л.В. Журавльова), значення кишкової мікробіоти в розвитку метаболічного синдрому (д.мед.н., професор О.Ю. Губська), концепцію глибокої ремісії у хворих на запальні захворювання кишки (д.мед.н., професор А.Е. Дорофеев), новітні стратегії діагностики та лікування синдрому подразненої кишки (д.мед.н., доцент Г.А. Соловйова), принципи раціонального застосування гепатопротекторів у комплексній терапії хвороб гепатобіліарної системи (д.мед.н., професор В.О. Мойсеєнко), цікаві клінічні випадки аутоімунних захворювань, які супроводжуються лихоманкою (к.мед.н., доцент А.І. Таран), сучасні аспекти ведення пацієнтів з інфекціями сечової системи (к.мед.н., ст.н.с. І.М. Шіфріс), історико-генезисні та методологічні засади й інформаційне забезпечення впровадження доказового підходу в клініці внутрішньої медицини (д.мед.н., доцент О.Г. Пузанова), методологію ризик-менеджменту в управлінні медичним персоналом (к.мед.н., доцент В.М. Богомаз).

На другий день наукового форуму слово було надано молодим вченим, які ознайомили всіх присутніх із результатами власних наукових досліджень. Виголошені доповіді стосувалися низки актуальних питань із різних напрямів внутрішньої медицини. Так, було представлено сучасні підходи до діагностики та лікування ішемічної хвороби серця (І.А. Свінціцький), доброякісних новоутворень печінки (к.мед.н. А.В. Антоненко), неалкогольної жирової хвороби печінки (к.мед.н. О.В. Барабанчик, Н.В. Динник), гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (Н.О. Бондаренко), первинного склерозивного холангіту (І.О. Бердник), а також проаналізовано особливості використання пацієнтами міста Києва інформації з Інтернет-ресурсів для медичних потреб (М.С. Сондак).

Всі матеріали науково-практичного заходу опубліковано в попередньому (№ 3) і поточному (№ 4) випусках журналу «Практикуючий лікар».

Вирішення поставлених під час конференції завдань матиме значний вплив на подальший розвиток терапевтичної науки і практики, забезпечення високого рівня надання медичної допомоги населенню, імплементацію європейських стандартів підготовки та підвищення кваліфікації інтерністів, а також виховання студентів і молодих лікарів на засадах загальнолюдських цінностей, професійної етики та правової культури.

Підсумовуючи все вищесказане, можемо з упевненістю констатувати, що проведення щорічних наукових читань пам'яті професора А.П. Пелешчука вже стало доброю традицією в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, а зірка Анатолія Петровича й створеної ним школи вчергове засяяла новими яскравими барвами в переддень святкування 175-річного ювілею навчального закладу.

Список використаної літератури

1. Патріарх київської школи внутрішньої медицини Анатолій Петрович Пелешук (до 100-річчя від дня народження) / І.М. Трахтенберг, Л.А. Пиріг, А.С. Свінціцький [та ін.]; ред.-уклад. І.А. Свінціцький; за заг. ред. В.Ф. Москаленка, А.С. Свінціцького. — К.: Медкнига, 2013. — 184 с.
2. Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2016 році. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/plan_congress_2016.pdf
3. Свінціцький А.С. Професор Анатолій Петрович Пелешук: корифей вітчизняної терапевтичної науки і практики / А.С. Свінціцький // Науковий журнал МОЗ України. — 2014. — № 2. — С. 27-36.

Надійшла до редакції 23.11.2016

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS IN CONTEMPORARY INTERNAL MEDICINE CLINIC

I.A. Svintsitskyi

Abstract

The article presents the results of the 4th Scientific Readings dedicated to the memory of Professor A.P. Peleshchuk entitled «Multidisciplinary Approach to the Management of Patients in Contemporary Internal Medicine Clinic». This conference was held on October, 4-5, 2016 in Kyiv. Glorious pages of history and humanistic traditions of Kyiv therapeutic school, implementation of medical research results in clinical practice, current approaches to diagnosis, treatment and prevention of different internal diseases, comorbid conditions, educational innovations in undergraduate and postgraduate medical training as well as ethical and legal issues in healthcare were discussed.

Keywords: scientific forum, A.P. Peleshchuk, internal medicine, multidisciplinary approach, evidence-based medicine, history of medicine.

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 3: професор Ф.Ф. Мерінг)

Резюме

У статті подано матеріали щодо організації в Університеті св. Володимира клінічного викладання внутрішньої медицини та заснування Київської школи терапевтів. Акцентовано увагу на науково-педагогічній та організаційній діяльності Почесного члена та Заслуженого професора Університету св. Володимира Ф.Ф. Мерінга (Georg-Friedrich Mehring).

Ключові слова

Професор-терапевт Ф.Ф. Мерінг, клінічна медицина, Університет св. Володимира, традиції, клінічне викладання.

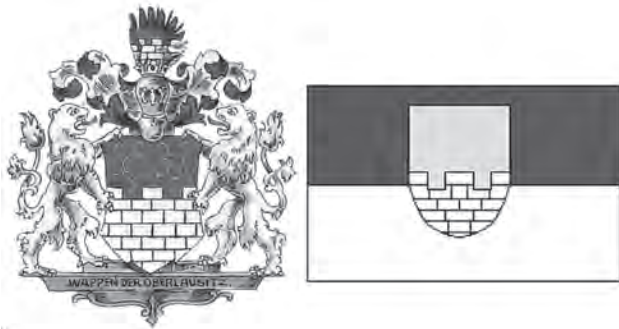
Наступним (третім) очільником кафедр внутрішньої медицини Університету св. Володимира став уродженець Саксонії доктор медицини Georg-Friedrich Mehring (26.02.1822-19.10.1887) [1-10]. Сьогодні вже важко сказати, чому та як провидіння визначило саме Георга-Фрідріха Мерінга, сина лікаря далекого німецького містечка Дона, одним із легендарних представників уславленої терапевтичної школи на берегах Дніпра. Найімовірніше, це було визначено цілою низкою обставин різного рівня важливості. Зрештою, як би там не було, але саме Федір Федорович став причетним до становлення певних традицій клінічного викладання в Університеті св. Володимира та заклав засади активної громадської діяльності представників лікарської спільноти київської громади й успішності приватно-державного партнерства.



**Професор Мерінг
Фрідріх Фрідріхович
(портрет роботи
М.М. Ге 1879 року)**

На думку дослідників В. Козія та Н. Кузіної [8], це Федір Степанович Цицурін під час свого перебування в 1842 році в Лейпцигу та Дрездені [11] своїми розповідями про мальовничу Україну (красномовство Родоначальника Київської школи внутрішньої медицини є загальновідомим) заінтригував обдарованого, здібного студента. Очевидно й те, що і туга Георга-Фрідріха за старшим братом Августом-Фрідріхом зіграла тут свою роль. Адже відомо, що на той час Август-Фрідріх Мерінг, вже попрацювавши в Петербурзі, переїхав до Києва [12, С. 12-13; 13, С. 19]. Старший Мерінг був сімейним лікарем новопризначеного в 1837 році генерал-губернатора Д.Г. Бібікова [14]. За високого його заступництва кар'єра Августа-Фрідріха в Україні була блискучою. Тож у 1841 році А.-Ф. Мерінг прийняв присягу на вірність Російській імперії, а в 1842-му отримав дворянство. Його герб був занесений у гербовник дворян Російської імперії. А в 1843 році він вже мав змогу придбати власний маєток у селі Ковраї Золотоніського повіту тоді Полтавської губернії. Август-Фрідріх, не вагаючись, відмовився від науково-викладацької роботи в Університеті св. Володимира, залишив лікарську практику в Києві та поселився у власному маєтку. Сімейним лікарем Д.Г. Бібікова став популярний тоді в Києві професор Козлов М.І. [13, С. 11]. Також потрібно зазначити, що в 1843 році в землі Саксонія було велике стихійне лихо. Від великої повені постраждала й родина Мерінгів. Звісно, Ав-

© М.І. Дзедман



Герб та прапор Верхньої Лужиці

густ-Фрідріх був радий допомогти молодшому брату успішно влаштувати його долю. Тож наприкінці 1845 року Георг-Фрідріх Мерінг залишає Саксонію і, приїхавши на запрошення полтавського поміщика графа Сперанського, починає завідувати лікарнею на 50 ліжок у селі Буромка в тому ж Золотоніському повіті Полтавської губернії [3, 8].

Водночас відмітимо й таке. Якщо зважити на специфіку регіону [15, 16, С. 164, 194], уродженцями якого є Мерінги, то цілком можливо припустити й те, що Україна була їм зовсім не чужою. Пам'ятаємо: з усіх слов'янських етносів чи не найдраматичнішою була доля полабських слов'ян, які мешкали між річками Лабою, Сале (Заале — притока Ельби) та Одрою (нім. Одер) [17, 18]. За походженням вони були близькі до наших праукраїнських предків. Про це й сьогодні незаперечно свідчать барви та графіка їх етнічної символіки. Пам'ятаємо, що свого часу один з очільників Кирило-Мефодіївського братства, знаний український правозахисник М.І. Гулак [19] підготував магістерську роботу «Юридичний побут поморських слов'ян», яку через арешт, на жаль, не встиг захистити [20, 21]. Пам'ятаємо також і про те, що тільки після довгої та виснажливої і, здавалось, безперспективної боротьби германці аж наприкінці XII — на початку XIII сторіч (так, саме в період татаро-монгольської навали на Київську Русь) все ж завоювали землі полабських слов'ян аж до Одри. Нині ця територія, включаючи Берлін, Гамбург, Лейпциг, Дрезден, — у складі Федеративної Республіки Німеччини. І ось вже майже вісім століть цей слов'янський етнос стоїчно береже свою ідентичність [22]. В європейській Німеччині сьогодні вже діє закон про сприяння розвитку цієї національної меншини. Тож в Інституті лужицьких сту-

дій при Лейпцизькому університеті вивчається історія, мова та культура цього слов'янського етносу, існують школи, товариства та різні заклади, які піклуються про розвиток лужицької мови та культури. У період Реформації переважна більшість лужичан прийняла лютеранство.

Georg-Friedrich Mehring був взірцевим вихованцем Дрезденської медичної академії та Лейпцизького університету [1, С. 404-407]. Останній заснований у 1409 році та є одним із найдавніших вищих учбових закладів Європи. Медичну освіту він здобув у 1845 році. Як фахівець із лікарської справи Георг-Фрідріх вже був сформований на дослідному пізнанні й досконало володів методологією фізикального та клініко-анатомічного дослідження. Це був період, коли успішне поєднання в німецьких університетах освітнього та науково-дослідного процесу вже почало давати вагомий результат. Г.-Ф. Мерінг був наочним прикладом ефективності «класичної» німецької моделі університету. Навчаючись у Лейпцизькому університеті, він виконав два наукових дослідження: «Про різницю між органічними та неорганічними сполуками» і «Про вплив холодної води на роботу серця». За ці роботи одночасно на фізико-математичному та медичному факультетах у 1843 році він був нагороджений двома золотими медалями. У 1843-1845 рр. обдарований студент вперто продовжував старанно працювати в клініках професорів Clarus'a, Gunther'a та Jorg'a. Тож у 1845 році при здачі «examen rigorosum» (випускного іспиту) ним була подана та успішно захищена дисертація доктора медицини та хірургії «De linguae integumentis» («Про слизову оболонку язика»). У 23 роки Georg-Friedrich Mehring вже отримав диплом доктора медицини та хірургії, а після спеціального випробування — й акушера. Також В.І. Бородулін, В.П. Бревнов [4], посиляючись на матеріали, видані до 50-річчя заснуван-



ня в Києві єврейської лікарні [23], відмічають, що йому був присвоєний і ступінь доктора медицини та хімії.

Приїхавши до України, Георг-Фрідріх Мерінг, згідно з діючими в Російській імперії правилами, змушений був для підтвердження свого диплому фахівця з лікарської справи скласти в Київському університеті св. Володимира повторний медичний іспит на ступінь лікаря 1-го класу. Потім він два роки завідував лікарнею в селі Буромка, згодом почав займатись приватною лікарською практикою. Здобувши в Україні належний практичний лікарський досвід, Г.-Ф. Мерінг у 1849 році їде до Петербурга, щоб підготуватись до повторного захисту щодо підтвердження звання доктора медицини. Згідно з діючими правилами того часу, це можна було зробити не раніше ніж через 5 років після здобуття ступеня лікаря 1-го класу в університеті Російської імперії. У 1-му Петербурзькому військово-сухопутному шпиталі Г.-Ф. Мерінг працює прозектором, вдосконалюється в патологічній анатомії та знайомиться з М.І. Пироговим [1, 2]. Одразу ж після успішного складання в Дерптському університеті іспиту на ступінь доктора медицини та захисту «лейпцизької» дисертації він у 1851 році бере участь у конкурсі на посаду ад'юнкта по кафедрі приватної патології й терапії в Київському університеті. Найімовірнішим є те, що він це зробив за порадою та проекцією М.І. Пирогова. Зрештою, про це беззаперечно свідчать схвальні рекомендаційний лист та рецензія Миколи Івановича на конкурсну роботу [4]. Для участі в конкурсі Георг-Фрідріх Мерінг готує за запропонованою тематикою наукову роботу «Історія аускультатії та перкусії» в трьох томах. Але конкурс виграє доктор медицини Ю.І. Мазон [1, С. 402-403]. Тож Г.-Ф. Мерінг влаштовується сімейним лікарем у Качанівці, в маєтку відомого мецената мистецтв та науки Г.С. Тарновського [24, 25]. Там він знайомиться з багатьма новими друзями — кращими представниками культурної



Тарновський Григорій



На картині О.Я. Волоскова роботи 1851 року «За чайним столом» культурний осередок у палаці Тарновських у Качанівці (за столом: зліва — Г.С. Тарновський, а справа на задньому плані, ймовірно, сидить Ф.Ф. Мерінг)

спільноти України того часу [26]. Дуже швидко він стає своїм у колі заможної української інтелігенції. І все ж таки в 1853 році Георг-Фрідріх Мерінг отримує з Університету св. Володимира довгоочікувану добру звістку. Медичний факультет, беручи до уваги заслуги поданої ним на конкурс наукової роботи, все ж доручає йому читати лекції на посаді ад'юнкта, щоправда, з державного лікарознавства. У цьому ж 1853 році він за Чернігівської губернської присутності приймає присягу на вірність Російській імперії. І Georg-Friedrich Mehring стає Федором Федоровичем Мерінгом та одружується. Його обраницею стала Катерина Михайлівна Іваненко. Вона походила зі шляхетних і заможних давніх козацьких родин Іваненка й Томара [27, 28]. Герб роду Іваненка занесений



Герб роду Іваненка



Герб роду Томара



Палац у Качанівці з боку головного фасаду

у восьму частину «Загального гербовника дворянських родів Всеросійської імперії» (С. 130), а Томара — в VI частину родословних книг Полтавської та Херсонської губерній [29]. У XVIII-XIX сторіччях Томари та Іваненки були великими землевласниками на Полтавщині й Катеринославщині; деякі з них обіймали високі урядові посади. До речі, придбаний старшим братом Федора Федоровича Августом-Фрідріхом Мерінгом маєток знаходився в Ковраях, які були власністю Томарів [30]. Федір Федорович і Катерина Михайлівна стали щасливим подружжям, що дало життя трьом дочкам і трьом синам. Подружжя Мерінгів було гармонічним. Катерина Михайлівна не поступалась у популярності своїй сімейній половинці. Так, похрестити такого довгоочікуваного в родині Скліфосовських маленького Миколку запросили разом із його знаменитим дядьком професором-хірургом М.В. Скліфосовським саме К.М. Мерінг [31]. Близьким стосункам із визначним державним діячем німецького походження графом Сергієм Юлійовичем Вітте (керівник Південно-Західної залізниці в 1880-1889 рр., міністр фінансів і шляхів сполучень у 1892-1903 рр., голова Ради міністрів Російської імперії з жовтня 1903 по квітень 1906 року, один з ініціаторів Маніфесту 17 жовтня 1905 року) родина Мерінгів також завдячувала Катерині Михайлівні. Перша дружина С.Ю. Вітте — Надія Андріївна була її двоюрідною сестрою.

