

## ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Дземан М.І., Дземан Н.А., Ніколаєнко О.М.</i> Новітня група вітчизняних ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників: теорія, клінічна практика та перспективи.....	5
--	---

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

<i>Селюк М.М., Козачок М.М., Селюк О.В.</i> Оптимізація лікування гострих респіраторних захворювань .....	17
<i>Макаревич А.Э.</i> Эффекты витамина D <sub>3</sub> при обструктивных болезнях органов дыхания (обзор литературы) .....	21

## РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>Михневич Э.А., Павлович Т.П., Алексейчик С.Е., Головки Т.Г., Кручина Н.А.</i> Факторы, ассоциированные с дестабилизацией артериальной гипертензии, при использовании нестероидных противовоспалительных средств для купирования подагрического артрита.....	32
<i>Головач І.Ю.</i> Мікрокристалічні артропатії: питання й проблеми диференціальної діагностики.....	37

## КАРДІОДІАБЕТОЛОГІЯ

<i>Базика О.Є., Кожухов С.М., Яринкіна О.А., Довганич Н.В., Старшова О.С.</i> Роль дуплексного сканування брахіоцефальних артерій у діагностиці уражень органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом.....	44
<i>Журавлева Л.В., Лопина Н.А.</i> Влияние терапии с применением альфа-липоевой кислоты на уровень асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа.....	50

## ПСИХОТЕРАПІЯ

<i>Полшкова С.Г., Чабан О.С.</i> Тривога в загальносоматичній практиці: досвід використання препарату Нікомекс.....	56
---	----

## ТРАДИЦІЇ МЕДИЦИНИ

<i>Дземан М.І.</i> Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 4: професор Ю.-Ф.І. Мацон) .....	63
---	----

## ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

<i>Свінцицький І.А.</i> Життєвий подвиг Альберта Швейцера.....	74
--	----

## РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

Уряд ухвалив 10 постанов, які кардинально змінять систему охорони здоров'я.....	77
---	----

<b>МЕДИЧНІ ПОДІЇ</b> .....	97
----------------------------	----

# TABLE OF CONTENTS

## PHARMACOLOGY

*Dzeman M.I., Dzeman N.A., Nikolaienko O.M.* A novel group of domestic endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators: theory, clinical practice and prospects ..... 5

## PULMONOLOGY

*Seliuk M.M., Kozachok M.M., Seliuk O.V.*  
Optimization of the treatment of acute respiratory diseases ..... 17

*Makarevich A.E.* Effects of vitamin D<sub>3</sub> in obstructive lung diseases (review) ..... 21

## RHEUMATOLOGY

*Mikhnevich E.A., Pavlovich T.P., Aleksejchik S.E., Golovko T.G., Cruchina N.A.*  
Factors associated with the destabilization of hypertension during the treatment of gouty arthritis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs ..... 32

*Golovach I.Yu.* Microcrystalline arthropathy: issues and challenges of differential diagnosis ..... 37

## CARDIODIABETOLOGY

*Bazyka O., Kozhukhov S., Yarinkina O., Dovganych N., Starshova O.*  
Role of the duplex scanning of the brachiocephalic arteries in diagnosis of target organs pathology in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus ..... 44

*Zhuravlyova L., Lopina N.* Effect of the therapy with alpha-lipoic acid on the asymmetrical dimethylarginine level in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus ..... 50

## PSYCHOTHERAPY

*Polshkova S., Chaban O.* Experience of Nicomex use for treatment of patients with anxiety in general practice ..... 56

## TRADITIONS OF MEDICINE

*Dzeman M.I.* Materials concerning history of formation of internal medicine clinical teaching traditions at Saint Volodymyr University (part 4: prof. Mazonn Julius-Ferdinand) ..... 63

## HISTORY OF MEDICINE

*Svintsitskyi I.A.* Feat of life of Albert Schweitzer ..... 74

## HEALTH CARE REFORMS IN UKRAINE

The government has approved 10 resolutions that drastically change the health care system ..... 77

**MEDICAL EVENTS** ..... 97

М.І. Дзедман<sup>1</sup>, Н.А. Дзедман<sup>2</sup>,  
О.М. Ніколаєнко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Науково-виробничий центр  
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія  
ЕРБІС», м. Київ

<sup>2</sup> Національний медичний  
університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ

# НОВІТНЯ ГРУПА ВІТЧИЗНЯНИХ ЕНДОГЕННИХ РЕГЕНЕРАТОРНИХ БІОЛОГІЧНИХ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ СЕРЕДНИКІВ: ТЕОРІЯ, КЛІНІЧНА ПРАКТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ

## Резюме

На межі третього тисячоліття розроблена Іллею Іллічем Мечниковим теорія фагоцитозу отримала на його батьківщині своє практичне продовження в концепції «маркерів фізіологічного стану клітини». Засадничі ідеї цієї концепції стали основою успішної розробки українським ученим Ніколаєнком О.М. оригінального класу новітніх ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників. У 1994 році закінчився довгий шлях наукового пошуку, експериментальних та клінічних випробувань і перший представник класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників препарат ЕРБІСОЛ® отримав офіційне визнання як регенераторний, гепатопротекторний та імуномодулюючий засіб. А у 2001 та 2005 роках до застосування в клінічній практиці були рекомендовані ще два препарати цього класу — ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм відповідно. Їх ефективність у комплексній терапії широкого спектра захворювань забезпечується унікальним механізмом корекції стану клітин макрофагального континууму та активацією еволюційно сформованих механізмів пошуку та усунення патологічних змін в органах із формуванням повноцінної імунної відповіді організму. Українські препарати новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників сьогодні запатентовано у 20 країнах світу.

## Ключові слова

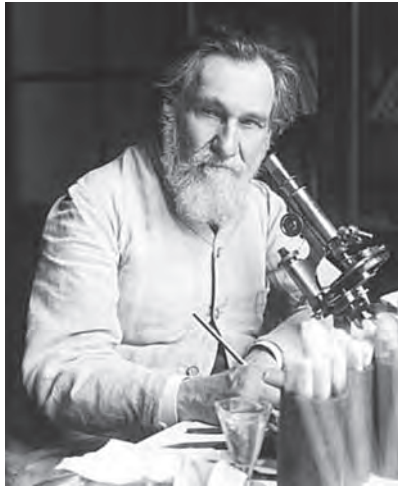
Новітні ендогенні регенераторні біологічні імуномодулюючі середники класу «ЕРБІСОЛ®», теорія фагоцитозу І.І. Мечникова, концепція «маркерів фізіологічного стану клітин» Ніколаєнка О.М., «сигнальні молекули» мембранних глікопротеїнів, програмування клітин-сенсорів макрофагального континууму.

До розробки нових високоефективних лікарських препаратів постійно привернута пильна увага світової медичної спільноти. Попри широкий арсенал медпрепаратів, ця проблема залишається актуальною. Невпинний цивілізаційний поступ, високі темпи зміни довкілля зумовлюють появу все нових викликів. Уперше в процесі філогенезу ми знаємо цілого комплексу відомих, а то ще й невідомих впливів. Важливість питання відповідності цим викликам можливостей адаптації організму людини зростає. У генезі переважної більшості захворювань все більшу роль відіграють дезадаптивні й дезінтеграційні процеси. Вони реалізують свій патогенетичний вплив на організм людини шляхом зниження його резистентності і порушення репаративно-регенераторних процесів в органах та тканинах. Недосконала та неповноцінна реакція імунної системи є безпосередньою причиною ризику втрати контролю над сталістю клітинного й гуморального

гомеостазу організму. Чим далі, тим більше неспроможність навіть максимально можливого позитивного результату адаптації функціональних систем організму людини позиціонується як фундаментальний предиктор реалізації патогенетичних механізмів. Необхідна для еволюційного процесу постійна невідповідність між умовами зовнішнього середовища та можливостями адаптації організму людини набуває все небезпечнішого характеру. Зумовлена нею патологія влучно визначена як «хвороби цивілізації».

Інтерністи у своїй практичній клінічній діяльності давно відчують потребу лікарських препаратів, спроможних забезпечити відновлення репаративно-регенеративного потенціалу тканин у межах еволюційно сформованих механізмів. За цього принципово важливими є адекватність та узгодженість його відновлення з належною корекцією імунологічних процесів. Відтак пошук засобів з універсальними механізмами впливу на

© М.І. Дзедман, Н.А. Дзедман, О.М. Ніколаєнко



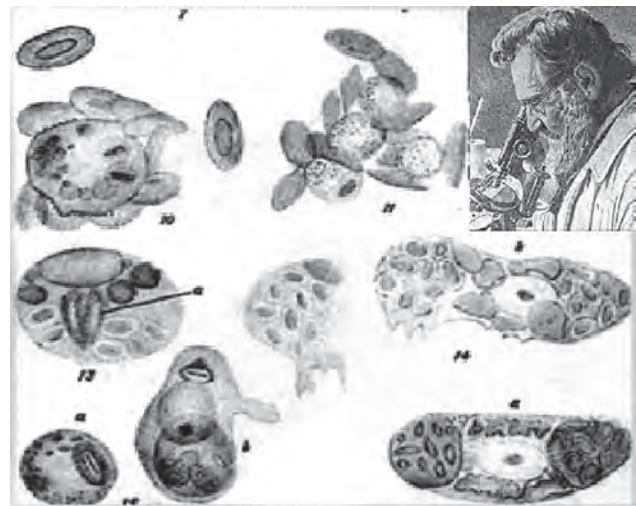
**Мечников Ілля Ілліч – лауреат Нобелівської премії (1908) за внесок у розвиток теорії імунітету**

організм людини набув особливої ваги й отримує все більшої популярності. Здійснені в Науково-виробничому центрі «ЕРБІС» (Україна, м. Київ) експериментальні й клінічні дослідження дозволили встановити механізми та динамічні морфофункціональні мікроструктури, які безпосередньо забезпечують належну досконалість взаємодії репаративно-регенеративних та імунологічних процесів організму. Отримані результати дали можливість успішно вирішити проблему отримання ефективного інструменту корекції «фізіологічного стану клітини». Біотехнологічна реалізація цієї ідеї здійснена на засадах спадкоємності відкритих нашим геніальним співвітчизником, нобелівським лауреатом 1908 року Іллею Іллічем Мечниковим фундаментальних закономірностей процесу фагоцитозу й клітинного імунітету та сформованої ним концепції порівняльної еволюційної ембріології.

Початок експериментальним дослідженням, які дали можливість створити новітній клас ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників (ЕРБІС), поклало вивчення загадкового процесу регенерації печінки щурів після часткової гепатектомії. Виявилось, що на наступну добу орган регенерує до 80% вилученої маси. Ретельне вивчення впливу імунної системи на цей процес дозволило виявити появу після резекції антигенів, здатних активувати макрофаги (у печінці — купферівські клітини). Ними виявилися мембранні глікопротеїни гепатоцитів ураженої печінки. Отримання таких антигенпрезентуючих субстратів шляхом гідролізу компонентів морфоплазми та глікокаліксу клітин тваринної ембріональної тканини є «know how» українського вченого О.М. Ніколаєнка і запатентовано у багатьох країнах світу. Застосування в широкій клінічній практиці препаратів новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодуляторів має вже більше ніж 20-річний досвід. Досягнуте у відновленні репаративно-реге-



**Рис. 1. Українські препарати новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників сьогодні запатентовано у 20 країнах світу**



**Рис. 2. Ілюстрація до статті І.І. Мечникова про фагоцитоз «Резорбція клітин», переклад публікації в «Annales de l'Institut Pasteur» 1899, т. XIII, стор. 737-769**

неративного потенціалу тканин та органів у межах еволюційно сформованих механізмів слід розглядати як спільні здобутки через спадкоємність досягнень багатьох поколінь учених. Здійснення українськими вченими вагомого поступу у вирішенні цієї потреби на межі третього тисячоліття є глибоко символічним та знаковим. Тільки в наш час і українська наукова спільнота отримала можливість творити у власному, хоча ще такому недосконалому та незатишному, але ж у рідному національно-освітньому просторі.

Наприкінці ХХ сторіччя розроблена І.І. Мечниковим теорія фагоцитозу отримує на його батьківщині своє практичне продовження в концепції «маркерів фізіологічного стану клітини» [1-15]. Засадничі ідеї цієї концепції стають основою успішної розробки оригінальної групи новітніх препаратів ЕРБІС. У 1994 році закінчився довгий шлях наукового пошуку, експериментальних та клінічних випробувань і перший представник класу ендоген-



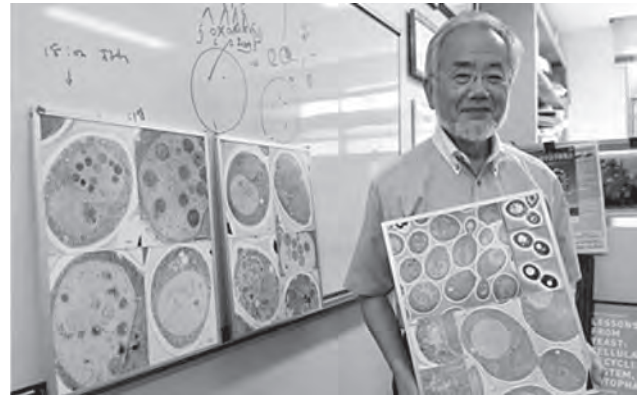
**Рис. 3. Схема дослідю І.І. Мечникова**

них регенераторних біологічних імуномодуючих середників препарат ЕРБІСОЛ® отримав офіційне визнання як регенераторний, гепатопротекторний та імуномодуючий засіб. А у 2001 та 2005 роках до застосування в клінічній практиці були рекомендовані ще два препарати цього класу — ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФарм відповідно. Теза професора О.М. Безредка «Горизонти, що відкриваються фагоцитозом, безмежні», пророчо проголошена ним у 1926 році в передмові до російського перекладу книги «Історія одної ідеї», присвяченої творчості І.І. Мечникова [16], отримала свій реальний вимір. Зрештою відмітимо, що за весь період часу від здійснених Іллею Іллічем у Месіні перших досліджень і виголошення ним в Одесі в серпні 1883 року [17, 18] і Києві в січні 1884-го [19] знаменитої доповіді «Про цілющі сили організму» аж по сьогоднішній день, до вчення про фагоцитоз постійно була прикута пильна увага дослідників. Світовою спільнотою високо поціновані й подальші досягнення в його розвитку. У 1974 році бельгійський цитолог і біохімік Christian de Duve отримав (разом з Albert Claude та George Emil Palade) Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття, що стосуються структурної й функціональної організації клітини». Особистий доробок Крістіана де Дюва — це відкриття лізосом — органел клітини, де безпосередньо здійснюється внутрішньоклітинне перетравлювання.



**Крістіан Рене де Дюв**

А в 2016 році вже японський учений Yoshinori Ohsumi отримав Нобелівську премію з медицини і фізіології «за відкриття механізмів автофагії». Саме завдяки цьому процесу клітина здатна забезпечити себе будівельним матеріалом, поживними речовинами та



**Осумі Йосінорі**

енергією, необхідними для клітинної відповіді на голод та інші види стресу. Професор Йосінорі Осумі та його послідовники встановили механізми контролю надважливих фізіологічних функцій, пов'язаних із розпадом і переробленням клітинних компонентів. Це відкриття дало сучасну парадигму розуміння фундаментальної важливості автофагії — процесу, при якому внутрішні компоненти клітини доставляються всередину її лізосом (або вакуолей) і піддаються деградації. Завдяки автофагії клітина, зіткнувшись із бактеріями та вірусами, спроможна їх знищити.



**Рис. 4. Фагоцитоз бактерії**

Сьогодні із впевненістю можемо констатувати, що серед багатьох сформованих у процесі еволюції механізмів і морфофункціональних структур універсальними та надійними щодо забезпечення сталості самоідентифікуючої біологічної інформації організму виявились саме фагоцити [18, 20-24]. Вони феноменально спроможні відновлювати сталість біологічного гомеостазу організму, а за необхідності — поглинати та знищувати будь-які чужорідні частинки. Оскільки фагоцити наявні в кожному органі й тканині, то клітинний рівень і є універсальним щодо виявлення та ліквідації чужорідної біологічної інформації. Залежно від здатності поглинати чужорідні частинки загальноприйнято розрізняти професійні та непрофесійні фагоцити. Відмінною рисою професійних є наявність у них унікальних специфічних молекул (високочутливих

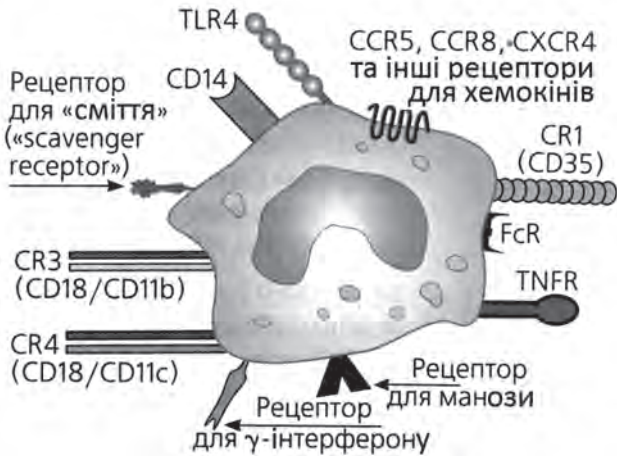


Рис. 5. Рецепторний апарат макрофага

рецепторів), які ефективно виявляють чужорідні об'єкти (наприклад, бактерії, віруси, аномальні клітини тощо). Категорія професійних фагоцитів об'єднує досить широкий спектр клітинних популяцій: моноцити, нейтрофіли, макрофаги, опасисті та дендритні клітини. Проте за певних обставин поглинати аномальні клітини й чужорідні мікроорганізми здатні й лімфоцити, натуральні кілери, епітеліальні, ендотеліальні, паренхіматозні клітини та фібробласти, які віднесені до категорії непрофесійних фагоцитів. Для них, на відміну від професійних, окрім різниці в будові рецепторного апарату, фагоцитоз є неосновною функцією.

Особливими та визначальними сенсорними клітинами організму, які багато в чому визначають повноцінність його реагування на дію пошкоджуючого чинника, є макрофаги (грец. *μακρός* — великий, і *φαγος* — пожирач) [25-28]. Таку назву представникам цього широкого пулу клітин дав сам автор фагоцитарної теорії І.І. Мечников [29, 30]. Їх функціональна активність є дуже багатогранною, й не випадково макрофагальний континуум становить до 10-15% загальної кількості клітин органів людини [31]. Макрофаги безпосередньо забезпечують здійснення репарації клітин та регенерації тканин. В організмі немає надійнішої системи контролю самоідентичності свого біологічного статусу, ніж макрофагальний континуум клітин-сенсорів. Його клітинний пул є основним трансдуктором біологічного сигналу. Відтак макрофаги є ще й важливими інформаційними колекторами. Якість й адекватність

**Функції макрофагів**

- Секреторна функція (продукують лізоцим, активні форми кисню, інтерферони, компоненти комплементу, пропердин, ІЛ-1, простагландини та різноманітні регуляторні білки).
- Фагоцитоз. Розрізняють два його різновиди: а) без участі антитіл та комплементу, б) з обов'язковою участю антитіл і комплементу.
- Цитотоксична функція — пошкодження клітин-мішеней.
- Участь у процесах резорбції тканин.
- Запуск проліферативних процесів.
- Участь у процесах гемокоагуляції та фибринолізу.
- Участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну.
- Участь у механізмах реалізації специфічного імунітету шляхом презентації антигенної інформації Т- та В-лімфоцитам і продукування біологічно активних речовин.

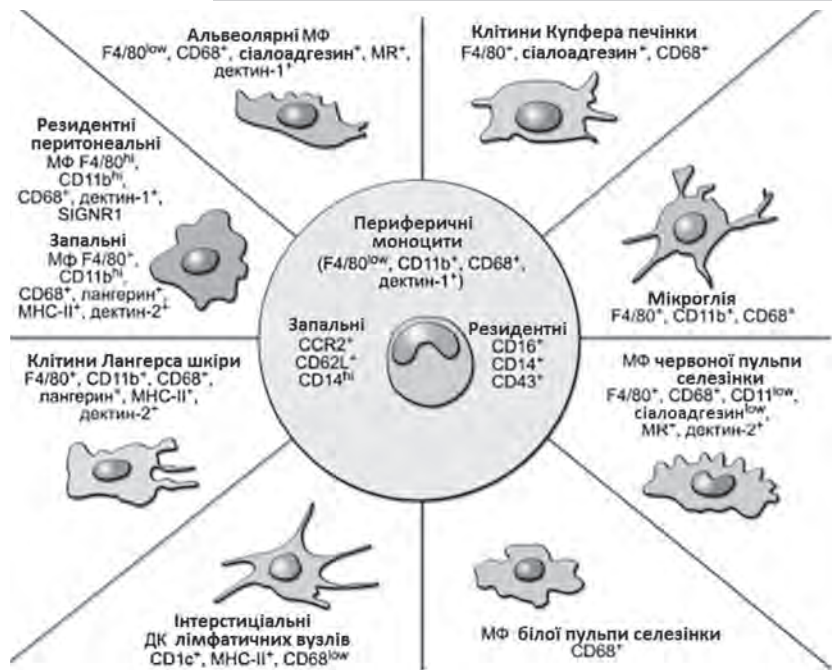


Рис. 6. Різновиди макрофагів

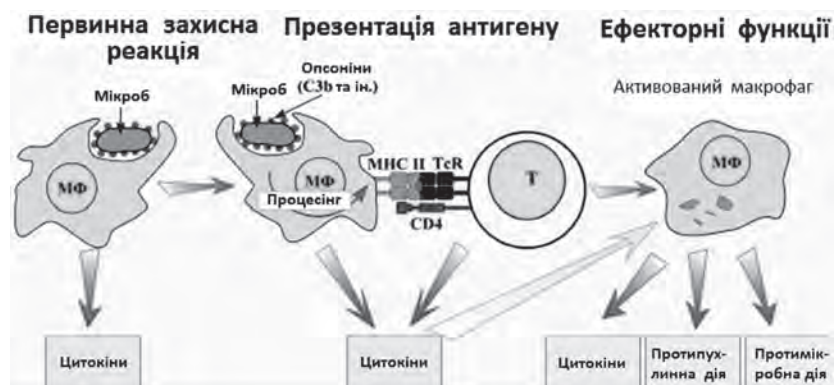


Рис. 7. Активація макрофагів за дії бактеріального чинника

трансдукції ними біологічного сигналу суттєво визначає перебіг захворювань. Порушення функцій макрофагів призводить до розвитку хронічних запалень, автоімунних захворювань, сприяє розвитку й прогресуванню онкологічних захворювань.

За відсутності патологічного процесу макрофаги знаходяться в тканинах у неактивному стані й мають низький рівень споживання кисню та синтезу білка, помірно продукують цитокіни. За цього загальною властивістю широкого пулу клітин-сенсорів макрофагального континууму є їх здатність швидко реагувати на дію стимулів шляхом зміни характеру експресії генів [32]. Відтак, залежно від ступеня зрілості, локалізації та активації антигенами або лімфоцитами, макрофагам властиво набувати певної структурної та функціональної гетерогенності. При цьому відбувається їх диференціація на певні різновиди та значно збільшується вироблення ними цитокінів, хемокінів й інших медіаторів запалення [33]. Процес активації клітин-сенсорів макрофагального континууму зазвичай запускається при запаленні та ушкодженні тканини. Сьогодні встановлено, що для успішного видалення патогену макрофагальні клітини-сенсори різновиду M1 ініціюють адаптивну імунну відповідь за клітинним (Th1) типом, а M2 — за гуморальним (Th2) типом [28, 34]. Надалі Th1-клітини продукують Th1-цитокіни, Th2-клітини — Th2-цитокіни [35]. У свою чергу, Th1-цитокіни (перш за все IFN- $\gamma$ ), діючи на макрофаги, ще більше поляризують їх у бік M1-фенотипу, а Th2-цитокіни (перш за все IL-4 і IL-13) — у бік M2-фенотипу [36, 37]. І таким чином відбувається друга хвиля альтернативного програмування фенотипу макрофагів.

У літературі інформація щодо внутрішньоклітинних механізмів, які визначають поляризацію макрофагів за M1- і M2-фенотипами, досить обмежена. Але відомо, що одним із внутрішньоклітинних ферментів, які беруть участь у поляризації макрофагів, є SH2 — містить інозитол-5-фосфатазу

(SHIP) [38]. На тлі відсутності SHIP спостерігається зрушення в бік M2-фенотипу, що вказує на його важливу роль у процесі програмування макрофагів. АМФК (АМФ-активована протеїнкіназа) також змінює внутрішньоклітинний сигналінг у макрофагах у бік поляризації до протизапального M2-фенотипу [39]. Доведено те, що в класичній поляризації макрофагів за M1-фенотипом значну роль відіграє універсальний чинник транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу (NF $\kappa$ B) [39].

Згідно із сучасними даними, активні макрофаги є дуже різноманітною популяцією клітин із багато-профільним функціональним фенотипом [40, 41, 42, 43]. Їх розподіл на категорії M1 та M2 є досить зручним, але все ж він значною мірою є умовним і обмежено визначає тільки два крайніх полюси макрофагального континууму. За першого варіанта адаптивної імунної відповіді антигени внутрішньоклітинних мікроорганізмів, M1-фенотип макрофагів та їх прозапальні цитокіни TNF- $\alpha$ , IL-12 і IFN- $\gamma$  ініціюють трансформацію Th0-клітин у Th1-клітини. Th1-клітинна імунна відповідь спрямована на знешкодження вірусів, бактерій і знищення ракових клітин [26], головним чином за рахунок продукції IFN- $\gamma$ , який активує бактерицидні та фагоцитуючі властивості макрофагів [36]. А за другого, Th2-гуморального типу — антигени позаклітинних паразитів, M2-фенотип макрофагів та їх протизапальні цитокіни IL-10 і IL-4 потенціюють розвиток Th0-клітин в Th2 [44]. Th2-гуморальна імунна відповідь спрямована на знешкодження позаклітинних бактерій, паразитів і токсинів за рахунок вивільнення значної кількості IL-4, який сприяє активації В-клітин і посиленню продукції антитіл [45]. M2-клітини регулюють активність запальної реакції, сприяють ангиогенезу, репарації клітин та регенерації тканин, пошкоджених при запаленні [36, 37].

Отже, ефекторні клітини фенотипу M1, будучи інтегрованими в імунну відповідь Т-хелперів 1-го типу, сприяють продукції надмірної кількості прозапальних цитокінів, здатних руйнувати мікроби й клітини новоутворень. Макрофаги фенотипу M2, асоційовані з імунною відповіддю Т-хелперів 2-го типу, навпаки, обмежують запальну реакцію. Проте сьогодні вже зрозуміло, що за різних патологічних станів функціональний фенотип макрофагів, які виявляються у вогнищі патології, не завжди вкладається в рамки наведених класифікацій. Ініційовані макрофагами механізми саногенезу характеризуються великою різноманітністю і є надскладними. При цьому, якщо класичний M1-фенотип активованих макрофагів добре описаний у літературі [26, 33, 36, 37, 46, 47], то дані щодо їх M2-фенотипу все ж обмежені та ще й є досить суперечливими [25, 27, 48-50]. Водночас відомий на сьогодні поділ альтернативно активованих M2-макрофагів на 3 групи (M2a, M2b і M2c [28, 33]) вже

***Т-хелпери (Th), виділяючи цитокіни, ініціюють проліферацію та диференціювання як Т-, так і В-лімфоцитів. Залежно від цитокінового профілю серед них розрізняють:***

- *Th1 (Т-хелпери першого типу), виділяють ІЛ-2 та  $\gamma$ -інтерферон і забезпечують реакції Т-клітинного імунітету проти внутрішньоклітинних бактерій, протівірусний, протипухлинний, трансплантаційний імунітет;*
- *Th2 (Т-хелпери другого типу), секретують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 і стимулюють синтез антитіл, сприяють розвитку гуморальної імунної відповіді проти позаклітинних бактерій, їх токсинів, а також утворення ІgЕ-антитіл.*

є дуже важливим. Дані про існування макрофагів із фенотипами таких різновидів дозволяють конкретизувати цілий ряд аспектів формування імунної відповіді (табл. 1).

**Таблиця 1. Різновиди M2-фенотипу макрофагів [28, 33]**

Різновид Ознаки	M2a	M2b	M2c
Стимули для поляризації	IL-4, IL-13	Імунні комплекси + ЛПС або IL-1β	IL-10, TGF-β, глюкокортикоїди
Функції	Активация Th2-реакцій, залучення еозинофілів, ріст сполучної тканини	Пригнічення та регуляція запальних й імунних реакцій, активация Th2-реакцій	Ремоделювання, синтез міжклітинного матриксу

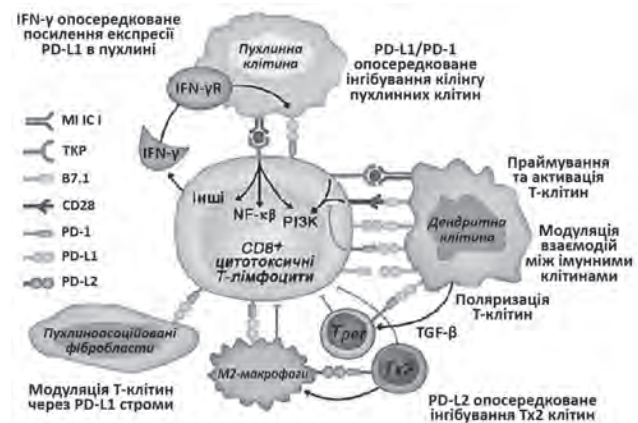
Появу макрофагів M2a-фенотипу ініціюють IL-4 та IL-13. Ця генерація макрофагів бере участь в активації реакцій Th2-типу. Зокрема, було доведено те, що M2a-фенотип відіграє важливу роль у саногенезі при гельмінтозах. Клітини цього фенотипу регулюють Th1- і Th2-адаптивні імунні відповіді в бік Th2 (переважно за рахунок пригнічення Th1-реакцій), беруть участь у загоєнні ран і рості сполучної тканини. Вони також сприяють залученню еозинофілів в осередки уражень. M2b-фенотип був описаний при дії імунних комплексів у поєднанні з IL-1β або ЛПС. Установлено й те, що макрофаги M2b-фенотипу беруть участь у регуляції і пригніченні запальних та імунних реакцій і сприяють активації Th2-реакцій. Поява фенотипу M2c описана на тлі дії IL-10, TGF-β або/і глюкокортикоїдів. Макрофаги цього різновиду активують синтез міжклітинного матриксу й беруть участь у ремоделюванні тканин. Отже, макрофаги M2a- і M2b-фенотипів зазвичай виявляють протизапальну активність. А от макрофагам M2c-фенотипу властива схожість із M1-макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокінів вони експресують IL-10. Зрештою, у тканинах одночасно реалізують свій потенціал реакції різних функціональних фенотипів макрофагів із багатопрофільним спектром медіаторів і маркерів. Відтак важливим є їх інтегративний вектор.