Обійнявши в Університеті св. Володимира посаду ад'юнкта, а з 1854 року вже професора кафедри державного лікарознавства, Ф.Ф. Мерінг виконує й обов'язки її тимчасового завідувача. У 1855 році йому було доручено також завідувати госпітальною терапевтичною клінікою Університету (на базі Київського військового шпиталю). Окрилений Федір Федорович, окрім викладання лікарознавства, здійснює вичитку лекцій з історії медицини та з особистої ініціативи започатковує лекторій із гігієни (1854-1864). Його лекції мали виражений енциклопедичний характер. У викладанні гігієни та практичній лікарській діяльності він гідно продовжує закладену першим київським професором-терапевтом Ф.С. Цицуріним прогресивну традицію становлення медицини



Університет св. Володимира

як науки та специфічної галузі діяльності людини на засадах гуманізму. Щодо цього періоду педагогічно-наукової діяльності професора Ф.Ф. Мерінга ми маємо безпосередні спогади студента О. Романовича-Славатинського [32]. У 1903 році він у «Віснику Європи» згадує: «Судову медицину читав нам Федір Федорович Мерінг — чудовий практикуючий лікар, професор. Людина великого розуму, він сповідував парадигму про те, що вигідніше й корисніше бути добрим і справедливим. Дуже швидко він опанував Київ настільки, що став улюбленцем міста. Кого тільки він не лікував! Незважаючи на свою лейпцизьку російську мову, судову медицину він читав нам настільки цікаво, що ми із задоволенням ходили в анатомічний театр, щоб слухати його лекції». Студенти досконально записували його лекції. Зацікавленість і ретельність була такою, що за конспектами вони потім друкувались (зрозуміло, після здійсненого Федором Федоровичем авторського редагування) у київському часописі «Современная медицина» [33-40].

Під час Кримської війни, навесні 1856 року, професори Ф.Ф. Мерінг і С.П. Алфер'єв вирушають у відрядження в діючу армію для вивчення особливостей епідемії висипного тифу у військах. По закінченні війни київські професори отримали унікальну можливість відвідати англійські та французькі військові шпиталі в Криму й Константинополі. Там вони ознайомились із методами лікування тифу у військах супротивника. Федір Федорович також брав участь у боротьбі з епідемією висипного тифу й у Києві. Отримані дані щодо вивчення цієї проблеми (за результатами досліджень понад 200 розтинів) були ним укладені в «Отчете о тифозной эпидемии во время Крымской войны» спільно з професором С.П. Алфер'євим і згодом опубліковані російською та німецькою мовами [41, 42].

У 1857 році Родоначальник Київської школи внутрішньої медицини професор Ф.С. Цицурін виїжджає в Царство Польське із завданням заснувати Варшавську медико-хірургічну академію. Тоді ж професор С.П. Алфер'єв очолює кафедру факультетської терапевтичної клініки, а завідування кафедрою приватної патології та терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою передає Федору Федоровичу Мерінгу. Сповнений відповідальності новопризначений керівник кафедри 15 травня 1858 року подає клопотання керівництву медичного факультету щодо свого відрядження за кордон. Аргументація у Федора Федоровича така: «Беручи на себе викладання приватної терапії та завідування терапевтичною клінікою, я відчуваю необхідність ознайомитись із сучасним напрямком у цій науці у відомих закордонних університетах та устроєм тамтешніх клінік. Уклінно прошу Медичний факультет ви-

клопотати для мене... відрядження за кордон на чотири місяці, в Німеччину, Бельгію, Францію та Англію, терміном від 15 вересня до 15 січня, час, коли там викладаються лекції та працюють клініки» [43, С. 261]. Професор Ф.Ф. Мерінг буде завідувати кафедрою приватної терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою до 1865 року. А після відставки професора Алфер'єва С.П. Федір Федорович вже очолить кафедру факультетської терапевтичної клініки. Цією кафедрою він незмінно завідуватиме 23 роки. Цілеспрямована активна діяльність нового керівника з перших його кроків матиме успіх і приверне неабияку увагу медичної спільноти. І ось у щотижневику «Сучасна медицина» за 1865 рік читаємо: «До числа новин у нашому університеті належить посиленна зацікавленість студентів та відмінне відвідування завдяки роботі університетської клініки під керівництвом професора Мерінга» [44].

Загалом педагогічно-наукова діяльність заслуженого професора Університету св. Володимира Федора Федоровича Мерінга мала три основних напрямки: історія й методологія медицини, питання суспільної гігієни та питання приватної патології й терапії. Він був однодумцем і гідним спадкоємцем Родоначалника Київської школи внутрішньої медицини професора Ф.С. Цицуріна та вважав, що майбутнє медицини в її опорі на природничо-науковий фундамент. **Професор Ф.Ф. Мерінг, досконало володіючи патологоанатомічною методологією в клінічній практиці, відводив належну роль і фізіологічному обґрунтуванню патогенезу захворювань і заклав у Київській школі внутрішньої медицини традицію фізіологічного спрямування.** Ця його методологічна позиція мала пряме відображення в поданні окремих питань патології й терапії. Вона опиралась на фізико-хімічні основи, закладені засновником світової фізіологічної школи К. Людвігом. Очевидним є й те, що цьому сприяла й можливість безпосереднього спілкування з учнем К. Людвіга професором Томсою В.Б., який саме в 1865-1884 рр. завідував в Університеті св. Володимира кафедрою фізіології. Через десятиліття ці ідеї віднайдуть своє подальше втілення й у фізіологічному напрямку в клініці та наукових працях корифеїв Київської школи терапевтів (зокрема, безпосередньо професора В.П. Образцова). Приємно, що однодумцями та спадкоємцями цього напрямку у внутрішній медицині став і відомий російський вчений С.П. Боткін та представники заснованої ним школи.

На жаль, успішно впроваджена професором Ф.Ф. Мерінгом у педагогічний процес медичного факультету Університету св. Володимира методологія науково-дослідної роботи студентів так і залишається на сьогодні маловідомою широкому загалу. Тож пригадаємо. Федір Федорович був взірцево вдалим прикладом успішного вихован-

ця прогресивного формату класичного університету. Однією із засадничих основ функціонування університету такого формату є гармонічне поєднання учбового та науково-дослідного процесів. Навчаючись у Лейпцизькому університеті, студент Georg-Friedrich Mehring не тільки виконав дві студентські наукові роботи, які були відмічені золотими медалями, а й зумів підготувати до захисту дисертацію доктора медицини. Отож Федір Федорович був переконаним прибічником залучення студентів до науково-дослідної роботи. Утім, у щойно заснованому Університеті св. Володимира належної бази для науково-дослідної клінічної роботи студентів не було. Та це не могло бути завадою для дійового професора Ф.Ф. Мерінга. Не можемо за браком фактажу переконливо стверджувати про конкретне відношення Федора Федоровича до формально затверджених у 1782 році в «Правилах Університету св. Володимира» можливостей для студентів брати участь у науковій роботі. А от розмах безпосередньо ним запровадженої та вміло організованої науково-дослідної роботи студентів просто вражає. Вона мала дві складових, які й на сьогодні є канонічними.

По-перше, під його безпосереднім керівництвом студенти успішно працюють над видавництвом необхідних учбових матеріалів. Для забезпечення навчального курсу сучасним посібником обдарована молодь під керівництвом Ф.Ф. Мерінга здійснює переклад з німецької мови класичного підручника приватної патології та терапії Ф. Німейєра (Руководство к частной патологии и терапии преимущественно с физиологической и патолого-анатомической точки зрения: Пер. с нем. К., 1861-1862. Т. 1-2). У часописі «Современная медицина» студенти видають ретельно записані ними клінічні лекції Федора Федоровича. Звернемо увагу



й наголосимо на тому, що за цього благородний та делікатний професор Мерінг Ф.Ф., здійснюючи ретельне редагування всіх цих публікацій, зберігає належне до виконаного обсягу роботи авторство своїх вихованців. Він назавжди великодушно вписує в скрижалі історії київської медицини прізвища своїх студентів. Приємним є те, що в монографії Л.П. Солейко, Е.В. Солейко, С.А. Царенко з промовистою назвою «Профессор Федор Меринг: возвращение в историю отечественной науки» (2005) [7] автори наводять деякі з них в адаптованому сучасною російською мовою варіанті. Самі назви та зміст публікацій свідчать про те, що, вживаючи сучасну термінологію, це був справжній «майстер-клас» учбово-дослідної роботи студентів-медиків. І він свідчив про висоту ерудиції, клінічного досвіду та енциклопедичних знань Вчителя. І назвичайно важливим є те, що **ця знакова традиція залучення обдарованих студентів до аналітико-методичної та учбово-видавничої діяльності збережена київською медичною науковою корпорацією і в сьогодення** [45].

По-друге, професор Ф.Ф. Мерінг як завідувач кафедри факультетської клініки запроваджує для студентів читання в позанавчальний час епікризів історій хвороби з детальним обговоренням. Студенти одразу їх влучно називали «наші клінічні читання». Вони суттєво підвищували рівень клінічної підготовки й одночасно сприяли доступ-



ності широкого загалу студентської молоді до участі в учбово-дослідній роботі. Але особливо важливим було те, що така форма клінічного навчання давала можливість гармонічного поєднання засад учбової та науково-дослідної роботи студентів. Молоді властиво некон'юнктурно відповідали взаємністю на ставлення до себе. Тож вдячні київські студенти-медики не забарилась із гідною підтримкою починань Федора Федоровича. 26 жовтня 1881 року зібранням студентів-медиків четвертого курсу було схвалено розроблене ініціативною групою та виголошено третьокурсником Олександром Киселем положення про «Клінічне товариство студентів-медиків» [46, 47, С. 114-117]. До ініціативної

групи входили й Феофіл Яновський, Михайло Черняхівський та Петро Нікольський. І це був прорив — в Університеті св. Володимира було створене перше на теренах Російської імперії (та й одне з перших у Європі) товариство студентів-медиків, яке програмно визначило клінічну наукову діяльність своїм основним завданням. Цілком очевидним було й те, що саме ці читання в позанавчальний час епікризів історій хвороби з їхнім детальним обговоренням дали поштовх до заснування в Університеті св. Володимира клінічної спільноти студентів-медиків (надалі — студентського наукового товариства). Тож цілком справедливо можна вважати, що **професор Федір Федорович Мерінг є засновником традиції молодіжного наукового клінічного руху в Університеті св. Володимира**. Участь у молодіжному клінічному товаристві реально давала можливість амбітним студентам набувати навичок науково-дослідної роботи.

Факти — вперта річ і промовисто засвідчують про дійсний стан речей. А стосовно цього зауважимо лише одне — статут «Клінічного товариства студентів-медиків» офіційно не буде затверджено аж до 1910 року. Відповідно джерелом його фінансування були тільки добровільні пожертвування професорів та студентів. Утім, зупинити започаткований Федором Федоровичем Мерінгом молодіжний науковий рух київських студентів-медиків вже було неможливо. Жага до здобуття знань й інтеграції в науковий світ молоді була непоборною. Уже в перший рік було проведено тридцять три засідання (з періодичністю один раз на два тижні). На них було прочитано чотирнадцять історій хвороб, отже, обговорення кожної історії здійснювалось щонайменше протягом двох засідань. Прогресивні викладачі Університету були поруч зі своїми вихованцями та послідовниками. За їх фінансової допомоги та власними силами студенти засновують бібліотеку товариства, починають набувати лабораторне обладнання, організовують науково-практичні форуми тощо. Але тут особливо важливим є «власними силами студентів» — це ж і були паростки справжнього студентського самоуправління в реальному вимірі. Це стосувалось у тому числі й жертвового створення студентами



матеріальної бази молодіжного наукового руху. Так, перший очільник «Клінічного товариства студентів-медиків» О. Кисіль надав свій власний мікроскоп для загального користування. Загалом товариство виписуватиме понад 20 наукових періодичних видань російською, англійською, німецькою та французькою мовами. Учасники молодіжного наукового руху були наполегливими не тільки в набутті навичок науково-дослідної роботи, але й досвіду практичної клінічної, організаційної, волонтерської та громадської діяльності. У 1890 році «Клінічне товариство студентів-медиків» Університету св. Володимира отримало й підтримку ректора, який надав йому право мати власний бланк і штампель. Це сприяло налагодженню вже й власної видавничої діяльності в молодіжному науковому русі. Професор Ф.Ф. Мерінг до кінця своїх днів у всьому завжди підтримував молодіжний науковий рух і майстерно вносив в його реалії належне спрямування. У приміщенні очолюваної ним факультетської терапевтичної клініки своїм розпорядженням він надав товариству студентів-медиків під сходами невеличку кімнатку для налагодження лабораторних досліджень. **Заснування професором Ф.Ф. Мерінгом в Університеті св. Володимира традиції молодіжного наукового клінічного руху є однією з його найважливіших звитяг. Вона багато в чому визначила в майбутньому успішність Київської медичної школи загалом і внутрішньої медицини зокрема.**

Непересічна організаційна робота професора Ф.Ф. Мерінга цілком була спрямована на задоволення запитів його педагогічно-наукової діяльності. Вона вирізнялась конкретністю та наполегливістю. Так, сповідуючи тезу першого київського професора-терапевта Цицуріна Федора Степановича про те, що «клініка є застосуванням всіх знань, які входять до складу медичної освіти» [48, С. 167], Федір Федорович вносить доречні пропозиції. У жовтні 1863 року він запропонував заснувати на медичному факультеті кафедру медичної хімії та фізики [12, С. 29-30]. І вона була створена в 1865 році. А 4 жовтня того ж



Акушерсько-гінекологічна клініка Університету

1863 року Рада Університету задовільнила клопотання медичного факультету щодо пропозиції професора Мерінга Ф.Ф. про заснування лекційного курсу зі шкірних захворювань із відкриттям такого ж клінічного відділення в Київському військовому шпиталі [12, С. 30]. Погодились також із його пропозицією довірити очолити це відділення й доручити вчитку фахових лекцій вихованцю Київської школи внутрішньої медицини, одному з найближчих учнів її засновника професора Ф.С. Цицуріна, ад'юнкту Л.К. Горецькому. За підтримки М.І. Пирогова Федір Федорович разом із професором Х.Я. фон Гюббенетом не тільки ініціював, а й домогся введення в штат клініки посади асистента із затвердженням асистентури при кафедрах.

1884 рік ознаменувався визначною подією в науковому та культурному житті Києва. Університет св. Володимира святкував своє 50-річчя. Визнанням його вкладу в розвиток світової науки була присутність на святкуванні багатьох учених із багатьох університетів Європи та Російської імперії [12, С. 91-95]. Заслужений професор Університету св. Володимира Ф.Ф. Мерінг до ювілею підготував власний повний «Курс клінічних лекцій» [1, С. 404-407]. Справжнім подарунком для медичного факультету стало завершення за рік будівництва університетської клініки. Отже, медичний факультет Університету отримав можливість розмістити університетські клініки в окремому приміщенні двоповерхового будинку по Бібіковському бульварі (сьогодні — бульвар Т. Шевченка, 17). Усі турботи спочатку щодо раціонального планування, а згодом щодо облаштування терапевтичної клініки в новій будівлі лягли на плечі професора Ф.Ф. Мерінга. До своїх обов'язків Федір Федорович ставився завжди відповідально. У короткому та водночас змістовному звіті він лаконічно, але вичерпно підсумовує 40-річний період діяльності терапевтичної університетської клініки в приміщенні Головного корпусу Університету св. Володимира [49, С. 164-166].

За принципових обставин харизматичний Федір Федорович Мерінг був здатним до рішучих дій.



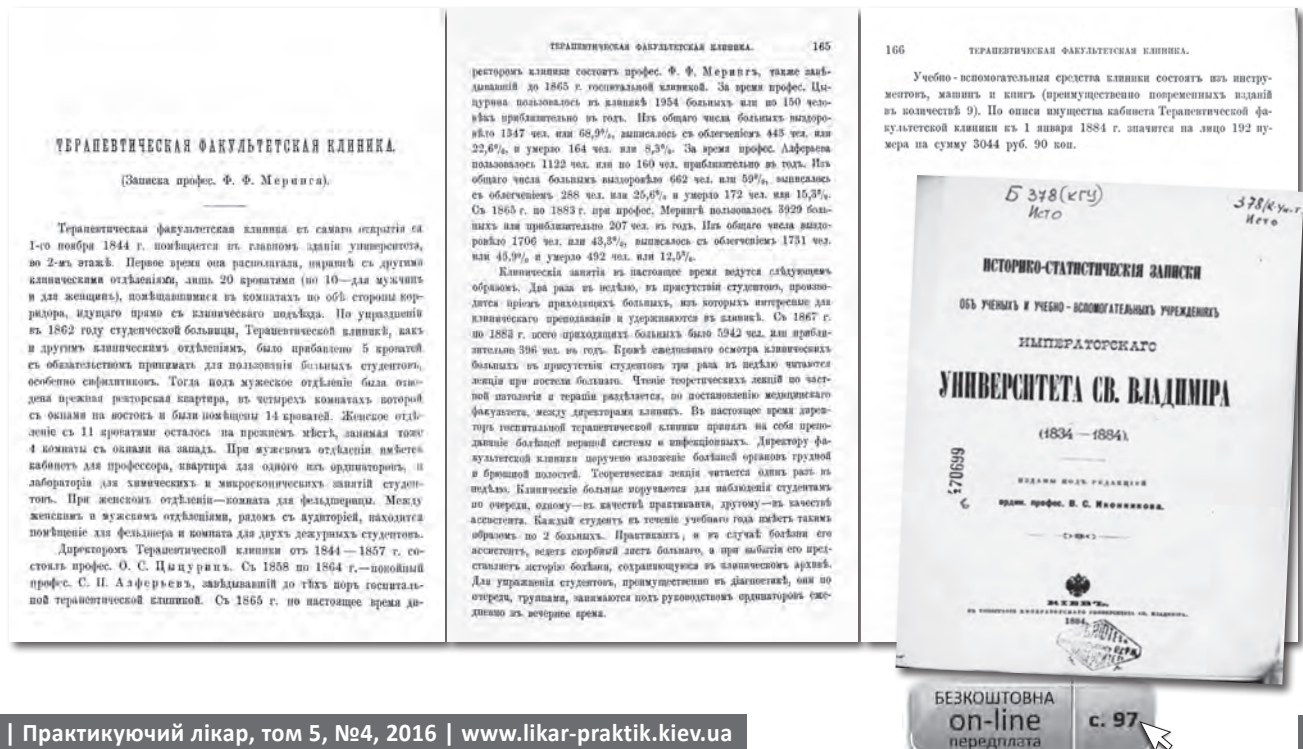
Терапевтична та хірургічна клініка Університету



**Панорама забудов колишніх
факультетських клінік Уні-
верситету св. Володимира
на бульварі Т. Шевченка, 17
в сьогодення**

Так, 3 травня 1862 року керівництвом медичного факультету був розглянутий його рапорт про відставку з посади завідувача університетської госпітальної терапевтичної клініки через відсутність можливості впливати на недоліки в її роботі [12, С. 25-26]. Розглянувши рапорт, медичний факультет звернувся до ординарного професора Ф.Ф. Мерінга із запевненнями, що зробить все від нього залежне для усунення вказаних недоліків, і проханням продовжити завідування. Із цим рішенням Федір

Федорович категорично не погоджується, і його рапорт 11 травня був поданий на Раді Університету св. Володимира. Цікаво, що цей конфлікт професора Ф.С. Мерінга з рідним факультетом зовсім не завадив йому в цьому ж році отримати орден св. Станіслава II ступеня. Федір Федорович Мерінг на той час вже мав високий авторитет. Про це свідчить хоча б таке. У 1859 році міністр народної освіти Євграф Петрович Ковалевський у рапорті імператору щодо інспекції Університету св. Володимира, да-



ючи високу загальну оцінку діяльності медичного факультету, зокрема, відмітив, що на ньому працює багато гідних професорів, а двоє з них — В.П. Караваєв і Ф.Ф. Мерінг склали б честь будь-якому з кращих європейських університетів [13, С. 14].

Федору Федоровичу в медичній професорській кар'єрі довелося робити вибір між науковим експериментаторством і практичною лікарською справою. Знайти золоту середину не вийшло, й він беззапечно віддає перевагу лікувальній справі. У ній він досягає загального визнання. Його виняткова клінічна віртуозність і досвід не тільки викликали в колег бажання до вдосконалення, але й знайшли своє продовження в досягненнях клінічної медицини світового рівня. Професор В.П. Образцов у своєму знаменитому (спільному з М.Д. Стражеском) докладі «До симптоматології та діагностики тромбозу вінцевих артерій серця» на I Всеросійському з'їзді терапевтів (1909) посилається на історію хвороби травня 1883 року з уперше прижиттєво встановленим у Києві діагнозом цього важкого недугу власне професором Ф.Ф. Мерінгом [50, С. 93-103]. Безперечним є й те, що **прижиттєва діагностика тромбозу вінцевих артерій серця стала найвищим науковим досягненням видатного лікаря Ф. Мерінга. Вона, зрештою, започаткувала нову епоху в клінічній кардіології.**



Авторитет професора Ф.Ф. Мерінга як діагноста та фахівця з лікувальної справи був беззаперечним. Він, обіймаючи посаду професора університету й директора університетської клініки, був лікарем-консультантом Кирилівських богоугодних закладів, Інституту благородних панянок, Першої гімназії, Кадетського корпусу, правління Київської організації Червоного Хреста та єврейської лікарні [4, 8]. Граф С.Ю. Вітте писав: «...Мерінг став медичним світилом. Його постійно запрошували на всі колегіуми. І клініка його в Київському університеті вважалась найкращою. Взагалі, як професор і як медик, Мерінг користувався великою популярністю. Він створив собі величезний капітал» [51, С. 174-175]. Слава київського професора-терапевта як лікаря досягла обох столиць імперії. У записці В.Д. Шервинського [52] зустрічаємо щодо цього таке цитування визначного москов-

ського терапевта, професора медицини Григорія Антоновича Захар'їна: «А ви знаєте, що це найбагатший лікар в Росії! Він приймає величезну кількість осіб». На той час Ф.Ф. Мерінга почали вважати першим доктором у Києві, серед його пацієнтів були практично всі представники вищого світу, сім'ї губернаторів, соратники по університету. Однак він лікував і бідних громадян, саме вони й принесли професору гучну загальну славу. Як справжній лікар, професор Ф.Ф. Мерінг вирушав на допомогу хворому і за тридев'ять земель, із неможливих плати за лікування не брав. Його підпис під рецептурною сигнатурою був добре знаним не лише в Києві.

**Підпис професора Ф.Ф. Мерінга
[ГАК, ф. 163, оп. 41, д. 239 (15 June 1872)]**

Разом з успішними медичною та педагогічно-науковою кар'єрою зростає і його ранг цивільного службовця: після затвердження у дворянстві в 1860 році Мерінг Федір Федорович удостоюється звання надвірного радника, в 1861-му — колезького радника, в 1864-му — статського радника. Із 1871 р. він став гласним Київської думи, а з 1881 р. — тайним радником [8; 53, С. 331-333]. Федір Федорович був для киян авторитетним громадянином їх спільноти. Він часто обирався в громадські ради та комітети (наприклад, комісії Київської думи по справах міського театру [54, С. 301]), Ради Колегії Павла Галагана [54, С. 64]). Тож **маємо всі підстави стверджувати, що професор Ф.Ф. Мерінг успішно заклав традиції активної та візріцево відповідальної громадської діяльності представників київської медичної спільноти.**

Міністр фінансів Російської імперії граф Вітте у своїх мемуарах зазначає, що Федір Мерінг, окрім успішного росту в медичній і цивільній кар'єрі, «постійно купував і продавав різні маєтки та й узагалі нерухомості» [51, С. 311]. Іпотечна діяльність Федора Федоровича була винятково прибутковою і при цьому повною пригод і загадок. Тому Григорій Антонович все ж даремно вважав, що його київський колега набув великих статків лікарською практикою. У зв'язку з цим зазначимо, що в іпотеці Ф.Ф. Мерінг зумів досягнути успіху не лише в задоволенні власних потреб та амбіцій. Із позиції історичної ретроспективи бачимо беззаперечний факт — власне садиба Мерінга заклала сприятливий формат для здійснення успішної забудови центральної частини середмістя Києва. Виходячи з надважливої актуальності в сьогоденні української медицини приватно-державного партнерства, давайте коротко розглянемо й іпотечну діяльність Федора Федоровича.

Кінцеві розміри садиби Мерінга в центральній частині сьогоденного середмістя Києва є вражаючими. За даними, що подають киевознавці, придбані ним земельні наділи розкинулись на 10-13 квадратних кілометрів — починались від Хрещатика і в межах теперішніх вулиць Лютеранської — Інститутської — Грушевського продовжувались ген' за Кловський узвіз [55, 27]. Як це стало можливим? «Створив він собі майно не стільки платою за лікування та консилиуми, скільки іншим шляхом, а саме: він всю єврейську бідноту лікував задарма й ніколи не брав з них грошей, а якщо були тяжко хворі, то їхав лікувати в їхні бідні єврейські комірники. Цим Мерінг здобув собі великої популярності серед нижчого класу євреїв, і вдячні євреї постійно вказували йому різні вигідні справи, придбання різних будинків, маєтків, які можна було перепродати на вигідніших умовах», — писав граф Вітте про фінансову фортуна київського професора [51, С. 311]. Очевидним є й те, що багато пацієнтів із вдячності допомагали лікарю Ф.Ф. Мерінгу, але потрібно розуміти: сприяння професійних факторів-посередників (*факторство — сприяння в здійсненні комерційних угод, за що зазвичай отримували так звані комісійні кошти, — авт.*) було дійсно суттєвим. Заздрісники навіть поширювали чутки про те, що для примноження власності Федір Федорович тримає факторів у готелях і заїжджих будинках. Неоднозначно до іпотечної діяльності ставились і деякі колеги по університету. Відомими є критичні зауваження щодо такої діяльності професорів Мерінга Ф.Ф. і В.П. Караваєва їхнього колеги, професора кримінального права Університету св. Володимира Олександра Федоровича Кістяківського [27].

Насправді скуповувати ділянки в центрі Києва, в аристократичному районі Липки, Федір Мерінг почав одразу після приїзду в місто. Цілком очевидним є те, що без порад та допомоги старшого брата тут аж ніяк не обійшлось. Також, найімовірніше, початковим капіталом для перших комерційних операцій Федора Федоровича стали фінанси, отримані як придане його дружини Катерини Михайлівни. Перші придбання були в колег за фахом. Уже в 1855 році він придбав невелику садибу в аптекаря А. Ейсмана [56]. Символічним є й те, що першим власником садиби, в якій Федір Федорович обладнав чудовий міський парк, був Остап (Євстафій) Петрович Рудиковський. Цей легендарний учасник війни 1812 року був лікарем і працював у Київському військовому госпіталі. О.П. Рудиковський був обдарованим українським поетом, який змагався за літературну популярність із самим І. Котляревським [57]. Проте Євстафій Петрович був змушений продати свою садибу — в ній спочатку розташовувався перший у Києві розважальний парк Бенцова. Утім, на межі 50-60-х років XIX сторіччя в Києві значно збільшилась кількість розважальних установ, і цей заклад не витримав із ними конкуренції. Фе-

дір Федорович, придбавши колишній розважальний парк, розширює й далі розбудовує його [58]. У садибі з'явилися алеї з оранжереями. Біля ставка на замовлення власника було споруджено затишну роздягальню. І хоча це була приватна власність, усі кияни могли вільно користуватись благами цього «резервуару свіжого повітря». Взимку ставок посеред садиби перетворювався на каток. Спокушений фінансовими операціями Ф.Ф. Мерінг правильно оцінив ситуацію. Він чудово розумів, що хоча в колишніх власників ця велика територія спочатку була непоганим комерційним проектом, але все ж вони зазнали збитків. Тож він недохідний комерційний проект геніально перетворив у благодійний та іміджевий успіх... і продовжував заробляти гроші іпотечними угодами. За кипучої комерційної діяльності на ниві містобудови виникали, звичайно, і ситуації, пов'язані з тимчасовими незручностями. Так, у 1882 році шанований громадянин Києва, власник садиби біля Лютеранської вулиці Ф.Ф. Мерінг був рішенням мирового судді зобов'язаний сплатити штраф у 80 карбованців за попадання нечистот із будинку, що знаходився у його власності [12, С. 83].