У збереженні самоідентифікації біологічної інформації організму принципово є належна взаємодія репаративно-регенераторних та імунних процесів у форматі подвійного контролю: макрофаги певних фенотипів формують відповідні варіанти адаптивних імунних відповідей, а Th1- і Th2-реакції, у свою чергу, продукують цитокіни, які суттєво впливають на подальший вектор диференціювання макрофагальних клітин-сенсорів. При цьому інтегративний формат спрямування адаптивної імунної реакції детермінований саме тканинним мікрооточенням [51-55]. Окрім патогенасоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) [51, 52] на

функціональний стан макрофагів суттєво впливає ще й широкий спектр наявних імуноглобулінів. Наприклад, мембранний білок PD-1 із суперсімейства імуноглобулінів. Він є рецептором, який у нормі експресується на T- і B-лімфоцитах, моноцитах, натуральних кілерах і має дві ліганди — PD-L1 та PD-L2 [54, 55]. Його роль у забезпеченні тканинної толерантності є дуже важливою [56].

У нормі PD-L1 експресується на T- і B-лімфоцитах, дендритних клітинах, макрофагах, ендотеліальних клітинах судин й острівцевих клітинах підшлункової залози, тоді як експресія PD-L2 є характерною лише для макрофагів і дендритних клітин. Відомим є й те, що PD-1 і PD-L2 здатні інгібувати проліферацію T-клітин, викликати їх апоптоз чи енергію, пригнічувати продукцію цитокінів і хемокінів. Вважають, що PD-L2 контролює активацію T-клітин у лімфоїдних органах, тоді як PD-1 пригнічує функцію периферичних T-клітин (рис. 8). Експресію PD-1 також часто виявляють на лімфоцитах, що інфільтрують пухлину. І загалом взаємодія між рецептором PD-1 та його лігандами PD-L1/2 є одним із визначальних чинників пригнічення імунної реакції на пухлинний процес. Тому блокування PD-1 / PD-L1/2 взаємодії вважається перспективною стратегією щодо активації імунної системи та покращення результатів лікування пацієнтів з онкологічною патологією (скажімо, з B-клітинними лімфомами). Тож вихідний рівень активності імуноглобулінів у тканинному мікрооточенні багато в чому може визначати потенціал макрофагального континууму [58].

Враховуючи викладене вище та багатофункціональну спрямованість спектра цитокінів, що реалізують ці процеси, беззаперечною є абсолютна безальтернативність значення сформованої тривалим еволюційним процесом гармонії саморегуляції в організмі взаємодії імунологічних та репаративно-регенераторних процесів. Проте загальновідомо, що особливо чутливою до дії дезадаптивних чинників є саме імунна система. Прояви недосконалості її функціонування можуть бути дуже різноманітними. Тож у сучасній клінічній практиці корек-



**Рис. 8. Роль молекули PD-1 та її лігандів у пригніченні протипухлинного імунітету [56, 57]**

### Вроджений імунітет (цитокини)

*Цитокини – це продукти імунокомпетентних клітин, які самі є їхніми мішенями. Цитокини – «мова клітин».*

**За функціями вони поділяються на:**

- *Фактори росту та регенерації – ІЛ-2, 3, 4, 7, 18, 17 ІЛ-5, 6, 9, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, EPO, TGFβ*
- *Прозапальні – ІЛ-1, 6, 8, 12, ІФН $\alpha$ , ІФН $\gamma$ , ТНФ $\alpha$ , МІФ*
- *Протизапальні – ІЛ-4, 10, 13 і TGF $\beta$ , ІФН $\delta$*
- *Мобілізаційні та метаболічні – хемокіни, ІЛ-1, 8, 6*
- *Противірусні, цитотоксичні – інтерферони, ТНФ $\alpha$ , 8, ІЛ-1, 12*
- *Регулюючі імунний процес та ангіогенез – ІЛ-1, 2, 4, 12, 10, 13*

### Прояви недосконалості імунологічної реакції

- *Високий рівень прозапальних цитокінів, що здатний викликати пошкодження ендотелію, зростання адгезії лейкоцитів до ендотелію.*
- *Блокування макрофагів.*
- *Активація протеаз, арахідонових метаболітів.*
- *Активація внутрішньосудинного згортання.*
- *Гарячка, тахіпное, тахікардія, вентиляційно-перфузійні порушення, лактат-ацидоз.*

ції імунологічних порушень надається виключно важливого значення. У цьому відношенні моделювання тканинного мікрооточення макрофагального континууму сьогодні викликає неабиякий інтерес [25, 28, 31, 40, 58]. Воно є особливо перспективним щодо підтримки на належному рівні механізмів контролю самоідентичності біологічної інформації та підвищення ефективності комплексної терапії більшості захворювань. Тут важливим є формат реалізації корекції сукупності всіх імуно-метаболічних процесів у межах еволюційно сформованих механізмів адаптації. Водночас потрібно розуміти й те, що домінуючі сьогодні в патогенезі переважної більшості захворювань дезінтеграційні та дезадаптивні процеси реалізують свій патогенетичний вплив, насамперед безпосередньо порушуючи еволюційно сформовані механізми гармонічної взаємодії імунологічних і репаративно-регенераторних процесів.

У з'ясуванні чинників впливу тканинного мікрооточення на макрофагальний континуум важливий поступ здійснено українським ученим-біохіміком О.М. Ніколаєнком. У ході проведення фундаментальних досліджень із вивчення процесів репарації та регенерації він відкрив «нові» антигени, що визначають імуногенність клітин більшості видів гістологічних тканин [1-3]. За своєю структурою це мембранні глікопротеїнові комплекси, які розташовані на поверхні клітин. Ці антигени наявні на всіх клітинах (окрім еритроцитів, які, як відомо, не відновлюються й гинуть при будь-якому пошкодженні). Вивчивши специфіку таких «нових»

антигенів, які визначають імуногенність клітин О.М. Ніколаєнко виділив в їх структурі «сигнальні фрагменти», а мембранні глікопротеїнові комплекси влучно назвав «маркерами фізіологічного стану клітин» [4, 7]. За відсутності патологічного процесу й при нормальному функціональному стані органів і тканин «маркери фізіологічного стану клітин» синтезуються повноцінно. Відповідно вони ідентифікуються імуною системою виключно як досконалі й такі, що відповідають біологічній сталості організму. Однак при патології повноцінність їх синтезу порушується й вони набувають того чи іншого ступеня імуногенності. При цьому білкова частина «маркерів фізіологічного стану клітин» є імунологічно консервативною й універсальною для більшості досліджених тканин багатьох видів тварин, навіть еволюційно далеких один від одного. Вона синтезується всередині клітини на рибосомах і вбудовується в мембрану. А от їх вуглеводно-пептидній частині, тобто «сигнальному фрагменту», властивий широкий діапазон структурної гетерогенності. Глибина його модифікації, з одного боку, безпосередньо залежить від вираженості патологічного процесу, а з іншого — визначає ступінь імуногенності клітини. Ці «маркери фізіологічного стану клітин» є короткоживучими молекулами. Вони через 20-40 хвилин постійно оновлюються та фактично миттєво сигналізують про зміну імуногенності гістологічної тканини, чим суттєво допомагають імуній системі виявляти патологічні процеси. При цьому вуглеводневі ланцюги добудовуються на позаклітинній термінальній ділянці білкової частини (рис. 9). Як відомо, вуглеводневі частини глікопротеїнових комплексів синтезуються за допомогою глікозилтрансфераз — ферментів, що знаходяться в міжклітинному матриксі. Швидкість синтезу вуглеводних ланцюгів є досить високою, оскільки забезпечується широким спектром глікозилтрансфераз, кожна з яких є специфічною до певного моносахариду. При цьому важливою є інтегративна сукупність параметрів навколишнього середовища цих ферментів у міжклітинному матриксі. У нормі ці параметри є оптимальними, а всі глікозилтрансферази працюють із високою швидкістю. При патологічних процесах параметри міжклітинного середовища змінюються й швидкість функціонування трансфераз сповільнюється, а деякі не встигають вбудувати свій моносахарид. Відповідно синтез вуглеводного ланцюга суттєво сповільнюється, а то й обривається. Що вираженішими є патологічні зміни, тим сильніше зрушення параметрів міжклітинного середовища, і, відповідно, більше глікозилтрансфераз, нездатних вбудовувати необхідні моносахариди в структуру мембранного комплексу. Виражені обриви вуглеводних ланцюгів призводять до конформації молекул глікопротеїнових комплексів. Чим вираженіша конформація «сигнальних молекул», тим більшим є ступінь їх



Рис. 9. Схематичне зображення «маркера фізіологічного стану клітин» [5]

імуногенності. Загалом величина всіх цих змін пропорційна ступеню важкості захворювання. Так, наприклад, у злоякісної пухлини кислотність міжклітинного середовища може доходити до рН 4,0, що призводить до повної інактивації переважної більшості глікозилтрансфераз. Мембранні глікопротеїнові комплекси в такому випадку є абсолютно «голими» і практично представлені однією білковою частиною, що призводить до високої імуногенності таких молекул.

Першими на зміну імуногенності клітин реагують фагоцити. Швидкість їх реакції визначається спектром наявних рецепторів. Послідовність і часова черговість їх така. Професійні (макрофаги) реагують вже через 10-15 хвилин. Непрофесійні — натуральні й Т-кілери (CD3-/16+56+/ і CD3+/16+56+/) через 6-8 годин і 2-3 доби відповідно. Реально ця послідовність є чітко детермінованою. І спочатку клітини макрофагального континууму запускають процеси автофагії, репарації та регенерації ураже-

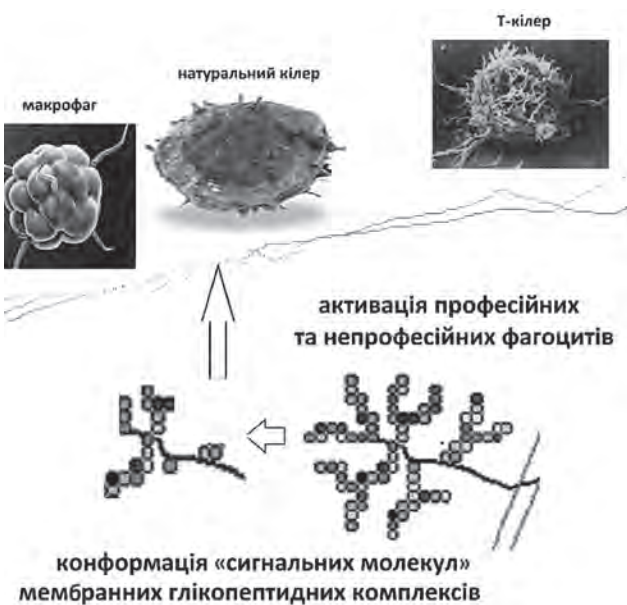


Рис. 10. Адаптивна реакція на зміну імуногенності клітин

ної тканини (рис. 10). Якщо незворотно пошкоджені клітини не піддаються відновленню протягом 6 годин, то макрофаги їх фагоцитують та через систему медіаторів активують на їх знищення натуральні кілери. Якщо порушення є настільки вираженими і чисельними, що й вони неспроможні їх подолати, то починає формуватись специфічна адаптивна імунна відповідь (див. рис. 11) і до ліквідації залучаються вже Т-кілери.

Отже, на перших етапах вищеперераховані імунокомпетентні клітини вродженого та набутого імунітету, що активовані «маркерами фізіологічного стану клітин», одночасно ініціюють і контролюють репарацію пошкоджених клітин та регенерацію тканини органів. Макрофаги, здійснюючи антигенпрезентуючу функцію, безпосередньо запускають весь каскад імунометаболічних процесів. Надалі детерміновано відбувається активація більшості імунокомпетентних клітин, які відповідальні за здійснення того чи іншого різновиду специфічного імунітету.

Таким чином, окрім активації неспецифічного імунітету «маркери фізіологічного стану клітин», сприяють формуванню повноцінної специфічної адаптивної імунної відповіді. При цьому, згідно з аналізом експресії специфічних антигенів лейкоцитів, переважно активуються Т-хелпери й Т-кілери клітинного імунітету [14]. У разі автоімунних та алергічних процесів, активізуються й Т-супресори, що супроводжується пригніченням В-лімфоцитів гуморального імунітету [5]. У пацієнтів із дефіцитом гуморального імунітету активуються Т-хелпери і В-лімфоцити [5]. Так «маркерами фізіологічного стану клітин» у межах еволюційно сформованих механізмів саногенезу коригується стан імунної системи [4, 6].

Таким чином, усе наведене вище переконливо свідчить про те, що макрофагальний континуум клітин-сенсорів заслуговує найсерйознішої уваги і є дуже привабливим щодо перспективи ефектив-

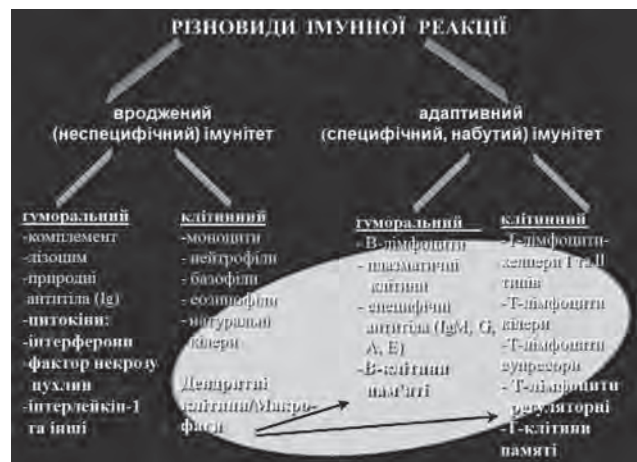


Рис. 11. Взаємодія професійних та непрофесійних фагоцитів за формування адаптивної імунної реакції при дії препаратів класу «ЕРБІСОЛ®»

ної терапевтичної корекції порушень, які виникають при найрізноманітніших захворюваннях. При цьому фундаментальним є розуміння закономірностей функціонування організму як системи, що здатна до самоорганізації. Тобто у цьому випадку принциповим є неухильне дотримання принципу здійснення саме виключно коригуючого впливу на контролюючі системи й механізми визначення й підтримання біологічної сталості організму, репарації клітин і регенерації тканин. Їх безпосередня ізольована активація та імуностимуляція є зовсім не доцільними. Експериментальні дослідження та клінічна практика свідчать про те, що злагодженість взаємодії тонких механізмів збереження біологічної сталості для репаративно-регенераторного відновлення уражених тканин може бути належно забезпечена тільки за функціонування організму в межах загальноадаптивних реакцій на високих рівнях реактивності з належним саногенетичним потенціалом [59-63]. Цікавим є й те, що за таких реакцій (див. табл. 2) моноцити (а саме вони є макрофагальним континуумом крові) знаходяться в межах від 4 до 7% від загальної кількості лейкоцитів.

Розроблена О.М. Ніколаєнко біотехнологія отримання «маркерів фізіологічного стану клітин» із тваринних тканин в яких проходять процеси не властиві для нормального стану та виділення «сигнальних фрагментів» із імуногенними властивостями - далі «сигнальних молекул» [7] зробила перспективу адекватної корекції порушень репаративно-регенераторного процесу, які виникають при найрізноманітніших захворюваннях, реальністю клінічної медицини. Слід наголосити ще й на тому, що наявні в розроблених препаратах класу «ЕРБІСОЛ®» «сигнальні молекули» мають низьку молекулярну масу (менше ніж 10,0 кДа). Тож вони не здатні самостійно спричиняти специфічну імунну реакцію, а проявляють виражену дію тільки як природний ад'ювант. Тобто вони здатні проявляти свій коригуючий вплив тільки за наявності специфічного подразника (антиген, інфекція, вакцина тощо). Тільки таким чином вони реалізують свій

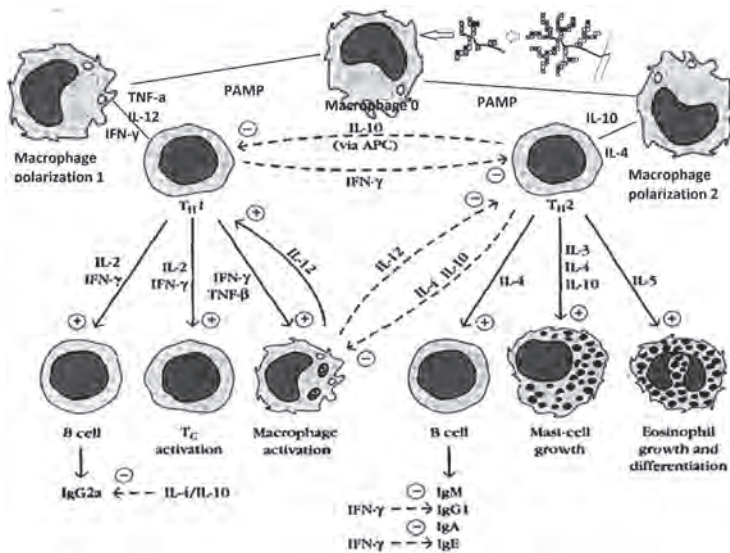
саногенетичний потенціал і сприяють ефективному становленню специфічного імунітету й належному формуванню імунологічної пам'яті. За відсутності патології чи пов'язаного з нею антигену вже на 2-3-ю добу після введення препарату «тестування» біологічної самоідентичності організму без будь-яких негативних проявів припиняється. Ініційована «сигнальними молекулами маркерів фізіологічного стану клітин» активність імунокомпетентних клітин нормалізується. Таким чином, препарати класу «ЕРБІСОЛ®» спроможні реалізувати свій саногенетичний потенціал тільки за наявності патологічних порушень на рівні клітин, тканин та органів, а в здоровому організмі «сигнальні молекули маркерів фізіологічного стану клітин» є практично бездіяльними. Для здорового організму вони гарантовано безпечні й не здатні спричиняти побічних ефектів чи лікарських отруєнь при передозуванні або тривалому застосуванні. Відтак їх перспектива як профілактичних засобів є далекосяжною.

Важливим є й те, що на сьогодні новітній клас ендогенних регенераторних імуномодулюючих середників представлений вже трьома препаратами — ЕРБІСОЛ® Екстра, ЕРБІСОЛ® та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Це дозволяє інтерністам здійснювати в клінічній практиці диференціальний адаптивно-коригуючий вплив на взаємодію імунологічних і репаративно-регенераторних процесів.

В основі препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» лежить небілковий комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональних клітин тваринної тканини. У своєму складі вони містять низькомолекулярні специфічні «сигнальні» молекули, виділені з «маркерів фізіологічного стану клітин», які активізують природні, еволюційно сформовані механізми пошуку та усунення патологічних змін в органах і тканинах. Вони сприяють формуванню повноцінної імунної відповіді організму. 1 мл препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» містить комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини, олігопептиди та глікопептиди (загалом 0,07-1,0 мг), нуклеотиди, амінокислоти. Допоміжні речовини: розчин 0,9% натрію хлориду ізотонічного. Такий підхід дозволив зробити сигнальні ділянки «маркерів фізіологічного стану клітин» основою лікарських препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» [6]. Фармакологічна активність препаратів новітнього класу «ЕРБІСОЛ®» визначається гармонічною активацією клітин макрофагального континууму, натуральних і Т-кілерів, які запускають еволюційно сформовані контролюючі системи організму, що безпосередньо відповідають за пошук та усунення патологічних змін.

**Таблиця 2. Градація лейкограми загальноадаптивних реакцій організму [64]**

Потенціал ЗАРО	Патогенетичний потенціал	Саногенетичний потенціал		
		Тренування	Спокійна активація	Підвищена активація
Лейкограма				
Лейкоцити	більше ніж $8 \times 10^9$ /л або менше ніж $4 \times 10^9$ /л	$4-8 \times 10^9$ /л	$4-8 \times 10^9$ /л	$4-8 \times 10^9$ /л
Лімфоцити	менше ніж 21% або більше ніж 45%	21-27%	28-33%	34-40% (45%)
Сегментоядерні	більше ніж 68% або менше ніж 50%	61-67%	55-60%	55-50%
Паличкоядерні	5% і більше	1-4%	1-4%	1-4%
Базофільні	більше ніж 1%	не більше ніж 1%	не більше ніж 1%	не більше ніж 1%
Еозинофільні	0 та більше ніж 6%	1-6%	1-6%	1-6%
Моноцити	менше ніж 4% або більше ніж 7%	4-7%	4-7%	4-7%



**Рис. 12. Алгоритм становлення адаптивного специфічного імунітету при дії препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» за наявності в тканинному мікрооточенні патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMP)**

Примітка: --- гальмівна дія, — активуюча дія.

Експериментальними дослідженнями доведено, що ендogenous регенераторні біологічні імунотулюючі середники не мають токсичного впливу при ентеральному, парентеральному та дермальному введенні протягом шести місяців, і, відповідно до критеріїв, ЛД<sub>50</sub> відноситься до IV класу безпечних препаратів (більше ніж 20000 мг/кг) [4, 5]. Вони також не мають кумулятивних властивостей, алергізуючого, канцерогенного і тератогенного ефектів [4, 5].

Розроблені на батьківщині автора фагоцитарної теорії, нобелівського лауреата Іллі Ілліча Мечникова препарати новітнього класу «ЕРБІСОЛ®» завдяки оригінальному механізму дії дають унікальну можливість гармонічно ініціювати реалізацію основних функцій фагоцитів у дійсності клінічної практики. Цей унікальний ефект досягається завдяки повноцінності забезпечення антигенпрезентуючої спроможності фагоцитів та цілеспрямованого коригування детермінованого патологічним процесом диференціювання макрофагів. За цього успішно реалізоване в дії препаратів ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФарм поєднання різних співвідношень потенціалу ініціації імунотулюючого ефекту та контрольованої активації процесів репарації та регенерації суттєво розширює терапевтичні можливості. Важливим є те, що їх застосування в клінічній практиці дає можливість уникнути поліпрагмазії. У практичних лікарів новітній клас ендogenous регенераторних біологічних середників в сьогодення вже отримав репутацію ревізора та ефективного реставратора пошкоджених органів і тканин організму. Широта спектра захворювань, у комплексній терапії яких вони вже застосовують-

ся в широкій клінічній практиці, вражає. Вона визначена унікальним механізмом корекції стану клітин-сенсорів макрофагального континууму та активацією еволюційно сформованих механізмів пошуку та усунення патологічних змін в органах із формуванням повноцінної імунної відповіді організму [65]. Висока ефективність застосування препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» у комплексній терапії широкого спектра захворювань переконливо продемонстрована в численних дослідженнях [66-72].

Відтак перспективність подальшої розробки новітньої групи вітчизняних препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» не викликає жодних сумнівів, а їх застосування для цільового програмування макрофагів у комплексній терапії найширшого кола захворювань є настійною проблемою сучасної клінічної медицини. Особливий інтерес становить застосування перепрограмування макрофагів у клінічній практиці клітинної терапії. Сьогодні вже зрозуміло,

що при її здійсненні вирішити належним чином проблему відтворення ураженої тканини не вдається насамперед через неможливість належним чином реалізувати потенціал стовбурових клітин. За цього відмітимо, що зрештою стовбурові клітини практично завжди наявні в організмі. Зазвичай різноманітні патологічні стани, вікові зміни зумовлюють суттєве зниження їх кількості в організмі, але, як правило, вони не зникають й постійно наявні в усіх органах. Таким чином, перспектива перепрограмування макрофагального континууму клітин щодо створення сприятливих передумов для цільового макромасштабування програми ембріогенезу і відтворення будь-якої із 250 спеціалізованих тканин дорослого організму людини є дуже привабливою.



**Список використаної літератури**

1. Николаенко А.Н. Выявление иммуноглобулина G характерного для нормального роста в крови крыс / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1984. — Т. 56, № 2. — С. 128-133.
2. Николаенко А.Н. Физико-химические свойства IgG характерного для нормального роста / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1984. — Т. 56, № 5. — С. 493-498.
3. Николаенко А.Н. Анализ антигенов плазматических мембран гепатоцитов регенерирующей печени крыс / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1992. — Т. 64, № 1. — С. 29-35.
4. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол / А.Н. Николаенко // Новый украинский препарат Эрбисол: программа и тезисы докладов. — К., 1994. — С. 4-9.
5. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» / А.Н. Николаенко // Фармакологічний вісник. — 1998. — № 6. — С. 69-74.
6. Николаенко А.Н. Новый высокоэффективный лекарственный препарат — ЭРБИСОЛ® / А.Н. Николаенко // Российский конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО». — М., 1998. — С. 390.
7. Николаенко А.Н. Патент України № 2163, 2164; Международные заявки РСТ/UA 93/00003, РСТ/UA93/00004, Европатенты № 0673652, № 0673653, Патенты США № 08/397287, № 08/397288, России № 2041715, 2041717, Белоруссии № 2039, № 2040, Польши № 173321, № 173302, Болгарии № 61679, № 61680.
8. Дранік Г.М. Дослідження впливу препаратів Ербісолу® на функціональну активність Т-хелперів II типу за продукцією Іл-4 та Іл-10 in vitro / Г.М. Дранік, В.Й. Фесенкова, В.Є. Дряньська, В.С. Папакіна, О.М. Ніколаєнко, О.В. Назар // Лікарська справа. — 2003. — № 3-4. — С. 113-117.
9. Фесенкова В.Й. Дослідження in vitro впливу препаратів Ербісол на продукцію інтерлекіну-2 та гамма-інтерферону Т-хелперами I типу здорових донорів / В.Й. Фесенкова, Г.М. Дранік, В.Є. Дряньська, В.С. Папакіна, С.М. Ващенко // Лабораторна діагностика. — 2003. — № 2. — С. 37-40.
10. Дранник Г.Н. Влияние Эрбисола® Ультрафарм при рецидивирующей герпетической инфекции на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и экспрессию активационных молекул / Г.Н. Дранник, Е.В. Свидро, А.И. Курченко, Л.Н. Вагалюк, В.И. Фесенкова // Иммунология та алергологія. — 2006. — № 1. — С. 45-47.
11. Дранник Г.Н. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.И. Фесенкова, И.С. Дягель, Е.М. Корнилина, А.Н. Николаенко, А.В. Гладкий // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 7. — С. 29-32.
12. Дранник Г.Н. Влияние препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ на продукцию цитокинов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.И. Фесенкова, А.Н. Николаенко // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 94-98.
13. Базыка Д.А., Гладкий А.В., Корнилина Е.М., Николаенко А.Н. Особенности влияния препаратов класса Эрбисол® на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета in vitro и в динамике лечения / Д.А. Базыка, А.В. Гладкий, Е.М. Корнилина, А.Н. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. — 2009. — № 1. — С. 39-47.
14. Дзедман М.И. Препараты класса ЭРБИСОЛ® в терапии вирусных инфекций / М.И. Дзедман, А.Н. Николаенко, Н.А. Дзедман // Современная фармация. — 2012. — № 12. — С. 36-43.
15. Кащенко И.Н. Влияние препарата Эрбисол® Ультрафарм на продукцию ФНО-α, ИЛ-12 и ИФН-γ у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией / И.Н. Кащенко, Г.Н. Дранник, Е.В. Свидро, А.И. Курченко // Иммунология та алергологія. — 2013. — № 3. — С. 93-96.
16. Безредка А. История одной идеи. Творчество Мечникова / А. Безредка, пер. А.Л. Ясной с франц. (Besreidkia A., Histoire d'une idée, Paris, 1921). — Харьков: изд. «Научн. мысль», 1926. — 102 с.
17. Мечников И.И. Доповідь «О целебных силах организма». Прот. VII съезда естествоиспытателей и врачей, Одесса, 1883, с. 21-22.
18. Мечников И.И. Сорок лет искания рационального мировоззрения / И.И. Мечников. — М.: Госиздат, 1925. — 124 с.
19. Мечников И.И. Доповідь «О предохранительной роли фагоцитов». Прот. заседания «Общества Киевских врачей» // Рус. мед. — 1884. — № 6. — С. 45-46.
20. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов / Д.Н. Маянский. — Н.: «Наука», 1981. — 153 с.
21. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. / А. Ройт — М.: Мир, 1991. — 328 с.
22. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология: Пер. с англ. [Текст] / Дж. Плейфэр. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 96 с.
23. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
24. 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.
25. Cassol E. M1 and M2a Polarization of Human Monocyte-Derived Macrophages Inhibits HIV-1 Replication by Distinct Mechanisms / E. Cassol, L. Cassetta, Ch. Rizzi et al. // The Journal of Immunology. — 2009. — Vol. 182. — № 10. — P. 6237-6246.
26. Caillou B. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma / B. Caillou, M. Talbot, U. Weyemi, et al. // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 (7). — e22567.
27. Vereyken E.J.F. Classically and alternatively activated bone marrow derived macrophages differ in cytoskeletal functions and migration towards specific CNS cell types / E.J.F. Vereyken, P.D.A.M. Heijnen, W. Baron, et al. // Journal of Neuroinflammation. — 2011. — Vol. 8. — P. 58.
28. Лямина С.В. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С.В. Лямина, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10 (часть 5) — С. 930-935
29. Jean-Marc Cavaillon. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff // Journal of Leukocyte Biology. — 2011. — Vol. 90, № 3. — P. 413-424.
30. Arthur M. Silverstein. Ilya Metchnikoff, the phagocytic theory, and how things often work in science // Journal of Leukocyte Biology. — 2011. — Vol. 90, № 3. — P. 409-410.
31. Hume D.A., Ross I.L., Himes S.R., Sasmono R.T., Wells C.A., and Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited // J. Leukoc. Biol. — 2002. — № 72. — P. 621-627.
32. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10 // J. Immunol. — 2002. — № 169. — P. 2253-2263.
33. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // Front. Biosci. — 2008. — № 1 (13). — P. 453-461.
34. Татарко С.В. Содержание маркерных цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови при остром и хроническом воспалении / С.В. Татарко // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4 (46). — С. 153-156.
35. Oosterhout, A.J.M. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? / A.J.M. Oosterhout, A.C. Motta // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 591-593.
36. Mantovani A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani, et al. // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25. — P. 677-686.
37. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas // Blood. — 2006. — Vol. 108 (2). — P. 408-409.
38. Sly L.M., Ho V., Antignano F., Ruschmann J., Hamilton M., Lam V., Rauh M.J., Krystal G. The role of SHIP in macrophages // Front Biosci. — 2007. — № 1(12). — P. 2836-2848.
39. Saccani A., Schioppa T., Porta C., Biswas S.K., Nebuloni M., Vago L., Bottazzi B., Colombo M.P., Mantovani A., and Sica A. p50 Nuclear Factor-κB Overexpression in Tumor-Associated Macrophages Inhibits M1 Inflammatory Responses and Antitumor Resistance // Cancer Res. — 2006. — № 66 (23). — P. 11432-11440.
40. Goldmann O., von Kockritz-Blickwede M., Holtje C., Chhatwal G.S., Geffers R., and Medina E. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with Streptococcus pyogenes Reveals an Unusual Activation Program // Infect and Immun. — 2007. — P. 4148-4157.
41. Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int. J. Obes. (Lond). — 2007. — № 31 (9). — P. 1420-1428.
42. Umemura N., Saio M., Suwa T., Kitoh Y., Bai J., Nonaka K., Ouyang G.F., Okada M., Balazs M., Adary R., Shibata T., Takami T. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics // J. Leukoc. Biol. — 2008. — № 83 (5). — P. 1136-1144.
43. Chan G., Bivins-Smith E.R., Smith M.S., Smith P.M., Yurochko A.D. Transcriptome analysis reveals human cytomegalovirus reprograms monocyte differentiation toward an M1 macrophage // J. Immunol. — 2008. — № 181(1). — P. 698-711.

44. Sieling P.A. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. *In vitro modulation of T cell responses in leprosy* / P.A. Sieling, J.S. Abrams, M. Yamamura, et al. // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150 (12). — P. 5501-5510.
45. Janeway C.A. *Immunobiology. The immune system in health and disease* / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik // *Garland Science Publishing.* — 2005. — 320 p.
46. Fritz J. M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype / J. Fritz, B.S. Murphy, V. Sundareshan et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2008. — Vol. 61 (3). — P. 554-560.
47. Napolitano M. Phospholipase A2 mediates apolipoprotein-independent uptake of chylomicron remnant-like particles by human macrophages / M. Napolitano, H.S. Kruth, E. Bravo // *International Journal of Vascular Medicine.* — 2012. — Vol. 2012 — P. 501954.
48. Hoffman S.M. Helicobacter infection alters the phenotype and inflammatory response of mouse intestinal muscle macrophages / A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree Master of Science // *Kansas state university.* — Kansas, USA, 2008. — 95 p.
49. Mills, C.D. M-1/M2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C.D. Mills, K. Kincaid, J.M. Alt, et al. // *The Journal of Immunology.* — 2000. — Vol. 164 (12). — P. 6166-73.
50. Kreider T. Alternatively activated macrophages in helminth infections / T. Kreider, R.M. Anthony, Jr. J.F. Urban, W.C. Gause // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19 (4). — P. 448-453.
51. Осипчук Д.В. Активация Толл-подобных рецепторов у повноцінній імунній відповіді / Д.В. Осипчук, Б.В. Донської, В.П. Чернишов // *Перинатологія та педіатрія.* — 2014. — № 1 (57). — С. 68-73.
52. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка.* — 2006. — № 2 (2). — С. 87-92.
53. Лямина С.В. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов [Текст] / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, С.В. Круглов, Ш.Л. Шимшелашвили, О.П. Буданова, И.Ю. Малышев // *Фундаментальные исследования.* — 2011. — № 11. — С. 536-539.
54. Scott D.W., Gascoyne R.D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas // *Nature Reviews Cancer.* — 2014. — 14 (8). — P. 517-534.
55. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway intolerance and autoimmunity // *Immunol. Rev.* — 2010. — 236. — P. 219-242.
56. Ghiotto M., Gauthier L., Serriari N. et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1 // *Int. Immunol.* — 2010. — 22 (8). — P. 651-660.
57. Крячок І.А. Блокування PD-1/PD-L1/2 шляхів — перспективна стратегія лікування пацієнтів із В-клітинними лімфомами (огляд літератури) / І.А. Крячок, О.І. Новосад, Н.М. Храновська, Н.М. Свєрзун, К.С. Філоненко, Я.А. Степанішина, І.Б. Титоренко, Т.В. Каднікова, Т.В. Скрипечь // *Клиническая онкология.* — 2015. — № 1 (17). — С. 44-46.
58. Сахаров В.Н. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека / В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* — 2015. — № 1. — С. 26-31.
59. Гаркави Л.Х. Адапционные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. — Ростов на Дону: Изд-во Ростовск. Ун-та, 1990. — 224 с.
60. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. — М.: «Имедис», 1998. — 656 с.
61. Дземан М.І. Загальноадаптивні реакції — критерій резистентності та реактивності організму в практиці лікаря-інтерніста / М.І. Дземан // *Сучасні інфекції.* — 2003. — № 2. — С. 103-105.
62. Гаркави Л.Х. Активационная терапия / Л.Х. Гаркави // *Ростов н/Д: Изд-во Рост. Ун-та, 2006.* — 256 с.
63. Дземан М.І. Загальноадаптивні реакції організму в клініці внутрішніх захворювань: доцільність та можливості їх корекції / М.І. Дземан // *Науковий вісник Національного Медичного університету ім. О.О. Богомольця.* — 2008. — № 3. — С. 106-117.
64. Удосконалення методики визначення та корекції загальноадаптивних реакцій організму: методичні рекомендації / ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. — К., 2015. — 32 с.
65. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділи «Від автора» та «Імунологія»).
66. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділи «Терапія», «Кардіологія», «Ппульмонологія» та «Гастроентерологія»).
67. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Хірургія»).
68. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (дивитись див. Ендокринологія»).
69. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Імунореабілітація»).
70. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Інфекційні хвороби»).
71. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Офтальмологія»).
72. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Онкологія»).

Надійшла до редакції 02.03.2017

## A NOVEL GROUP OF DOMESTIC ENDOGENOUS REGENERATIVE BIOLOGICAL IMMUNOMODULATORY MEDIATORS: THEORY, CLINICAL PRACTICE AND PROSPECTS

M.I. Dzeman, N.A. Dzeman, O.M. Nikolaienko

**Summary.** At the boundary of the third millennium, theory of phagocytosis developed by Illia Illich Mechnikov reached its practical continuation in his motherland in the concept of «markers of cell physiological condition». The underlying ideas of this concept have become the basis of successful development of an original class of novel endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators by Ukrainian scientist Oleksandr Mykolaiovych Nikolaienko. In 1994, the long way of scientific search, experimental and clinical trials was completed, and the first member of the class of endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators, medicinal product ERBISOL® was officially recognized as regenerative, hepatoprotective, and immunomodulatory agent. In 2001 and 2005, two more products of this class, ERBISOL® Extra and ERBISOL® ULTRApharm, were recommended for use in clinical practice, respectively. Their efficacy in complex therapy of broad range of diseases is assured due to the unique correction mechanism of the condition of macrophage continuum cells and activation of evolutionally formed mechanisms of search and elimination of pathological changes in organs with formation of full-fledged immune response of the body. Ukrainian preparations of the novel class of endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators are currently patented in 20 countries of the world.

**Keywords:** novel endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators of ERBISOL® class, I.I. Mechnikov's theory of phagocytosis, O.M. Nikolaienko's concept of «markers of cell physiological condition», «signal molecules» of membrane glycoproteins, programming of macrophage continuum sensory cells, complex therapy of broad range of diseases.

М.М. Селюк<sup>1</sup>, М.М. Козачок<sup>1</sup>,  
О.В. Селюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична  
академія

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний  
центр професійної патології  
особового складу Збройних Сил  
України

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

### Резюме

В оглядовій статті джерел літератури (протоколи, настанови, рекомендації) наведено результати дослідження курації пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів (ІДШ) залежно від клінічної ситуації. Увагу приділено оцінці важкості перебігу, а також визначенню ймовірних збудників гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Охарактеризовано основні клінічні прояви гострих респіраторних захворювань. Показано домінування різних симптомів залежно від збудника. Викладено сучасні підходи до етіотропного медикаментозного лікування. Розглянуто питання доцільності призначення антимікробних препаратів. Рекомендована раціональна (ефективна та безпечна) терапія кашлю при гострих респіраторних захворюваннях.

### Ключові слова

Гострі респіраторні захворювання, інфекції дихальних шляхів, захворюваність, збудники, діагностика, основні клінічні прояви, кашель, раціональна терапія.

У структурі захворюваності населення України перше місце належить хворобам органів дихання (44,3%). При цьому частка працездатного населення становить 36%. За офіційними даними МОЗ, в Україні щороку на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) хворіє від 10 до 15 млн осіб, що становить 25-30% загальної та близько 75-90% інфекційної захворюваності в країні [1].

Саме інфекції дихальних шляхів (ІДШ) посідають перше місце серед причин тимчасової втрати працездатності навіть у міжепідемічний період. І найбільше звернень до дільничного/сімейного лікаря стається саме з приводу ІДШ. Особливо це відчутно в періоди епідемій, які, як правило, розпочинаються з приходом холодної пори року. Спектр позалікарняних ІДШ різноманітний — від малосимптомної колонізації/інфекції слизової оболонки дихальних шляхів, гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту до важких, таких, які загрожують життю пацієнта, — пневмоній. Основним завданням сімейного лікаря є своєчасна верифікація діагнозу й призначення адекватного лікування.

Що входить до поняття адекватного лікування в даному випадку? Це оцінка перебігу основного захворювання, врахування супутньої патології й оптимізація підбору лікарських за-

собів, що ґрунтується на основних показниках дії лікарських засобів (фармакодинаміка, фармакокінетика та фармакоекономіка). Саме тоді, коли будуть враховані усі ці чинники, лікування принесе найбільшу ефективність.

У цій статті ми зробили короткий огляд сучасних підходів до курації пацієнтів з ІДШ.

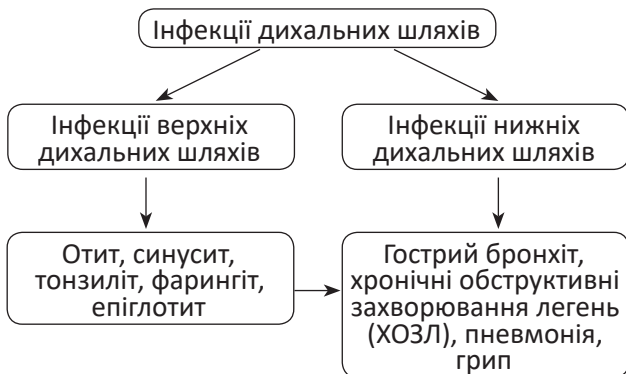
Отже, за сучасними уявленнями, ІДШ — це захворювання, що розвинулося гостро (не більше ніж 21 день), основним проявом якого є кашель у поєднанні з одним із симптомів ураження дихальних шляхів (задишка, продукція мокротиння, хрипи, біль у грудній клітці) за відсутності діагностичної альтернативи (синусит, бронхіальна астма тощо) [2].

Причиною ІДШ можуть бути понад 500 різних інфекційних агентів. Найчастіше збудниками гострих ІДШ є віруси: грипу (різних антигенних типів і варіантів), парагрипу (4 типи), респіраторно-синцитіальний вірус, коронавіруси (4 типи), риновіруси (понад 100 типів), ентеровіруси (60 типів), реовірус (3 типи), аденовіруси (32 серотипи) (табл. 1).

Серед бактеріальних чинників переважають: стрептококи, стафілококи, менінгококи, легіонели, хламідії (*C. psittacis*, *C. pneumoniae*), мікоплазми (*M. pneumoniae*, *M. Hominis*) [3, 4] (табл. 2).

© М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк

За локалізацією запального процесу інфекції дихальних шляхів поділяють на:



**Таблиця 1. Ураження відділів респіраторного тракту різних збудників**

Нозологічна форма	Основний синдром
Грип	Трахеїт
Парагрип	Ларингіт
Аденовірусна інфекція	Тонзилофарингіт, кон'юнктивіт, аденовірусна пневмонія
Риновірусна інфекція	Риніт
Респіраторно-синцитіальний вірус	Бронхіт, бронхіоліт
Коронавіруси	Ринофарингіт, бронхіт
Коронавірус ТОРС	Бронхіт, бронхіоліт

**Таблиця 2. Імовірність збудника залежно від умов виникнення**

Умови виникнення	Імовірні збудники
ХОЗЛ/куріння	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
Декомпенсований цукровий діабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Перебування в будинках для осіб похилого віку	<i>S. pneumoniae</i> , представники родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>анаероби</i>
Епідемія грипу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Локальна бронхіальна обструкція (наприклад, бронхогенна карцинома)	<i>Анаероби</i>
Контакт із кондиціонерами, зволожувачами повітря, системами охолодження води	<i>L. pneumophila</i>
Спалах захворювання в закритому організованому колективі (учні, військовослужбовці)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Але вважається, що у разі тривалого перебігу захворювання, а саме через 7 днів, можливе приєднання бактеріальної флори. Особливість цього процесу залежить від категорії пацієнта [5].

ІДШ, які спричинені вірусами, характеризуються високою ймовірністю спонтанного самозцілення, що робить невиправданим призначення антибіотиків у цій клінічній ситуації. Безумовно, у випадках тяжкого перебігу, саме грипу, ми призначаємо протівірусну терапію, рекомендовану протоколами надання медичної допомоги. Протівірусні препарати (озельтамівір чи занамівір) рекомендовані пацієнтам із груп високого ризику розвитку ускладнень протягом 48 год після появи симптомів.

Особи з високим ризиком ускладнень грипу, в яких розглядається протівірусна терапія:

- нещеплені діти віком 12-24 місяців;
- люди з астмою або іншими хронічними хворобами легень, такими як кістозний фіброз у дітей або хронічне обструктивне захворювання легень у дорослих;
- особи з хронічними хворобами серця;
- особи, які мають імуносупресивні розлади або отримують імуносупресивну терапію;
- ВІЛ-інфіковані;
- люди із серпоподібноклітинною анемією та іншими гемоглобінопатіями;
- особи із захворюваннями, які вимагають тривалої терапії аспірином, такими як ревматоїдний артрит або хвороба Кавасакі;
- особи з хронічною нирковою дисфункцією;
- особи з раком;
- особи з хронічними метаболічними хворобами, такими як цукровий діабет;
- особи з нервово-м'язовими розладами, епілепсією або когнітивною дисфункцією, що може вплинути на лікування дихальних шляхів;
- дорослі віком старші від 65 років;
- мешканці будь-якого віку закладів закритого типу: будинків для інвалідів або інших закладів тривалого догляду.

Хоча немає достатніх даних щодо точного визначення ступеня підвищеного ризику захворювання на грип у цих різних групах пацієнтів, є дані, які показують, що найвищий ризик смертності та серйозних захворювань (наприклад, госпіталізація) буває в пацієнтів із дуже ослабленим імунітетом (наприклад, у пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) і людей дуже похилого віку (старших від 85 років), мешканців будинків для інвалідів [6].

Антимікробну терапію (АМТ) слід застосовувати лише тоді, коли ми переконані в наявності бактеріального збудника.

Якщо нераціонально призначати антибактеріальні препарати, то зрештою ми отримуємо дуже великий відсоток резистентності до цих лікарських засобів. Тому варто ще раз наголосити, що в більшості випадків ІДШ мають вірусну етіологію. Так, наприклад, гострий бронхіт (ГБ) становить 34,5% від захворюваності органів дихання. І 20-38% тимчасової втрати працездатності від усіх захворювань бронхів і легень припадає саме на ГБ.

Таким чином, ІДШ мають дуже високий рівень захворюваності, причому у всіх вікових групах населення.

Основними симптомами ГРЗ є:

- симптоми загальної інтоксикації (лихоманка, озноби, задишка, слабкість, біль у м'язах);
- катаральні симптоми (дряпання, біль у горлі, нежить, сухий кашель);
- гіперемія, в основному піднебінних дужок, м'якого піднебіння, язичка, задньої стінки глотки;

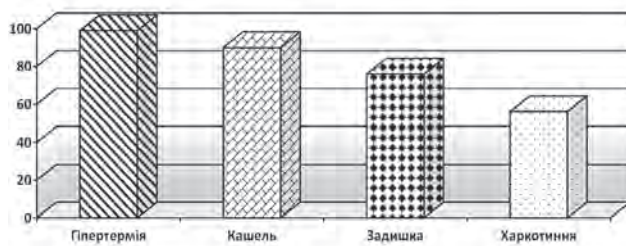
- гіперемія слизової оболонки носових ходів;
- кон'юнктивіт;
- загальний аналіз крові — лейкопенія (нормоцитоз) з паличкоядерним зсувом і відносним лімфоцитозом;
- рентген органів грудної порожнини — посилення легеневого рисунка.

Ретельно обстеживши пацієнта й визначивши симптоми, які домінують, ми можемо з великим ступенем імовірності визначити збудника захворювання. Так, у табл. 3 наведені основні характеристики захворювання залежно від збудника ГРЗ.

Серед усього різномайття клінічних проявів симптом кашлю спостерігається практично при всіх варіантах ГРЗ. За частотою проявів кашель посідає друге місце після гіпертермії (рис.).

Кашель належить до числа симптомів, що часто спостерігається в лікарській практиці. Серед причин, які змушують звертатися до лікаря, він посідає п'яте місце, а серед усіх симптомів, зумовлених патологією респіраторної системи, — перше. Досить часто до лікаря звертаються уже при резистентності кашлю до домашніх засобів або коли кашель суттєво змінює якість життя пацієнта, перевищуючи за часом очікувану тривалість [7].

При ГВІ кашель розвивається або внаслідок запальних процесів у дихальних шляхах (ДШ), де є кашльові рецептори, які подразнюються або медіаторами запалення, або секретом із верхніх відділів ДШ. Цей кашель і є непродуктивним. У звичайних пацієнтів за відсутності коморбідності симптом кашлю має більш легкий перебіг. Але за відсутності коректного своєчасного лікування кашлю (тривалий постінфекційний кашель) і прогресуванні запального процесу буде розвиватися десквамація миготливого епітелію, що спонукає до приєднання бактеріальної флори й розвитку



**Рис. Частота виникнення основних симптомів при ГРЗ**

**Таблиця 3. Характеристика перебігу ГРЗ залежно від збудника**

Характеристика	Риновірусна інфекція	Грип	Парагрип	Аденовірусна інфекція	РСВ
Початок	Гострий	Гострий	Підгострий	Підгострий	Підгострий
Лихоманка	Відсутня/субфебрильна температура	38-40 °С	Субфебрильна температура	Висока	Помірна
Симптоми інтоксикації	Слабко виражені	Сильно виражені (головний біль, біль у очах, слабкість, біль у м'язах)	Слабко виражені (головний біль, слабкість)	Слабко виражені (головний біль, слабкість)	Помірно виражені (головний біль, слабкість)
Катаральні явища	Нежить, чихання, ринорея	<b>Сухий кашель</b> , першіння в горлі, рідко — ринорея	<b>Сухий кашель</b> , гіперемія піднебіння, грубий голос	Виражена ринорея, гіперемія та набряк мигдаликів і піднебіння	Сухий кашель
Лімфоаденіт	Відсутній	Рідко	Відсутній	Часто генералізований	Рідко

ускладнень, найзагрозливішими серед яких є пневмонії, важкі загострення бронхіальної астми, хронічних захворювань легень.

Водночас пацієнти з наявністю супутньої патології або зі зниженою реактивністю організму потребують більшої уваги, оскільки кашель може бути тригером загострення цих захворювань та розвитку ускладнень. Також до групи ризику належать пацієнти, які палять тютюн, ті, що працюють на виробництвах зі шкідливими викидами, мешканці індустріальних міст.

Власне, кашель (tussis) — це рефлекторний акт, який відіграє велику роль у самоочищенні дихальних шляхів як від сторонніх предметів, так і від речовин, що утворилися ендогенно (слиз, кров, гній, продукти тканинного розпаду).

Для диференціальної діагностики причин кашлю важливо встановити його тривалість. За тривалістю існування виділяють гострий кашель (до 3 тижнів), затяжний (підгострий) — від 3 до 8 тижнів і хронічний (понад 8 тижнів) (табл. 4).

Інколи кашель, що виник на тлі ГРЗ (спочатку визначається як гострий), може тривати значно довше ніж 2-3 тижні. Це пов'язано з тим, що вірусна інфекція часто викликає генералізоване запалення слизової, яке проявляється вираженою гіперреактивністю бронхів і гіперпродукцією бронхіального секрету, й тоді постінфекційний кашель продовжує турбувати хворого протягом тривалого часу [9, 10]. Кашель, який триває довго, призводить до ускладнень, часом — до дуже серйозних. Окрім того, кашель суттєво знижує якість життя

**Таблиця 4. Характеристика кашлю (Адаптовано за: Синопальников І.А., Клячкіна І.Л., 2004 [8])**

Характеристика кашлю	Гострий кашель (до 3 тижнів)	Хронічний (8 тижнів і більше)
А. Непродуктивний	ГРЗ, риніти, синусити (алергічні та неалергічні), ТЕЛА, серцева астма, сухий плеврит, зовнішній отит, перикардит, пневмоторакс, аспірація чужорідного тіла, кашлюк	Кашльовий варіант БА, ГЕРХ, хронічні запальні захворювання носоглотки, інтерстиціальні захворювання легень, приймання іАПФ, новоутворення в середостінні, психогенний кашель
В. Продуктивний	ГРІ у курців, гострий бронхіт, пневмонія	ХОЗЛ, бронхіальна астма, муковісцидоз, серцева недостатність
Затяжний (підгострий, тривалість понад 3 тижні)	Постінфекційний кашель (до 8 тижнів) Кашель як єдиний симптом тяжкого серйозного захворювання	

(особливо в пацієнтів похилого віку). Це проявляється і депресивними станами, і нетриманням сечі (до 30%), і поганим сном, зрештою призводять до загострень серцево-судинних захворювань, виразкової хвороби шлунка та ДПК. Зниження показника якості життя на один бал супроводжується збільшенням ризику смерті на 2,1-3,3% [11]. У дітей та підлітків затяжний кашель впливає на якість навчання та поведінку в родині, товаристві.

Саме тому лікування кашлю є дуже важливим питанням. Існує велика кількість протикашльових препаратів. Але під час вибору лікарського засобу необхідно враховувати ефективність і безпечність у певній клінічній ситуації. Так, у рекомендаціях Європейського респіраторного товариства з лікування інфекцій нижніх ДШ препарати, що пригнічують кашель, відхаркувальні засоби, муколітики, антигістамінні препарати, інгаляційні кортикостероїди і бронходилататори не рекомендовані при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) на рівні первинної медичної допомоги [12].

Системний огляд шести рандомізованих клінічних досліджень (РКД) показав, що безрецептурні протикашльові препарати, антигістамінні препарати та комбінації антигістамінних із деконгестантами були неефективнішими за плацебо. Сальбутамол також порівняно з плацебо не показав більшого позитивного ефекту при гострому кашлі в дітей без бронхіальної астми. І, що особливо важливо, — антибіотики є неефективними й не рекомендуються для лікування кашлю при застуді [13]!

Враховуючи те, що при ГРЗ основним провокатором кашлю є медіатори запалення, доцільним є застосування препарату з комплексним механіз-

мом дії (одним з яких є протизапальна дія). Таким препаратом є Інспірон (фенспірид).

Інспірон блокує синтез арахідонової кислоти, впливаючи на всі ланки запалення, пригнічуючи синтез основних протизапальних цитокінів, які подразнюють кашльові рецептори. При цьому Інспірону не притаманні побічні ефекти таких протизапальних лікарських засобів, як НПЗП і глюкокортикоїди. Крім того, Інспірон пригнічує  $H_1$ -гістамінові та  $\alpha_1$ -рецептори, завдяки чому нормалізується продукція бронхіального секрету, зменшується гіперреактивність та набряк бронхів. Водночас Інспірон підвищує активність війок миготливого епітелію бронхів, що приводить до нормалізації мукоциліарного кліренсу. Дуже важливим є й те, що препарат тропний саме до бронхолегеневої системи.

Висока клінічна ефективність Інспірону підтверджена у 88-89% випадків навіть при монотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій. Препарат безпечний у різних вікових групах (дітям дозволений із 2 років) [14-16].

На сьогодні в арсеналі вітчизняних лікарів існує декілька форм препарату Інспірон. Окрім таблетованої форми препарату є ще сироп, який має два варіанти дозування (2 мг/мл і 4 мг/мл). Це дуже зручно при використанні в різних клінічних ситуаціях. За потреби використання більших доз препарату немає необхідності купувати два флакони. Але суттєвою відмінністю вітчизняного препарату є відсутність барвників у сиропі, що дозволяє без остраху призначати дітям з atopіями та дорослим із наявністю бронхообструктивного синдрому. Все це підкріплено адекватною ціною препарату, що дає можливість пацієнтам різних статків отримувати якісне повноцінне лікування.

### Список використаної літератури

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. — К., 2016. — 460 с. Режим доступу: [www.uiph.kiev.ua](http://www.uiph.kiev.ua)
2. Joint Taskforce of European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2011.
3. Зайцев А.А., Ключков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. — М., 2008. — 37 с.
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Пер. с англ. — М.: Бином, 2000. — 192 с.
5. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О., Дмитриченко В.В., Капітан Г.Б., Клягін В.Я., Мостовий Ю.М., Мухін О.О., Недлінська Н.М., Обертинська О.В., Перцева Т.О., Пилипенко М.М., Сімонов С.С., Сухін Р.Є., Шлапак І.П., Юдіна Л.В. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Проект клінічних настанов // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 4-17.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям: Гострі респіраторні інфекції. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2014 р., № 499. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
7. Овчинников А.Ю., Деточка Я.В., Ровкина Е.И. Кашель. Методические рекомендации. — М., 2006.
8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Дифференциальный диагноз. Кашель // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 6. — С. 720-727.
9. Braman S.S. Postinfectious Cough ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. — 2006. — Vol. 129. — P. 138-146.
10. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 1-24.
11. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И. и др. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР ХОБЛ) // *Пульмонология*. — 2006. — № 5. — С. 19-27.
12. Joint Taskforce of European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2011.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги: Кашель у дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 327, 2015 р. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
14. Соколов А.С. Фенспірид в ліцензі заболіваний бронхолегочної системи і ЛОР-органів // *Пульмонология*. — 2003. — № 13 (5). — С. 122-127.
15. Овчаренко С.И., Глухарева И.С. Эффективность и безопасность применения фенспирида гидрохлорида при лечении острых респираторных инфекций у детей первых месяцев жизни // *Педиатрия*. — 2009. — № 3. — С. 101-103.
16. Эффективность и безопасность применения фенспирида гидрохлорида (эзеспал) в лечении детей и подростков в раннем реабилитационном периоде внебольничных пневмоний // *Педиатрия*. — 2010. — Т. 89, № 2.

Надійшло до редакції 21.02.2017

А.Э. Макаревич

Белорусский государственный  
медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь

# ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D<sub>3</sub> ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (обзор литературы)

## Резюме

В обзоре литературы освещается роль витамина D<sub>3</sub> (вD<sub>3</sub>) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА). В нем суммированы новые функции вD<sub>3</sub>, его молекулярные и клеточные механизмы действия, а также данные по взаимосвязи статуса вD<sub>3</sub> и ХОБЛ/БА. Дефицит вD<sub>3</sub> часто наблюдается у больных ХОБЛ/БА, возможная роль этой связи обсуждается. ХОБЛ/БА (имеющие воспалительную основу, дисбаланс во врожденном и приобретенном иммунитете) могут быть связаны с активностью вD<sub>3</sub>. Так, у пациентов данного профиля тяжелый дефицит вD<sub>3</sub> коррелировал с более частыми обострениями и госпитализациями. Точный механизм действия вD<sub>3</sub> пока не совсем ясен. Его дефицит усиливал развитие характерных признаков ХОБЛ/БА, влияя на функцию воспалительных и структурных клеток, различные процессы и регуляторные системы, включая резистентность макроорганизма, воспаление, иммунитет, функционирование скелетных мышц, защиту против ремоделирования бронхов и ответ на терапию глюкокортикоидами. Включение в стандартные схемы лечения ХОБЛ/БА добавок вD<sub>3</sub> может дать определенную пользу у ряда пациентов и улучшить эффективность проводимой терапии.

## Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, витамин D<sub>3</sub>, обострение, инфекция, физическая нагрузка, иммуномодуляция, мышечная функция, системные проявления, восполнение.

Если роль витамина D<sub>3</sub> (вD<sub>3</sub>) в гомеостазе кальция и костной ткани хорошо известна, то его активность при других физиологических и патологических процессах (в том числе и в развитии заболеваний органов дыхания) начинает изучаться только в последние годы. Анализ ряда исследований предполагает наличие связи между уровнем вD<sub>3</sub> и широким спектром патологии [1, 2]. Так, показано [3-6], что дефицит вD<sub>3</sub> — важный фактор, связанный с разной хронической патологией легких. Пока не ясно, является ли этот дефицит этиологическим фактором хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или он — просто проявление болезни? Также малоизучен и вопрос, в какой степени ведущие патофизиологические процессы при ХОБЛ (воспаление, оксидативный стресс и деструкция паренхимы), а также дефектный противобактериальный ответ могут быть уменьшены посредством действия активного метаболита вD<sub>3</sub> — 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитриола).

Хотя курение — главный фактор риска развития ХОБЛ, все же она развивается почти у 30% лиц, которые никогда не курили. Это указывает на то, что и другие факторы (генетика, образ жизни, питание, схема изменения функции легких,

в том числе и дефицит вD<sub>3</sub>) играют определенную роль. Обнаружено [2, 3, 7], что физиологическая концентрация вD<sub>3</sub> ассоциирована с различной экспрессией генов в легких человека; вD<sub>3</sub>-чувствительные гены (связанные с функционированием легких) играют важную роль в процессах воспаления и моделирования дыхательных путей (ключевых аспектах патогенеза ХОБЛ). Вероятно, вD<sub>3</sub> влияет на экспрессию этих генов посредством изменения уровня активного кальцитриола в легочной ткани. Последний, связываясь со специфическими рецепторами ядра клетки (VDR), регулирует экспрессию генов, ответственных за многие структурно-функциональные изменения (включая воспаление, пролиферацию, смерть клеток и тканевое ремоделирование).

Ряд важных факторов, влияющих на результаты, часто не учитывались в дизайне проведенных исследований, к тому же во многих из них имелась разница в исходном уровне вD<sub>3</sub>. Кроме того, большая часть экспериментальных работ сфокусирована на оценке эффектов активного 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в системной циркуляции, включая легкие. Не установлено также, как колеблется популяционный уровень первичного биомаркера вD<sub>3</sub> в организме — 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови

© А.Э. Макаревич

и имеются ли *in vivo* у кальцитриола эффекты, наблюдаемые *in vitro*.

ХОБЛ — системная болезнь (имеющая воспалительную основу) со многими взаимно накладывающимися патофизиологическими нарушениями, способными влиять на многие этапы метаболического превращения  $\text{VD}_3$ . Интерес к изучению его роли при ХОБЛ обусловлен наличием VDR в клетках гладких мышц и иммунной системы, стенке сосудов и легочной ткани; периферических гидроксилаз (влияющих на метаболизм  $\text{VD}_3$ ) в альвеолярных клетках и иммунных, а также различного полиморфизма  $\text{VD}_3$ -связывающего белка (VDBP), ассоциированного с частотой развития ХОБЛ [8]. Все время появляются доказательства, определенно указывающие на важную роль в патогенезе ХОБЛ дефицита  $\text{VD}_3$ , благоприятствующего развитию патологических процессов в бронхолегочной ткани [1-3, 6].

Согласно американским данным [9], 1/3 их популяции находится в группе риска наличия дефицита или недостаточного уровня  $\text{VD}_3$  (соответственно <20 и 20-30 нг/мл). Дефицит  $\text{VD}_3$  часто выявляется при выраженной ХОБЛ (у 40-80% пациентов) по сравнению с общей популяцией [10-13]. Причем тяжелый дефицит  $\text{VD}_3$  (<10 нг/мл) отмечался у 40% пациентов с ХОБЛ, тогда как нормальный уровень (>30 нг/мл) — только у отдельных больных. Отмечено [11], что в ходе нарастания тяжести ХОБЛ также увеличивалась частота этого дефицита (с 43 до 54% у пациентов с III и IV степенью тяжести ХОБЛ). Причем среди обследованных пациентов с ХОБЛ умеренный дефицит  $\text{VD}_3$  отмечался у ≈60%, а тяжелый — почти у 1/3. Больные ХОБЛ в группах C и D также имели более низкие концентрации  $\text{VD}_3$ , чем остальные, менее тяжелые пациенты или здоровые курильщики. Возможно, уровень  $\text{VD}_3$  может служить маркером тяжести ХОБЛ. Полученные результаты могли зависеть от оценки уровня  $\text{VD}_3$  у пациентов в зимний период, когда его содержание на 1/3 ниже летнего.