Федір Федорович чудово розумів унікальність тодішньої містобудівної ситуації в Києві [59]. Враховуючи те, що на сусідньому Хрещатику щільність забудови була вже дуже високою, він правильно передбачив, що сама ціна землі з часом зростатиме як на дріжджах. Пристрасний «землезбирач», Федір Мерінг зумів скупити з лівого боку вище Хрещатика



**Панорама садиби доктора Ф.Ф. Мерінга на світлинах Франца де Мезера [61, С. 25]
(вигляд приблизно з того місця, де зараз стоїть Будинок із химерами)**

майже всі земельні ділянки та будинки, що прилягали до його маєтку [60]. У 1860 році Федір Федорович за 4500 рублів сріблом придбав у таємного радника графа Януша Іллінського дерев'яний будинок і 508 кв. сажнів землі (1 кв. сажень — 4,5 кв. м — *авт.*). У 1869 році йому вдалось придбати садибу, яка колись належала знаменитому канцлеру катерининських часів князю О.А. Безбородьку. Чи не найбільшу частину «маленького князівства» професора Ф.Ф. Мерінга становила садиба, придбана в скандально відомого петербурзького обер-поліцмейстера Ф.Ф. Трепова, в якого стріляла Віра Засулич. Цей відданий імперії служак в 1861 році, лікуючись у Києві після контузії в Царстві Польському, отримав від імператора Олександра II щедрий подарунок — садибу жандармського полку між вулицями Інститутською, Хрещатиком та Шовковичною. Саме так імператор особисто відзначив особливі заслуги поліцмейстера в придушенні польських повстань і зросійщенні Південно-Західного краю. У 1873 році Ф.Ф. Трепов продав Ф.Ф. Мерінгу 22 тис. кв. сажнів садиби за 121 тис. руб.

Для Федора Федоровича скуповування земельних наділів, київська садиба, маєтки в губерніях були лише засобом перспективних капіталовкладень. Відомо й те, що в нього за адресою Хрещатик № 19 був власний прибутковий будинок (*багатоквартирний житловий будинок, збудований для здачі квартир у найми, — авт.*) [54, С. 400]. Придбані садиби Федір Федорович розбивав на окремі ділянки й забудовував. І тут він був не лише винахідливим і везучим, але й здатним до розумних компромісів. Забудови переважно він здійснює по вулицях Банковій і Хрещатику. За цього Ф.Ф. Мерінг часто, не вагаючись, брав на себе певні витрати щодо впорядкування освоєних спільно з містом територій. Так, уклавши з міською Думою договір на спільне проведення робіт із благоустрою Банкової вулиці, він бере зобов'язання за виділені йому 4301 рублів облаштувати в потрібних місцях дамби й насипи [27]. А після закінчення цих робіт ще й добровільно взяв на себе витрати щодо обладнання тротуару тумбами. Уже потім, у 1874-1875 рр., на Банковій № 9-11 за проектом відомого київського архітектора німецького походження Олександра Яковича Шіле він зводить дві однакові, симетрично розташовані двоповерхові кам'яні будівлі з ефектними кутовими вежами зі шпилями [59]. Із 1875 року підприємливий Федір Федорович здав всю садибу на Банковій за контрактом внайма на 12 років Окружному штабу Київського військового округу зі щорічною платою в 27 100 рублів [27]. Цей вигідний для родини Мерінгів контракт буде діяти аж до XX сторіччя, поки вся ця територія остаточно не перейде у власність військового відомства. Цікаво є й те, що до 1917 року тут знаходилось і військово-санітарне товариство. У 1936 році споруди на Банковій № 9-11 були частково розібрані. При цьому старі стіни в 1936-1939 рр. послужили основою для зве-

дення нової величної архітектурної будівлі. Нині там розташовується Секретаріат президента України. Відтак можемо констатувати, що Федір Федорович своїх майнових статків надбав завдяки операціям із нерухомістю. Є всі підстави стверджувати й те, що професор **Ф.Ф. Мерінг заклав у містобудуванні Києва традицію плідного приватно-державного партнерства. На сьогодні в силу важливості належного формату приватно-державного партнерства в галузі медицини така традиція є дуже актуальною.** Водночас він до кінця свого життя віртуозно, постійно й безперервно займався лікарською практикою та педагогічно-науковою діяльністю. Можна тільки пошкодувати, що в тогочасних умовах не могло бути й мови про створення приватного лікувального закладу під егідою університету.

Тож, коли Федір Федорович Мерінг 19 жовтня 1887 року пішов із життя, кияни проводжали його в останню путь як свого уславленого та улюбленого лікаря. 21 жовтня 1887 року відбулось відспівування Федора Федоровича в кірсі на Лютеранській і похорони на цвинтарі «Аскольдова могила» [12, С. 100]. Хрещатик і прилеглі вулиці були заповнені народом. Провести старого лікаря прийшло щонайменше сто тисяч киян [62], і це при тому, що всього тоді в Києві налічувалося 165 тис. мешканців. Кілька днів поспіль уся київська преса розповідала



Київська Кірха св. Катерини на вул. Лютеранській



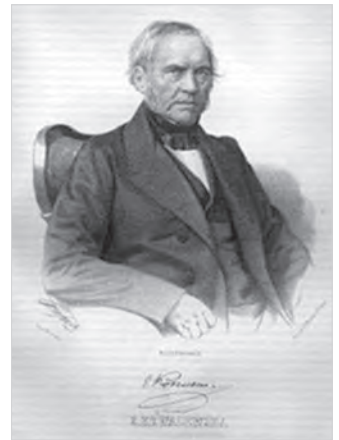
про смерть Почесного члена, Заслуженого професора, тайного радника Ф.Ф. Мерінга не лише в некрологах, а й у своєрідних репортажах із панахиди й похорон [63, 64]. Зокрема, відомий київський журналіст Ярон писав: «Смерть його була горем не тільки його сім'ї, а й усього київського населення. Відспівування було видатним: Києву вперше випало побачити відспівування за участю православних священиків, лютеранського пастора та рабина; це було кращим і наочним доказом безмежної любові до Федора Федоровича всього київського населення» [27]. На його могилі був встановлений «... масивний пам'ятник з білого мармуру. Уся могила була у квітах та зелені. Пам'ятник, оточений залізним парканом, закріплений на шести колонах, на кожній з яких укріплені чавунні вази з квітами» [65]. **І так було в Києві засновано унікальну традицію значущої гуманістичної ваги — міжконфесійної злагоди та гідного вшанування визначних співгромадян-лікарів.** Але в 1935 році було вирішено на місці цвинтаря «Аскольдова могила» заснувати міський парк, і, на жаль, могила професора-терапевта Ф.Ф. Мерінга не збереглась.

Споглядаючи життєвий і творчий шлях почесного члена та заслуженого професора Університету св. Володимира Федора Федоровича Мерінга, мимоволі задумуєшся. Сумно, дуже сумно, що його творча та кипуча науково-педагогічна й практична клінічна діяльність сьогодні належним чином не поціновані. Якимось так склалось, що нам крізь сторіччя нав'язаний безглуздий ярликовий штамп щодо цієї видатної постаті в XIX — «самый богатый врач России!» [52] і в XXI — «самый богатый заведующий кафедрой» [5]. І в кращому випадку загалом переважає така оцінка: «Отримана високого ґатунку теоретична освіта на батьківщині, високопрофесійна віртуозність фахівця із лікувальної справи із трепетною харизмою до дії, ініціативність, комунікативність, здатність до рішучих дій, неординарні організаційні здібності... доктор медицини та хірургії (1845, 1851), блискучий лектор, заслужений професор Університету св. Володимира (1857), завідувач кафедри приватної патології та терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою (1857-1865), завідувач кафедри факультетської терапевтичної клініки (1865-1886) і... відсутність власної наукової школи?! А здавалося б, Федір Федорович був приреченим створити в Києві провідну наукову терапевтичну школу. Але, на превеликий жаль, цього не сталося. Він обмежився лише читанням прекрасних клінічних лекцій, які із задоволенням слухали лікарі та студенти. До того ж Ф.Ф. Мерінг навіть не залишив після себе учнів, які б змогли очолити кафедру терапії!?» А в приватних розмовах доводиться чути, що саме успішна іпотечна діяльність Федора Федоровича стала причиною такого стану речей. Але ж викладена вище конкретика його творчого

та життєвого шляху беззастережно свідчить про протилежне! Тож давайте визначимось.

За відсутності упередженого підходу важко заперечити, що все зроблене київським професором-терапевтом Ф.Ф. Мерінгом зроблено по максимуму талановито й результативно. Інша справа, що сама талановита людина в реалізації її творчого потенціалу перебуває в прямій залежності від специфіки обставин епохи своєї діяльності. Тож, якщо зважити на історичну конкретику київського періоду Федора Федоровича, умови діяльності й завдання, які ставились у той період перед київськими професорами-терапевтами й очолюваними ними клінічними кафедрами, то зрозуміємо, що зроблено це ще й звиятно, і прогресивно.

У другій половині XIX сторіччя все було спрямовано на підготовку практичних фахівців із лікувальної справи для мілітаристичних потреб Російській імперії, яка постійно перебувала в стані війни. Щодо умов діяльності київських професорів-клініцистів, то про це промовисто говорить у вищезгаданому рапорті-звіті 1859 року



**Євграф Петрович
Ковалевський**

міністр народної освіти Є.П. Ковалевський [13]. До речі, цей знаний уродженець Слобожанщини був не тільки чиновником високого рангу, що мав виражену державницьку позицію, але й визначним вченим [66]. У своєму рапорті імператору про інспекцію Університету св. Володимира Євграф Петрович відверто зазначив, що університетська клініка «має великі незручності, розміщуючись в будинку університету з іншими його установами й при тому в тісних кімнатах, непридатних для необхідного освіження повітрям». І далі міністр підкреслює: університет «немає в розпорядженні своєму особливої лікарні, де б студенти могли практикуватися біля ліжка хворих під керівництвом професорів». Показовим у цьому є й наведений вище звіт професора Ф.Ф. Мерінга про діяльність факультетської терапевтичної клініки за весь період її функціонування до переходу в окремо збудований корпус [67]. Незважаючи на те, що така ситуація вимагала негайного покращення стану клінічних баз кафедр, цей процес був розпочатий лише наприкінці 80-х років XIX сторіччя. У 1875 році була відкрита Олександрівська лікарня, й вона згодом стала клінічною базою медичного факультету. І тільки в 1885 році (приурочено до 50-річчя відкриття університету), нарешті, було збудовано



Олександрівська лікарня

перші окремі корпуси для університетських клінік. За таких умов про створення науково-дослідних лабораторій у клініці не могло бути й мови. Тож не заснували наукової школи, між іншим, і попередник Федора Федоровича — професор С.П. Алфер'єв та його наступники — професори Ю.І. Мазон і В.В. Чирков. На крилах невичерпного ентузіазму, на піку нових віянь у медичній науці це вдалось тільки родоначальнику Київської школи внутрішньої медицини професору Федору Степановичу Цицуріну. А, між іншим, ужинок професора Ф.Ф. Мерінга в клінічній науковій спадкоємності серед київських професорів-інтерністів є особливо щедрим. Його харизма та неординарність дозволили досягнути тут не формального, а високого фактичного результату.

Можливо, якщо мати на увазі всі загальноприйняті сучасні вимоги до наукової клінічної школи [68], то в київського професора-терапевта Федора Федоровича Мерінга такої й немає. Зрештою, належним дослідженням цього питання ніхто не займався. Взагалі, за кількістю своїх вихованців (у тому числі й тих, що мають зі своїм Вчителем друковані праці) Федір Федорович не може не викликати захоплення [33-35, 38-40]. А Михайло Петрович Бойчак, автор фундаментальної праці «История Киевского военного госпиталя. Киевский госпиталь — учебная и научная база медицинского факультета Университета св. Владимира и Киевского медицинского института» (К.: Пресса Украины, 2005), вважає учнями Федора Федоровича знаних київських інтерністів, докторів медицини Людвіга-Карла Адольфовича Маровського та Хойновського Броніслава Адамовича. Перший завідував кафедрою факультетської терапевтичної клініки Харківського університету в 1866-1868 роках, а другий був екстраординарним професором-терапевтом

Варшавського університету в 1865-1870-х роках [43, С. 264]. Правда, щодо Людвіга-Карла Адольфовича, то він захистив докторську дисертацію ще в 1858 році. Та й починаючи з 1855 року в останні роки керування університетською терапевтичною клінікою професора Ф.С. Цицуріна він був його незмінним асистентом (1855-1858 [53-184, 1; С. 398-401]). А от із тим, що в клінічному вишколі Л.-К.А. Маровський є й послідовником професора Ф.Ф. Мерінга, з Михайлом Петровичем не погодитись важко. Вихованцями Федора Федоровича є й знані військові лікарі В.І. Дунаєв, Тієрі, О. Страшкевич тощо [43, С. 264-265]. Так само беззаперечним є той факт, що таким же послідовником Федора Федоровича в клініці внутрішніх захворювань є й корифей світової внутрішньої медицини, київський професор медицини Василь Парменович Образцов. Василь Парменович сам про це щиросердно сказав на I Всеросійському з'їзді терапевтів у 1909 році у своїй знаменитій історичній доповіді «До симптоматології та діагностики тромбозу вінцевих артерій серця». Ним чітко описано [50, С. 98] те, як після його доповіді на консиліумі в 1883 році історії хвороби «складного» пацієнта (а тоді Образцов В.П. був іще 33-річним ординатором Київського військового шпиталю) професор Мерінг Ф.Ф. прижиттєво встановив пацієнту діагноз тромбозу вінцевих судин. Цей випадок і став першим клінічним спостереженням майбутнього відкриття.



**Василь Парменович
Образцов**

Тут потрібно сказати, що, на жаль, доля Василя Парменовича склалась таким чином, що пройти належний клінічний вишкіл у клініці внутрішніх захворювань до Києва в нього просто не було змоги [69]. Традиційно вважається, що В.П. Образцов є спадкоємцем, а то й учнем знаменитого клініциста С.П. Боткіна [50, С. 4-16; 69]. І він дійсно студентом мав можливість слухати лекції професора С.П. Боткіна, але тоді все ж мріяв бути хірургом. Закінчивши Петербурзьку медико-хірургічну академію, Василь Парменович здобув спеціалізацію лікаря-хірурга й повернувся на рідну Вологодщину. Потім він як військовий хірург брав участь у російсько-турецькій війні 1877-1878 рр. на Балканах. Йому вдалось фахово допомогти важко пораненому на Шипкинському перевалі генералу М.І. Драгомирову. Тож цей визначний військовий і державний діяч (генерал-ад'ютант, генерал від інфантерії, професор тактики та військової історії Академії Генерального штабу,

командувач військами Київського округу і, насамкінець, київський, подільський і волинський генерал-губернатор, а також талановитий військовий письменник,) став його «добрим ангелом-хоронителем» по життю [70]. Михайло Драгомиров народився в козацькому містечку Конотопі, але його шляхетний рід походить із містечка Єзупіль [71] під Станіславом (сьогодні — Івано-Франківськ). Він, як і його прадід Антон Драгомирецький з Єзуполя, щиро прагнув жити в Україні. Тож вдячний командуючий військами Київського округу М.І. Драгомиров, знаючи про проблеми лікаря Образцова В.П. із жандармською управою та його скрутне матеріальне становище, посприяв його працевлаштуванню в Київському військовому шпиталі, а згодом і в Університеті св. Володимира.