Дефицит  $\text{VD}_3$  коррелировал при ХОБЛ:

- с ее тяжестью (оцениваемой по снижению  $\text{ОФВ}_1$ ) и быстрым снижением легочной функции [13-17];
- выраженностью эмфиземы легких (ЭЛ) и системного воспаления [18];
- вариациями VDBP [8];
- повышенной частотой респираторной инфекции, обострений и госпитализаций пациентов [12, 18, 19].

Более низкие значения  $\text{VD}_3$  у пациентов, страдающих выраженной ХОБЛ, по сравнению с их здоровыми ровесниками, могут быть вследствие ряда причин. Например, из-за системного характера болезни (повышенного уровня системного воспаления и оксидативного стресса), влияющего

на синтез и метаболизм  $\text{VD}_3$ . Эти пациенты также меньше находятся на открытом воздухе, (проводя больше времени в закрытых помещениях), меньше подвергаются солнечной инсоляции и выполняют физическую нагрузку вне дома. Они чаще курят, имеют плохой аппетит и низкую массу тела; у них снижены потребление  $\text{VD}_3$ , мышечная масса и способность кожи к синтезу  $\text{VD}_3$  на фоне частого приема лекарств, ускоряющих метаболизм  $\text{VD}_3$ . На снижение уровня  $\text{VD}_3$  при ХОБЛ также влияет пожилой возраст у большинства этих пациентов, при котором под действием солнечного облучения продуцируется только 1/4  $\text{VD}_3$  от уровня 20-летнего здорового человека.

В общей популяции отмечено [6, 20] наличие достоверной обратной связи между уровнем  $\text{VD}_3$  и коморбидностью, летальностью (вызванной заболеваниями дыхательной и эндокринной системы), а также метаболической патологией. При ХОБЛ с дефицитом  $\text{VD}_3$  наблюдался в 3 раза больший риск летальности вследствие наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень  $\text{VD}_3$  [21]. Общее число смертей в группе пациентов с очень низкими концентрациями  $\text{VD}_3$  было во много раз выше, чем в группе пациентов с умеренно тяжелой ХОБЛ с нормальным уровнем  $\text{VD}_3$ , а также у лиц с низким его содержанием, но не страдающих ХОБЛ. Эти данные наглядно связывают летальность, обусловленную сердечно-сосудистой патологией у больных ХОБЛ, с наличием дефицита  $\text{VD}_3$ .

Вероятно, дефицит  $\text{VD}_3$  играет важную роль в патогенезе ХОБЛ посредством своих многочисленных эффектов, усиливая воспаление в интерстиции легких и формирование ЭЛ, особенно на фоне длительного воздействия табачного дыма. Показано [22, 23], что  $\text{VD}_3$  повышает продукцию IL-10, антибактериальных пептидов и регулирует активность внеклеточных матриксных металлопротеиназ (MMPs). В плазме  $\text{VD}_3$  связан с глобулином, обладающим противовоспалительным и иммуномодулирующим потенциалом (влияющим на хемотаксис частиц к нейтрофилам и активацию макрофагов) и играющим существенную роль в развитии заболеваний воспалительного генеза, в том числе и ХОБЛ [8].

Выявлено [15, 16, 24] наличие зависимости между уровнем  $\text{VD}_3$  и степенью обструкции бронхов у пациентов с ХОБЛ: чем меньше была величина  $\text{ОФВ}_1$  и больше было ее ежегодное снижение, тем меньше был и уровень  $\text{VD}_3$ . Так, в группе больных ХОБЛ с  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  только 1/3 имела нормальный уровень  $\text{VD}_3$ . В других исследованиях [25-27] у пациентов с ХОБЛ (кроме корреляции между уровнем в сыворотке крови  $\text{VD}_3$  и параметрами легочной вентиляции) также были выявлены доза-ответ взаимоотношения (что ука-

зывало на причинную связь данного дефицита со степенью бронхообструкции) и зависимость сатурации крови кислородом и минеральной плотности костной ткани от уровня  $\text{vD}_3$  [16, 28]. В ряде работ не отмечено ассоциации уровня  $\text{vD}_3$  с  $\text{ОФВ}_1$ . Это, вероятно, было обусловлено небольшой выборкой пациентов. Продемонстрирована также важность мониторинга уровня  $\text{vD}_3$  у больных ХОБЛ с риском быстрого снижения функции легких.

Ряд авторов [18] отметили низкую толерантность к физической нагрузке (ТФН) и худший ответ на реабилитационный тренинг у пациентов с тяжелой ХОБЛ на фоне дефицита  $\text{vD}_3$ . Также показано [14], что у этих больных уменьшались не только параметры вентиляции, но и дистанция в тесте 6-минутной ходьбы по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень  $\text{vD}_3$ .

Имеющаяся дисфункция скелетных мышц у больных этого профиля также вносила определенный вклад в снижение ТФН и качества жизни, а также повышенную летальность. Выявлено [29-31], что дефицит  $\text{vD}_3$  негативно влияет на силу скелетных мышц, как прямо (воздействуя на их сократимость через уровень кальция в крови), так и опосредованно (в большей мере) — через VDR, избыточно экспрессированные в скелетных мышцах [32]. Этот дефицит мог способствовать снижению синтеза белка, содержания актина и тропонина, худшему поглощению кальция в саркоплазме ретикулума и росту апоптоза [30, 33] — патологическим процессам, протекающим в скелетных мышцах пациентов, страдающих ХОБЛ [34-36]. Структура скелетных мышц этих пациентов характеризуется сдвигом дифференциации фибрилл в сторону профиля II типа, а тяжелый дефицит  $\text{vD}_3$  способствует атрофии волокон II типа, инфильтрации межфибриллярных пространств жиром и гликогеном [33, 37].

Выявлено многофакторное участие  $\text{vD}_3$  во многих патофизиологических процессах, способных ухудшать эволюцию ХОБЛ. Базовые механизмы такого влияния метаболизма  $\text{vD}_3$  часто сложные и не вполне изученные. Предполагаемые механизмы связи дефицита  $\text{vD}_3$  с прогрессированием ХОБЛ следующие:

1. Снижение функции легких может зависеть от дефицита  $\text{vD}_3$  и его кальцемического эффекта. Отмечено [38], что ЖЕЛ и ОЕЛ снижаются по мере роста числа переломов грудных позвонков (прямого следствия дефицита  $\text{vD}_3$ ). Также показана связь между тяжестью ХОБЛ и переломами позвонков [39]. Кифоз (обусловленный остеопорозом) вызывал уменьшение подвижности ребер и функции дыхательных мышц вдоха, а также коррелировал со снижением  $\text{ОФВ}_1$  и ФЖЕЛ [40]. Кроме того, патология грудного отдела позвоночника способ-

ствует недостаточному функционированию респираторных мышц.

2. ХОБЛ характеризуются ненормальным воспалительным ответом дыхательных путей на ряд внешних факторов. Вирусная и бактериальная инфекция — важные триггеры обострений, способствующих быстрому снижению  $\text{ОФВ}_1$  и прогрессированию болезни. Дефицит  $\text{vD}_3$  неблагоприятно влияет на клетки легких и иммунитет (опосредованно воздействуя на процессы воспаления, репарации и резистентность макроорганизма и др.), способствуя дефектной антибактериальной функции макрофагов, нарушению защиты легких с последующим ростом патологической респираторной инфекции (запускающей хроническое воспаление в дыхательных путях) и частыми обострениями ХОБЛ, а также худшим ее течением [41]. Кроме того, посредством VDR регулируются гены [42], кодирующие выработку кателицидина (антимикробного пептида). В свою очередь, физиологический уровень активного  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  за счет своего иммуномодуляторного и противовоспалительного действия минимизирует воспаление. Кальцитриол способен оказывать плейотропные эффекты на иммунные клетки: снижать пролиферацию активированных В-клеток (синтез Ig), Th-лимфоцитов и повышать антибактериальную защиту посредством усиления фагоцитоза, оксидативного «взрыва», хемотаксиса, образования противомикробных пептидов на фоне избыточной продукции воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках дыхательных путей, моноцитах, макрофагах и др. клетках [6, 43-45]. Кальцитриол также способствует большей плотности прилегания клеток эпителия бронхов (за счет повышения синтеза липидов в них) и улучшает функцию этих клеток посредством активации их дифференцировки [2].

3.  $\text{vD}_3$  влияет на гомеостаз внеклеточного матрикса в костной ткани и легких. Снижение минеральной плотности костной ткани и слабость скелетных мышц [46] при ХОБЛ также связаны с низкой концентрацией  $\text{vD}_3$ . Показано [47], что он действует как гормональный регулятор превращений внеклеточного матрикса и высвобождения фактора роста, играющего важную роль в развитии ХОБЛ.  $\text{vD}_3$  ингибирует экспрессию ряда MMPs, разрушающих паренхиму легких и вызывающих развитие ЭЛ [47], а его дефицит способствует росту активности MMPs. В экспериментальной модели [48] дефицит  $\text{vD}_3$  усиливал характерные для ХОБЛ нарушения функции легких, инициировал воспаление дыхательных путей и паренхимы, а также снижал антибактери-

альную функцию альвеолярных макрофагов и синтез белка TMP-1. Недостаток последнего — причина высокой активности ферментов, разрушающих ткань легкого.

При тяжелой ХОБЛ два фактора играют главную роль в прогнозе: тяжелая бронхообструкция (ОФВ<sub>1</sub><50%) и частые обострения болезни, ухудшающие легочную функцию, качество жизни и прогноз (летальность становится похожей на таковую при раке легкого). Низкие уровни  $\text{vD}_3$  в зимний период также благоприятствуют росту частоты обострений (и госпитализаций) пациентов, страдающих ХОБЛ.

Больные ХОБЛ и с дефицитом  $\text{vD}_3$  в большей степени, чем здоровые, чувствительны к инфекции дыхательных путей (инициирующей частые обострения заболевания). Показано, что снижение уровня  $\text{vD}_3$  связано с повышением частоты респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ [10, 19, 49, 50]. Выраженный дефицит  $\text{vD}_3$  обычно определялся у больных с частыми обострениями ХОБЛ, а у пациентов с низким уровнем  $\text{vD}_3$  (<30 нг/мл) была обнаружена дозозависимая связь с числом обострений. Тяжелый дефицит  $\text{vD}_3$  был независимым признаком частых обострений ХОБЛ и более короткого периода до первого обострения (эта ассоциация не зависела от характеристики больного и его коморбидности), что было обусловлено вовлечением  $\text{vD}_3$  в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета [2].

Предположительно, уровень  $\text{vD}_3$  мог быть связан и с определенными клиническими фенотипами ХОБЛ. Но в исследовании ECLISE не обнаружено ассоциации между выбранными пятью фенотипами ХОБЛ и выраженностью дефицита  $\text{vD}_3$  [51]. В других исследованиях не выявлена связь между исходным уровнем  $\text{vD}_3$  и частотой обострений ХОБЛ, что могло зависеть от ряда причин. Возможно, что ряд пациентов периодически самостоятельно принимали добавки  $\text{vD}_3$  (при ухудшении своего клинического состояния), что существенно не влияло на тяжесть ХОБЛ (хотя лица, принимавшие  $\text{vD}_3$ , обычно исключались из исследования), или эти исследования имели недостаточную статистическую силу, чтобы оценить эффекты дефицита  $\text{vD}_3$ . Все это предполагает, что он скорее следствие, чем причина ХОБЛ. Вероятно, курение в большей степени, чем этот дефицит, повышает риск инфекций *in vivo*, что и объясняет, почему в разных исследованиях у пациентов-курльщиков, страдающих ХОБЛ, не обнаружено связи между уровнем  $\text{vD}_3$  и риском обострений заболевания.

Представленные выше негативные клинические последствия дефицита  $\text{vD}_3$  при ХОБЛ требуют его коррекции, в ходе проведения которой должны учитываться степень тяжести болезни, воздействия солнечного облучения на пациента и выра-

женность этого дефицита. Наличие позитивного эффекта  $\text{vD}_3$  на иммунную систему (снижение частоты обострений) и силу дыхательных мышц (улучшение параметров вентиляции и коррекция саркопении), а также торможение им ремоделирования дыхательных путей — атрактивные механизмы для его включения в схемы лечения ХОБЛ. Клинические эффекты коррекции при ней данного дефицита до сих пор дебатированы.

ХОБЛ — комплексная болезнь, имеющая легочные и внелегочные проявления. Среди ее системных последствий часто отмечается слабость скелетных мышц. Показано, что этим страдали больные ХОБЛ, имевшие дефицит  $\text{vD}_3$  [30-33]. Эта категория пациентов — целевая популяция для комбинированной интервенции (добавок  $\text{vD}_3$  и специальных дыхательных тренировок), способной улучшить их состояние. Мышцы (особенно респираторные) пациента с ХОБЛ — потенциальная мишень для действия  $\text{vD}_3$ . Выявлено, что явные плюсы от добавок  $\text{vD}_3$  выявляются только при его очень низком исходном уровне (<10 нг/мл). Назначение высоких доз  $\text{vD}_3$  больным ХОБЛ также увеличивало функцию дыхательных мышц и их силу [30, 52-54] в ходе роста уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови. Продемонстрировано [19], что добавки  $\text{vD}_3$  в ходе коррекции тяжелого дефицита  $\text{vD}_3$  снизили (на ≈40%) частоту инфекционных обострений ХОБЛ, объем лечения и летальность [55], а также улучшили силу инспираторных дыхательных мышц и максимальное потребление  $\text{O}_2$  [56].

Вероятно, высокие дозы  $\text{vD}_3$  способны улучшить эффекты легочной реабилитации у тяжелых больных ХОБЛ с мышечной усталостью и сниженной ТФН. Так, показано [57], что эти пациенты, находившиеся на реабилитационной программе и получавшие добавки  $\text{vD}_3$ , достигли более выраженного улучшения силы мышц вдоха и пика переносимости нагрузки (но не дистанции 6-минутной ходьбы). Отмечено [52], что прием в течение 1 года  $\text{vD}_3$  (20 мкг/сут) у пациентов ≥65 лет, страдающих ХОБЛ, приводил к увеличению силы в нижних конечностях и улучшению поворотов туловища за счет стимулирования мышечной массы и силы мышц, пролиферации клеток мышц, повышения диаметра и процента мышечных волокон II типа. Возможно, геномные механизмы (за счет связывания  $\text{vD}_3$  с VDR) также способствовали синтезу белка в мышечной ткани. Другие авторы не выявили эффекта добавок  $\text{vD}_3$  на ТФН у больных ХОБЛ, вероятно, вследствие малого числа пациентов и короткого периода наблюдения (6 недель). Кроме того, обострение ХОБЛ может повысить потребность в  $\text{vD}_3$ , поэтому в данном случае назначение его в стандартных дозах будет недостаточно, чтобы повысить уровень  $\text{vD}_3$ >30 нг/мл [58, 59].

Пока не ясно, какой уровень  $\text{vD}_3$  необходим для оптимизации мышечной функции у пациентов

с ХОБЛ [53]. Так, прием  $\text{vD}_3$  (400 МЕ плюс 800 мг кальция два раза в неделю) и аэробные упражнения у пожилых пациентов не повышали мышечную массу или функцию по сравнению с таковыми, но получавшими только  $\text{vD}_3$  или тренинг [60].

Известно, что больные ХОБЛ с нормальным уровнем  $\text{vD}_3$  имеют меньшее число инфекционных (вирусных и бактериальных) обострений. Наличие VDR на иммунных клетках и высокая частота наличия дефицита  $\text{vD}_3$  среди пациентов с ХОБЛ предполагают, что адекватный уровень  $\text{vD}_3$  может предотвращать или уменьшать количество обострений заболевания. В связи с этим показано целевое назначение  $\text{vD}_3$  всем больным ХОБЛ.

Исследования эффекта добавок высоких доз  $\text{vD}_3$  с целью снижения частоты обострений ХОБЛ пока не дали однозначного результата. Так, ряд авторов [11, 49, 50, 61, 62] показали позитивное влияние (улучшение параметров вентиляции и снижение числа обострений) коррекции дефицита  $\text{vD}_3$  при выраженной — тяжелой ХОБЛ. Такое восполнение его дефицита (в течение 6 месяцев) снижало (на 40%) риск обострений ХОБЛ. Причем после такой коррекции нормальный уровень  $\text{vD}_3$  достигался практически у всех пациентов с ХОБЛ. Другие исследователи не отметили, что добавки  $\text{vD}_3$  уменьшали число обострений в суммарной группе ХОБЛ. Однако детальный анализ в подгруппе с тяжелым дефицитом  $\text{vD}_3$  выявил, что только у этих пациентов прием  $\text{vD}_3$  достоверно снижал число обострений ХОБЛ (ко всей исследованной популяции больных это не относилось). Также было показано [63], что коррекция дефицита  $\text{vD}_3$  у пациентов с ХОБЛ удлиняет период до наступления следующего обострения болезни и укорачивает время лечения в больнице.

Дополнительная польза от назначения  $\text{vD}_3$  заключается в его синергичном действии с глюкокортикоидами [64]. В настоящее время проводится исследование PRECOVID [65], цель которого — детальная оценка эффекта добавок  $\text{vD}_3$  (в еженедельной дозе 16 800 МЕ) в схемы лечения больных ХОБЛ с исходно низким (<20 нг/мл) его уровнем.

Таким образом,  $\text{vD}_3$  имеет многонаправленное участие в патофизиологических процессах при ХОБЛ, а его низкие концентрации благоприятствуют процессам воспаления и ремоделирования в бронхолегочной ткани (модифицируя течение заболевания). Но чтобы говорить о реальном значении дефицита  $\text{vD}_3$  как об этиологическом факторе ХОБЛ и об эффективности восполнения недостатка  $\text{vD}_3$  у пациентов данного профиля, необходимы дальнейшие эпидемиологические, экспериментальные и когортные исследования.

На сегодняшний день зарегистрировано более 60 клинических исследований, касающихся ассоциации  $\text{vD}_3$  и аллергических заболеваний орга-

нов дыхания (2/3 из них касаются бронхиальной астмы), в патогенезе которых важную роль играет активация  $\text{Th}_2$ -лимфоцитов. Дефицит  $\text{vD}_3$  ответственен (как одна из многих причин) за рост гиперчувствительности к ряду аллергенов и заболеваемости бронхиальной астмой (БА) [66-68]. Зависимость между ним и БА отмечена по разным патофизиологическим аспектам и клиническим моделям. Кроме того, диета с исключением молока в группе пациентов с пищевой аллергией может повысить риск развития дефицита  $\text{vD}_3$ . Отмечена ассоциация между дефицитом  $\text{vD}_3$  и восприимчивостью к рецидивирующей инфекции дыхательных путей — самой частой причины обострений БА, особенно у детей [3, 69-71].

В целом проведенные исследования, касающиеся оценки влияния недостатка  $\text{vD}_3$  на развитие БА, пока не дали однозначных результатов, но показали, что как дефицит, так и избыток  $\text{vD}_3$  могут быть связаны с повышенным риском развития аллергической БА (или другой аллергической патологии). Так, в ряде работ [3] показана зависимость между дефицитом  $\text{vD}_3$  и повышенным риском развития аллергических заболеваний, в том числе и БА (с ее худшим контролем и большим числом обострений). Возможно, определенная низкая концентрация  $\text{vD}_3$  позволяет выявить группу больных с неконтролируемым течением БА и частыми ее обострениями [72]. В других исследованиях этой ассоциации не выявлено, как и того, что содержание  $\text{vD}_3$  в крови влияет *in vivo* на индуцированное воспаление (IgE-зависимое и независимое) в дыхательных путях.

Основные механизмы модуляции  $\text{vD}_3$  патогенеза БА пока не ясны. Вероятно,  $\text{vD}_3$  влияет на ряд патофизиологических аспектов БА сложным образом. В частности, он участвует в формировании приобретенного и врожденного иммунного ответа, моделируя иммунокомпетентные клетки (прежде всего T-reg лимфоциты), обуславливающие иммунный ответ и развитие аллергии, а также иммунную толерантность к собственным антигенам [73]. Дефицит  $\text{vD}_3$  способен усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях астматиков. Активный метаболит  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , связываясь с VDR (широко представленным в многих клетках и тканях, включая T-клетки и альвеолярные клетки легких), способен влиять на ряд патофизиологических процессов. Наоборот, нормальный уровень  $\text{vD}_3$  ингибирует воспалительную реакцию (тормозит пролиферацию многих клеток воспаления) с участием  $\text{Th}_2$ -лимфоцитов и препятствует обострениям БА вследствие его иммуносупрессивного влияния на T-reg лимфоциты, вызывая противоинфекционные и иммунорегулятивные эффекты: уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов, интенсивности воспаления и развития эозинофильного инфильтрата в тканях-ми-

шениях, а также созревания и способности к иммуномодуляции дедритных клеток [74-76]. Все это улучшает функцию легких, ответ на лечение ГК и снижает гиперреактивность бронхов (ГРБ) [55].  $\text{vD}_3$  тормозит образование MMPs, синтез коллагена и ангиогенез, а также процесс ремоделирования бронхов (в ходе роста массы гладких мышц) при БА в ходе длительного воспалительного процесса в них посредством нарушения синтеза провоспалительных цитокинов, ограничения высвобождения коллагена и фибронектина из фибробластов. Имеется обратная корреляция уровня  $\text{vD}_3$  с массой гладких мышц бронхов. Показано [77], что дети, страдавшие тяжелой и резистентной к лечению БА, имели значительно меньший уровень  $\text{vD}_3$  в крови и большую гипертрофию гладких мышц бронхов. Также отмечены положительные связи изменений VDR с БА [78, 79].

Главная клиническая проблема, связанная с хроническим течением БА, — частые обострения, обусловленные вирусными (чаще) или бактериальными инфекциями. Хотя  $\text{vD}_3$  и не влиял на репликацию вирусов, но ограничивал образование ряда провоспалительных цитокинов, усиливал синтез противомикробных пептидов (кателицидин и дефензивы) в моноцитах и клетках эпителия дыхательных путей. Тем самым он угнетал вирусные инфекции в дыхательных путях, снижал активность фактора ядра NF- $\kappa$ B и ограничивал воспаление в бронхолегочной ткани [74, 80]. Известно, что TNF- $\alpha$  ответственен за развитие тяжелой БА за счет усиления рекрутации нейтрофилов (формируется резистентность к глюкокортикоидам) и пролиферации фибробластов (приводящей к ремоделированию бронхов).

Часть обострений БА обусловлена IgE-зависимой дегрануляцией тучных клеток во время воздействия специфического аллергена. Высокие уровни  $\text{vD}_3$  снижали активность дендритных клеток (и тем самым феномен «представления антигена») и образование плазматическими клетками IgE.

Факты свидетельствуют, что дефицит  $\text{vD}_3$  — проблема для астматиков, даже в регионах с существенной солнечной инсоляцией. Так, почти у 30% детей, страдающих БА в Коста-Рике, выявлена недостаточная концентрация  $\text{vD}_3$  [81]. У многих жителей Средиземноморского бассейна также выявлены признаки дефицита  $\text{vD}_3$  и связанные с этим ухудшение функции легких (снижение величин  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{ФЖЕЛ}$ ) и постнагрузочный бронхоспазм. В других исследованиях [4, 55] также показано, что дети с дефицитом  $\text{vD}_3$  имеют худшие параметры вентилиации. При оценке корреляций уровня  $\text{vD}_3$  с параметрами вентилиации, интенсивностью противовоспалительного лечения и частотой госпитализаций выявлена только ассоциация уровней  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{vD}_3$ , но не отмечены корреляции между последним и числом эозинофилов в пери-

ферической крови, временем сохранения симптоматики, использованием противовоспалительных лекарственных средств и потребностью медицинского вмешательства в течение 12 месяцев наблюдения за пациентом.

Показано [82-84], что низкая концентрация  $\text{vD}_3$  связана с повышенным риском заболеваемости БА и потребностью в ингаляционных глюкокортикоидах (ГК), худшим течением болезни и ответом на лечение, а также более частым развитием инфекции дыхательных путей, обострений заболевания и госпитализаций. Отмечена [3] обратная зависимость между уровнями  $\text{vD}_3$  в крови и IgE, эозинофилов в крови и степенью ГРБ. Так, дефицит  $\text{vD}_3$  отмечен у  $\sim 1/2$  пациентов с неконтролируемым течением БА. Наоборот, высокий уровень  $\text{vD}_3$  ассоциировался с лучшими функцией легких и ответом на ГК, меньшими количествами обострений болезни, визитов в приемный покой и госпитализаций, а также ГРБ [71, 85]. Показано [83], что у детей, которые периодически лечились по поводу рецидивирующего визинга в ходе инфекции, недостаток  $\text{vD}_3$  в крови ( $< 20$  нг/мл) увеличивал (более чем на 50%) в последующем риск формирования БА, требующей приема системных ГК. У пациентов с дефицитом  $\text{vD}_3$  часто наблюдался и более слабый ответ на лечение ГК в отличие от лиц с его нормальным уровнем.

Частый ( $\sim 40\%$ ) дефицит  $\text{vD}_3$  во время беременности (и вследствие этого недостаточное развитие T-reg лимфоцитов) может привести к неадекватному воспалительному ответу эпителия дыхательных путей у новорожденных в период инфекции [86], большей склонности к аллергии и развитию БА в последующем. Если у беременной женщины был дефицит  $\text{vD}_3$ , то он был и у ее ребенка до 4 лет жизни. В ряде исследований [3, 4, 87, 88] также выявлено наличие повышенного риска развития визинга, БА и ее обострений (на фоне приема ГК) у детей в течение первых двух лет жизни, если в пуповинной крови матери был низкий уровень  $\text{vD}_3$ . Последнее способствовало повышению экспрессии рецепторов для IgE на В-лимфоцитах и нарушению активности ферментов, регулирующих метаболизм  $\text{vD}_3$  [89]. Также показано [90, 91], что если матерям в период беременности назначали  $\text{vD}_3$ , то у их детей уменьшался риск развития визинга и БА. Также обнаружено защитное действие  $\text{vD}_3$  при его приеме в осенне-зимний период [70, 71].

Но другие авторы [92, 93] не выявили какой-либо зависимости между уровнем  $\text{vD}_3$  в период беременности и риском развития БА (или других аллергических заболеваний) в последующем у детей или наоборот, даже показали, что нормальные или высокие уровни  $\text{vD}_3$  в крови у беременных повышали риск аллергических заболеваний (атопии, экземы и БА) у их детей по сравне-

нию с женщинами с низким уровнем  $\text{vD}_3$  [94, 95]. Вероятно, назначение  $\text{vD}_3$  ребенку на первом году жизни — фактор риска развития у него в последующем аллергической БА, ринита и атопии, а оптимальное иммуномодулирующее действие  $\text{vD}_3$  зависит от его уровня в крови. Как дефицит, так и избыток  $\text{vD}_3$  могут оказывать неблагоприятный эффект на функционирование иммунной системы.

Таким образом, все вышесказанное позволяет предположить, что назначение  $\text{vD}_3$  в ряде случаев может способствовать развитию аллергии и то, что имеется нелинейная зависимость между его уровнем и риском развития аллергической патологии. Так, низкие уровни  $\text{vD}_3$  могут повышать риск появления аллергических заболеваний, а слишком высокие также могут быть опасными (с учетом перспективы профилактических мероприятий).

Обнаружено аддитивное действие  $\text{vD}_3$  и ГК в плане торможения образования ряда провоспалительных факторов, пролиферативного ответа и такового клеток аллергического воспаления. Синергизм действия ГК и  $\text{vD}_3$  обусловлен рядом механизмов. Так,  $\text{vD}_3$  усиливает экспрессию MAP-киназы (mitogen activated protein kinases), облегчает ацетиляцию гистонов, биодоступность ГК в клетках, стимулированных  $\text{vD}_3$ , и связь ГК с рецептором GR (за счет этого усиливается его действие). В свою очередь, ГК повышают экспрессию рецепторов VDR. Показано [83, 96-98], что нормальная концентрация  $\text{vD}_3$  усиливает противовоспалительное действие ГК у астматиков за счет большего синтеза T-reg лимфоцитами (в отличие от здоровых) IL-10 (его дефицит — один из механизмов резистентности к ГК), что и обуславливает интенсификацию противовоспалительного и иммунорегулирующего действия ГК; активности ряда дегидрогеназ (ответственных за активацию ГК в дыхательных путях), а также способствует «преодолению» недостаточного ответа на лечение ГК или резистентности к ним (у пациентов с нормальным уровнем  $\text{vD}_3$ ). Отмечено, что дополнительное назначение  $\text{vD}_3$  (в дозе 0,5 мкг/сут в течение 7 дней) к стандартной терапии помогло преодолеть резистентность к ГК у пациентов с тяжелой БА, вероятно, за счет увеличения выработки IL-10 до уровня больных с нормальным ответом на ГК [99, 100]. Также прием  $\text{vD}_3$  снижал побочные эффекты ГК-терапии — гипергликемию и гиперлипидемию [83, 96].

Проведенные исследования пока явно не отвечают на вопрос: что мы получаем, назначая  $\text{vD}_3$  больным БА, так как имеются определенные противоречия в результатах исследований, оценивавших эффект его добавок. Последние могут полезно влиять на течение ряда аллергических заболеваний, усиливать защитные механизмы

в ходе появления респираторной инфекции (триггера обострения БА) или защищать от развития астмы.  $\text{vD}_3$  применяют в схеме лечения пациентов с БА вследствие наличия у него противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, на фоне имеющихся нарушений иммунной системы, благоприятствующих развитию болезни. Поэтому коррекция его дефицита у них обоснована с учетом его эффективности и безопасности. Так, соотношение польза/риск достаточно высоко в следующих ситуациях: верифицированный дефицит  $\text{vD}_3$  (чем больше дефицит, тем выше эффект от его коррекции); интенсивное лечение противовоспалительными лекарственными средствами; осенне-зимний сезон или частые инфекционные обострения.

Дополнительно показано, что применение  $\text{vD}_3$  у животных с индуцированным аллергическим воспалением уменьшало уровень IL-5 и эозинофильный инфильтрат в тканях [75]. В ряде исследований [101] получены результаты, свидетельствующие о пользе назначения  $\text{vD}_3$  при аллергической патологии (рините, дерматите и БА) как у детей, так и у взрослых. Так, назначение  $\text{vD}_3$  астматикам снижало число эозинофилов в мокроте (число нейтрофилов не менялось) и дыхательных путей, что приводило к небольшому (но явному) улучшению клинического состояния этих больных [102].

Прием  $\text{vD}_3$  в ходе беременности у женщин с хорошим социально-экономическим статусом в последующем уменьшал появление визинга, БА и аллергического ринита у их детей [103]. Добавки  $\text{vD}_3$  снижали и число обострений БА (в том числе при комбинации с ингаляционными или системными ГК), ее проявления и повышали эффективность действия ГК [66, 104]. Полагают [96], что иммунофенотип с сильным ответом  $\text{Th}_{17}$  на введение ГК гарантирует больший эффект  $\text{vD}_3$  при его назначении пациентам с тяжелой БА.

Показано [104], что восполнение дефицита  $\text{vD}_3$  (или предотвращение его сезонного снижения) помогает улучшить течение аллергических заболеваний, уменьшить число инфекционных обострений БА. Причем, чтобы поддерживать рекомендуемый уровень  $\text{vD}_3$  ( $\geq 30$  нг/мл), необходимо назначать его взрослым пациентам в дозе 2000 МЕ/сут (доза в 100 МЕ/сут может повысить его уровень на 1,0 нг/мл). Эта респираторная инфекция особенно опасна у лиц, страдающих БА или ХОБЛ, т. к. грозит осложнениями в форме внебольничной пневмонии. Другие авторы [105] также показали, что прием  $\text{vD}_3$  астматиками уменьшал риск обострений БА и выраженность ГРБ, а также улучшал параметры вентиляции. Применение высоких доз  $\text{vD}_3$  может привести к быстрому росту его уровня в сыворотке, после которого наступает постепенное снижение его концентрации и биологической активности. Для предотвра-

щения сезонного падения уровня  $vD_3$  его назначают в дозе 800 МЕ/сут. Но как показывает практика, эта доза  $vD_3$  у многих пациентов не корригирует его дефицит.

В исследовании VIDA [101]  $vD_3$  принимался в течение 28 недель дополнительно к циклезониду. В конце исследования (после достижения контроля БА) доза последнего уменьшилась до уровня, отмечаемого при первом обострении заболевания (на фоне сохранения той же его эффективности). Хотя прием  $vD_3$  и не влиял на период до наступления первого обострения БА, но доза ингаляционных ГК, необходимая для поддержания контроля, была достоверно меньше (на 25%) у пациентов, принимавших его. Вероятно, такое небольшое влияние  $vD_3$  связано с относительно коротким периодом его назначения и гетерогенностью (исходной степени его дефицита) исследованной популяции. По мере роста уровня  $25(OH)D_3$  в сыворотке крови в ходе назначения  $vD_3$  у пациентов отмечено существенное снижение риска потери контроля симптоматики БА на фоне уменьшения дозы ингаляционных ГК. Причем каждое повышение  $25(OH)D_3$  на 10 нг/мл уменьшало (на  $\approx 20\%$ ) риск обострения БА [106]. Также отмечена и значительная вариация клинического ответа на коррекцию дефицита  $vD_3$ . Другие авторы [93] выявили, что длительное применение  $vD_3$  не влияло на частоту инфекций дыхательных путей и время появления первого обострения БА, но уменьшало их длительность. Вероятно, отсутствие позитивного клинического эффекта от коррекции дефицита  $vD_3$  при БА обусловлено методологической гетерогенностью обследованных пациентов.

В целом консенсус по оптимальной дозе, принимаемой внутрь,  $vD_3$  пока не достигнут. Рекомендации по принимаемым дозам  $vD_3$  в Европе выявили большую вариацию. Так, для жителей РФ старше 70 лет рекомендуемая доза — 2,5 мкг/сут (1 МЕ  $\approx 0,025$  мкг), тогда как в Исландии и Испании она достигает 15 мкг/сут. Для достижения оптимальной концентрации  $25(OH)D_3$  в сыворотке крови ( $\geq 30$  нг/мл) требуется прием  $vD_3 \approx 20$  мкг/сут (600-800 МЕ). Сложности, связанные с дозировкой  $vD_3$ , обусловлены тем, что часто не учитывалось влияние солнечной радиации, нарушающей изучаемые связи. Полученные *in vitro* доказательства эффективности добавок  $vD_3$  должны оцениваться с осторожностью, т. к. часто имеется связь  $25(OH)D_3$  со специфическими тканями-мишенями,

поэтому эта форма не является оптимальным биомаркером уровня  $vD_3$  в организме.

Согласно международным рекомендациям, доза восполнения  $vD_3$  у взрослых лиц составляет 2000 МЕ/сут в период с сентября по апрель (табл.). Дозировка также зависит от уровня солнечной инсоляции в регионе проживания. У лиц старше 65 лет и в случае отсутствия необходимого кожного синтеза  $vD_3$  в летнем периоде восполнение его недостатка проводят в течение года. Цель такого алгоритма — профилактика дефицита  $vD_3$  в здоровой популяции, а также коррекция дефицита  $vD_3$  в определенных случаях у отдельных пациентов.

Конкретные рекомендации, касающиеся коррекции дефицита  $vD_3$ , представлены в таблице. Обычно рекомендуется восполнять  $vD_3$  в течение 1 года. Контроль проводится после 3 месяцев терапии. В клинической практике, восполняя дефицит  $vD_3$ , следует помнить о том, что минимум у 20% пациентов это сделать трудно, даже если применять необходимые дозы.

Практически не наблюдалось токсических эффектов  $vD_3$  с явлениями гиперкальциемии, даже при назначении высоких доз (10 000-25 000 МЕ). Поэтому, в случае экстремального воздействия солнечной инсоляции и возникновения высокого эндогенного уровня  $vD_3$  на фоне дополнительного приема пищи, богатой  $vD_3$ , не достигается уровень кальцидиола, угрожающий развитием гиперкальциемии [11, 15, 24].

Таким образом, проведенные исследования показали наличие повсеместного (часто глубокого) дефицита  $vD_3$  во многих странах мира. Несмотря на его многофакторное плейотропное и полезное влияние на различные патофизиологические процессы при обструктивной патологии легких, необходимо реально оценить значение потенциального дефицита  $vD_3$  при ней с учетом наличия полярных точек зрения. Наличие дефицита  $vD_3$  в организме повышает риск развития вирусной и бактериальной инфекции, утяжеления БА и ХОБЛ, а коррекция дефицита  $vD_3$  у пациентов с этой патологией может быть важной частью их лечения и реабилитации, позволяя уменьшить число обострений болезни и удлинить сроки жизни пациентов. Возможно, в будущем такой безопасный алгоритм целенаправленной коррекции станет одним из элементов стандартного лечения пациентов, страдающих ХОБЛ и БА.

**Таблица. Рекомендуемые суточные дозы  $vD_3$  (МЕ) для жителей Центральной Европы**

Возраст	Общая популяция	Дефицит (<20 нг/мл)	Время применения
Дети и молодежь	600-1000	3000-5000	С сентября по апрель или целый год (при отсутствии гарантии адекватного синтеза в коже в летние месяцы)
Взрослые 19-65 лет	до 2000	7000-10 000 или 50 000/нед.	С сентября по апрель (когда мало солнечной инсоляции) или целый год (при отсутствии гарантии адекватного синтеза в коже в летние месяцы); при ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> — целый год
>65 лет	до 2000	7000-10 000	Целый год независимо от уровня солнечной инсоляции

## Список использованной литературы

1. Garcia de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C., Izquierdo Alonso J.L. The role of vitamin D in COPD, asthma and other respiratory diseases // Arch. Bronchoneumol. — 2014. — Vol. 50. — P. 179-184.
2. Pawliczak R. Witamina D — znaczenie w chorobach obturacyjnych — zjawisko stare — dane kliniczne nowe // Terapia. — 2015. — № 4. — P. 3-7.
3. Bialek-Gosk K. Wpływ witaminy D na przebieg chorób układu oddechowego // Terapia. — 2015. — № 4. — P. 8-14.
4. Majak P., Kuna P. Rola witaminy D<sub>3</sub> w leczeniu astmy w świetle najnowszych danych // Terapia. — 2014. — № 4. — P. 15-17.
5. Niedworok M., Czkwianianc E. Witamina D w zdrowiu i chorobie // Terapia. — 2015. — № 9. — P. 96-101.
6. Samoliński B., Krzych-Fała E., Samoliński Ł. Znaczenie witaminy D w strategii zdrowia publicznego: jej rola w zapaleniach dróg oddechowych // Terapia. — 2015. — № 12. — P. 23-27.
7. Wyskida M. Niedobór witaminy D a zaostření POChP — analiza badań klinicznych // Świat medycyny. — 2016. — № 3. — P. 74-77.
8. Wang Y.L., Kong H., Xie W.P., Wang H. Association of vitamin D-binding protein variants with COPD: a meta-analysis // Genetics and Molecular Research. — 2015. — Vol. 14. — P. 10774-10785.
9. Zadhvir A., Tareen N., Pan D. et al. The prevalence of hypovitaminosis among US adults: data from the NHANES III // Ethn. Dis. — 2005. — Vol. 15, Suppl. 5. — P. 97-101.
10. Malinoschi A., Masoero M., Bellocchia M. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients // Respir. Res. — 2014. — Vol. 15. — ID131.
11. Janssens W., Bouillon R., Claes B. et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene // Thorax. — 2010. — Vol. 65. — P. 215-220.
12. Pawliczak R. Znaczenie witaminy D w astmie oskrzelowej i POChP // Terapia. — 2013. — № 9. — P. 114-120.
13. Persson L.J., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. COPD is associated with low levels of vitamin D // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — ID e38934.
14. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 3792-3798.
15. Hanson C., Rutten E.P., Wouters E.F., Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD // Transl. Res. — 2013. — Vol. 162. — P. 219-236.
16. Romme E.A., Rutten E.P., Smeenk F.W. et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with COPD // Ann. Med. — 2013. — Vol. 45. — P. 91-96.
17. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A. Vitamin D deficiency, smoking and lung function in the Normative Aging Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — P. 616-621.
18. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in COPD: randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2012. — Vol. 156. — P. 105-114.
19. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 384-390.
20. Skaaby T., Husemoen L.L., Pisinger C. et al. Vitamin D status and cause-specific mortality: a general population study // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — ID e52423.
21. Lee H.M., Liu M., Lee K. et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular mortality? // Clin. Cardiol. — 2014. — Vol. 37. — P. 473-478.
22. Finlea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung diseases: a review of molecular mechanisms and clinical studies // Adv. Nutr. — 2011. — Vol. 2. — P. 244-253.
23. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health // Clin. Exp. Immunol. — 2009. — Vol. 158. — P. 20-25.
24. Berg I., Hanson C., Sayles H. et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD // Respir. Med. — 2013. — Vol. 107. — P. 1578-1588.
25. Azarogon A.R., Moghadam P.K., Shokrollahi S. et al. Relationship between FEV<sub>1</sub> and 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Trends in Medical Research. — 2011. — Vol. 6. — P. 184-190.
26. Jung J.Y., Kim Y.S., Kim S.K. et al. Relationship of vitamin D with lung function and exercise capacity in COPD // Respirology. — 2015. — Vol. 20. — P. 782-789.
27. Zendedel A., Gholami M., Anbari K. et al. Effects of vitamin D intake on FEV<sub>1</sub> and COPD exacerbation: a Randomized Clinical Trial Study // Glob. J. Health Sci. — 2015. — Vol. 7. — P. 243-248.
28. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 1881-1887.
29. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged < or = 60 y // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 80. — P. 752-758.
30. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2009. — Vol. 12. — P. 628-633.
31. Menant J.C., Close J.C., Delbaere K. et al. Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women // Osteoporos. Int. — 2012. — Vol. 23. — P. 981-989.
32. Ceglia L., da Silva Morais M., Park L.K. et al. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle // J. Mol. Histol. — 2010. — Vol. 41. — P. 137-142.
33. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function // Endocr. Rev. — 1986. — Vol. 7. — P. 434-448.
34. Agusti A.G., Sauleda J., Miralles C. et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 485-489.
35. Barreiro E., Peinado V.I., Galdiz J.B. et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: a role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182. — P. 477-488.
36. Doucet M., Russell A.P., Léger B. et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 176. — P. 261-269.
37. Whittom F., Jobin J., Simard P.M. et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Med. Sci. Sports Exerc. — 1998. — Vol. 30. — P. 1467-1474.
38. Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity osteoporosis in women // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 68-71.
39. Nuti R., Siviero P., Maggi S. et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 989-998.
40. Schailch C., Minne H.W., Bruckner T. et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures // Osteoporos. Int. — 1998. — Vol. 8. — P. 261-267.
41. Tsiligianni I.G., van der Molen T. A systemic review of the role of vitamin D insufficiencies and supplementation in COPD // Respir. Res. — 2010. — Vol. 11. — ID171.
42. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J. Immunol. — 2014. — Vol. 173. — P. 2909-2912.
43. Hansdottir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases // Vitam. Horm. — 2011. — Vol. 86. — P. 217-237.
44. Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in prevention infections? // Osteoporos. Int. — 2013. — Vol. 24. — P. 1537-1553.

45. Bartley J., Garrett J., Grant C.C., Camargo C.A. Jr. Could vitamin D have a potential anti-inflammatory and anti-infective role in bronchiectasis? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2013. — Vol. 15. — P. 148-157.
46. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1999-2006.
47. Boyan B.D., Wong K.L., Fang M., Schwartz Z.  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 103. — P. 467-472.
48. Heulens N., Korf H., Cielien N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice // *Respir. Res.* — 2015. — Vol. 16. — ID110.
49. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Connett J.E. et al. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 286-290.
50. Quint J.K., Donaldson G.C., Wassef N. et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Pulm. Med.* — 2012. — Vol. 12. — ID28.
51. Moberg M., Ringbaek T., Roberts N.B., Vestbo J. Association between vitamin D status and COPD phenotypes // *Lung.* — 2014. — Vol. 192. — P. 493-497.
52. Stockton K.A., Mengersen K., Paratz J.D. et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* — 2011. — Vol. 22. — P. 859-871.
53. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly // *Proc. Nutr. Soc.* — 2012. — Vol. 71. — P. 46-49.
54. Ferrari M., Schenk K., Papadopoulou C. et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD // *Thorax.* — 2011. — Vol. 66. — P. 544-545.
55. Herr C., Greulich T., Kocuzla R.A. et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID31.
56. Hornikx M., Van Remoortel H., Lehouck A. et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial // *Respir. Res.* — 2012. — Vol. 13. — ID84.
57. Daly R.M. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly // *Nutrients.* — 2010. — Vol. 2. — P. 1005-1017.
58. Reid D., Toole B.J., Knox S. et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93. — P. 1006-1011.
59. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 84. — P. 18-28.
60. Bunout D., Barrera G., Leiva L. et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in vitamin D<sub>3</sub> deficient elderly subjects // *Exp. Gerontol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 746-752.
61. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — Vol. 3. — P. 120-130.
62. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 630-636.
63. Keşkek Ş.Ö., Altınöz O. Intensive care unit length of stay can be longer due to the low serum vitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Intensive Care Med. Exp.* — 2015. — Vol. 3, Suppl. 1. — A184.
64. Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1905-1917.
65. Rafiq R., Aleva F.E., Schrupf J.A. et al. Prevention of exacerbation in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol // *BMC Pulm. Med.* — 2015. — Vol. 15. — ID106.
66. Rustecka A., Jung A., Kalicki B. Znaczenie witaminy D w chorobach atopowych u dzieci // *Pediatr. Med. Rodz.* — 2013. — T. 9, № 1. — P. 41-45.
67. Litonjua A.A., Weiss S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1031-1035.
68. Kuna P., Łacwik P. Miejsce suplementów diety w leczeniu astmy // *Terapia.* — 2015. — № 9. — P. 41-46.
69. Camargo C.A., Ingham T., Wickens K. et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127. — P. 180-187.
70. Devereux G., Wilson A., Avenell A. et al. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults // *Allergy.* — 2010. — Vol. 65. — P. 666-667.
71. Majak P. Rola witaminy D<sub>3</sub> w chorobach układu oddechowego // *Terapia.* — 2014. — № 3. — P. 71-77.
72. Chinellato I., Piazza M., Sandri M. et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37. — P. 1366-1370.
73. Herber A.N., Suterland E.R. Vitamin D and asthma: another dimension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 1324-1325.
74. Geldmeyer-Hilt K., Heine G., Hartmann B. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> impairs NF-κB activation in human naive B cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2011. — Vol. 407. — P. 699-702.
75. Matheu V., Bäck O., Mondoc E., Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 585-592.
76. Jeffery L.E., Burke F., Mura M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory cells expressing CTLA-4 and FoxP3 // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 5458-5467.
77. Gupta A., Sjoukes A., Richards D. et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodeling in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 1342-1349.
78. Wjst M. Variants in the vitamin D receptor gene and asthma // *BMC Genetics.* — 2005. — Vol. 6. — ID2.
79. Poon A.H., Laprise C., Lemire M. et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 967-973.
80. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D<sub>3</sub>: a helpful immune-modulator // *Immunology.* — 2011. — Vol. 134. — P. 123-139.
81. Brehm J.M., Celedón J.C., Soto-Quiros M.E. et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 765-771.
82. Pawliczak R. Glikokortykosteroidy wziewne, astma, POChP, osteoporoza i niedobory witaminy D<sub>3</sub> — niebezpieczne związki? // *Terapia.* — 2013. — № 4. — P. 28-32.
83. Majak P., Rychlik B., Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39. — P. 1830-1841.
84. Beigelman A., Zeiger R.S., Mauger D. et al. The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 133. — P. 1489-1492.
85. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J. et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review // *Allergy.* — 2015. — Vol. 70. — P. 339-354.
86. Miller D.R., Turner S.W., Spiteri-Cornish D. et al. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates // *Clin. Exp. Allergy.* — 2015. — Vol. 45. — P. 920-927.
87. Stelmach I., Majak P., Jerzynska J. et al. Cord serum 25-(OH) vitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing // *Respir. Med.* — 2015. — Vol. 109. — P. 38-43.
88. Comberiati P., Tsaouri S., Piacentini G.L. et al. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? // *Front. Biosci.* — 2014. — Vol. 6. — P. 31-39.
89. Vijayendra Chary A., Hemalatha R., Seshacharyulu M. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2015. — Vol. 147. — P. 48-55.

90. Camargo C.A., Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 788-795.
91. Devereux G., Litonjua A.A., Turner S.W. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing // *Am. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 853-859.
92. Peroni D.G., Bonomo B., Casarotto S. et al. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood // *Ital. J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 38. — ID22.
93. Martineau D.R., Hanifa Y., Witt K.D. et al. Double-blind randomized controlled trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their careers (ViDiFlu) // *Thorax.* — 2015. — Vol. 70. — P. 953-960.
94. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 62. — P. 68-77.
95. Hansen S., Maslova E., Strøm M. et al. The long-term programming effect of maternal 25(OH)vitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function in off spring after 20 to 25 years of follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — P. 169-176.
96. Hawrylowich C., Richards D., Loke T.K. et al. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T-lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 369-370.
97. Mehta A.A., Agrawal A.D., Appanna V., Chaudagar K.K. Vitamin D improves corticosteroid efficacy and attenuates its side-effects in an animal model of asthma // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 93. — P. 53-61.
98. Litonjua A.A. Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects // *Expert Respir. Med.* — 2013. — Vol. 7. — P. 101-104.
99. Hahn D.L. Glucocorticoids are potential confounders in studies of vitamin D and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 1245-1246.
100. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 146-155.
101. Castro M., King T.S., Kunselman S.J. et al. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311. — P. 2083-2091.
102. de Groot J.C., van Roon E.N., Storm H. et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 135. — P. 670-675.
103. Erkola M., Kaila M., Nwaru B.I. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year old children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39. — P. 875-882.
104. Majak P., Olszowiec-Chlebna M., Smejda K., Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1294-1296.
105. Xiao L., Xing C., Yang Z. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systemic review of randomized controlled trials // *Br. J. Nutr.* — 2015. — Vol. 114. — P. 1026-1034.
106. Bergman P., Norlin A.C., Hansen S., Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial // *BMC Res. Notes.* — 2015. — Vol. 8. — ID391.

Надійшла до редакції 10.01.2017

## EFFECTS OF VITAMIN D<sub>3</sub> IN OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES (REVIEW)

A.E. Makarevich

### Abstract

The role of vitamin D<sub>3</sub> in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA) is the matter of this review. The newly discovered functions of vitamin D<sub>3</sub>, the molecular and cellular mechanisms of its action and available data on the relationship between COPD/BA and vitamin D<sub>3</sub> status are summarized. So, in the last years, it has been recognized that vitamin D<sub>3</sub> impacts on the function of inflammatory and structural cells as well as can modulate a variety of processes and regulatory systems, including host defensive (anti-inflammatory action), inflammation (decreases in infections), immunity, protection against airway remodeling, skeletal muscle function and response to glucocorticoid therapy. Vitamin D<sub>3</sub> deficiency is frequent among COPD and BA patients, its contributory role in these diseases is debated. Exact mechanisms of vitamin D<sub>3</sub> action are poorly understood. COPD/BA (having inflammatory nature, imbalance in innate and adaptive immunity) may be related to activities of vitamin D<sub>3</sub>. So, deficiency of vitamin D<sub>3</sub> both accelerated and aggravated the development of characteristic features (such as impaired pulmonary function) of COPD/BA. In these patients severe vitamin D<sub>3</sub> deficiency was related to more frequent disease exacerbations and hospitalizations. Supplementation of vitamin D<sub>3</sub> may have mild additional benefits to standard treatment of some patients with COPD/BA and improve the outcomes of these diseases treatment.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, vitamin D<sub>3</sub>, exacerbation, infection, exercise, immunomodulation, muscle function, systemic consequences, and supplementation.

Э.А. Михневич<sup>1</sup>, Т.П. Павлович<sup>1</sup>,  
С.Е. Алексейчик<sup>1</sup>, Т.Г. Головки<sup>2</sup>,  
Н.А. Кручина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный  
медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> 11-я городская клиническая  
больница г. Минска, Республика  
Беларусь

# ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

## Резюме

**Цель исследования** — определить факторы, ассоциированные с дестабилизацией артериальной гипертензии (ДеАГ), у комплаентных к антигипертензивной терапии (АГТ) пациентов с подагрическим артритом (ПА) при назначении им нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). **Материалы и методы.** В исследование включено 405 пациентов с ПА, которым были назначены амбулаторно НПВС. Пороговым значением для ДеАГ считали систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., в возрасте более 60 лет  $\geq 150$  мм рт. ст. 74,1% (300) пациентов имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе, из них 61,7% (185) пациентов были комплаентны к АГТ. Комплаентные к АГТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=73) — без подъема АД (ДеАГ(-)), 2-я группа (n=112) — с ДеАГ (ДеАГ(+)). **Результаты.** У пациентов группы ДеАГ(+) при сравнении с параметрами пациентов группы ДеАГ(-) наблюдалась большая длительность АГ ( $X_1$ ) ( $p=0,013$ ) и чаще встречалась третья степень АГ ( $X_2$ ) ( $p=0,005$ ). Из лабораторных показателей у пациентов этой же группы чаще обнаруживалась микроальбуминурия (МАУ) ( $X_3$ ) ( $p=0,027$ ) и повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧС-РП) в крови ( $X_4$ ) ( $p=0,016$ ) в условиях стационара. Пациенты, принимавшие НПВС от 20 дней и выше, были многочисленнее в группе ДеАГ(+), чем в группе ДеАГ(-) ( $X_5$ ) ( $p=0,016$ ).

Проведенный дискриминантный анализ позволил построить прогностические уравнения с учетом полученных факторов:

$$y(0) = -3,284 + 0,151 * X_1 + 0,725 * X_2 + 0,907 * X_3 + 0,070 * X_4 + 0,233 * X_5$$

$$y(1) = -4,774 + 0,184 * X_1 + 1,128 * X_2 + 1,592 * X_3 + 0,103 * X_4 + 0,309 * X_5$$

**Выводы.** Факторами, ассоциированными с развитием ДеАГ, у комплаентных к АГТ пациентов, принимающих НПВС для купирования приступа подагры, стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, а из лабораторных показателей — наличие МАУ и повышенного уровня вЧС-РП в крови. Составленные прогностические уравнения позволяют предсказать возможность появления ДеАГ при применении НПВС пациентами с подагрой.

## Ключевые слова

Подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные средства, дестабилизация артериальной гипертензии, микроальбуминурия, высокочувствительный С-реактивный протеин.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для купирования приступов подагры, поскольку доказали свою высокую эффективность на практике [1]. Поэтому и вопросы, связанные с безопасностью применения этих препаратов, остаются по-прежнему в центре внимания. К наиболее серьезным нежелательным реакциям при приеме НПВС относятся кардио-

© Э.А. Михневич, Т.П. Павлович, С.Е. Алексейчик, Т.Г. Головки, Н.А. Кручина

васкулярные (КВ), из которых дестабилизация артериальной гипертензии (ДеАГ) наблюдается чаще других [2, 3]. И тот факт, что артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска КВ осложнений, определяет актуальность этой темы.

Доказано, что применение НПВС вызывает дестабилизацию существующей АГ, но не ее развитие [4, 5]. У пациентов, не страдающих АГ, изменений артериального давления (АД) при применении НПВС не наблюдается. Основным механизмом

НПВС-индуцированной ДеАГ является влияние НПВС на почечный простагландин  $E_2$  и простаглицлин, что в итоге приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, соответственно, повышению АГ [6]. Кроме этого, играют роль и лекарственные взаимодействия НПВС с антигипертензивными препаратами, в первую очередь с ингибиторами АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами и диуретиками, результатом чего является ослабление действия антигипертензивной терапии (АГТ) [7].

Ввиду того, что подагрический артрит (ПА) — один из самых болезненных артритов, сопровождающийся тяжелой коморбидной патологией, мы предположили, что возникновение ДеАГ у пациентов с ПА может быть обусловлено наряду с НПВС и другими факторами, воздействующими на сосуды. Такими факторами могут быть боль, функциональное состояние почек, гиперурикемия (ГУЕ), острофазовые пробы и липиды крови, коморбидность.

**Цель исследования** — определение факторов, ассоциированных с ДеАГ, у комплаентных к АГТ пациентов с ПА при назначении им НПВС.

### Материалы и методы

В исследование включено 405 пациентов с ПА, госпитализированных за период с 2010 по 2014 год в отделения ревматологии 2-й и 11-й городских клинических больниц г. Минска. 86,7% пациентов составляли мужчины. Возраст исследуемых на момент поступления в стационар составлял 57 (51-63) лет (Me (25-75%)), длительность подагры — 6 (3-12) лет, продолжительность последнего обострения — 14 (7-25) дней.

**Критерии включения в исследование:** соответствующая диагностическим критериям суставная подагра (ACR, 1977) [8], назначение на амбулаторном этапе НПВС для купирования ПА, длительность применения НПВС — не менее 5 дней, возраст — 28-69 лет.

**Критерии исключения из исследования:** впервые установленный или сомнительный диагноз подагры, применение иных, чем НПВС, противовоспалительных средств для купирования атак подагры, сопутствующие декомпенсированный сахарный диабет (СД), тяжелая сердечно-сосудистая и печеночная патологии, инфекции, злокачественные опухоли, хроническая болезнь почек (ХБП) V стадии.

Коморбидная патология у пациентов представлена следующим образом: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III (NYHA) — 14,1% (57), ХБП — 73,6% (298), СД — 16,8% (68), ИБС (коронарная патология, нарушения ритма и проводимости, клинически значимые) — 53,3% (216) пациентов. 74,1% (300) пациентов с ПА имели сопутствующую АГ разной степени тяжести и длительности. По степени АГ было зарегистрировано 2,0% (6) пациен-

тов с АГ 1-й степени, 65,3% (196) имели 2-ю степень и 32,7% (98) — 3-ю степень АГ. Высокий и очень высокий КВ риск определен у 98,0% (294) пациентов. Из 105 пациентов без установленного диагноза АГ до атаки подагры у 29,5% (31) была зафиксирована АГ перед направлением в стационар (в домашних условиях или в поликлинике) и назначена АГТ, остальные 70,5% (74) пациентов не имели подъемов АД и не принимали АГТ за этот период.

При развитии ПА пациентам, обратившимся в поликлинику по месту жительства, назначались НПВС в виде монотерапии диклофенаком — 53,8% (218) пациентам, нимесулидом — 16% (65), мелоксикамом, окситеном, эторикоксибом, этодолаком, ибупрофеном — 5,7% (23). Высокими считали дозы, превышающие средние суточные, или комбинацию из 2 НПВС в средних суточных дозах. Высокие дозы НПВС назначались в 52,6% (213) случаев, в том числе комбинация из 2 НПВС — в 24,5% (99) случаев. Длительность применения НПВС на амбулаторном этапе составила 8 (5-13) дней.

Неэффективность проводимой противовоспалительной терапии служила критерием для госпитализации. Всем пациентам при поступлении проводилось измерение АД аппаратом Короткова не менее 4 раз (в приемном покое и в отделении ревматологии), в сидячем положении, с интервалами не менее 5 минут. Пороговыми значениями для ДеАГ считали систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., в возрасте более 60 лет —  $\geq 150$  мм рт. ст. Обследование пациентов и назначение АГТ проводилось в соответствии с современными рекомендациями [9, 10]. За оценку ДеАГ принимали данные измерений АД в поликлинике, при посещении врачом на дому (из медицинских карт), собственные данные пациентов об измерении АД в домашних условиях, а также повышение САД в 2 из 4 измерений при приеме в клинику до проведения интенсификации АГТ и коррекции лечения НПВС. Интенсификация АГТ, определяемая как назначение нового лекарственного средства или увеличение дозы принимаемого, при поступлении в клинику проводилась пациентам при достижении порогового значения САД при наличии у них симптоматики АГ либо сопутствующих СД, ХБП, ИБС или ХСН ФК II и выше [11].

Обследование пациентов на амбулаторном этапе включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенографию суставов и ультрасонографию брюшной полости. В клинике на следующее утро от поступления проводился биохимический анализ, включающий определение концентраций в сыворотке крови мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного протеина (вчС-РП), общего белка и альбумина, глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, билирубина, АСТ, АЛТ,

электролитов. Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Микроальбуминурию (МАУ) определяли во второй порции утренней мочи при значениях более 30 мг/л. Инструментальные исследования при отсутствии данных поликлиник включали рентгенографию пораженных суставов, ультрасонографию почек и суставов, исследование синовиальной жидкости при пункции суставов или содержимого тофусов на наличие кристаллов моноурата натрия. Гипертрофия левого желудочка оценивалась по данным ЭКГ и/или эхокардиографии.

185 пациентов с АГ при регулярном приеме АГТ сохраняли нормальное АД весь период лечения до госпитализации. Такие пациенты рассматривались как комплаентные к АГТ и были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=73) — без ДеАГ (ДеАГ(-)), 2-я группа (n=112) — с ДеАГ на фоне приема НПВС (ДеАГ(+)). Группы были сравнимы по полу, возрасту, длительности подагры (табл. 1). Группы сравнивали для определения факторов, связанных с ДеАГ, у пациентов с ПА, комплаентных к АГТ, по следующим параметрам: анамнестические данные, вредные привычки, признаки подагры, факторы риска и тяжести АГ, применяемые амбулаторно медикаменты (аллопуринол, аспирин, диуретики), дозы НПВС и длительность их приема. Лекарственные средства, назначенные пациентам для лечения АГ, в исследовании не изучались.

*Методы статистической обработки данных.* Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы STATISTICA 10.0. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия  $\chi^2$ . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Для определения референтного интервала использовался ROC-анализ. Для построения прогностических уравнений использована методика дискриминантного анализа.