Цілком очевидним є й те, що Василя Парменовича Образцова за всіма загальноприйнятими сучасними критеріями до наукових клінічних шкіл [68] взагалі важко назвати чиїмось учнем. Він геній клінічної думки, який не лише вмів належно



**Михайло Іванович
Драгомиров**

успадковувати досвід старшого покоління, але й був здатним віртуозно вдосконалювати та розробляти методологію дослідного клінічного пізнання. Зовсім не випадково в Національному музеї медицини України є популярною експозиція огляду пацієнтки професором В.П. Образцовим у своєму кабінеті, де з портрета на стіні Федір Федорович Мерінг пильно спостерігає за таїною цього дійства. І ця експозиція цілком відповідає дійсності. Справа в тому, що медичним факультетом для увіковічення пам'яті третього очільника факультетської терапевтичної клініки була прийнята ухвала розмістити його портрет у новозбудованому приміщенні університетської терапевтичної клініки [12, С. 100]. Утім, на це потрібно було обов'язково отримати спеціальний дозвіл міністра народної освіти Російської імперії. На клопотання університету міністр І.Д. Делятінов дав «милостивішее дозволение» повісити в аудиторії клініки факультетської терапії портрет Федора Федоровича Мерінга. Портрет замовили художнику М.К. Бодаревському [72].

Науковий спадок Почесного члена та Заслуженого професора Університету св. Володимира Федора Федоровича Мерінга є поважним і, на жаль, належним чином до кінця невизначеним. А серед його наукових праць відзначені золотими медалями наукові роботи «Про різницю між органічними та неорганічними сполуками» та «Про вплив холодної води на роботу серця» (Leipzig, 1843); «De linguae integumentis» (Dissert, Leipzig, 1845); конкурсна робота «Об историческом развитии аускультации и перкуссии» (рукопис у 3 томах), К., 1851; 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; Общественный взгляд на развитие медицины. Лекции по истории медицины проф. Меринга, записанные студентами Португаловым, Очкиным и Миллером // Соврем. медицина. — 1860. — № 5. — С. 65; № 8. — С. 113; О болезнях сердца и больших сосудов. Записано студентом Лещинским // Современная медицина. — 1860. — Прибавление к № 11. — С. 185-186; Прибавление к № 14. — С. 245-248; Прибавление к № 16. — С. 281-284; Расширение вен. Записано студентом П. Добычиным // Современная медицина. — 1860. — Прибавление к № 19. — С. 342-344; Мысли о реформе медицинского быта в России // Современная медицина. — 1860. — № 20. — С. 345-349; Из лекций общественной гигиены проф. Ф.Ф. Меринга, записанных студентом И. Пантюховым // Современная медицина. — 1860. — № 46. — С. 809-812; Из лекций общественной гигиены проф. Ф.Ф. Меринга, записанных студентом И. Пантюховым // Современная медицина. — 1860. — № 47. —



Фрагмент експозиції в Національному музеї медицини України, що унаочнює таїну огляду пацієнтки професором В.П. Образцовим. На задньому плані бачимо портрет Федора Федоровича Мерінга

С. 827-827; О лечении плевротических выпотений. Составлено студентом П. Добычиным из лекций профессора Меринга, читанных в Киеве, при кровати больных в Госпитальной Клинике // Современная медицина. — 1860. — № 52. — С. 561-567; № 55. — С. 577-582; Введение к русскому изданию и перевод. Ф. Нимейер «Руководство к частной патологии и терапии преимущественно с физиологической и патологоанатомической точки зрения: Пер. с нем. — К., 1861-1862. — Т. 1-2; Меринг Ф.Ф. Вступительная лекция в военно-госпитальной клинике // Современная медицина / Под ред. проф. Вальтера. — К., 1863. — № 21. — С. 411; Введение к русскому переводу сочинения Купце. — 1882. — С. 407; Терапевтическая факультетская клиника (записка проф. Ф.Ф. Меринга). В кн. Иконников В.С. Историко-статистические записки об ученых и учебно-вспомогательных учреждениях Университета Св. Владимира (1834-1884). — К., 1884. — С. 164-166; Курс клинических лекций. — 1884.

Такими ж визначними та знаковими є результати іпотечної діяльності Федора Федоровича. Вдалі операції з нерухомістю знаменитого київського лікаря-терапевта залишили по собі особливо добрий спомин [73]. Сьогодні кияни пишаються тим, що в історії містобудівництва їхнього чудового мегаполіса були садиба Мерінга та «малий Париж» [74]. І це стало можливим завдяки належній реалізації успіху комерційної діяльності професора Ф.Ф. Мерінга його старшими синами¹. Михайло Фрідріхович очолив Київське акціонерне домобудівне товариство та став директором приватного банку, а Сергій Фрідріхович був успішним підприємцем, цукрозаводчиком, міністром торгівлі й промисловості Української держави в 1918 році. Історія ж заснування кварталів «малого Парижа» в Києві така.

Професор Ф.Ф. Мерінг був найбагатшим лікарем в імперії і мав мільйонні статки. Його комерційний хист і здобутки були неймовірними: з професорською платнею в університеті в 3500 рублів на рік він у заповіті відписав своїм дружині та дітям шість маєтків у Київській, три маєтки в Полтавській, лісову дачу та два маєтки в Подільській губерніях, а також кілька будинків і «пустопорожніх» місць у величезній садибі в центрі Києва [7]. «Маленьке князівство» професора медицини в центрі Києва після його смерті перейшло в спадок у довічне користування його дружині Катерині Михайлівні Мерінг. У заповіті все ж була умова, що після її смерті майно переходить у власність синам «для розділу між ними порівну по прибутковості та цінності». Однак вже в 1889 році нотаріальним актом вдова заявила про припинення своїх прав [27]. У 1891 році в перше господарське від-

¹ Молодший син Володимир не виправдовував надій батька. Дочки вдало вийшли заміж за сусідів по садибі: старша, Софія, стала графинєю Кановицевою, молодша — Теплевою.

ділення Київської міської управи надійшло прохання спадкоємців професора про проведення нових вулиць через їхню садибу, що знаходиться між Хрещатиком, Інститутською та Банковою. Місту Мерінги запропонували до забудови 5750 кв. сажнів, всього ж їх садиба на той час вже займала територію у 28 810 кв. сажнів. Однак місто відмовило Мерінгам. Зокрема, депутат Думи Рустичкий відмову аргументував так: «У разі здійснення проекту місту доведеться прийняти на себе нові витрати з мощення, ремонту та освітлення проєктованих вулиць, зайвого числа городових. Хрещатик має резервуар прекрасного повітря, а при забудові садиби Мерінга в гігієнічному відношенні стан Хрещатика погіршиться».

У Мерінгів не було іншого виходу, як продавати маєток. Але вони вибрали інший шлях. У жовтні 1895 року у зверненні до генерал-губернатора з департаменту торгівлі й мануфактур Міністерства фінансів був поданий проєкт статуту Київського акціонерного домобудівного товариства. Згідно з проєктом, учасникам Товариства надавалось першочергове право купувати й орендувати будинки та земельні ділянки, перебудовувати куплені будинки тощо. І вже в листопаді це Товариство зі статутним капіталом в один мільйон вісімсот тисяч рублів «відкрило свої операції». Очолив Товариство старший син Федора Федоровича Мерінга — Михайло (по роздільним актам 1894 року садиба перейшла в його власність) [27].



Миколаївська вулиця, початок XX століття



Спочатку за 800 тисяч рублів було продано десять десятин (десятина — 2400 кв. сажнів) садиби між Хрещатиком, вулицями Лютеранською, Банковою та Інститутською. Загальна ж сума оцінки всієї садиби становила два мільйони рублів. На території колишньої садиби Мерінга за планом, затвердженим 1896 року та скоригованим у 1898-му, були прокладені нові вулиці: Миколаївська (нині — Городецького), Нова (Станіславського), Ольгинська, Мерінгівська (сучасна Заньковецької), а також влаштована Миколаївська площа (нині — пл. І. Франка). Акціонери розбили садибу на окремі ділянки, які потім продавали під будівництво дохідних будинків. Найбільш неприбутковими (але ж не для Товариства) виявилися вулиці Ольгинська та Мерінгівська. Як стверджує киевознавець Анатолій Макаров, господарі будинків на цих вулицях зазнали значних збитків. Всупереч усім очікуванням, вони виявилися безлюдними, торгівля тут чомусь не йшла, винаймачі квартир скаржилися на їх дорожнечу. Деякі домовласники так і не зуміли окупити витрачені гроші і змушені були переуступити свої будинки спритнішим ділкам.

Засноване Мерінгами домобудівне акціонерне товариство отримане (за умови передачі землі у власність міста) право здійснювати забудову на Миколаївській вулиці залишає за собою. Серед зведених нею будівель — дохідні дома, будинок Південно-Російського промислового банку, театр Соловцова на Миколаївській площі (нині — Театр ім. І. Франка). Серед них особливо популярним був цирк Крутікова (в 1941 році він був зруйнований, і тільки в 1964 році на його місці звели кінотеатр «Україна») [75]. Загалом на вулиці Миколаївській було зведено багато визначних будівель. До неї проклали спуск від Інститутської вулиці. Тут діяло Товариство велосипедистів. І сьогодні вражає своєю витонченістю прибутковий будинок київського мільйонера, будівельного підрядчика Лева Борисовича Гінзбурга [76]. Але найрозкішнішою спорудою був готель «Континенталь» (сьогодні — будівля Національної музичної академії України ім. П.І. Чайковського) на розі Хрещатика та Миколаївської [77]. Ось ці нові престижні квартали в народі з часом й стали називати «маленьким Парижем».



Більшість будівель збереглося й до сьогодні. І кияни мають насолоду милуватися ними та згадувати професора-терапевта Федора Федоровича Мерінга. Змінилися лише назви вулиць. Вулицю Мерінгівську в 1937 році перейменовують (зовсім не зрозуміло чому) саме на честь класика перської літератури X-XI століття Абул-касіма Фірдоусі [78]. Сучасну назву на честь народної артистки України Марії Костянтинівни Заньковецької вона отримала вже в 1944 році. Але і сьогодні ці квартали залишаються надзвичайно популярними і з ними пов'язано багато цікавих історій та



Світлина вулиці Миколаївської в Києві на початку 1900-х та цирк Крутікова на ній



Будинок Гінзбурга (буд. № 9)



Світлина з архіву. «Континенталь», літо 1940 рік

легенд. А одна з них безпосередньо пов'язана з великим нещастям у родині Мерінгів. Мова йде про зведений вище від театру Соловцова в 1901-1903 рр. Лешеком Дезидерієм Владиславом Городецьким прибутковий будинок із помешканням для своєї родини. Через тематику незвичних скульптурних прикрас він отримав назву Будинку з химерами. Свого часу те, що одна з дочок популярного київського професора-терапевта під час відпочинку потонула в Середземному морі, дуже вразило киян. Через багато років кияни трансформували цю подію, пов'язавши її з екстравагантним архітектором Городецьким. Насправді Олена Городецька (в одруженні Яценко) пережила свого батька на багато десятиліть [79].

І в наші дні не може не викликати насолоди й розбудований середнім сином професора Ф.Ф. Мерінга Сергієм Федоровичем унікальний архітектурний ансамбль розкішного палацу в стародавньому містечку Старі Прилуки [80]. Перші спомини про це стародавнє українське містечко, що було у володінні галицьких князів, в Іпатіївському літописі датовані ще першою половиною XII сторіччя. Сьогодні Старі Прилуки адміністративно знаходяться в Липовецькому районі Вінницької області. Колись цей розбудований Мерінгами палац порівнювали з Маріїнським палацом у Києві. Правда в сьогодення він як історична пам'ятка, на жаль, занедбаний, і там знаходиться школа-інтернат.



Єдине знайдене старе зображення палацу Мерінгів у стародавньому містечку Старі Прилуки датується 1906 роком



Сьогоднішня панорама родинного палацу Мерінгів у селі Старі Прилуки (сьогодні це Липовецький район Вінницької області)

Сергій Фрідріхович був не лише успішним підприємцем, цукрозаводчиком, а й визначним державним діячем періоду відновлення нашої державності. Гетьман Павло Скоропадський дуже схвально оцінював діяльність С.Ф. Мерінга на по-



Перетворення у вересні 1918 року за Гетьманату Українського народного університету в Києві на Київський державний український університет. На цій світлині в першому ряду зліва, цілком ймовірно, міністр торгівлі гетьманського уряду С.Ф. Мерінг*

* На виставці «Документи з фондів ЦДКФФА України ім. Г.С. Пшеничного про події Української революції 1917-1920 рр.» ця світлина підписана «Делегати від Волинської губернії на Всеукраїнському з'їзді селян-хліборобів з колишнім царським генералом П. Скоропадським, обраним на з'їзді гетьманом України. Київ, 26-30 квітня, 1918 р. ЦДКФФА України ім. Г.С. Пшеничного, од. об. 2-71504». Але зауважимо, що є дані (<http://intvua.com/news/shchodennik/1442839184-22-veresnya-shchodennik-ukrayinskoyi-klio-foto-.html>) на користь висловленого нами припущення.



**Гетьман
Павло Скоропадський**



**Перший президент Академії
Вернадський Володимир Іванович**

саді міністра свого уряду [81-83]. Пам'ятаємо й те, що уряд Гетьманської України на початку XX сторіччя був дуже успішний у своїй державотворчій та економічній діяльності. Йому в цьому не завадили ані перехідний період, ані навіть війна. Тож не дивно, що саме за Гетьманської України й була (14 листопада 1918 року) заснована Українська академія наук.

Зрозуміло, що родина Мерінгів зовсім не «вписувалась» у кон'юнктуру безглуздя насильної побудови спільноти рівних можливостей. Тож її подальша доля була трагічною².