### Результаты и их обсуждение

У пациентов группы ДеАГ(+) при сравнении с параметрами пациентов группы ДеАГ(-) наблюдалась большая длительность АГ ( $p = 0,013$ ) и чаще встречалась третья степень АГ ( $\chi^2 = 7,78$ ,  $p = 0,005$ ) (табл. 1). Из лабораторных показателей у пациентов этой же группы чаще обнаруживалась МАУ ( $\chi^2 = 4,87$ ,  $p = 0,027$ ) и повышенный уровень вЧС-РП в крови ( $\chi^2 = 5,83$ ,  $p = 0,016$ ) при исследовании его в клинике. Пациенты, принимавшие НПВС от 20 дней и выше, были многочисленнее в группе ДеАГ(+) (AUC=0,64 (0,54-0,73),  $p = 0,016$ ). В то же время мы не получили статистически значимых различий между груп-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов ДеАГ(+) и ДеАГ(-)**

№	Параметры	Группа ДеАГ(+) (n=112)	Группа ДеАГ(-) (n=73)	Достоверность различий
<b>Характеристика подагры</b>				
1.	Мужчины, % (n)	81,3 (91)	90,4 (66)	ns
2.	Возраст, годы, Ме (25-75%)	58 (54-67)	60 (52-64)	ns
3.	Длительность подагры, годы, Ме (25-75%)	10 (3-14)	7 (3-10)	ns
4.	КБС, Ме (25-75%)	7 (4-12)	6 (4-9)	ns
5.	КПС, Ме (25-75%)	3 (2-5)	3 (2-5)	ns
6.	ВАШ, Ме (25-75%)	8 (7-8)	7 (7-8)	ns
7.	Полиартрит, % (n)	25,5 (29)	28,8 (21)	ns
8.	Артрит I плюснефалангового сустава, % (n)	68,8 (77)	61,6 (45)	ns
9.	Тофусы, % (n)	52,7 (59)	52,1 (38)	ns
10.	вЧС-РП (>3 мг/л), % (n)	50,9 (57)	32,9 (24)	$\chi^2 = 5,83$ , $p = 0,016$
11.	СОЭ повышенная, % (n)	82,1 (92)	78,1 (57)	ns
12.	Рентген-признаки подагры, % (n)	60,7 (68)	64,4 (47)	ns
13.	ГУЕ >6,8 мг/л, % (n) >6 мг/л, % (n)	83,9 (94) 6,3 (7)	78,1 (57) 8,2 (6)	ns
14.	Высокие дозы НПВС, % (n)	61,6 (69)	56,2 (41)	ns
15.	Длительность приема НПВС, Ме (25-75%)	14 (6-22)	10 (5-15)	$p < 0,05$
<b>Характеристика тяжести АГ</b>				
16.	Длительность АГ, годы, Ме (25-75%)	10 (5-15)	8 (5-10)	$p < 0,05$
17.	Стадии АГ II, % (n) III, % (n)	53,6 (60) 46,4 (52)	72,6 (53) 26,0 (19)	$\chi^2 = 6,73$ , $p = 0,010$ $\chi^2 = 7,78$ , $p = 0,005$
18.	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме (25-75%)	31 (27-35)	30 (28-32)	ns
19.	Индекс массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , % (n)	54,5 (61)	50,7 (37)	ns
20.	Курение, % (n)	54,0 (61)	52,1 (38)	ns
21.	Сахарный диабет, % (n)	25 (28)	17,8 (13)	ns
22.	Холестерин, Ме (25-75%)	5,7 (5,2-6,3)	5,9 (5,1-6,5)	ns
23.	ЛПНП, Ме (25-75%)	2,41 (1,61-2,9)	3,13 (2,15-3,95)	ns
24.	Триглицериды, Ме (25-75%)	2,25 (1,45-2,9)	2,2 (1,53-2,8)	ns
25.	ГЛЖ, % (n)	59,8 (67)	63 (46)	ns
26.	Клиренс креатинина <60 мл/мин, % (n)	21,4 (24)	13,7 (10)	ns
27.	МАУ, % (n)	35,7 (40)	20,5 (15)	$\chi^2 = 4,87$ , $p = 0,027$
28.	ИБС, % (n)	67,9 (76)	75,3 (55)	ns
29.	ХСН $\geq$ II класса, % (n)	19,6 (22)	20,6 (15)	ns
30.	Высокий/очень высокий КВ риск, % (n)	99,1 (111)	100 (73)	ns
<b>Лекарственные средства</b>				
31.	Аллопуринол, годы, % (n)	31,3 (35)	30,1 (22)	ns
32.	Диуретики, % (n)	17 (19)	13,7 (10)	ns
33.	Аспирин, % (n)	28,6 (32)	37 (27)	ns

*Примечание:* КБС — количество болезненных суставов, КВ — кардиоваскулярный, КПС — количество припухших суставов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ и эхокардиографии.

пами в том, что касается частоты гиперурикемии и применения высоких доз НПВС, так же как и различий в значениях ВАШ, КПС и КБП.

С целью выявления наиболее прогностически значимых параметров возникновения ДеАГ и идентификации ее предикторов проведен дискриминантный анализ, позволивший построить прогностические уравнения для бинарного исхода (табл. 2). При попытке исключения из формул одного из предикторов ДеАГ модель теряла свою предсказательную значимость для оценки вероятности данного исхода.

Вероятность развития бинарного исхода для пациентов обучающей выборки вычисляли по формулам:

$$y(0) = -3,284 + 0,151 * X_1 + 0,725 * X_2 + 0,907 * X_3 + 0,070 * X_4 + 0,233 * X_5$$

$$y(1) = -4,774 + 0,184 * X_1 + 1,128 * X_2 + 1,592 * X_3 + 0,103 * X_4 + 0,309 * X_5$$

Расчет значений по уравнению  $y(1)$  указывает на вероятность исхода 1 — наличие признака ДеАГ и для  $y(0)$  — его отсутствие. В случае получения большего значения при расчете данных для уравнения  $y(1)$  предсказываем вероятность возникновения признака ДеАГ, в обратном случае — вероятность отсутствия признака ДеАГ. При характеристике обучающей выборки исход 1 предсказываем в 80,4% случаев, исход 0 — в 50,7% (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют об адекватности модели (Wilks' Lambda=0,87, F=5,3, p<0,0001).

На втором этапе исследования мы сформировали тестовую (контрольную) выборку, на основании которой оценили качество построенной модели (табл. 4). В данном случае неблагоприятный исход (ДеАГ) предсказываем в 82,0% случаев.

При проведении исследования выявлены факторы-предикторы появления ДеАГ у пациентов с ПА, комплаентных к АГТ, при назначении им НПВС: ими стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, наличие МАУ и повышенный уровень вчС-РП в крови.

Установлено, что ГУЕ, имеющая место в большинстве случаев при подагре, провоцирует дисфункцию эндотелия, включая почечные клубочки, что является ведущим механизмом формирования уратной нефропатии и в последующем — развития тубулоинтерстициального нефрита [12, 13]. Первым и зачастую единственным проявлением такого нефрита бывает АГ, а маркером дисфункции эндотелия почечных клубочков считается альбуминурия. В свою очередь, АГ может усугублять дисфункцию эндотелиоцитов тубулоинтерстиция, что способствует снижению канальцевой экскреции мочевой кислоты и, соответственно, увеличению ее уровня в крови. В подтверждение этому была доказана положительная взаимосвязь между уровнем урикемии и степенью тяжести АГ, уровнем урикемии и альбуминурией [14, 15].

**Таблица 2. Характеристика данных дискриминантного анализа, составляющих прогностические модели**

Признак	Wilks' Lambda	Partial	F-remove	p-value	Toler.	1-Toler.	
Длительность АГ	$X_1$	0,88	0,99	1,84	0,18	0,87	0,13
Степень АГ	$X_2$	0,88	0,99	2,09	0,15	0,88	0,12
МАУ	$X_3$	0,89	0,98	3,45	0,06	0,93	0,07
Повышенный С-РП	$X_4$	0,89	0,98	3,24	0,07	0,97	0,03
Длительность приема НПВП	$X_5$	0,93	0,94	11,77	0,00	0,97	0,03

**Таблица 3. Классификационная характеристика обучающей выборки**

Исход	Предсказанный исход, (%)	0	1
0	50,7	37	36
1	80,4	22	90
Всего	68,6	59	126

**Таблица 4. Результаты моделирования исходов на тестовой выборке, абс., %**

Исход	Предсказанные		Непредсказанные		Итого	
0	15	48,4	16	51,6	31	100,0
1	41	82,0	9	18,0	50	100,0
Всего	56	69,1	25	30,9	81	100,0

С другой стороны, процессы неспецифического воспаления также могут играть роль в развитии и усугублении дисфункции эндотелия. Предполагается влияние мочевой кислоты на уровень С-реактивного протеина крови [16]. В исследовании С. Zoccali у пациентов с АГ без поражения органов-мишеней была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем в крови мочевой кислоты, С-реактивного протеина и дисфункцией эндотелия [17].

В связи с таким многофакторным воздействием на эндотелий у пациентов с подагрой риск КВ осложнений может превышать таковой при другой воспалительной патологии костно-суставной системы. С этих позиций становится понятным, почему такие признаки, как степень тяжести АГ, наличие МАУ и повышенного уровня С-реактивного протеина, могут выступать в качестве кофакторов, ассоциированных с ДеАГ, при приеме НПВС пациентами с ПА.

Еще одной причиной ДеАГ явилось затягивание сроков купирования подагрической атаки до 20 дней и более. Ведь, несмотря на значительные сроки амбулаторного применения НПВС, уровень вчС-РП в крови оставался повышенным при обследовании в стационаре. Это свидетельствует, с одной стороны, о сохраняющейся активности воспалительного процесса, а с другой — о недостаточном подходе к назначению противовоспалительных средств для купирования ПА.

Чтобы соответствовать современным рекомендациям купирования ПА, при первом контакте с таким пациентом следует оценить тяжесть атаки по-

дагры, включающую такие параметры: время назначения противовоспалительного лечения от начала атаки (12-36 часов), оценка болевого синдрома по шкале ВАШ (1-10), количество и локализация воспаленных суставов [18]. С учетом этих показателей, а также принимая во внимание коморбидность, проводится подбор адекватной противовоспалительной терапии с последующей оценкой ее эффективности за период первых суток от начала лечения [19]. Параллельная оценка соотношения «польза/риск» является неотъемлемой частью при назначении любого лекарственного средства [20].

В заключение можно отметить, что вопрос рациональности противовоспалительной терапии для купирования ПА по-прежнему заслуживает внимания. В связи с этим стремление к минимальным срокам при купировании атаки подагры позволило бы, с одной стороны, уменьшить нежелательные реакции при приеме противовоспалительных средств, а с другой — снизить риск

развития затяжного или хронического течения артрита. Проведенное исследование позволяет несколько глубже взглянуть на, казалось бы, простую вещь — назначение НПВС, и показывает, как тесно взаимосвязаны все процессы в нашем организме и как осторожно и умело следует подходить к назначению лекарственных средств.

### Выводы

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Факторами, ассоциированными с ДеАГ, при приеме НПВС у комплаентных к АГТ пациентов с ПА стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, а из лабораторных показателей — МАУ и повышенный уровень вЧС-РП в крови.
2. Составленные прогностические уравнения позволяют предсказать возможность появления ДеАГ при применении НПВС пациентами с подагрой.

### Список использованной литературы

1. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид. Сравнение достоинств и недостатков / А.Е. Каратеев // Совр. ревматология. — 2011. — № 2. — С. 9-19.
2. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme / C. Cannon, S. Curtis, G. FitzGerald [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1771-1781.
3. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) / J. Sowers, W. White, B. Pitt [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 161-168.
4. Coxib and traditional NSAIDs Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAIDs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials / N. Bhala, J. Ebmerson, A. Merhi [et al.] // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 769-779.
5. Hochman J. What price pain relief? / J. Hochman, N. Shan // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2868-2870.
6. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular rennin-angiotensin system / D. Corry, P. Eslamy, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 269-275.
7. Reyes A. Cardiovascular drugs and serum uric acid / A. Reyes // Cardiovasc. Drug Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 397-414.
8. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S. Wallace, H. Robinson, A. Masi [et al.] // Arthritis Rheum. — 1977. — Vol. 20. — P. 895-900.
9. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / P. James, S. Oparil, B. Carter [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — P. 507-520.
10. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart. J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2159-2190.
11. Effect of board certification on antihypertensive treatment intensification in patients with diabetes mellitus / A. Turchin, M. Shubina, A. Chodos [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 623-628.
12. Мухин Н.А. Гиперурикемия, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий / Н.А. Мухин // Клин. нефрология. — 2010. — № 4. — С. 4-11.
13. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population / H. Chang, C. Tung, P. Lee [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2010. — Vol. 339. — P. 509-515.
14. Халфина Т. Клиническая взаимосвязь артериальной гипертензии и подагры / Т. Халфина, А. Максудова // Клин. нефрология. — 2011. — № 6. — С. 42-44.
15. Оптимизация антигипертензивной терапии и функция эндотелия у больных подагрой и хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом / М.В. Лебедева, Т.Ю. Стахова, Л.И. Зайцева [и др.] // Тер. архив. — 2010. — № 6. — С. 43-46.
16. Association between high sensitivity C-reactive protein and hyperuricemia / T. Yang, X. Ding, Y.L. Wang [et al.] // Rheumatol. Int. — 2016. — Vol. 36 — P. 561-566.
17. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Malo, F. Mallamaci [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 1466-1471.
18. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P. Khanna, J. Fitzgerald [et al.] // Arthritis Care Res. — 2012. — Vol. 64. — P. 1447-1461.
19. Qassem A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guidelines from the American College of Physicians / A. Qassem, R.P. Harris, M.A. Forciea [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2017. — Vol. 166. — P. 58-68.
20. Gorczyca P. NSAIDs: balancing the risks and benefits / P. Gorczyca, M. Maniello, M. Pisano [et al.] // US Pharmacist. — 2016. — Vol. 41. — P. 24-26.

Надійшла до редакції 01.02.2017

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС,  
м. Київ

# МІКРОКРИСТАЛІЧНІ АРТРОПАТІЇ: ПИТАННЯ Й ПРОБЛЕМИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

## Резюме

В оглядовій статті представлено основні відомості про кристал-індуковані артрити та їх диференціальні відмінності. До мікрокристалічних артритів належать подагра (запалення, пов'язане з відкладанням кристалів моноурату натрію), хвороба відкладання кристалів пірофосфату кальцію – пірофосфатна артропатія та хвороба відкладання основних фосфатів кальцію. Відкладання та депонування кристалів у суглобових тканинах призводить до розвитку запалення імунного характеру. Описані основні клінічні симптоми кристал-індукованих артропатій. Суттєве значення в диференційній діагностиці мікрокристалічних артропатій належить визначенню кристалів моноурату натрію й пірофосфату кальцію в синовіальній рідині методом поляризаційної мікроскопії. Найчастішою локалізацією депонування кристалів пірофосфату кальцію є променезап'ястковий і колінний суглоби, дрібні суглоби кистей (зона зап'ястка). При гострому нападі подагри найчастіше уражаються плеснофаланговий суглоб I пальця ступні та суглоби склепіння ступні. Хвороба депонування основних фосфатів кальцію асоціюється з ураженням плечового суглоба. Хронічна подагра характеризується рецидивуючим перебігом і формуванням тофусів, що призводить до руйнування суглобів. Хронічні форми пірофосфатної артропатії часто імітують остеоартрит. Правильна диференціальна діагностика та правильне встановлення діагнозу мікрокристалічних артритів дозволить призначити раціональну терапію й уникнути руйнівної дії кристалів на суглобові тканини.

## Ключові слова

Мікрокристалічні артропатії, подагра, пірофосфатна артропатія, хвороба відкладання основних фосфатів кальцію, клінічні ознаки, диференціальна діагностика.

Мікрокристалічні артропатії (або кристал-індуковані артрити) — симптомокомплекс, зумовлений відкладенням різних солей у суглобах або навколосуглобових тканинах, а в деяких випадках, наприклад при подагрі, а також за відсутності відповідного лікування і в тканинах інших органів. До мікрокристалічних артритів належать **подагра** (запалення, що пов'язане з відкладанням кристалів моноурату натрію — МУН), **хвороба відкладання кристалів пірофосфату кальцію** — пірофосфатна артропатія (ПФА) та **хвороба відкладання основних фосфатів кальцію** (ОФК). «Кристали ОФК» — це узагальнюючий термін для опису кількох видів фосфатів кальцію, у тому числі карбонатапатиту, гідроксиapatиту, три- й октакальцієвих фосфатів, кристалів вітлокіту магнію [15].

**Подагра** — системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається через запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією, яка зумовлена зовнішньосередовищними і/або генетичними чинни-

ками [2]. Поширеність подагри сягає 1,2% серед дорослого населення Європи. Рівень захворюваності збільшується з віком: до 7% чоловіків віком старше від 65 років і до 3% жінок віком старше від 85 років мають цей діагноз. Персистуюче перевищення сироватковим рівнем сечової кислоти сатураційного порогу (близько 404 мкмоль/л) призводить до накопичення та відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) у тканинах. Початковий період захворювання супроводжується асимптомною гіперурикемією та відкладенням кристалів МУН на поверхні суглобового хряща й у м'яких тканинах навколо суглоба. Подагра маніфестує гострим нападом надболюючого синовіїту в результаті поширення кристалів МУН у порожнину суглоба, де вони формують кристалічні депозити [2, 6].

Численний опис у літературі дозволив сформулювати погляд на класичний подагричний артрит як на гострий напад, що раптово починається, як правило, уночі або під ранок, із болюючого ураження плеснофалангового суглоба I пальця стопи (I ПлФС). Такі клінічні симптоми, як почер-

© І.Ю. Головач

воніння і припухлість суглоба, які разом із болем досягають свого піку в перші 12 год артриту, є важливими діагностичними ознаками гострої подагри [2]. Артрит I плеснофалангового суглоба не є ознакою виключно подагри, втім наявність таких типових ознак, як виражені гіперемія й припухлість, що поєднуються з гострою й виразною хворобливістю, вказує саме на подагричний артрит. Зазвичай вдається виявити наявність провокуючих чинників, які добре відомі: приймання алкоголю, рясне споживання м'яса й жирної їжі, відвідування лазні (гіповолемія), операції чи мікротравми, що пов'язані з тривалими навантаженнями на стопу або, навпаки, вимушеним положенням (перельоти в літаку, перебування за кермом тощо), носіння незручного взуття з тривалим стисненням дрібних суглобів стопи й мікротравматизацією. Поєднання артриту з підвищеним рівнем у крові сечової кислоти (гіперурикемією) полегшує діагностику. За відсутності адекватного лікування, приймання уратзнижуючих препаратів, покликаних знизити рівень сечової кислоти, при наступних гострих нападах у патологічний процес можуть залучатися й інші суглоби впритул до поліартикулярного ураження.

Гострий напад подагри регресує (буває й асимптомно) впродовж 7-14 днів, далі настає міжнападний період без жодних скарг. Водночас при дії провокуючих чинників подібні гострі напади можуть виникати знову й знову, тривалість періодів між нападами скорочується, й подагра переходить у фазу хронічної. Власне, у перебігу подагри виділяють три періоди: гострий подагричний артрит, період між нападами й інтермітуючий подагричний артрит, а також хронічну подагру, що за відсутності лікування незмінно переходить у стадію хронічної тофусної подагри.

Хронічна подагра діагностується за умов розвитку стійкого ураження суглобів, що зазвичай проявляється оліго- або поліартритом, на тлі якого продовжують виникати гострі спалахи класичного подагричного артриту. За хронічний артрит при подагрі приймаються запальні явища в суглобах, які тривають понад 3 місяці. При хронічному артриті до процесу залучаються не тільки суглоби нижніх, але й верхніх кінцівок. У разі формування тофусів діагноз стає практично очевидним.

Тофуси є депозитами кристалів моноурату натрію та здатні досягати різних розмірів, іноді масивних. Відкладення моноурату натрію в тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур [18]. Улюбленими органами-мішенями є структури суглоба й насамперед хрящ і субхондральна кістка, а також нирки, шкіра, вушні мушлі, суглобові сумки та місця кріплення

сухожилків. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається з кристалів моноурату натрію, білків і мукополісахаридів; відкладення кристалів оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом і фібробластами.

Наявність тофусів є облігатним процесом для подагри. У суглобах вони можуть виявлятися вже після першого епізоду артриту. Видимі депозити кристалів моноурату натрію (як правило, підшкірні) є атрибутом хронічного перебігу хвороби, хоча швидкість їх формування є варіабельною: це може статись як через 2 міс., так і через 25 років після початку хвороби. Підшкірні тофуси зазвичай локалізуються в ділянці пальців кистей і стоп, колінних суглобів, на ліктях і вушних мушлях, але можуть утворюватися практично на будь-яких ділянках тіла й у внутрішніх органах. У літературі описані казуїстичні випадки відкладання уратних депозитів у стінці шлунка [7], тканинах нирки, у міокарді й клапанах серця, а також у хребті, що призводить до повної деструкції хребців і розвитку неврологічної симптоматики, яка загрожує життю [5].

Новітні класифікаційні критерії подагри, запропоновані Американською колегією ревматологів та Європейською протиревматичною лігою (2015), наведені в табл. 1. Діагностують подагру в пацієнта при 8 з максимально можливих 23 балів.

Хотілося б підкреслити, що діагноз подагри є правомірним і без виявлення кристалів моноурату натрію, проте ймовірність помилки в цьому випадку залишається досить високою [6]. Звісно ж, адекватним рішенням є введення в стандарти ревматології обстеження синовіальної рідини на кристали. Останнє має перевагу над різними оціночними шкалами. Зокрема й тому, що виявлення в синовіальній рідині кристалів і забарвлення їх за Грамом є практично єдиними показниками, які мають реальне діагностичне значення [2, 7].

**Хвороба депонування кристалів пірофосфату кальцію** (або пірофосфатна артропатія — ПФА) — захворювання, яке є результатом утворення й депонування кристалів пірофосфату кальцію (ПФК) у суглобах і розвитку у зв'язку з цим запалення імунного характеру [1]. Три інноваційних для свого часу методи сприяли відкриттю ПФА: завдяки рентгенографії був описаний феномен хондрокальцинозу, впровадження поляризаційної мікроскопії дозволило ідентифікувати неуратні кристали в синовіальній рідині, а рентгенівська дифракція розпізнала ці кристали як кристали пірофосфату кальцію дигідрату ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Питання про поширеність пірофосфатної артропатії є достатньо умовним, оскільки хвороба може маскуватися

Таблиця 1. Класифікаційні критерії подагри ACR/EULAR (2015)

Критерії	Категорії	Бали
<b>Крок 1. Критерій включення</b> (наведені нижче критерії застосовуються тільки до тих пацієнтів, в яких він наявний)	Є принаймні один епізод набрякlostі, болю або підвищеної чутливості в периферичному суглобі або бурсі	
<b>Крок 2. Достатній критерій</b> (якщо виявлено, можна класифікувати стан як подагру без використання наведених нижче критеріїв)	Наявність кристалів моноурату натрію в ураженому суглобі або бурсі чи тофусі	
<b>Крок 3. Критерії</b> (використовуються, якщо достатній критерій не виявлений)	Гомілковоступеневий суглоб або суглоби середньої частини ступні (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту без I плеснофалангового суглоба — I ПлФС)	1
<b>Клінічні</b>		
Епізод(и) типових симптомів із залученням суглоба/бурси	Залучення I ПлФС (як складова частина епізоду моно- чи олігоартриту)	
<i>Особливості симптомів епізоду:</i>		
• еритема над ураженим суглобом (повідомлено пацієнтом або зафіксовано лікарем);	Одна характеристика	1
• неможливість терпіти дотик і тиск на уражений суглоб;	Дві характеристики	2
• сильний біль під час ходьби чи неможливість використовувати уражений суглоб.	Три характеристики	3
<i>Часова характеристика епізоду.</i>		
<i>Наявність <math>\geq 2</math> ознак, незалежно від протизапальної терапії:</i>	Один типовий епізод	1
• розвиток максимального болю впродовж <24 годин;	Типові епізоди, що повторюються	2
• зникнення симптомів упродовж $\leq 14$ днів;		
• повна регресія симптомів (до висхідного рівня) між епізодами.		
<i>Тофуси, які виявляються клінічно:</i>		
вузол із наявністю виділень або крейдподібний під прозорою шкірою з розміщеною вище васкуляризацією, що локалізується в типових місцях: суглоби, вуха, бурса ліктьового відростка, подушечки пальців, сухожилля (наприклад, ахілове)	Наявні	4
<b>Лабораторні</b>		
<i>Сироватковий рівень сечової кислоти (вимірювання уриказним методом).</i>	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л)	-4
В ідеалі аналіз повинен бути виконаний у період, коли пацієнт не отримував уратзнижуючої терапії і після 4 тижнів від початку епізоду (тобто під час міжпадного періоду). Вибирається найвищий показник незалежно від часу проведення дослідження	6-8 мг/дл (0,36-0,48 ммоль/л)	2
	8-10 мг/дл (0,48-0,60 ммоль/л)	3
	$\geq 10$ мг/дл ( $\geq 0,60$ ммоль/л)	4
<i>Аналіз синовіальної рідини, отриманої з ураженого суглоба чи сумки</i>	Кристали моноурату натрію не виявлені	-2
<b>Методи візуалізації</b>		
Візуальні ознаки депозитів уратів в ураженому суглобі чи бурсі:		
• <i>ультразвукова ознака подвійного контуру або демонстрація уратних депозитів за допомогою двоенергетичної комп'ютерної томографії;</i>	Наявні (за будь-яким методом)	4
• <i>візуальні ознаки зумовленого подагрю пошкодження суглоба за даними звичайної рентгенографії кистей або стоп: демонстрація принаймні однієї ерозії (ерозія визначена як кортикальний дефект зі склеротичною облямівкою і нависаючими краями, виключаючи дистальні міжфалангові суглоби, й ознака «крила чайки»).</i>	Наявні	4

Примітка: ПлФС — плеснофаланговий суглоб.

під остеоартрит, подагру, ревматоїдний артрит, проявлятися як недиференційований хронічний артрит, що утруднює її діагностику. Крім «маскування», складність діагностики пірофосфатної артропатії, або хвороби депонування кристалів пірофосфату кальцію, можна пояснити низькою чутливістю та специфічністю променевих методів щодо виявлення хондрокальцинозу (ХК), передусім рентгенологічних, а також складністю виявлення кристалів пірофосфату кальцію, що є вирішальним чинником у діагностиці захворювання [3, 20]. Проте є доведеним і те, що в 7-10% хворих, старших за 60 років, при рентгенологічному дослідженні виявляється один із проявів пірофосфатної артропатії — хондрокальциноз [10]. Ще одним важливим чинником гіподіагностики ПФА в реальній клінічній практиці є недостатня обізнаність лікарів із симптомами цього захворювання та неефективний диференційний діагноз.

ПФА — варіант ектопічної кальцифікації гіалінового та фіброзного хряща (міжхребцевого

диска, лобкового симфізу, місць прикріплення сухожилля до кістки) із розвитком запалення. Захворювання може виникати в молодому віці (3-4 десятиліття життя) у випадках спадкової (сімейної) та метаболічної форм (при гемохроматозі, гіперпаратиреозі, гіпомагніємії, гіпофосфатазії тощо), а також дебютувати після 55 років, що є властивим для ідіопатичної форми ПФА [11]. Для ПФА характерним є також ураження практично всіх суглобів, однак найчастіше до процесу долучаються колінний і променезап'ястковий суглоби. Клінічні прояви ПФА різноманітні. Класичним варіантом ПФА є розвиток гострого артрити, найчастіше моноартриту, що характеризується раптовим розвитком із піком болювих відчуттів і запальних реакцій упродовж 24-48 годин із подальшим регресом симптомів протягом 3-5 днів. Гострий моноартрит за перебігом надзвичайно нагадує подагру, саме тому гострий напад пірофосфатної артропатії часто називають псевдоподагрю. Утім він викликається зовсім іншими кристалами — кристалами

пірофосфату кальцію — та уражає інші групи суглобів, що менш властиво для подагричного нападу. Необхідно підкреслити надзвичайно виражений запальний компонент нападу ПФА. Як і при подагрі, напади можуть регресувати самостійно. Напади ПФА часто виникають на тлі гострих інфекційних захворювань (загострення серцево-судинної патології, гострий інфаркт міокарда, травма, хірургічні втручання, ГРВІ тощо). Можна відзначити й сезонність — напади вірогідно частіше виникають навесні. При повторних атаках уражається той самий суглоб, з якого й почалося захворювання [1]. Можливий також розвиток так званих малих нападів (*petit attack*), коли раптово виникає гострий біль у суглобі без напухання, біль триває, як правило, 2-3 години й самостійно регресує без залишкових явищ. Гострі синовіїти, пов'язані з відкладенням кристалів пірофосфату кальцію, на думку експертів, — одна з найчастіших причин гострих моноартритів у літніх пацієнтів [12]. Основною локалізацією депонування кристалів пірофосфату кальцію є променезап'ястковий і колінний суглоби, дрібні суглоби кистей (зона зап'ястка), ліктьові, рідше — плечові, гомілко-воступеневі, кульшові суглоби.

ПФА нагадує подагру ще й тому, що для цієї артропатії, як і для подагри, властивим є безсимптомний перебіг, який характеризується наявністю хондрокальцинозу за відсутності клінічних проявів. Як і гіперурикемія тривалий час може бути асимптомною, так і депонування кристалів пірофосфату кальцію може перебігати без клінічних симптомів. Ураження суглобів зазвичай виявляється випадково під час рентгенологічних досліджень, виконаних із різних причин (травми, планове обстеження тощо). Однак травма, хірургічне втручання, загострення хронічних хвороб можуть стимулювати клінічну маніфестацію ПФА — гострий моноартрит.

Хронічний варіант перебігу ПФА нагадує остеоартрит і часто позначається як псевдоостеоартрит. Цей варіант спостерігається майже в половині хворих на ПФА. Диференціальні відмінності між ПФА та остеоартритом (ОА) вкрай невиразні. Зокрема, вважається, що відмінності стосуються типу уражених суглобів і вираженості запальних реакцій. По-перше, при ПФА, на відміну від первинного ОА, можуть уражатися плечові, ліктьові, променезап'ясткові. І для ОА, і для ПФА типовим є ураження колінного суглоба, однак при ПФА відзначається вкрай висока «вираженість» патологічного компонента й істотна вираженість запалення, в тому числі й поєднання з гострими нападами за типом подагричних. Під час лабораторного обстеження виявляються різко підвищені рівні

С-реактивного білка, фібриногену, ШОЕ, може виявлятися ревматоїдний фактор у низькому титрі. При ОА запальний компонент зазвичай проявляється помірно, триває довго й не зникає самостійно. Й ОА, і ПФА частіше розвиваються в літніх пацієнтів, що ускладнює виділення якогось принципових клінічних відмінностей [3].

Основна локалізація відкладання депозитів кристалів пірофосфату кальцію — меніски колінних суглобів. Останні відіграють життєво важливу роль у передачі навантаження, амортизації й стабільності суглоба. Дегенерація та кальцифікація менісків — ключові особливості ОА колінних суглобів. З'являється все більше даних про те, що меніски колінних суглобів не залишаються пасивними в процесі розвитку ОА. Кальцифікація менісків наростає з віком і корелює з ураженням хряща в осіб без симптомів артриту в анамнезі. Висловлюється припущення про те, що кальцифікація менісків і хрестоподібних зв'язок із провокацією запалення й втратою/порушенням стабілізуючої функції може первинно ініціювати ОА колінних суглобів [8].

Верифікація діагнозу проводиться з урахуванням виявлення кристалів пірофосфату кальцію в синовіальній рідині при поляризаційній мікроскопії і/або характерної рентгенологічної картини: хондрокальциноз менісків і суглобового хряща. Діагностичні критерії ПФА [20] наведені в табл. 2.

Під час визначення кристалів пірофосфату кальцію дигідрату методом поляризаційної мікроскопії можуть виникати деякі складнощі. Так, кристали пірофосфату кальцію мають слабе променезаломлення, що ускладнює їх візуалізацію. Неодмінною умовою візуалізації кристалів пірофосфату кальцію є їх досить висока концентрація в синовіальній рідині. Низька концентрація кристалів ПФК може призвести

**Таблиця 2. Діагностичні критерії пірофосфатної артропатії**

КРИТЕРІЇ	
1	Виявлення характерних кристалів пірофосфату кальцію дигідрату в тканинах або синовіальній рідині за допомогою поляризаційної мікроскопії чи методом рентгенівської дифракції
2A	Виявлення моно- чи триклинних кристалів, що не мають або ж мають слабку позитивну подвійну заломлюваність променя при поляризаційній мікроскопії з використанням компенсатора
2B	Наявність типового хондрокальцинозу на рентгенограмах
3A	Гострий артрит, особливо колінних або інших крупних суглобів
3B	Хронічний артрит, особливо з утягненням колінних, кульшових, променезап'ясткових, п'ясткових, ліктьових, плечових, п'ястково-фалангових суглобів, перебіг якого супроводжують гострі напади
<p><i>Вірогідний діагноз: критерій 1 або 2A+2B</i>  <i>Ймовірний діагноз: критерій 2A або 2B</i>  <i>Ознаки 3A і 3B мають насторожувати лікаря щодо можливої ПФА</i></p>	

до негативного результату. Поріг концентрації для надійної ідентифікації кристалів поляризаційною мікроскопією становить 10-100 мкг/мл. Окрім того, результат залежить і від досвіду дослідника [1].

Другою ознакою, обов'язковою для вірогідного діагнозу, є рентгенологічний феномен, так званий хондрокальциноз. Він діагностується на підставі виявлення типових кальцифікатів у ділянках гіалінового та фіброзного хрящів під час рентгенологічного дослідження суглобів. Найчастіше хондрокальциноз діагностується під час рентгенографії колінних, променезап'ясткових суглобів і ділянки таза.

Ультразвукові критерії верифікації депозитів пірофосфату кальцію є такими:

- тонкі гіперехогенні стрічки, паралельні поверхні гіалінового хряща, аналогічні рентгенологічному феномену хондрокальцинозу;
- пунктирні депозити (плямисті структури), що складаються з декількох дрібних гіперехогенних плям (найпоширенішими є в трикутних фіброзно-хрящових комплексах і сухожиллях);
- гомогенні гіперехогенні вузлові або округлі депозити, частіше рухливі (локалізовані в бурсах або суглобових загортах).

Кристали пірофосфату кальцію, як правило, представлені «іскривними» включеннями, при цьому задня акустична тінь з'являється тільки тоді, коли їхній діаметр  $>10$  мм. Навпаки, гіпоехогенні депозити мають задню акустичну «доріжку» навіть у ранній стадії (діаметр 2-3 мм), вони асоційовані з кристалами іншої природи (можливо, основними кристалами кальцію) [13].

Таким чином, часте рецидивування гострого артриту в пацієнтів з ОА, гострий моноартрит із вираженими запальними симптомами, перебіг суглобового синдрому з вираженими запальними змінами, виявлення під час рентгенологічного дослідження хондрокальцинозу уражених суглобів, залучення в процес суглобів, які не витримують навантаження, зв'язок із пусковим чинником, яким найчастіше є травма та ішемія, є приводом до проведення диференційно-діагностичних заходів для виявлення ПФА [11] включно з методом поляризаційної мікроскопії. При цьому діагноз подагри не виключає наявності хвороби депонування кристалів пірофосфату кальцію. Своєчасна діагностика ПФА дозволить попередити прогресування деструкції хряща, пов'язаної з кальцифікацією.

**Кристали основних фосфатів кальцію (ОФК)** та їх депонування патогенетично пов'язані з ОА, кальцинуючим тендинітом, гострим кристалічним артритом й атеросклерозом. Також ці кристали виявляються в синовіальній рідині при важкому деструктивному ОА та асептичному

некрозі голівки стегнової кістки набагато частіше, ніж кристали пірофосфату кальцію [4]. Так, феномен мінералізації хряща спостерігається в 92% випадків у хворих на ОА в пізніх стадіях і в усіх хворих з асептичним некрозом. Кристали кальцію визначаються в синовіальній рідині в 65% випадків гонартрозу [17], вони з високою частотою виявляються в гіаліновому хрящі при ОА, а також у 100% пацієнтів у суглобовому хрящі під час проведення операції тотального ендопротезування [9, 14]. Останнім часом з'явилися дані досліджень про те, що кристали основних фосфатів кальцію виступають не тільки «мовчазними» свідками суглобових подій, але й беруть активну участь у патогенезі ОА [19].

Найкращою ілюстрацією потенційно деструктивного характеру кристалів ОФК є синдром Мілуокі (Milwaukee) — важке дегенеративне ураження великих суглобів, зазвичай плечових, зумовлене відкладенням кристалів ОФК. Ця патологія нерідко описувалася під іншими назвами: «сенільна деструктивна артропатія», «артропатія з розривом сухожиль обертальної манжети плеча» тощо. У синовіальній рідині таких пацієнтів виявляються численні скупчення кристалів апатиту, які, на думку D.J. McCarty, є причиною цієї патології [16]. Синдром Milwaukee частіше розвивається в жінок віком від 70 років і старше та характеризується болем, напуханням і прогресуючим порушенням функції суглоба. Біль зазвичай посилюється в нічний час і при навантаженні на суглоб. Відзначається виражене напухання суглоба, зумовлене випотом, що поширюється при ураженні плечового суглоба в піддельтоподібний простір, а також нестабільність суглоба. Деструктивні зміни зачіпають усі суглобові структури: періартикулярні тканини, зв'язки, хрящ, кістку. Ураження буває двостороннім; окрім плечового суглоба, аналогічні зміни описувалися в інших великих суглобах, частіше в колінному й тазостегновому.

Найчастішою маніфестною формою ОФК-артропатії є гострий кальцифікуючий періартрит. Епізод гострого тендиніту може бути спровокований травматизацією сухожилля, фізичним навантаженням або будь-яким соматичним захворюванням, у результаті чого відбувається вихід кристалів із кальцинату в товщу сухожилля й навколишні тканини з розвитком бурхливої запальної реакції внаслідок фагоцитозу кристалів. При локалізації кальцинату в плечовому суглобі розвивається гострий тендиніт надостного м'яза, субакроміальний бурсит. Також може розвиватися періартрит ліктьового, променезап'ясткового та колінного суглобів [9].

Хронічні форми відкладення кристалів ОФК, як правило, асоціюються з ОА, формуючи особливий фенотип захворювання [19]. Клінічно де-

генерація суглобового хряща зумовлена відкладенням кальційвмісних кристалів і відрізняється від первинного ОА. Якби кристали були простим епіфеноменом дегенерації хряща, їх виявляли б у суглобах, які найчастіше уражаються при первинному ОА, тобто в колінних, тазостегнових, дрібних суглобах кистей. Але хвороба депонування кристалів ОФК, навпаки, частіше уражає нетипові для первинного ОА суглоби — плечові, променезап'ясткові, ліктьові. Наявність кристалів у суглобовій (випітній) рідині асоціюється з важкою дегенерацією суглобового хряща. Обговорюється питання про те, що є причиною, а що наслідком: відкладення кристалів або дегенерація хряща. Дослідження на тваринах підтверджують патогенну роль кристалів ОФК при ОА. Так, введення кристалів ОФК у колінні суглоби мишей індують синовіт, деградацію хрящової тканини та апоптоз хондроцитів. Точний механізм пошкодження суглобового хряща кальційвмісними кристалами не відомий, але окремі елементи патогенного впливу охоплюють кристал-індуковане підвищення експресії інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6, активацію остеокластогенезу, здатність індукувати матричні металопротеїнази, стимулювання синтезу простагландинів, активацію фібробластподібних синовіоцитів [19]. Доведено також і те, що саме фібробластподібні синовіоцити експресують гени, які провокують патологічну кальцифікацію.

Дуже часто кристали пірофосфату кальцію та основних фосфатів кальцію спостерігаються в хрящі одночасно. Різниця між ними в тому, що основні кристали кальцію, як правило, обов'язково виявляються при ОА, особливо в термінальних стадіях, часто утворюються й відкладаються в періартикулярних тканинах. Водночас кристали пірофосфату кальцію утворюються виключно у хрящі.

Крім того, кристали пірофосфату кальцію візуалізуються за допомогою світлового й поляризаційного мікроскопа, рентгенологічно і ультрасонографічно в хрящі. Основні кристали кальцію такими способами неможливо візуалізувати. Тому, якщо візуалізується кальцифікація хряща (самого хряща, а не періартикулярних тканин), можна з великою впевненістю вважати, що в пацієнта є хвороба депонування кристалів пірофосфату кальцію [1].

У певного відсотка випадків у хворих з ОА виявляються кристали пірофосфату кальцію без феномену хондрокальцинозу. І хоча відсутність хондрокальцинозу не виключає діагноз ПФА, складно діагностувати хворобу відкладання кристалів пірофосфату кальцію без виявлення власне депозитів в органі-мішені — хрящі. Більшість дослідників вважає, що діагноз ПФА необхідно встановлювати й таким хворим. Кристали пірофосфату кальцію, на відміну від основних кристалів кальцію, не є наслідком ОА! Виявлення навіть одного такого кристала в синовіальній рідині є діагностично значущим. Тому будь-яку синовіальну рідину, отриману із запаленого суглоба від пацієнта з недиференційованим діагнозом, особливо з колінних і променезап'ясткових суглобів літніх хворих, необхідно рутинно досліджувати на кристали пірофосфату кальцію й моноурату натрію.

У табл. 3 наведено диференціальні відмінності гострих мікрокристалічних нападів — подагричного артриту, гострого артриту, викликаного депонуванням кристалів пірофосфату кальцію та кристалів основних фосфатів кальцію.

Правильна диференціальна діагностика та правильне встановлення діагнозу мікрокристалічних артритів дозволить призначити раціональну терапію та уникнути руйнівної дії кристалів на суглобові тканини.

**Таблиця 3. Клінічні особливості та диференціальні відмінності гострих мікрокристалічних нападів**

Показники	Подагра (хвороба відкладання моноурату натрію)	Хвороба депозитів кристалів пірофосфату кальцію	Хвороба депонування основних фосфатів кальцію
Стать	Здебільшого чоловіки	Чоловіки й жінки	Жінки
Вік	Переважно старше від 40 років	Жінки, старші від 60 років	Різний вік, нерідко до 40 років
Найчастіша локалізація в разі гострих нападів	І плеснофаланговий суглоб	Колінний суглоб, променезап'ястковий суглоб, рідше — плечові, гомілковоступеневі, ліктьові, кульшові	Плечовий суглоб, а також ліктьовий і колінний, загалом найчастіше періартрити цих суглобів
Виразність запального компонента	Значно виражена	Значно виражена	Виражена
Тривалість запального процесу	Здебільшого 7-14 днів, із можливим самостійним зникненням	Пік запальних явищ 24-48 годин із подальшим зникненням через 3-5 днів; у разі малих нападів — зі зникненням через 3-5 годин	Повільний початок, повільний регрес упродовж кількох тижнів
Синовіальна рідина	Кристали уратів	Кристали пірофосфату кальцію	Кристали не візуалізуються
Рентгенографія	«Штаповані» ерозії-пробійники, «щурячі укуси»	Хондрокальциноз	Періартикулярні кальцинати

## Список використаної літератури

1. Барскова В.Г. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии) / В.Г. Барскова // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 350-353.
2. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита / В.Г. Барскова // РМЖ. — 2011. — № 19 (10). — С. 614-617.
3. Барскова В.Г. Пирофосфатная артропатия — ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов / В.Г. Барскова, А.Е. Ильина, Л.А. Семенова, др. // Современная ревматология. — 2010. — № 2. — С. 5-11.
4. Дубиков А.И. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Перикеева, др. // Научно-практ. ревматология. — 2012. — № 5 (54). — С. 37-41.
5. Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре / М.С. Елисеев // РМЖ. — 2016. — № 24 (2). — С. 85-89.
6. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом / М.С. Елисеев, С.А. Владимиров // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 53 (4). — С. 375-378.
7. Насонова В.А. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных подагрой / В.А. Насонова, М.М. Захарова, В.Г. Барскова и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 76 (6). — С. 47-51.
8. Носков С.М. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия) / С.М. Носков, С.Д. Дыбин, В.В. Цурко // Лечащий врач. — 2013. — № 4. — С. 12-18.
9. Носкова Т.С. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечение / Т.С. Носкова, К.Ю. Широкова, Т.И. Бахтиярова, Н.С. Филимонова // Клиническая геронтология. — 2012. — № 18 (3-4). — С. 59-63.
10. Цурко В.В., Носков С.М. Остеоартроз с кристаллами пирофосфата кальция: клиника и лечение / В.В. Цурко, С.М. Носков // Лечебное дело. — 2014. — № 2. — С. 18-23.
11. Шостак Н.А. Пирофосфатная артропатия — подходы к диагностике / Н.А. Шостак // Медицинское обозрение. — 2015. — № 25. — С. 1518-1519.
12. Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy / M. Doherty // In: Hochberg M., ed. Rheumatology. Edinburgh: Mosby. — 2003. — P. 1937-50.
13. Falsetti P. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis / P. Falsetti, B. Frediani, C. Acciai et al. // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 2242-2250.
14. Fuerst M., Bertrand J., Lammers L. et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis / M. Fuerst, J. Bertrand, L. Lammers et al. // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60. — P. 2694-2703.
15. Liote F., Ea H.-K. Clinical implications of pathogenic calcium crystals / F. Liote, H.-K. Ea // Curr. Opin. Rheumatol. — 2014. — Vol. 26 (2). — P. 192-196.
16. McCarty D.J. Milwaukee shoulder — association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects / D.J. McCarty, P.B. Halverson, G.F. Carrera et al. // Arthritis Rheum. — 1981. — Vol. 24. — P. 464-473.
17. Nalbant S. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies / S. Nalbant, J.A. Martinez, T. Kitumnuaypong et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — Vol. 11. — P. 50-54.
18. Pascual E., Ordoñez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation (letter) / E. Pascual, S. Ordoñez // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57. — P. 255.
19. Stack J., McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets / J. Stack, G. McCarthy // Curr. Opin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 122-126.
20. Zhang W. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardin et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 563-570.

Надійшла до редакції 10.01.2017

## MICROCRYSTALLINE ARTHROPATHY: ISSUES AND CHALLENGES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

I.Yu. Golovach

## Abstract

The basic information about the crystal-induced arthritis and their differential differences are presented in a review article. Microcrystalline arthritis include gout (inflammation associated with the deposition of crystals of sodium urate), crystals of calcium pyrophosphate deposition disease — pyrophosphate arthropathy disease and deposits of basic calcium phosphate. The deposition of crystals in joint tissues leads to the development of immune inflammatory. The basic clinical symptoms of crystal-induced arthropathy are described. Significant value in the differential diagnosis of microcrystalline arthropathy belongs to determination of sodium urate and calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid by polarization microscopy. The favorite and most frequent localization of the deposit crystals of calcium pyrophosphate is a wrist and knee joints, as well as the small joints of the hands (wrist band). The metatarsophalangeal joint of the I-st and toe joints of the foot arch are affected most commonly in acute gout attack. The disease of deposits of basic calcium phosphate is associated with damage to the shoulder joint. Chronic gout is characterized by relapsing course and tophi formation that leads to the destruction of joints. Chronic forms of pyrophosphate arthropathy often mimic of osteoarthritis. Correct differential diagnostics and proper establishment of microcrystalline arthritis allows to assign of adequate therapy and avoid the destructive effects of crystals in the joint tissue.

**Keywords:** microcrystalline arthropathy, gout, pyrophosphate arthropathy, deposits of basic calcium phosphate disease, clinical features, differential diagnosis.

*О.Є. Бази́ка, С.М. Кожухов,  
О.А. Яринкіна, Н.В. Довганич,  
О.С. Старшова*

*ДУ «ННЦ “Інститут кардіології  
ім. акад. М.Д. Стражеска”»  
НАМНУ, м. Київ*

# РОЛЬ ДУПЛЕКСНОГО СКАНУВАННЯ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ДІАГНОСТИЦІ УРАЖЕНЬ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

## Резюме

У статті наведено результати дослідження стану брахіоцефальних судин, внутрішньосерцевої гемодинаміки, добового моніторингу артеріального тиску в 43 пацієнтів із ГХ II ст. та 90 — із ГХ та ЦД II типу. В обидвох групах процеси ремоделювання судин та лівого шлуночка серця були паралельними, що відобразалося у кореляційних зв'язках між їх структурними показниками.

## Ключові слова

Брахіоцефальні судини, кореляційні зв'язки, діагностика, внутрішньосерцева гемодинаміка, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш значущих проблем у кардіології й посідає провідне місце в структурі серцево-судинних захворювань (ССЗ). Поширеність АГ серед дорослого населення України становить до 30-35% [1]. АГ призводить до раннього ураження органів-мішеней, зокрема серця і судинної системи, характеризується високим ризиком розвитку ускладнень, інвалідності та смертності [2, 3]. Серед хворих з АГ поширеність цукрового діабету (ЦД) у 2-2,5 рази вища, ніж у людей із нормальним тиском [4]. Водночас в Україні за останні десять років розповсюдженість ЦД збільшилась у півтора рази й у 2015 році досягла величини приблизно в один мільйон двісті тисяч хворих (близько 2,9% населення) [1, 4, 5]. Основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД є серцево-судинні захворювання, зокрема АГ, що визначається у 80% хворих на ЦД II типу та суттєво збільшує ризик уражень органів-мішеней, що пов'язано зі змінами, які розвиваються в резистивних артеріях, із порушеннями мікрота макроциркуляції [4-7]. Так, доведено, що в чоловіків ризик макросудинних ускладнень при

поєднанні АГ та ЦД II типу на 66% більший, ніж у групі з ізольованою АГ [8]. Виходячи з рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та кардіологів [9], Американської асоціації ЦД [10], на сьогодні залишаються невирішеними питання індивідуального ведення хворих, оптимізації антигіпертензивного лікування та підвищення його ефективності у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст. та ЦД II типу з урахуванням уражень органів-мішеней, зокрема серця та судин [9, 10].

Згідно з комплексним алгоритмом ведення пацієнтів із ЦД II типу Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американського коледжу ендокринології 2016 року [11], підвищення рівня АТ у таких хворих асоціюється з підвищенням ризику ССЗ, цільові рівні АТ у таких хворих повинні бути індивідуалізованими, але для більшості — це АТ, менший за 130/80 мм рт. ст. Наголошується, що пацієнти з ЦД II типу, порівняно з особами без нього, мають вищий ризик розвитку атеросклеротичних ССЗ. На думку експертів, для значущого зниження ризику атеросклеротичних ССЗ пацієнтам із ЦД II типу показана рання діагностика та інтенсивна корекція дисліпідемії [11]. Нормалізація концентрації ате-

© О.Є. Бази́ка, С.М. Кожухов, О.А. Яринкіна, Н.В. Довганич, О.С. Старшова

рогенних фракцій холестерину (ХС) насамперед попереджує виникнення макросудинної патології, а контроль рівня глюкози крові вважається основним способом профілактики мікросудинних ускладнень.

Серед органів-мішеней АГ провідне місце посідають серце та судини. Багатьма дослідженнями доведено, що ураження судин при АГ під впливом змінених локальних гемодинамічних умов проявляється ремоделюванням артеріальної стінки, перш за все змінами її внутрішнього та середнього шарів, що супроводжується збільшенням товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) і пов'язане зі зміною пружно-еластичних властивостей судин, насамперед великих артерій еластично-м'язового типу. Зниження еластичних властивостей впливає на прогресування АГ, тому ремоделювання серцево-судинної системи розглядається і як ускладнення, і як значущий патогенетичний чинник розвитку захворювання, а потовщення КІМ — як незалежний чинник кардіоваскулярного ризику [12]. Ультразвукове дослідження сонних артерій із вимірюванням товщини інтима-медіа (ТІМ) і визначенням наявності бляшок дозволяє прогнозувати частоту інсульту та інфаркту міокарда незалежно від традиційних чинників серцево-судинного ризику [9, 12, 13]. Це стосується величин ТІМ на рівні біфуркації сонної артерії, що відображає атеросклеротичний процес, і на рівні загальної сонної артерії, що відображає судинну гіпертрофію. Зв'язок між величинами ТІМ сонних артерій і серцево-судинними ускладненнями є доведеним у багатьох дослідженнях [14, 15].

Таким чином, натепер є доведеним взаємобтяжливий зв'язок АГ і ЦД із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, але багато питань із діагностики ураження органів-мішеней і ведення пацієнтів залишаються невирішеними й потребують подальшого детальнішого вивчення для профілактики ускладнень і поліпшення прогнозу з урахуванням усіх чинників ризику та впровадження індивідуального підходу до конкретного пацієнта.

### Матеріали та методи

Досліджувались 43 пацієнти з ГХ II ст. (перша група) та 90 пацієнтів із ГХ II ст. і супутнім ЦД II типу (друга група) з помірним рівнем підвищення АТ (до 180/110 мм рт. ст.) і без залежності від інсуліну. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів. У дослідження не включали пацієнтів з обтяжливим перебігом хвороби (з перенесеним інфарктом міокарда, інсультом, застійною серцевою недостатністю (СН), фібриляцією передсердь).

Усім хворим проводили біохімічний аналіз крові з визначенням показників глюкози кро-

ві, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛВЩ), низької (ХС ЛНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛДНЩ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за формулою СКД-EPI, кліренс креатиніну — за формулою Cockcroft-Gault [16]. Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла хворих, вимірювали діастолічний АТ — ДАТ і систолічний АТ — САТ (табл. 1). Всі пацієнти отримували стандартну антигіпертензивну, гіпоглікемічну та гіполіпідемічну терапію згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [17, 18].

Усім хворим проводили дуплексне сканування брахіоцефальних артерій на апараті Siemens Sonoline Omnia Ultrasound Imaging System. Під час дослідження загальної (ЗСА), зовнішньої та внутрішньої сонних артерій визначали діаметр судини, ТКІМ — у дистальних відділах обох ЗСА на відрізок в 1,0 см від місця біфуркації по задній стінці. Величину ТКІМ вимірювали три рази, з кожного боку визначали середнє значення, що й вважали за величину ТКІМ. За наявності атеросклеротичної бляшки в ЗСА визначали ТКІМ в інтактній ділянці. Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення шару інтима-медіа більше ніж 1,5 мм або збільшення ТКІМ на 50% від поряд розташованої ділянки судини. Відсоток стенозу вимірювався при поперечному скануванні ЗСА як відношення площі бляшки до загальної площі судини. Стенозуючим ураженням вважали ступінь звуження судини більше ніж 20% [13, 17, 18]. Для визначення ремоделювання ЗСА вимірювали її інтрадвентиціальний діаметр (дЗСА) у діастолу, ТКІМ; розраховували показники відношення ТКІМ до дЗСА (ТКІМ/дЗСА, ум. од.), артеріальну масу судинного сегмента (АМ, г) за формулою:  $AM = \rho \times L \times \pi \times (Re^2 - Ri^2)$ , де  $\rho$  — густина артеріальної стінки ( $\rho$  приймаємо за  $1,06 \times 10^3$  кг/м<sup>3</sup>),  $L$  — референтна довжина артеріального сегмента ( $L=1$  см),  $Re$  та  $Ri$  — зовнішній та внутрішній радіуси відповідно, де  $Re = dЗСА/2 + ТКІМ$ ,  $Ri = dЗСА/2$ .

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник	Величина показника в групах хворих	
	Перша група	Друга група
Середній вік, роки	59,1±1,3	63,2±0,8
Стать: чоловіки (абс./%) жінки (абс./%)	22/51,2 21/48,8	23/25,6 67/74,4
Тривалість ГХ II ст., роки	10,2±1,6	12,0±1,2
Давність ЦД II типу, роки	-	5,1±0,7
Середній САТ оф., мм рт. ст.	162,4±2,3	161,2±2,4
Середній ДАТ оф., мм рт. ст.	97,5±2,1	92,6±1,2
Середня ЧСС, уд/хв	75,3±1,5	76,1±1,2
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,1±0,9	32,5±0,5
Частка осіб з ожирінням, %	53,0	58,0

Відношення  $TKIM/dZCA < 0,20$  ум. од. та  $AM < 0,275$  г розцінювали як відсутність ремоделювання;  $TKIM/dZCA < 0,20$  ум. од. та  $AM > 0,275$  г — як ексцентричну гіпертрофію [19].

Усім хворим було проведено трансторакальну ехокардіографію та доплероехокардіографію в одномірному (М) та двомірному (В) режимах, режимах постійнохвильової та імпульсно-хвильової доплерографії. Вимірювали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-сistolічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки (ЗС) ЛШ, визначали кінцево-діастолічний (КДО), кінцево-сistolічний (КСО) об'єми ЛШ за допомогою методу суми дисків Сімпсона, індексовані показники КДО (КДІ), ММ (ІММ) ЛШ як відношення їх абсолютних значень до площі поверхні тіла [17]. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) та ММ ЛШ за формулою Penn Convention. Наявність структурних змін ЛШ оцінювали за показниками ІММ ЛШ і ВТС [18, 20]. Оцінювали діастолічне наповнювання ЛШ за значеннями максимальних швидкостей трансмітрального кровотоку в період раннього наповнення (Е) ЛШ і систоли передсердь (А), а також співвідношення (Е/А) [17].

Усім хворим було проведено добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за загальноприйнятою методикою [21]. Визначали середньодобові (сер. доб.), середньоденні, середньонічні показники систолічного (САТ сер. ден., САТ сер. ніч.) та діастолічного АТ (ДАТ сер. ден., ДАТ сер. ніч.), варіабельність САТ (ВСАТ), пульсовий АТ (ПАТ). Для оцінки циркадного ритму АТ проводили аналіз добового індексу (ДІ) САТ та ДАТ. Отримані значення порівнювали із загальноприйнятими показниками норми для ДМАТ: САТ сер. доб./ДАТ сер. доб. — менший за 130/80 мм рт. ст., САТ сер. ден./ДАТ сер. ден. — менший за 135/85 мм рт. ст., САТ сер. ніч./ДАТ сер. ніч. — менший за 120/70 мм рт. ст. [21].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statistica for Windows 6.0 Statsoft, USA. Усі результати наведено у вигляді ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці даних оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при значеннях коефіцієнта вірогідності (p) менше за 0,05.

Для визначення асоціативних зв'язків між показниками ремоделювання ЗСА, ЛШ, АТ, показниками ліпідного та глікемічного обміну був проведений кореляційний аналіз за допомогою параметричного та непараметричного методів.

### Результати та їх обговорення

Перед дослідженням визначали індекс маси тіла (ІМТ), середній рівень якого був порівняним в обидвох групах: ( $31,1 \pm 0,9$ ) у хворих на ГХ порівняно з ( $32,5 \pm 0,5$ ) у хворих із ГХ та ЦД, частка осіб

з ожирінням у першій групі була меншою (53,0%) порівняно з другою групою (58,0%), але невірогідною.

Середні рівні офісного САТ у першій і другій групах не відрізнялись — ( $162,4 \pm 2,4$ ) та ( $161,2 \pm 2,3$ ) мм рт. ст. відповідно. Водночас середній рівень офісного ДАТ у групі хворих із ГХ був вірогідно вищим ( $97,5 \pm 2,1$ ) порівняно з групою хворих із ГХ та ЦД — ( $92,5 \pm 1,3$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Середні рівні ЗХС, ТГ, показників ліпідного спектра, кліренсу креатиніну в групах хворих вірогідно не відрізнялися (табл. 2).

Функцію нирок оцінювали за показником кліренсу креатиніну в сироватці крові та ШКФ, яка становила в першій групі в середньому ( $72,84 \pm 2,08$ ), у другій — ( $77,40 \pm 1,95$ ) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Різниця показників у групах не була вірогідною, але частка осіб із показником ШКФ, меншим за 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у групі хворих із ГХ та ЦД II типу була вірогідно більшою: 16,0% порівняно з 9,0% ( $p < 0,05$ ).

Усім хворим проводилось ЕхоКГ-дослідження, результати якого наведені в табл. 3.

Під час аналізу структурно-функціональних показників ЛШ у пацієнтів першої та другої груп досліджено те, що КДІ, КСІ, ТМШП, ФВ, ІММ ЛШ та ВТС вірогідно не відрізнялись. Аналіз геометрії ЛШ виявив концентричний тип ГЛШ у 58,0% хворих із ГХ та в 54,0% хворих із ГХ і ЦД, ексцентричний

**Таблиця 2. Біохімічні показники в групах хворих ( $M \pm m$ )**

Показник	Величина показника в групах хворих	
	Перша група	Друга група
ЗХС, ммоль/л	5,79±0,23	5,64±0,13
ТГ, ммоль/л	1,73±0,19	1,79±0,14
ХС ЛВЩ, ммоль/л	1,45±0,13	1,29±0,03
ХС ЛНЩ, ммоль/л	3,85±0,20	3,68±0,15
ХС ЛДНЩ, ммоль/л	0,90±0,07	0,80±0,07
Глюкоза натще, ммоль/л	5,29±0,22	8,04±0,33*
HbA1c, %	-	7,50±0,15
Кліренс креатиніну, мл/хв	100,78±3,33	98,61±4,77
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	72,84±2,08	77,40±1,95

Примітка. \* Різниця показника вірогідна порівняно з першою групою ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3. Структурно-функціональні показники лівих відділів серця**

Показник	Величина показника в групах хворих ( $M \pm m$ )	
	Перша група	Друга група
ЛП, мм	40,15±0,77	40,71±0,70
КСІ ЛШ, мм/м <sup>2</sup>	24,36±1,34	23,39±0,68
КДІ ЛШ, мм/м <sup>2</sup>	66,56±2,34	62,57±1,42
ТМШП, мм	13,06±0,36	12,54±0,17
Частка осіб із КГЛШ/ЕГЛШ, %	58,00/21,00	54,00/33,00
Е/А, ум. од.	0,95±0,06	0,83±0,05
ФВ ЛШ, %	61,94±1,71	63,97±0,92
ВТС, ум. од.	0,45±0,01	0,45±0,01
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	137,34±4,44	136,26±2,89

ний тип ГЛШ — у 21,0% пацієнтів із ГХ та в 33,0% із ГХ та ЦД.

ДМАТ проводили 43 хворим із ГХ і 72 хворим із ГХ і ЦД. Аналіз отриманих даних показав, що середні рівні САТ за добу, день і ніч в обидвох групах перевищували норму. У групі хворих із ЦД середній рівень ДАТ за добу, вдень і вночі відповідав нормі, а в групі хворих на ГХ без ЦД середній рівень ДАТ за всі періоди перевищував норму. Імовірно, хворі на ЦД відповідальніше ставилися до приймання антигіпертензивних препаратів і контролю АТ. Під час детального аналізу ДМАТ виявилось, що показники САТ суттєво не відрізнялись у групах хворих, при цьому рівні добового, денного та нічного ДАТ були вірогідно вищими в групі хворих із ГХ. Проте група хворих із ГХ і ЦД характеризувалась вірогідно вищим ПАТ за добу, день і ніч і нижчим рівнем добового індексу, тобто в цих хворих спостерігалось недостатнє зниження як САТ, так і ДАТ у нічний період доби порівняно з денним (табл. 4).

Для більшості пацієнтів другої групи характерними були порушення добового ритму АТ (табл. 4). Серед обстежених хворих у 30,7% спостерігався нормальний двофазний циркадний ритм АТ («dipper»), у 46,1% відмічалось недостатнє зниження АТ у нічний період («non-dipper»), у 15,4% зареєстрований інвертований добовий ритм («night-peaker»), коли рівень АТ вночі вищий, ніж удень. Лише в 5 (9,6%) хворих спостерігалось надмірне зниження АТ у нічні години («over-dipper»). У 46,2% хворих була виявлена висока добова ВСАТ.