² Сім'ї Михайла Федоровича та Сергія Федоровича, щоб врятуватись від червоного терору, були вимушені емігрувати. Ті члени родини, які з якихось причин не виїхали, усі були репресовані. Їхня доля потребує ретельного дослідження. Два внуки знаменитого київського професора-терапевта (Михайло та Сергій) та правнук Михайло були репресовані. Фахову традицію Мерінгів продовжив старший онук Михайло. Він був доктором медицини, але загинув від висипного тифу в 1920 році [7]. А в 1934 році в Ленінграді був репресований і його син Михайло [84]. Сьогодні нам навіть важко збагнути, які такі злочинні помисли могли об'єднувати цього знаного уродженця Києва, правнука київського професора-терапевта Ф.Ф. Мерінга та й, між іншим, прем'єр-міністра Російської імперії графа С.Ю. Вітте, зрештою, молодого обдарованого інженера з очільником Західноєвропейського екзархату РПЦ митрополитом Євлогієм (Георгієвським). Він мешкав у Ленінграді і з 1933 року перебував у статусі кандидата в члени ВКП(б). Але був репресований за так звану справу «євлогіївців». Загалом по цій справі було арештовано 157 осіб, а 14 дали підписку про невиїзд. Суть справи полягала в деталях суто церковних відносин. Митрополит Євлогій як архієпископ Західноєвропейського екзархату не сприйняв «Послання до пастирів і пастви» від 29 липня 1927 року заступника Патріаршого Місцєблєстителя митрополита Сергія (Страгородського), що більше відоме як сумнівна «Декларація 1927». Він, звичайно, розумів, що це єдина можливість вберегти легальний статус РПЦ у Країні Рад. Але він сприйняв її як угодовську акцію, що порушує засади християнства. Тож розірвав відносини із заступником Патріаршого Місцєблєстителя митрополитом Сергієм і перейшов із паствою під юрисдикцію Константинопольського Патріархату. Чекисти використали це для чергової хвилі червоного терору. Мерінг Михайло по цій цілком надуманій справі отримав 25.02.1934 року 3 роки ув'язнення. Даних про його подальшу долю нам знайти не вдалось. Старший син Сергія Фрідріховича — Сергій Сергійович (між іншим, один із кращих випускників Лондонського коледжу) категорично відмовився покидати Батьківщину. І доля цьо-

Усе наведене вище про життєвий шлях почесного члена та заслуженого професора Університету св. Володимира Федора Федоровича Мерінга дозволяє нам переконано стверджувати, що він своєю невтомно лікарською, педагогічно-науковою та організаційною діяльністю зробив особливо визначний внесок у становлення Київської школи внутрішньої медицини. Його винятково важливим здобутком є взірцево результативно здійснена плідна інтеграція досягнень європейської та вітчизняної медичної науки. Відданість Федора Федоровича засадам гуманізму, його активна й прогресивна громадська робота, успішні іпотечні угоди (вони й заклали сприятливий формат для здійснення успішної забудови центральної частини середмістя Києва) не можуть не викликати поваги та захоплення. Саме йому вдалось успішно впровадити в непростих реаліях медичного факультету Університету св. Володимира філософію конструктивної ідеології молодіжного наукового руху й безпосередньо залучити студентів до науково-дослідного пізнання. Тож констатуємо очевидне: нині потреба належного увіковічення визначної постаті київського професора-терапевта Федора Федоровича Мерінга є не лише очевидною та беззаперечною, але й вкрай необхідною.

го обдарованого внука знаменитого київського професора-терапевта складається типова трагічно для тогочасного покоління втрачених можливостей у Країні Рад [85]. Правда, він певний час навіть успішно завідував кафедрою англійської мови у Київському лінгвістичному інституті, викладав англійську та іспанську мови в провідних київських вищих навчальних закладах. Але після чергового (третього й останнього) арешту, 20 листопада 1937 року Сергій Сергійович Мерінг був засуджений за першою категорією (протокол № 363). Вирок був виконаний 23 листопада 1937 року. Посмертно реабілітований. У довідці з архівно-слідчої справи № 265145/742217 за звинуваченням Мерінга Сергія Сергійовича за ст. 54-II КК УРСР від 7 серпня 1956 року вказується, що справа призупиняється за відсутності складу злочину: «Постановление НКВД и Прокурора СССР от 20 ноября 1937 года в отношении Меринга Сергея Сергеевича отменить, а дело прекратить за отсутствием состава преступления».

Список використаної літератури

1. 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.
2. Макаренко И.М. Биографический словарь заведующих кафедрами и профессоров Киевского медицинского института (1841-1991) [Текст] / И.М. Макаренко, И.М. Полякова. — К.: Здоров'я, 1991. — 160 с.
3. Пелешук А.Ф. Мерінг — талановитий київський терапевт [Текст] / А. Пелешук, Л. Жуковський // Агапіт. — 1999. — № 11. — С. 18-21.
4. Бородулин В.И. Профессор Ф.Ф. Меринг и клиника внутренних болезней в России во II половине XIX века: К истории факультетской терапевтической клиники Университета Святого Владимира [Текст] / В.И. Бородулин, В.П. Бревнов // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории медицины. — 2000. — С. 55-58.
5. Передерий В.Г. Настоящие врачи: Из истории кафедры факультетской терапии № 1 Национального медицинского университета [Текст] / В.Г. Передерий, В.П. Шипулин. — К.: Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца, 2001. — 165 с.
6. Козут Ю. Федір Федорович Мерінг: митець у лікуванні, лікар у мистецтві [Текст] / Ю. Козут // Мистецтво лікування. — 2012. — № 2/3. — С. 98-100.
7. Солейко Л.П. Профессор Федор Меринг: возвращение в историю отечественной науки: монография [Текст] / Л.П. Солейко, Е.В. Солейко, С.А. Царенко. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 173 с.
8. Козій В. Федір Мерінг — заслуженный профессор Київського університету Святого Володимира [Текст] / В. Козій, Н. Кузіна // Етнічна історія народів Європи. — 2011. — Вып. № 35. — С. 103-107.
9. Винниченко І. Німці в історії Київського університету (XIX — половина XX ст.) [Текст] / І. Винниченко, Р. Винниченко. — К.: Геопринт, 2009. — 420 с.
10. Матер Э. Немецкие авторы России. Энциклопедия, том 5 (L-M-N). — Актуализировано 01.09.2016. — С. 453-455 [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.edarmer.de/download/ENZYKLOPAEDIE-Band-5-L-M-N.pdf>
11. Цициурін Ф.С. Донесеніє доктора медицини Цициурина, Г. Министру Народнаго Просвѣщенія, изъ Берлина, о занятіяхъ его съ 27 Августа 1841 по 1 Апрель 1842 года [Текст] / Ф.С. Цициурін // Журналъ Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1842. — Ч. XXXV, розд. IV. — С. 1-12.
12. Аронов Г.Ю. Легенди і бувальщина київської медицини (люди, факти, події, документи) [Текст]. — Г.Ю. Аронов, А.П. Пелешук. — К.: Століття, 2001. — 304 с.
13. 160 років Національному медичному університету ім. О.О. Богомольця [Текст] / За ред. Є.Г. Гончарука. — К.: Століття, 2001. — 367 с.
14. Афанасьевъ Ев. История общества. В кн.: Двадцатипятилетіе Общества Киевскихъ врачей (Съ 1840 г. по 1865 годъ) [Текст] / Ев. Афанасьевъ. — Киевъ: Въ Университетской типографіи, 1865. — 49 с.
15. Москаленко В.Ф. Біографічний словник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (1841-2006) [Текст] / В.Ф. Москаленко, І.М. Полякова. — К.: Книга плюс, 2006. — 304 с.
16. Дэвис Н. История Европы [Текст] / Н. Дэвис. — М.: АСТ: Транзиткнига, 2005. — 943 с.
17. Гильфердинг А.Ф. История балтійскихъ славянъ (Томъ четвертый) [Текст] / А.Ф. Гильфердинг. — СПб., 1874. — 479 с.
18. Рудь Микола. Полабські слов'яни і німці наприкінці Х століття [Текст] / М. Рудь // Етнічна історія народів Європи. — 2003. — Вып. № 15. — С. 67-71.
19. Іванчук Р.І. Четвертий вимір: Роман [Текст] / Р.І. Іванчук. — К.: Рад. письменник, 1984. — 207 с.
20. Антонюк О. Про наукову спадщину М.І. Гулака [Електронний ресурс] / О. Антонюк. — Publishing House Education and Science s.r.o., Прага / Режим доступа: http://www.rusnauka.com/22_NIOBG_2007/Istoria/25107.doc.htm
21. Гулак М. Юридичний побут поморських слов'ян [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://mybiblioteka.su/tom2/3-86541.html>
22. Васильева Л. Енциклопедія культури лужицьких сербів / За ред. Ф. Шена, Д. Шольце та за співпраці С. Хозе, М. Міртішин, А. Похонч. — Баутцен: Домовіна, 2014. — 579 с. [Текст] / Л. Васильева. Проблеми слов'янознавства. — 2014. — Вып. 63. — С. 231-233 [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://prima.franko.lviv.ua/slavistyka/n63/20.pdf>
23. Историческая записка в память 50-летия существования Киевской еврейской больницы. 1862-1912. — К., 1912. — С. 20.
24. Модзалевський В. Тарновський [Текст] / В. Модзалевський // Хроніка-2000. — 1995. — № 1. — С. 179.
25. Товстоляк Н.М. М.В. Тарновський та його родина [Текст] / Н.М. Товстоляк // Наукові праці історичного факультету Запорізького національного університету. — 2015. — Вып. 43. — С. 147-151.
26. Сайт «Прадідівська слава. Українські пам'ятки». Особи, пов'язані з Качанівкою [Електронний ресурс] / Режим доступа: http://www.pslava.info/KachanivkaS-sche_KachanivkaReserv_Osobu,257982.html
27. Гамоля Н. Хозяин Банковой [Текст] / Н. Гамоля, Е. Мокроусова // Украинский деловой еженедельник «Контракты». — 2005. — № 17. — С. 24 [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://archive.kontrakty.ua/gc/2005/17/44-khozyain-bankovoj.html>
28. Іваненко М.І. Повне дерево [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://uk.rodovid.org/wk/%D0%A1%D0%BF%D0%B5%D1%86%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96:Tree/849714>
29. Список дворян, внесенных в дворянскую родословную книгу Полтавской губернии. — Полтава, 1898. — С. 684.
30. Россия. Полное географическое описание нашего отечества. Томъ VII. Малороссія / Подъ общимъ руководствомъ П.П. Семенова и акад. В.И. Ламанскаго. — СПб.: Издательство В.И. Давриена. — 518 с.
31. Історичні цікавинки [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://zolotoustivska-zerkva-pivni.com/page-5/page-8/історичні%20цікавинки.html>
32. Романович-Славатинський О. Из спогадів про Київський університет та його викладачів у 1843-1854 роках [Текст] / О. Романович-Славатинський. У кн.: З іменем Святого Володимира. У 2 кн. — Кн. 1. — К., 1994. — С. 169.
33. Общественный взгляд на развитие медицины. Лекции по истории медицины проф. Меринга, записанные студентами Португаловым, Очкиным и Миллером // Современ. медицина. — 1860. — № 5. — С. 65; № 8. — С. 113.
34. Мерінг Ф.Ф. Лекція: «О болезнях сердца и больших сосудов». Записано студентом Лещинским // Современная медицина. — 1860. — Прибавление к № 11. — С. 185-186; Прибавление к № 14. — С. 245-248; Прибавление к № 16. — С. 281-284.
35. Мерінг Ф.Ф. Лекція: «Расширение вен». Записано студентом П. Добычиным // Современная медицина. — 1860. — Прибавление к № 19. — С. 342-344.
36. Меринг Ф.Ф. Вступительная лекция в военно-госпитальной клинике / Под ред. проф. Вальтера // Современная медицина. — 1863. — № 21. — С. 411.
37. Мерінг Ф.Ф. Мысли о реформе медицинского быта в России [Текст] / Ф.Ф. Мерінг // Современная медицина. — 1860. — № 20. — С. 345-349.
38. Из лекций общественной гигиены проф. Ф.Ф. Меринга, записанных студентом И. Понтиховым // Современная медицина. — 1860. — № 46. — С. 809-812.
39. Из лекций общественной гигиены проф. Ф.Ф. Меринга, записанных студентом И. Понтиховым // Современная медицина. — 1860. — № 47. — С. 827-827.
40. О лечении плевротических выпотений. Составлено студентом П. Добычиным из лекций профессора Меринга, читанных в Киеве, при кроватных больных в Госпитальной Клинике // Современная медицина. — 1860. — № 52. — С. 561-567; № 55. — С. 577-582.
41. Извлечение из отчета о тифозной горячке в Южной армии проф. Алферьева и Меринга // Воен.-мед. журн. — 1856. — Ч. 67, № 2.
42. 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.
43. 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.
44. Современная медицина. — 1865. — № 5. — С. 79.
45. Дранник Г.Н. Введение в клиническую иммунологию (Илье Ильичу Мечникову — посвящается): пособие для студентов, интернов, иммунологов-аллергологов / Г.Н. Дранник, А.Г. Дранник. — К.: Юстон, 2015. — 200 с.
46. История Клинического общества студентов-медиков Императорского Университета Святого Владимира с 1881-1913 г. Устав Клинического общества. — К., 1913. — 32 с.

47. 150 лет Киевскому медицинскому институту [Текст] / Под. ред. акад. АМН СССР Е.И. Гончарука. — К.: Здоров'я, 1991. — 264 с.
48. Дземан М.І. Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею родоначальника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дземан. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
49. 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.
50. Образцов В.П. Избранные труды. — К.: Государственное медицинское издательство УССР, 1950. — 306 с.
51. Витте С.Ю. Воспоминания. В 3 т. — Т. 1. — М., 1960. — 556 с. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.rulit.me/books/vospominaniya-tom-1-read-202879-1.html>
52. Шервинский В.Д. Университетские воспоминания [Текст] / В.Д. Шервинский // Исторический вестник ММА имени И.М. Сеченова. — М., 1993. — Т. 2. — С. 106.
53. Винниченко І. Німці в історії Київського університету (XIX — половина XX ст.) [Текст] / І. Винниченко, Р. Винниченко. — К.: Геопринт, 2009. — 420 с.
54. Ковалинский В.В. Меценаты Киева [Текст] / В.В. Ковалинский. — 2-е изд., испр. и доп. — К.: Кий, 1998. — 523 с. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://elib.nplu.org/view.html?id=2559>
55. Попельницька О. Історична топографія Київських Липок за картографічними та писемними джерелами XVIII — початку XX ст. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dspace.nbuv.gov.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/53942/23-Popelnyska.pdf?sequence=1>
56. Фрідріх Мерінг — лікар і будівничий [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.interesniy.kiev.ua/fridrih-mering-likar-i-budivnichiy/>
57. Рудиковський Євстафій Петрович [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://wek.kiev.ua/uk/Рудиковський_Євстафій_Петрович
58. Липки [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://lipki.com.ua/about>
59. Шіле Олександр-Петро-Адріан Якович (1830-1897) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.dnabb.org/modules.php?name=Pages&go=page&pid=852>
60. Киевские Липки (часть 1) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://agritura.livejournal.com/44182.html>
61. Сучасні проблеми дослідження, реставрації та збереження культурної спадщини: зб. наук. праць з мистецтвознав., архітектурознавства і культурології [Текст] / Ін-т проблем сучас. мистец. НАМ України; редкол.: В.Д. Сидоренко, А.О. Пучков, Л.А. Дрофань та ін. — К.: Фенікс, 2015. — Вип. 11. — 400 с.
62. Пелешук А.П. Профессор Ф. Ф. Меринг — старейший киевский терапевт [Текст] / А.П. Пелешук, Л.И. Жуковский // Клиническая медицина. — 1989. — № 7. — С. 153-154.
63. Киевлянин, 20 октября 1887. — № 226. — С. 2.
64. Киевлянин, 22 октября 1887. — С. 2
65. Проценко Л.А. Історія Київського некрополя [Текст] / Л.А. Проценко. — К., 1995. — С. 173.
66. Євграф Ковалевський [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ukrainians-world.org.ua/peoples/a2c2ab4a2a513309/>
67. Терапевтическая факультетская клиника (Записка проф. Ф. Ф. Меринга). В кн. Иконников В.С. Историко-статистические записки об ученых и учебно-вспомогательных учреждениях Университета Св. Владимира (1834-1884). — К., 1884. — С. 164-166.
68. Бородулин В.И. Научные терапевтические школы: о некоторых спорных положениях традиционного учения [Текст] / В.И. Бородулин // Клин. мед. — 2011. — № 6. — С. 66-77.
69. Сименюра С. С уважением к традициям. В ногу со временем [Текст] / С. Сименюра, Н. Кубрак, А. Шомахова, В. Кулаков и др. / Под общей редакцией проф. А.Л. Верткина. — М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2014. — 56 с.
70. Матвієнко А.А. Михайло Драгомиров [Текст] / А.А. Матвієнко. — Київ — Конотоп: Віпол, 2005. — 416 с.
71. Михайло Драгомиров [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://uahistory.com/topics/famous_people/6356
72. Солейко Е.В. Два портрета в одном интерьере [Текст] / Е.В. Солейко, Л.П. Солейко // Медицина і мистецтво. — 2010. — № 8 (74). — С. 102-105.
73. Добрые инвестиции Фридриха Меринга [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.kansas.ua/articles_different/page_view/Dobrye-investitsii-Fridriha-Meringa-30-03-2009/
74. Друг О. Особняки Киева [Текст] / О. Друг, Д. Малаков. — К.: Кий, 2004. — 822 с.
75. Цирк Петра Крутикова или Гиппо-Палас [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://smartclever.com.ua/ru/landmark/221>
76. Маленкова Р. Київ. Будинок Гінзбурга (вул. Городецького, 9) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://ukrainaincognita.com/kyivska-oblast/kyiv/kyiv-budynok-ginzburga-vul-gorodetskogo-9>
77. Рошу З. Улицы Городецкого — киевский Монмартр. Дома Гинзбурга, гостиница «Континенталь», «Хлам» в подвалах. И все это на дне озера // Новости Киева — События. 25 марта 2011 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://kiev.vgorode.ua/news/sobytyia/48725/>
78. Заньковецької вул. [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.pslava.info/Kyiv_ZankoveckojiVul,175579.html
79. 115 лет назад начато строительство Дома с Химерами [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://chippfest.blogspot.com/2016/03/115.html>
80. Стара Прилука [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://sergekot.com/stara-priluka-ukr/>
81. Скоропадський Павло. Спогади. Кінець 1917 — грудень 1918 [Текст] / П. Скоропадський. — Київ — Філадельфія: Національна академія наук України, 1995. — 493 с.
82. Гай-Нижник П.П. Фінансова політика уряду Української Держави Гетьмана Павла Скоропадського (29 квітня — 14 грудня 1918 р.) [Текст] / П.П. Гай-Нижник. — К., 2004. — 430 с.
83. Пиріг Р.Я. Діяльність урядів гетьманату Павла Скоропадського: персональний вимір [Текст] / Р.Я. Пиріг. — К.: Ін-т історії України НАН України, 2016. — 518 с.
84. Санкт-Петербургский мартиролог духовенства и мирян. Русская православная церковь. Михайло Мерінг [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.petergen.com/bovkalo/mar/rusm.html>
85. Козій В. Родина Мерінгів: відомі та маловідомі факти про життєвий шлях С.С. Мерінга [Текст] / В. Козій, О. Козій // Етнічна історія народів Європи. — 2016. — Вип. № 48. — С. 45-52.

Надійшла до редакції 20.11.2016

MATERIALS CONCERNING HISTORY OF FORMATION OF INTERNAL MEDICINE CLINICAL TEACHING TRADITIONS AT SAINT VOLODYMYR UNIVERSITY (part 3: professor Georg-Friedrich Mehring)

M.I. Dzeman

Abstract

Materials regarding the setup 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 placed on a pedagogical, research and organizational activity of Georg-Friedrich Mehring, the Honorary Professor at St. Volodymyr University.

Keywords: Professor Georg-Friedrich Mehring, clinical medicine, internal medicine, St. Volodymyr University, traditions, clinical teaching.

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

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

БУДІВЛЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ БІБЛІОТЕКИ УКРАЇНИ — УНІКАЛЬНА АРХІТЕКТУРНА СПОРУДА РОДИНИ МЕЦЕНАТІВ ТЕРЕЩЕНКІВ

Резюме

У статті в історичному аспекті подано інформацію про унікальну архітектурну споруду родини меценатів Терещенків — будівлю Національної наукової медичної бібліотеки України, яка на сьогодні є храмом наукової думки, де студенти, викладачі медичних навчальних закладів, лікарі-практики мають можливість отримати інформацію про досягнення вітчизняної та світової науки.

Ключові слова

Національна наукова медична бібліотека України, родина Терещенків, меценати.

*«Я не забуду той день, коли торкнувся важких дверей цього красивого будинку, блакитна ротонда якого гармонійно вписується в перехрестя у центрі Києва навпроти парку Шевченка...»
Терещенко М. «У пошуках скарбу родини Терещенків» (2012) [5]*

...Так описує свої відчуття при відвідуванні колишньої резиденції дворянина Олександра Терещенка Мішель Терещенко у книзі «У пошуках скарбу родини Терещенків» [5]. Завдяки старанням цієї родини українська столиця має багаті зібрання картин і витворів мистецтва в чотирьох музеях. До найвідоміших споруд, побудованих Терещенками, відносять будівлі «ОХМАТДИТ», Київського національного університету театру, кіно й телебачення ім. І.К. Карпенка-Карого та Національної наукової медичної бібліотеки України (рис. 1).

У XIX сторіччі маєток родини Терещенків знаходився у кінці Караваєвської вулиці (рис. 2), нині — вул. Льва Толстого, 7/2 [4].

Національна наукова медична бібліотека України сьогодні — це храм наукової думки, в якому студенти, викладачі медичних навчальних закладів, лікарі-практики мають можливість отримати інформацію про досягнення вітчизняної та світової науки, адже дотик до думок і досвіду великих вчених-дослідників дає не просто знання, а й задоволення.

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



Рис. 1. Національна наукова медична бібліотека України



Рис. 2. Маєток родини Терещенків у XIX сторіччі. Вигляд із вул. Караваєвської (нині — Л. Толстого)



Рис. 3. Хол бібліотеки, в якому реєструють відвідувачів

Кожний відвідувач бібліотеки на вулиці Л. Толстого, потрапляючи до центрального холу храму медичної книги, відчуває особливу ауру будинку, якому понад 100 років. Через вузький вхідний коридор потрапляємо до холу, в якому реєструють читачів (рис. 3).

Відвідувачів завжди зустрічає творча галерея художніх картин майстрів живопису України, найчастіше вчених, представників медичної еліти, наприклад, Бегми, Антонова, Радзіховського. Тут виставлялися й полотна знаменитих художників, таких як І. Марчук, Н. Кочережко, Г. Філатов, В. Масик та ін. Сьогодні ми насолоджуємося талановитим живописом нашого сучасника директора ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академіка НАМН України, професора В.В. Безрукова. Його пейзажі, квіти, київські храми вражають світлими кольорами, підвищують настрій, надихають на добрі справи.

При вході гостей зустрічають дві вишукані китайські вази XVIII сторіччя, китайські світильники. Мимоволі намагаємося причепуритися, заглянувши у різьблене старовинне венеціанське лю-



Рис. 4. Гвинтові сходи на верхній поверх



Рис. 5. Венеціанське люстерко

терко. Вражає вишукане дерев'яне різьблення стелі, збережене з далеких часів, гвинтові сходи, які колись вели на хори до музик (рис. 4, 5).

Отже, ми потрапляємо до неповторного маєтку — музею, власником якого була сім'я знаменитих цукро заводчиків і меценатів Терещенків. Приємно усвідомлювати, що ми стали спадкоємцями чудового архітектурного витвору XIX сторіччя, маємо можливість зазирнути не тільки у світ науки, але й відчути позитивну ауру будинку, історію наших знаменитих меценатів, що трапляється сьогодні край рідко.

Маєток має цікаву історію. Є інформація про те, що його будував для своєї родини Микола Артемович Терещенко [3, 4]. Проект був розроблений у 1891 році, а збудували будинок у 1895-му. Оздоблювальні роботи тривали аж до 1898 року. У розробці проекту й інтер'єрів, ліпних прикрас і кольорового вирішення маєтку брали участь архітектори В. Ніколаєв, П. Голландський, П. Бойцов (автор проекту). Після смерті батька маєток перейшов у спадщину до його сина — Олександра (рис. 6).

Але існує й інша думка. Її висловлюють наукові співробітники Музею історії Києва О. Друг і Д. Малахов, які працювали з архівними документами. Автори стверджують, що у той час, коли Олександр Терещенко мешкав у будинку батька Миколи Артемовича на Бібіковському бульварі, 12, він при-

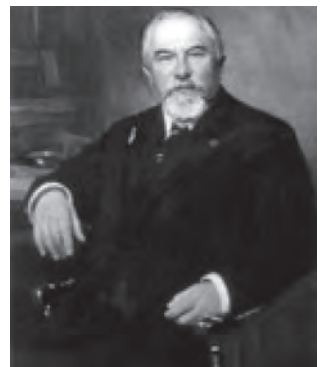


Рис. 6. Олександр Миколайович Терещенко



Рис. 7. Робочий кабінет Олександра Терещенка

дбав садибу на вулиці Караваєвській, 7, вийшовши у відставку у 1891 році. Тут він почав будівництво власного маєтку. У 1892 році Олександр Терещенко одружився, у нього народилися діти Никола, Марія й Ольга. Внутрішнє оформлення будинку було завершено 1898 року [1].

Будинок унікальний за своєю красою. Кутова його частина має закруглений дах у формі купола з круглими віконцями. Кажуть, що тут було приміщення для молитов. Вражає вишуканість інтер'єрів, виконаних із застосуванням ренесансно-барокових мотивів. Меблі, стеля були зроблені з мореного дуба та червоного дерева, завдяки чому вони вистояли понад 100 років [2]. Реєструючись у вестибюлі, потрапляємо у кабінет навпроти — робочий кабінет Олександра Миколайовича Терещенка (рис. 7). Кабінет хазяїна оздоблений дерев'яним декором, трохи стриманий, у ньому зберігся справжній антикваріат — шафи, унікальний австрійський сейф, який досі функціонує.

Сьогодні це зал нових надходжень. Працюють виставки вітчизняної та іноземної літератури. Організовано Центр польської медичної книги, до його передані у дар видання провід-



Рис. 8. «Золота зала». Сьогодні тут проходять літературні вечори, презентації книг, зустрічі з митцями, письменниками, артистами

них польських медичних видавництв, особисті колекції книг Кшиштофа Круліковського та видатного кардіохірурга професора Збігнева Реліги, видання за авторством і редакцією професора Анджея Щекліка.

Далі потрапляємо до унікальної краси парадної зали, яка була й лишається перлиною будівлі. Її називають «золотою залою» (рис. 8). Висока стеля, ліпнина на стінах, вкрита сусальним золотом.

Кожного відвідувача бібліотеки вражає унікальна акустика. Колись на стінах цього залу були барельєфи членів сім'ї Терещенків, сьогодні — відомих вчених (О.О. Богомольця, І.П. Павлова, М.І. Пирогова).

Існує думка, що саме тут проводилися раути й банкети. У меншій залі, «зеленій», її ще називають «круглою залою», стеля цього приміщення прикрашена чудовим розписом блакитного неба з хмаринками, але є інформація про те, що колись (до реставрації) її охороняли живописні янголятка (рис. 9). [4]. Існує припущення про те, що ця маленька зала використовувалася для



Рис. 9-10. Стеля у «зеленій залі». Праворуч — письмовий стіл і стільці хазяїна

розваг. До нашого часу зберігся письмовий стіл, який стоїть тут зараз, а в далекі часи за ним сидів хазяїн у робочому кабінеті. Залишилися стільці, оздоблені головою Мефістофеля (рис. 10). Реставрована плитка на підлозі зберіглася ще з часів Терещенків. Традиційно у сім'ї Терещенків влаштовувалися бали [3]. Пані й панянки насолоджувалися культурою вальсів і фокстротів у великій залі сучасного читального залу, який згодом був перегороджений для облаштування виставкової кімнати.

Тут були й житлові приміщення: передпокій, дитяча кімната, кімнати обслуги, їдальня для неї, пральня, кімнати для кучерів, каретна повітка, стайня, кілька льохів. Цікаво й те, що в садибі був будинок для прислуги, які, у свою чергу, обслуговували слуг, наближених до хазяїв. Це було неперевершено гарне, комфортабельне житло.

У XIX ст. та на початку XX ст. більшість будинків Києва зігрівалися грубами, у той же час будинок Терещенка мав парове опалення, водопровід, каналізацію та дві «підйомні машини» (тоді так називали ліфти). Ліфтом піднімали вино і різні кулінарні страви з підвалів під час банкетів (рис. 11, 12).

Ці машини й досі функціональні, їх використовують для підйому замовленої літератури із книгосховища, що знаходиться поверхом ниж-



Рис. 11-12. Ліфт у відділі обслуговування читачів

че. Працюючи в бібліотеці, ми навіть не звертали уваги на цей підйомник. Ліфт як ліфт, хай собі буде, але про його понад вікову історію більшість із нас навіть не здогадувалися. І взагалі про Терещенків у радянські часи розповідати не було прийнято. Ще однією ознакою цивілізації була телефонізація будинку, що трапилося вперше [2].

У 1900 році маєток був застрахований та оцінений у 216 600 рублів. Після смерті Миколи Артемовича Терещенка керувати справами почав його син Олександр Миколайович Терещенко. Плин історії свідчив про настання XX сторіччя...

Список використаної літератури

1. Друг О. *Особняки Києва* / О. Друг, Д. Малаков. — К.: «Кий», 2004. — 822 с.
2. Івашко Ю. Будинок Терещенка [Електронний ресурс] / Ю. Івашко. — Режим доступу: <https://www.interesniy.kiev.ua/dom-tereshhenko>
3. Ковалинский В.В. *Семья Терещенко* / В.В. Ковалинский. — К.: Преса України, 2003. — 387 с.
4. *Особняк Терещенко* [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://orhidea777.livejournal.com/119629.html>
5. Терещенко М. В поисках клада семьи Терещенко: 2002-2012: Десять лет возвращения на украинскую землю... покинутую 85 лет назад / М. Терещенко; пер. с фр. — К.: Ника-Центр, 2012. — 192 с.

Надійшла до редакції 20.07.2016

BUILDING OF NATIONAL SCIENTIFIC MEDICAL LIBRARY OF UKRAINE AS AN UNIQUE ARCHITECTURAL CONSTRUCTION OF PHILANTHROPIST TERESHCHENKO FAMILY

V.O. Moyseyenko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko

Abstract

The article presents the information about the unique architectural construction of philanthropist Tereshchenko family — building of National Scientific Medical Library of Ukraine, which is the temple of scientific thought, where medical students, teachers and physicians can get information about the achievements of national and world science.

Keywords: National Scientific Medical Library of Ukraine, Tereshchenko family, philanthropists.

ВІТАЄМО ЗАРЕМБУ Є.Х. З НАГОРОДЖЕННЯМ ОРДЕНОМ «ПАТРІОТ УКРАЇНИ»

7 жовтня 2016 року в Будинку офіційних прийомів Кабінету Міністрів України в м. Києві відбулась урочиста церемонія нагородження лауреатів Міжнародного проекту «Україна й українці — цвіт нації, гордість країни». За вірність національному духові, проявлений патріотизм та бездоганне служіння Україні орденом «Патріот України», посвідченням, дипломом і презентаційним альманахом «Україна й українці — цвіт нації, гордість країни» була нагороджена академік АН ВО України, доктор медичних наук, заслужений професор Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Заремба Євгенія Хомівна.

Цей проект започатковано 1 грудня 2007 року для нагородження українців, які зробили вагомий внесок у розвиток держави, зміцнення її міжнародного іміджу, й проводиться за підтримки та участі представників Адміністрації Президента України, народних депутатів України, Кабінету Міністрів України, обласних державних адміністрацій, обласних рад, громадських об'єднань.

Головна мета цього шляхетного проекту — представлення світовій спільноті ділового потенціалу країни та об'єднання української нації. У рамках проекту щорічно випускається Книга пошани «Твої імена, Україно», яка на своїх сторінках розкриває світові тисячі імен і розповідає про їхні життєві долі та успіхи.



На церемонію нагородження в залі Будинку офіційних прийомів Кабінету Міністрів України і справді зібрався цвіт української нації. Серед запрошених почесних гостей (лауреатів) були політичні та громадські діячі, керівники міністерств, керівники державного управління та місцевого самоврядування з усіх куточків України.

Ми приєднуємося до всіх привітань, які прозвучали на адресу нашої поважної лауреатки. Шановна Євгеніє Хомівно! Бажаємо Вам міцного здоров'я, завжди залишатися такою ж наполегливою і цілеспрямованою, мудрою та розважливою. Нехай Вас завжди цінують і поважають. Бадьорості та оптимізму Вам у всіх справах!



ЮВІЛЕЇ «МЕДКНИГИ» ТА ЇЇ ЗАСНОВНИКА. СЕРДЕЧНО ВІТАЄМО!

Чи то Історія так розпорядилася, чи то простий збіг обставин — 2016 рік став ювілейним роком як для славного вітчизняного видавництва «Медкнига» (2006 рік заснування), так і для його Засновника — Видавця Власа Олександра Павловича (народився в липні далекого 1956 року). Ювілеї мрій про життя в книзі й мові, що перетворилися в чуттєву реальність творення мережева справжніх книг і журналів...



Через скільки заборон пройшла мова цих книг, щоб поволі, важко, із несамовитим супротивом, знову й знову відроджуватись на генетичному рівні, то тут, то там, із вічною надією на справжнє яскраве Відродження. «Медкнига», як наслідок роздумів про це, почалась значно раніше, ніж була офіційно реєстрована. У думках і мріях її засновника. Через неочікувані повороти, глухі кути й «історичні» провали...

Народилась вона разом із маленьким веснянкуватим хлопчиком у селі Новий світ Городоцького району на Хмельниччині, кристалізувалась у вирі подій, пов'язаних із навчанням у будівельному технікумі славного історичного міста Кам'янець-Подільський. Шліфував її робочий досвід на будовах Хмельниччини. І незакінчена аспірантура Київського Інженерно-будівельного інституту, і закінчений вечірній факультет Мікропроцесорних систем Київського Політехнічного інституту додавали досвіду й «закваски» в оформленні мрії. Аж допоки обрамлення конструкторською практикою творення машин і механізмів не завершило формування потрібного зародка.

1991 рік став переломним і для засновника Власа О.П., і для видавничої ідеї — через розбіжності в баченні заводських перспектив із директором великого київського машинобудівного заводу ідея випрямилась аж до самостійності та «незалежності». Видавництво «Нива» (трохи пророча назва...) протягом наступних шести років плекало цю ідею

Видавця й ростило новий погляд на реальність аж до посад заступника директора — редактора журналу «Наш дім». То були чудові часи, коли поєдналися робота й пізнання нових професій та яскравих особистостей (як то: Чопенко В., Новицька Л., Биконя Г., Циба В.), виробничий процес під орудою прекрасної людини та фахівця, директора видавництва — Халимоненка Миколи Івановича з радістю творчості й буття...

То був час видавничих ідей на історичному зламі новітньої України. Майбутнім Видавцем заснуються й видаються: газета «Товар і ринок» (1994 р.), газета «Податки» (1995 р.), газета «02» (1995 р.), газета «Православна читанка» (1995 р.), газета «Нові товари» (1996 р.). Не всі вони пройшли випробування часом. Через різні причини людського, економічного, кон'юктурного (тощо) характеру, але то був час, в якому варилась юшка майбутнього. Журнал-серія «Здоров'я Вашій домівці» (реєстраційний № 2467, серія KB, 07.03.1997) дожив до теперішніх часів (передплатний індекс у Каталозі видань України — 40710) і став підсумком-базою, на основі якої й почалась сучасна «Медкнига». Ця серія поступово перетворюється із сімейного видання на загальномедичне з акцентом на профілактичному напрямку. Початкові 5-10 річних назв виданих книг Серії виростають до 25. Видання розвивається від малих форматів («Забуті народні лікувальні засоби», «Вода та здоров'я людини», «Синдром похмілля», «Про вино та енотерапію», «Краще бути здоровим і багатим», «Здоров'я» М. Амосова, «Гомеопатія для всієї сім'ї», «Антирадіаційне харчування», «Застуда. ГРВІ. Грип», «Цілюща їжа 21 століття», «Харчування в піст» тощо) до багатотомних («Енциклопедія практичної фітотерапії» в 5 томах). Перелічені видання вже стали





Із донькою Євгенією, натхненницею та ідейним продовжувачем

паритетами (а повний перелік книг, виданих після 2005 року, можна подивитись на сайті «Медкниги» www.medkniga.kiev.ua).

Тим часом еволюція ринку прагне фахових спеціалізованих видань. У 2004 р. реєструється й «намацує» своє місце серед таких видань чергова ідея Власа О.П. — журнал-серія «Бібліотечка практикуючого лікаря» (передплатний індекс у Каталогі видань України на 2017 рік — 90229). Це тут були надруковані й одержали неабиякий розголос книги: «Лікарське лікування артеріальної гіпертензії. Гіпертензивні кризи», «Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії», «Короткий посібник досліджень хворого», «Діагностика та лікування захворювань системи крові», «Імунопрофілактика та лікування грипу й ГРЗ», «Захворювання печінки: акцент на внутрішньопечінковому холестазі», «Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці», «Гіперчутливість до лікарських препаратів». Книжковий пул видавництва «Медкнига» натеper охоплює майже всю тематику медичних фахів (повний довгий перелік знаходиться на сайті «Медкниги»).

Свій ґрунтовний внесок «Медкнига» зробила й у становлення та розвиток сімейної медицини на Україні. На початку нового тисячоліття Влас О.П. зі своєю командою доклали непомірних зусиль, аби реорганізувати й підняти на новий рівень маловідомий на той час журнал «Сімейна медицина». Вісім років (2004–2012 рр.) щиро й натхненно, вірою

та правдою колектив «Медкниги» поширював із цим журналом ідеї та шліфував принципи впровадження профілактично-лікувальної медицини на засадах сімейної медицини — загальної практики, аж допоки... 2012 року «генерали від науки й теперішні ділки-видавці» відчули запах вигоди й через рейдерське захоплення вже розкритого фахового спеціалізованого журналу перебрали його видання на себе... Жаль, але запишемо це в пасив минулій владі з надією на те, що теперішня такого не допускати.

Утім, прогрес не стояв на місці, тому саме в цей час, після серії «Бібліотечка практикуючого лікаря» обов'язково мав народитись і журнал «Практикуючий лікар». Сталось це у 2012 році. Журнал (передплатний індекс у Каталогі видань України — 89839) розвиває ідеї доказової медицини через акцент у діяльності медичних закладів України на важливості роботи первинної ланки системи — лікарів-терапевтів і сімейних лікарів — в оголошеній первинності в медичному обслуговуванні через сімейну медицину — загальну практику. Видання активно розвивається, зростає технічно, науково, стилістично, посідає високі сходинки в рейтингах наукових видань.

Із 2015 року «Медкнига» вже в статусі Видавничого дому концентрує свою видавничу політику навколо журналів «Практикуючий лікар», «Журнал Неврології», «Акушерство. Гінекологія. Генетика», «Ендокринологія». Плануються й реально започатковуються нові серії — Класики медицини, Короткий довідник довгожителів (багатотомний). У планах — ще кілька нових періодичних фахових спеціалізованих видань.

Найвагомішою причиною для команди «Медкниги» під керівництвом Власа Олександра Павловича продовжувати існувати, тримати рівень, змагатися за якісне наукове видання є те, що Видавництво має своїх послідовників, ідейних наступників із чітким сучасним розумінням перспектив розвитку цієї вкрай необхідної справи.

І весь колектив, авторський та редакторський склад, і багаторічні друзі й читачі вітають «Медкнигу» та її Засновника Власа Олександра Павловича з подвійним Ювілеєм. Бажаємо удачі на безкінечній дорозі професійного становлення... Нехай і теперішні мрії збуваються на благо всієї спільноти!

IV НАУКОВА СЕСІЯ «НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ТЕОРЕТИЧНІЙ ТА КЛІНІЧНІЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ»



16-17 червня 2016 р. у м. Дніпрі за сприяння ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» відбулась IV наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». Незмінним науковим керівником конференції є Степанов Ю.М., д.мед.н., професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», завідувач кафедри гастроентерології та терапії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія», голова спілки «Асоціація з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні».

У рамках конференції відбулося урочисте вручення грамот співробітникам Інституту за плідну багаторічну працю і вагомий внесок у досягнення закладу, а також були нагороджені переможці Національного етапу європейського конкурсу Bares Award'2015 за кращі наукові роботи — Ю. Бреславець (Дніпро), В. Бойчук (Івано-Франківськ) та Т. Куглер (Донецьк). Було проведено 4 пленарних засідання, панель дискусії «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки та колоректального раку», телеміст зі Швецією за участю всесвітньо відомого науковця проф. Mathias Lohr, секційні засідання «Молоді вчені» та «Захворювання шлунково-кишкового тракту в дітей».

Серед доповідачів були провідні вітчизняні та світові науковці в галузі гастроентерології та суміжних спеціальностей — Ю.М. Степанов (Дніпро), О.Я. Бабак (Харків), В.І. Медведь (Київ), Н.Г. Вірстюк (Івано-Франківськ), Н.Б. Губергріц (Одеса), М.П. Захараш, Г.А. Анохіна (Київ), А.Е. Дорофеев, Б.Ф. Шевченко, О.Є. Абатуров (Дніпро), О.Ю. Білоусова, Л.С. Овчаренко (Запоріжжя), Г.О. Леженко

(Запоріжжя), О.І. Сергієнко, Є.М. Дитятковська (Дніпро), І.М. Скрипник (Полтава), Г.Д. Фадеєнко, О.В. Колесникова, Є.С. Сірчак (Ужгород), О.В. Зеленюк (Дніпро), Н.В. Драгомирецька (Одеса), Г.В. Осьодло (Київ), Н.М. Силівончик (Мінськ, Білорусь), В.П. Шипулін (Київ), В.І. Діденко (Дніпро), А.М. Бабій (Дніпро), С.В. Косинська (Дніпро), Ю.С. Лозинський (Львів), О.Ю. Філіппова (Дніпро), Н.Ю. Завгородня, В.О. Дитятковський, О.В. Симонова, В.В. Чернявський (Київ), О.І. Коруля (Київ), С.О. Тарабаров, Н.Ю. Ошмянська (Дніпро), Л.В. Демешкіна, О.М. Сердюченко.

Доповіді вчених України та співробітників Інституту гастроентерології були присвячені патології підшлункової залози, гепатобіліарної системи, кишківника, їх профілактиці, діагностиці та лікуванню. Було проведено окреме секційне засідання, присвячене питанням захворювань органів травлення в дітей.

У рамках конференції відбулась відкрита дискусія з проблеми діагностики та лікування хронічних запальних захворювань кишківника та колоректального раку. Даний формат знайшов широкий відгук та отримав високу оцінку провідних учених і всіх присутніх.

Під час конференції був здійснений телеміст зі Швецією. Професор Mathias Lohr провів майстер-клас на тему «Замісна терапія препаратами ферментів підшлункової залози» і поділився своїм досвідом із застосування та ефективності різних форм ферментативних препаратів.

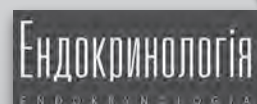
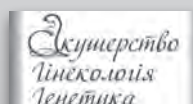
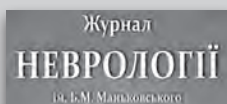
Загалом ученими інституту було представлено 17 уських доповідей, присвячених останнім науковим досягненням, і 6 стендових доповідей молодих учених, в яких були висвітлені результати власних досліджень у гастроентерології на сучасному рівні.

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»
 - «Ендокринологія»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище та ім'я.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.



Міністерство охорони здоров'я України
Українське Товариство Терапевтів



НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ ДНІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ В КИЄВІ



25 листопада 2016 року м. Київ

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток гастроентерології в Україні; новітні напрямки та технології у практиці лікаря гастроентеролога; актуальні питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти лікарів.

Конференцію внесено
до офіційного Реєстру з'їздів,
конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій,
які проводитимуться у 2016 році.
Номер в Реєстрі 239

У разі виникнення запитань стосовно участі в конференції прохання звертатися
по тел/факсу **(044) 469-11-40**,
або по електронній пошті, E-mail: info@prostirua.com

EndoSchool

Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
facebook.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2017

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

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

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- | | |
|------------|--------------|
| • лютий | м. Київ |
| • квітень | м. Запоріжжя |
| • червень | м. Львів |
| • вересень | м. Полтава |
| • листопад | м. Одеса |

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕСВпровадження сучасних досягнень медичної
науки у практику охорони здоров'я УкраїниМІЖНАРОДНИЙ
СТОМАТОЛОГІЧНИЙ
КОНГРЕС

За підтримки:

Президента України

Кабінету Міністрів
України

Офіційна підтримка:

Міністерства охорони
здоров'я УкраїниКиївської міської
державної адміністрації

Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'яНаціональна академія
медичних наук України

Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика

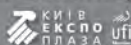


Компанія LMT

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'ЯМІЖНАРОДНА
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКАМІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКАВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ
ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25–27
КВІТНЯ
2017Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

70

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

15000

100

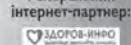
ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

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