Серед хворих першої групи ці показники вірогідно відрізнялися. Так, нормальний двофазний циркадний ритм спостерігався в 40,7% хворих, у 33,3% відмічалось недостатнє зниження АТ у нічний період, у 14,8% було надмірним зниження АТ у нічні години, й лише в 7,4% хворих

був зареєстрований інвертований добовий ритм. Збільшена варіабельність добового САТ спостерігалась у 33,4% хворих.

Таким чином, хворі другої групи характеризувались більш значним порушенням циркадних ритмів АТ, тобто частіше спостерігалось недостатнє зниження АТ у нічні години («non-dipper») та інвертований добовий ритм («night-peaker»), майже в половини цих хворих спостерігалась підвищена варіабельність САТ. Хворі з недостатнім зниженням САТ і ДАТ у нічні години належать до групи ризику розвитку ГЛШ, інсульту, інфаркту міокарда та ураження нирок, а також ризику смерті від серцево-судинних захворювань, а висока варіабельність АТ є самостійним чинником ризику уражень органів-мішеней [22]. Надмірне зниження АТ у нічні години, у свою чергу, є додатковим чинником ризику розвитку церебральної ішемії [23]. Таким чином, понад 70,0% хворих із ГХ і ЦД та половина хворих із ГХ, включених у дослідження, мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень не тільки через високі значення абсолютних цифр АТ, а й через неадекватне або надмірне його зниження в нічні години порівняно з денними та надмірною варіабельністю САТ.

Із метою вивчення особливостей структури сонних артерій та їх ремоделювання було проведено дуплексне сканування загальних і внутрішніх сонних артерій у 43 хворих першої та 72 — другої груп. Виявлено, що 54,8% хворих другої та 51,9% першої груп мають потовщення КІМ більше ніж 0,9 мм. Показники ТКІМ, діаметра сонних артерій і співвідношення ТКІМ/ДЗСА не відрізнялися між групами. Структурні зміни в ЗСА в обох групах хворих були ексцентричними, тобто ремоделювання судин відбувалось за рахунок збільшення їхнього діаметра. Утім у хворих другої групи показник АМ був вірогідно більшим — (0,323±0,065) і (0,300±0,051) г відповідно, частіше спостерігалось стенозуюче ураження судин — 49,5 та 34,5% відповідно (табл. 5).

У хворих другої групи за наявності КГЛШ виявлено вірогідно більшу величину ТКІМ (на 10,0%,  $p<0,05$ ), більшу варіабельність САТ (на 17,0%,  $p<0,05$ ), вищий рівень ТГ (на 25,0%,  $p<0,05$ ), більшу частку осіб із ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

У другій групі хворих спостерігались кореляційні зв'язки між ТКІМ і Ді САТ (0,42,  $p<0,001$ ), ВСАТ за добу (0,28,  $p<0,05$ ), із піком А трансмітрального потоку (0,29,  $p<0,01$ ), і діаметром ЗСА (0,37,  $p<0,001$ ). Встановлені кореляційні зв'язки між ДЗСА та діаметром ЛП (0,35,  $p<0,01$ ), КСР (0,40,  $p<0,01$ ), КДР (0,29,  $p<0,01$ ), КСО (0,35,  $p<0,01$ ), товщиною ЗСЛШ (0,26,  $p<0,05$ ), а також рівнем глюкози (0,28,  $p<0,05$ ), між діаметром ВСА та КДР (0,33,  $p<0,01$ ), КСО (0,31,  $p<0,05$ ), КДО (0,23,  $p<0,05$ ), ІМТ (0,28,  $p<0,01$ ). У цій групі визначений вірогідний

**Таблиця 4. Показники ДМАТ у групах хворих (M±m)**

Показники	Величина показника в групах хворих	
	Перша група	Друга група
САТ сер. доб., мм рт. ст.	138,5±8,6	134,9±11,9
ДАТ сер. доб., мм рт. ст.	84,2±6,1	74,6±7,2**
ПАТ сер. доб., мм рт. ст.	39,6±21,7	49,1±19,4*
САТ сер. ден., мм рт. ст.	143,4±7,9	138,3±12,6
ДАТ сер. ден., мм рт. ст.	88,0±6,0	76,9±6,9**
ПАТ сер. ден., мм рт. ст.	37,6±24,2	48,2±21,4*
САТ сер. ніч., мм рт. ст.	128,3±12,2	128,2±14,3
ДАТ сер. ніч., мм рт. ст.	75,4±8,9	68,6±7,3**
ПАТ сер. ніч., мм рт. ст.	36,0±23,2	45,9±21,6**
САТ сер. доб., мм рт. ст.	16,7±2,3	15,7±3,1
Добовий індекс САТ, %	11,2±4,7	7,16±6,2**
Добовий індекс ДАТ, %	15,2±5,2	10,3±5,9**

Примітки. \* Різниця показника вірогідна порівняно з першою групою ( $p<0,05$ ). \*\* Різниця показника вірогідна порівняно з другою групою ( $p<0,01$ ).

Таблиця 5. Структурні показники ЗСА, ВСА та офісного АТ (M±m)

Показник	Величина показника в групах хворих	
	Перша група	Друга група
ТКІМ, мм	1,04±0,12	1,08±0,71
дЗСА, мм	7,51±0,56	7,77±0,61
дВСА, мм	5,62±0,63	5,72±0,73
ТКІМ/дЗСА	0,14±0,03	0,14±0,02
АМ, г	0,300±0,051	0,323±0,065*
Частка осіб зі стенозуючим ураженням, %	34,5%	49,5%**

Примітки. \* Різниця показника вірогідна порівняно з першою групою ( $p < 0,05$ ). \*\* Різниця показника вірогідна порівняно з першою групою ( $p < 0,01$ ).

кореляційний зв'язок між наявністю атеросклеротичної бляшки та товщиною МШП (0,26,  $p < 0,05$ ), піком А трансмітрального потоку (0,30,  $p < 0,05$ ) і віком хворих (0,29,  $p < 0,05$ ). Швидкісні показники корелювали з показниками ДМАТ, а саме: індекс Рі ОСА із САТ сер. доб. (0,30,  $p < 0,05$ ), лінійна швидкість кровотоку ЗСА (VЗСА) із САТ сер. ден. та САТ сер. ніч. (-0,33,  $p < 0,05$  та -0,35,  $p < 0,05$  відповідно), лінійна швидкість кровотоку ВСА (VBCA) з ДАТ сер. доб. та ДАТ сер. ден. (-0,40,  $p < 0,05$  та -0,47,  $p < 0,05$  відповідно), Рі ВСА з ДАТ сер. доб. (-0,43,  $p < 0,05$ ) та ДАТ сер. ден. (-0,30,  $p < 0,05$ ), ТАМХ ВСА з ДІДАТ (0,28,  $p < 0,05$ ) та ДАТ сер. ден. (-0,34,  $p < 0,05$ ). Прямі кореляційні зв'язки спостерігались між показниками ліпідного та вуглеводного обмінів і показниками ремоделювання судин і показниками швидкості кровотоку: між рівнем ХС ЛНЩ і ТКІМ/ЗСА (0,25,  $p < 0,05$ ), рівнем HbA1c і ТКІМ/ЗСА (0,23,  $p < 0,05$ ) та АМ (0,23,  $p < 0,05$ ), між ХС ЛДНЩ і VЗСА, VBCA (0,39,  $p < 0,01$ ; 0,34,  $p < 0,05$  відповідно), ТАМХ ЗСА, ТАМХ ВСА (0,37,  $p < 0,05$ ; 0,32,  $p < 0,05$  відповідно), ТГ із VЗСА та ТАМХ ЗСА (0,28,  $p < 0,05$ ; 0,38,  $p < 0,05$  відповідно), HbA1c й індексом Рі ЗСА (0,31,  $p < 0,05$ ). Був виявлений вірогідний прямий взаємозв'язок між діаметром ЗСА та АМ (0,72,  $p < 0,001$ ) і між ТКІМ та АМ (0,99,  $p < 0,001$ ), що вказувало на паралельність процесів збільшення судинного просвіту ЗСА та судинної маси в цих хворих. У цій групі відмічали зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ і HbA1c ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

У першій групі хворих визначали такі кореляційні зв'язки: між ТКІМ та офісним САТ і ПАТ (0,38,  $p < 0,01$ ; 0,51,  $p < 0,05$  відповідно), ТКІМ і ПАТ сер. доб., сер. ден., сер. ніч. (0,45,  $p < 0,01$ ; 0,19,  $p < 0,05$ ; 0,19,  $p < 0,01$  відповідно), ТКІМ і КДР (0,32,  $p < 0,01$ ) та віком (0,42,  $p < 0,01$ ). Показник дЗСА корелював із ЛП (0,46,  $p < 0,01$ ), КДР (0,35,  $p < 0,01$ ), КДО (0,37,  $p < 0,01$ ), товщиною ЗСЛЖ (0,51,  $p < 0,01$ ), рівнем глюкози натще (0,39,  $p < 0,01$ ), віком, зростом та ІМТ (0,34,  $p < 0,01$ ; 0,39,  $p < 0,01$ ; 0,29,  $p < 0,01$  відповідно), ММЛШ та ІММЛШ (0,53,  $p < 0,01$ ; 0,49,  $p < 0,01$ ). Діаметр ВСА корелював із ЛП (0,30,  $p < 0,01$ ), КДР (0,34,  $p < 0,01$ ), КДО (0,31,  $p < 0,01$ ), піком Е трансмітрального потоку (0,31,  $p < 0,05$ )

і рівнем креатиніну крові (0,36,  $p < 0,05$ ). У цій групі хворих спостерігалась паралельність процесів ремоделювання судин за даними кореляційного аналізу: був виявлений вірогідний прямий взаємозв'язок між дЗСА та АМ (0,53,  $p < 0,0001$ ) і ТКІМ та АМ (0,90,  $p < 0,001$ ).

Як відомо, взаємозв'язок ТКІМ із ПАТ зумовлений впливом так званого циклічного стресу (циклічним викидом крові під час скорочення серця) на артерії еластичного типу, до яких належить і ЗСА. Ці процеси відображають кореляційні зв'язки між ТКІМ і ПАТ та офісним САТ у хворих із ГХ у нашому дослідженні. Систолічний «удар» на тлі підвищеного САТ при АГ призводить до ушкодження еластичних волокон артерій, змін колагену, підвищення жорсткості артерій та їх дилатації. У цей же час посилюються процеси проліферації гладком'язових клітин судин і потовщується КІМ [14, 15].

У хворих на ЦД, за даними різних авторів, спостерігається недостатнє зниження нічного тиску [24]. При ЦД структурні зміни крупних судин призводять до того, що зміни АТ у систолу та діастолу викликають лише мінімальні зміни діаметра каротидних артерій, відображаючи істотні зміни судинної жорсткості [25]. Тому, імовірно, в нашому дослідженні спостерігався більш суттєвий зв'язок ТКІМ із недостатнім зниженням АТ у нічні години та з добовою варіабельністю САТ, ніж з абсолютними показниками АТ. Маса артеріального сегмента була вірогідно вищою у хворих другої групи, що, можливо, відображає суттєвіший розвиток атеросклеротичного ураження судинної стінки. Підтвердженням цього є те, що кореляційні зв'язки показників ремоделювання судин із показниками ліпідного та вуглеводного обмінів спостерігалися лише в другій групі хворих, як і більша частка хворих зі стенозуючим ураженням судин.

## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих із ГХ і ЦД II типу виявлено недостатнє зниження АТ у нічні години порівняно з хворими на ГХ: частка хворих із профілем «non-dipper» становила 46,1 та 33,3% відповідно, «night-piker» — 15,4 та 7,4% відповідно, підвищена варіабельність САТ — у 46,2 та 33,4% відповідно.
2. Визначення показників ремоделювання ЗСА (ТКІМ, АМ, дЗСА, ТКІМ/дЗСА) у пацієнтів із ГХ і ЦД II типу є необхідним для впливу на чинники ризику з метою сповільнення прогресування структурних змін ЗСА.
3. В обидвох групах процеси ремоделювання судин ідуть паралельно з процесами ремоделювання ЛШ, що відображається в кореляційних зв'язках між їх структурними показниками.

## Список використаної літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. — К., 2014. — С. 278.
2. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2008. — С. 1424.
3. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия у особых категорий больных. — К.: МОРИОН, 2009. — С. 374.
4. Маньковский Б.Н. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа // *Ліки України*. — 2011. — № 6 (152). — С. 17-18.
5. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром и артериальная гипертензия: патогенез диктует лечебную тактику // *Здоров'я України*. — 2006. — № 23-24. — С. 156-157.
6. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція // *Дис. д-ра мед. наук*. — 14.01.14. — К., 2007. — С. 323.
7. Маньковский Б.Н. Защита органов-мишеней с помощью ингибитора ангиопревращающего фермента при сахарном диабете // *Укр. кардіол. журн.* — 2012. — № 6. — С. 47-49.
8. Almgren T, Wilhelmson L, Samuelsson O. et al. Diabetes in treated hypertension common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up // *J. Hypertension*. — 2007. — 25. — P. 1311-1317.
9. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії європейського товариства гіпертензії (ESH) та європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року / Ю.М. Сіренко (науковий редактор перекладу) // *Артеріальна гіпертензія*. — 2013. — № 4 (30). — С. 92-109.
10. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете Американской Ассоциации сахарного диабета / Ю.М. Сіренко (науковий редактор перекладу) // *Артеріальна гіпертензія*. — 2015. — № 4 (42). — С. 92-110.
11. Garber A.J. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2016. Executive summary // *Endocrine Practice*. — 2016. — Vol. 22. — № 1. — P. 84-113.
12. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога // *Укр. кардіол. журн.* — 2008. — № 11. — С. 72-81.
13. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M.L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 2851-2906.
14. Eberth J, Gresham V, Reddy A. Importance of pulsatility in hypertensive carotid artery growth and remodeling // *J. Hypertension*. — 2009. — 27. — P. 2010-2021.
15. Humphrey J.D. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress // *Hypertension*. — 2008. — 52. — P. 195-200.
16. Іванов Д.Д. Ведение пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с поражением почек // *Почки*. — 2015. — № 2. — С. 48-51.
17. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленко, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренко. — К.: ПП ВМБ, 2011. — С. 96.
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2159-2219.
19. Некрутенко Л.А., Туев А.В., Агафонов А.В., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста // *Рос. кардиол. журн.* — 2005. — № 3. — С. 25-27.
20. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 16 (6). — P. 577-605.
21. Parati G., Stergiou G., O'Brien E. European Society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertension*. — 2014. — 32. — P. 1359-1366.
22. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 24. — P. 793-801.
23. Mallion J.-M., Baguet I.P., Siche J.-P. et al. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertension*. — 1999. — Vol. 17. — № 5. — P. 585-595.
24. Fratolla A., Parati G., Castiglioni P. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients // *Hypertension*. — 2000. — 36. — P. 622-628.
25. Agabiti-Rosei E. From macro- to microcirculation: benefits in hypertension and diabetes // *J. Hypertension*. — 2008. — 26. — Suppl 3. — P. 15-19.

Надійшла до редакції 02.02.2017

## ROLE OF THE DUPLEX SCANNING OF THE BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN DIAGNOSIS OF TARGET ORGANS PATHOLOGY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

O. Bazyka, S. Kozhukhov, O. Yarinkina, N. Dovganych, O. Starshova

### Abstract

The results of the study of the brachiocephalic arteries, intracardiac hemodynamics and daily monitoring of the blood pressure conditions in 43 patients with arterial hypertension of II grade and 90 with combination of arterial hypertension and II type diabetes mellitus are presented. In both groups, processes of vascular and left ventricle re-modelling were parallel and that was reflected in the correlation between their structural indicators.

**Keywords:** arterial hypertension, diabetes mellitus.

Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина

Харьковский национальный  
медицинский университет

# ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬФА- ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

## Резюме

**Мета дослідження** — оцінити рівні асиметричного диметиларгініну (АДМА) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу й характеру ураження коронарних артерій (КА) до терапії та в процесі проведеної стандартної й комбінованої терапій із додаванням альфа-ліпоевої кислоти (АЛК, Діаліпон®). **Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік —  $59,6 \pm 9,11$  року. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців відповідної статі й віку. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі на ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група ( $n=70$ ) — хворі із супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група ( $n=61$ ) — хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Усім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. Усі пацієнти залежно від характеру ураження коронарних артерій (КА) та проведеної терапії були розділені на 2 підгрупи — підгрупа 1А (стандартної терапії) і підгрупа 1В (комбінованої терапії). У всіх хворих оцінювалися рівні АДМА до терапії та через 3 місяці лікування. **Результати.** Під час дослідження було виявлено, що в пацієнтів з ІХС як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без вірогідно були підвищеними рівні АДМА порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Під час оцінки рівня АДМА в динаміці терапії виявлено його вірогідне зниження як у 1-й ( $2,22 \pm 0,58$  мкМ/л vs  $1,79 \pm 0,54$  мкМ/л;  $p = 0,00001$ ), так і в 2-й групах ( $2,29 \pm 0,61$  мкМ/л vs  $1,87 \pm 0,59$  мкМ/л;  $p = 0,0001$ ). При порівнянні режимів терапії в підгрупі стандартної терапії середній рівень АДМА до початку лікування становив  $2,00 \pm 0,61$  мкМ/л, а через 3 місяці терапії —  $1,69 \pm 0,56$  мкМ/л, при цьому різниця між початковим значенням і досягнутим через 3 місяці була вірогідною ( $p = 0,0074$ ). У пацієнтів підгрупи 1В ( $n=105$ ), в яких проводилася терапія з Діаліпоном, також була відзначена вірогідна тенденція до зменшення рівня АДМА через 3 місяці порівняно з початковим значенням до терапії ( $2,31 \pm 0,57$  мкМ/л vs  $1,78 \pm 0,55$  мкМ/л;  $p = 0,00001$ ). При цьому відносне зниження рівня АДМА в підгрупі 1А становило 15,5%, у підгрупі 1В — 22,9%. **Висновки.** Отримані під час дослідження результати демонструють вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої на тлі супутнього ЦД. Застосування АЛК у схемах комбінованої терапії сприяє вірогідному зниженню рівня АДМА, а отже, приводить до зменшення дисфункції ендотелію та, як наслідок, до можливого поліпшення прогнозу в цій групі пацієнтів.

## Ключові слова

Асиметричний диметиларгінін, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, маркер ендотеліальної дисфункції, альфа-ліпоева кислота (Діаліпон®).

В настоящее время установлено, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению

и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. У больных СД 2-го типа кардиоваскулярный риск повышен в сравнении с лицами без метаболических нарушений. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск (КВР), что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [8]. В основе атероскле-

ротического поражения сосудов лежит нарушение функции эндотелия сосудов.

Поэтому актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [3, 6, 12]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота (NO) — один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток [9]. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, NO, образующийся в эндотелиальных клетках при помощи NO-синтазы, препятствует развитию атеросклероза благодаря другим свойствам: снижению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, содержания провоспалительных цитокинов, контролю пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, сохранению баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови [13].

Субстратом для синтеза NO под действием NO-синтазы выступает аминокислота L-аргинин — основная эндогенная аминокислота. Помимо участия в обмене оксида азота L-аргинин является продуктом процесса детоксикации аммиака, метаболитом цикла мочевины, предшественником орнитина, мочевины и креатинина, участником формирования активных центров некоторых ферментов. Данные экспериментов на животных, а также исследований *in vitro* показали комбинированное антиагрегационное, антикоагуляционное и профибринолитическое действие L-аргинина [14]. Назначение L-аргинина в качестве субстрата образования NO приводит к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, снижает артериальное давление (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов как у здоровых лиц, так и у пациентов с заболеваниями ССЗ, улучшает функцию эндотелиальных клеток, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и снижает интенсивность окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при стенокардии напряжения, уменьшает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у людей *in vivo* [14]. В организме L-аргинин, как и другие аминокислоты, подвергается различным метаболическим изменениям. В частности, на L-аргининовые остатки, входящие в состав различных белков как в эндотелии, так и в других тканях, под действием ферментов переносят металлы группы и образуют метилированные аминокислоты, в том числе асимметричный диметиларгинин (АДМА), который может конкурировать с L-аргинином в качестве

субстрата NO-синтазы и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [14]. В 1992 г. было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки NO [13]. АДМА представляет собой производное аминокислоты L-аргинин, в молекуле которой у одного атома азота два атома водорода замещены металльными группами. АДМА обладает способностью ингибировать синтазу оксида азота, что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей привлекает потенциальная роль АДМА в развитии ССЗ.

Недавно проведенный метаанализ Juan C. и соавт., включавший 4713 участников, продемонстрировал, что повышение уровня АДМА сопровождается повышенным риском развития ИБС [15].

Однако, несмотря на то, что применение статинов снижает кардиоваскулярную смертность, даже при проведении адекватной статинотерапии остается высокий остаточный (резидуальный) КВР [10, 11], а увеличение дозы статинов при проведении агрессивной липидоснижающей терапии не приводит к уменьшению резидуального риска. Согласно определению Международной инициативной группы, резидуальный КВР — это значительный остаточный риск макрососудистых событий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на действующие стандарты медицинской помощи, в том числе достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и интенсивного контроля АД и глюкозы в крови [10]. У пациентов с СД 2-го типа резидуальный КВР связывают с наличием специфической диабетической дислипидемии, которая заключается, как было указано выше, в повышении уровня триглицеридов (ТГ), мелких частиц ЛПНП, обогащенных ТГ, а также снижении ЛПВП [11]. В метаанализе 14 исследований с участием 90 056 пациентов было показано снижение кардиоваскулярной смертности при проведении статинотерапии как в группах пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Однако при субанализе в группе пациентов с СД 2-го типа (n=18 686, средний срок наблюдения — 4,3 года) был обнаружен высокий остаточный риск развития макрососудистых осложнений по сравнению с группой пациентов без сопутствующего СД [7].

В недавно проведенном исследовании Yi X. доказано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом аполипопротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ), усилением системного перекисного окисления липидов. Доказано также, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован

с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1)), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [16].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также кофактором ряда метаболических процессов, выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-В — NF- $\kappa$ B. Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток. Благодаря этому АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК, обусловленные наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны. Большой интерес представляет изучение ее влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а следовательно, на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск [16].

В настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня АДМА в прогрес-

сировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него, а также влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на данный показатель.

**Цель работы** — оценить уровни АДМА у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА) до терапии и в процессе проводимой терапии с добавлением АЛК.

### Материалы и методы

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент (89 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил  $59,6 \pm 9,11$  года.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификацию диагноза — ИБС, стабильная стенокардия напряжения — проводили на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И. Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4, 5]. Диагноз СД устанавливали согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3, 6, 12]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов — гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit Immundiagnostik K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n=70$ ) — больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-я группа ( $n=61$ ) — больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. В исследование включали пациентов с СД 2-го типа и уровнем гликозилированного гемоглобина менее 8,5%.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла ориентировались на анатомическую классификацию поражений

коронарных артерий, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70% принято считать гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует: описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы и более 50%, и более 70%. Анатомическая классификация в целом достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [4, 5].

В исследовании у всех пациентов по данным коронарографии проводилась оценка наличия и выраженности поражения КА. Оценивалось наличие гемодинамически значимых стенозов КА (стенозы КА  $\geq 70\%$ ) [4, 5], также оценивалось наличие диффузного — многососудистого поражения с многосегментным поражением КА. В результате было выявлено 19 пациентов 1-й группы и 15 пациентов 2-й с гемодинамически незначимыми стенозами КА менее 70%; 51 пациент 1-й группы, 46 пациентов 2-й группы с гемодинамически значимыми стенозами КА. С диффузным поражением КА было выявлено 42 пациента 1-й группы, 8 пациентов 2-й группы соответственно; без диффузного поражения КА было выявлено 28 пациентов 1-й группы, 53 пациента 2-й группы.

С учетом данных коронарографии и планируемой проводимой терапии были выделены две подгруппы пациентов — подгруппа 1А и подгруппа 1В.

Пациенты обеих групп с гемодинамически значимыми стенозами КА и/или диффузным поражением КА — подгруппа 1В (n=105) получали в составе комбинированной терапии Диалипон® (АЛК) 600 мг в сутки в течение первых 10 дней инъекционно, потом 300 мг в сутки внутрь в течение 3 месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ИБС согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, которая включала в качестве гиполипидемической терапии использование статинов — прием розувастатина в дозировке 20 мг 1 раз в день [4, 5]. Пациен-

ты с СД 2-го типа получали метформин (Диаформин®) в индивидуально подобранной дозировке.

Мониторинг состояния пациентов осуществлялся дважды: при поступлении в стационар и через 3 месяца для оценки эффективности проводимой терапии.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения — с помощью U-критерия Манна — Уитни. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

### Результаты и их обсуждение

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни АДМА. Достоверных различий в уровне АДМА между 1-й и 2-й группами выявлено не было. При оценке уровня АДМА в динамике терапии выявлено его достоверное снижение как в 1-й ( $2,22 \pm 0,58$  мкМ/л vs  $1,79 \pm 0,54$  мкМ/л;  $p = 0,00001$ ), так и во 2-й группах ( $2,29 \pm 0,61$  мкМ/л vs  $1,87 \pm 0,59$  мкМ/л;  $p = 0,0001$ ) — см. табл. 1.

**Таблица 1. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой до терапии и через 3 месяца терапии**

Показатель	Группы	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1-я группа (n <sub>1</sub> =70)	2-я группа (n <sub>2</sub> =61)
Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л		0,46 $\pm$ 0,12	2,22 $\pm$ 0,58 <sup>#</sup>	2,29 $\pm$ 0,61 <sup>#</sup>
Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л		-	1,79 $\pm$ 0,54 <sup>**</sup>	1,87 $\pm$ 0,59 <sup>***</sup>
Соотношение пациентов в группах по проведению стандартной/комбинированной терапии (n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub> )			12/58	14/47

Примечания. Здесь и далее — количественные переменные представлены как  $M \pm SD$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы статистически недостоверно: <sup>#</sup> $p > 0,05$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически достоверно: <sup>#</sup> $p = 0,00001$ ; <sup>\*\*</sup> $p = 0,00001$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы до терапии статистически значимо: <sup>\*\*</sup> $p = 0,00001$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы до терапии статистически значимо: <sup>\*\*\*</sup> $p = 0,0001$ .

У всех пациентов 1-й группы стандартной и комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня АДМА в процессе терапии ( $2,04 \pm 0,62$  мкМ/л vs  $1,59 \pm 0,55$  мкМ/л;  $p=0,04$  и  $2,26 \pm 0,56$  мкМ/л vs  $1,83 \pm 0,53$  мкМ/л;  $p=0,00001$  соответственно). У всех пациентов 2-й группы стандартной и комбинированной терапии также отмечалось достоверное снижение уровня АДМА в процессе терапии ( $1,97 \pm 0,63$  мкМ/л vs  $1,58 \pm 0,56$  мкМ/л;  $p=0,048$  и  $2,38 \pm 0,58$  мкМ/л vs  $1,95 \pm 0,57$  мкМ/л;  $p=0,0002$  соответственно) — см. табл. 2.

Также нами сравнивались режимы терапии — стандартная (подгруппа 1А,  $n=26$ ) и комбинированная (подгруппа 1В,  $n=105$ ). В подгруппе стандартной терапии средний уровень АДМА до начала лечения составил  $2,00 \pm 0,61$  мкМ/л, а через 3 месяца терапии —  $1,69 \pm 0,56$  мкМ/л, при этом разница между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца была достоверной ( $p=0,0074$ ). У пациентов подгруппы 1В ( $n=105$ ), у которых проводилась комбинированная терапия, также была отмечена достоверная тенден-

**Таблица 2. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера проводимой терапии до лечения и через 3 месяца терапии**

Группы	Показатель	Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л	Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л
1-я группа ( $n=12$ ) — стандартная терапия		$2,04 \pm 0,62$	$1,59 \pm 0,55^*$
1-я группа ( $n=58$ ) — комбинированная терапия		$2,26 \pm 0,56$	$1,83 \pm 0,53^{**}$
2-я группа ( $n=14$ ) — стандартная терапия		$1,97 \pm 0,63$	$1,58 \pm 0,56^{\#}$
2-я группа ( $n=47$ ) — комбинированная терапия		$2,38 \pm 0,58$	$1,95 \pm 0,57^{\#\#}$

Примечания. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно:  $*p=0,04$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-й группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно:  $**p=0,00001$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно:  $\#p=0,048$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-й группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно:  $\#\#p=0,0002$ .

**Таблица 3. Оценка уровней АДМА у больных ИБС до терапии и через 3 месяца терапии**

Показатель	Группы	Подгруппа 1А ( $n=26$ )	Подгруппа 1В ( $n=105$ )
Уровень асимметричного диметиларгинина до терапии, мкМ/л		$2,00 \pm 0,61$	$2,31 \pm 0,57$
Уровень асимметричного диметиларгинина через 3 месяца терапии, мкМ/л		$1,69 \pm 0,56^*$	$1,78 \pm 0,55^{\#}$

Примечания. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1А подгруппы до терапии статистически значимо:  $*p=0,0074$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1В подгруппы до терапии статистически значимо:  $\#p=0,00001$ .

ция к уменьшению уровня АДМА через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ( $2,31 \pm 0,57$  мкМ/л vs  $1,78 \pm 0,55$  мкМ/л;  $p=0,00001$ ). При этом относительное снижение уровня АДМА в подгруппе 1А составило 15,5%, в подгруппе 1В — 22,9% (табл. 3).

### Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркера эндотелиальной дисфункции — АДМА у пациентов с ИБС и о положительном влиянии проводимой стандартной и комбинированной терапии на данный показатель:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с группой контроля ( $p<0,05$ ).
2. При оценке уровня АДМА в динамике терапии выявлено его достоверное снижение как в 1-й ( $2,22 \pm 0,58$  мкМ/л vs  $1,79 \pm 0,54$  мкМ/л;  $p=0,00001$ ), так и во 2-й группах ( $2,29 \pm 0,61$  мкМ/л vs  $1,87 \pm 0,59$  мкМ/л;  $p=0,0001$ ).
3. При сравнении режимов терапии в подгруппе стандартной терапии средний уровень АДМА до начала лечения составил  $2,00 \pm 0,61$  мкМ/л, а через 3 месяца терапии —  $1,69 \pm 0,56$  мкМ/л, при этом разница между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца была достоверной ( $p=0,0074$ ). У пациентов подгруппы 1В ( $n=105$ ), у которых проводилась комбинированная терапия, также была отмечена достоверная тенденция к уменьшению уровня АДМА через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ( $2,31 \pm 0,57$  мкМ/л vs  $1,78 \pm 0,55$  мкМ/л;  $p=0,00001$ ). При этом относительное снижение уровня АДМА в подгруппе 1А составило 15,5%, в подгруппе 1В — 22,9%.

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД. В исследовании четко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий. Применение в схемах комбинированной терапии Диалипона способствует достоверному снижению уровня АДМА, а следовательно, ведет к уменьшению дисфункции эндотелия и, как следствие, возможному улучшению прогноза в данной группе пациентов.

## Список использованной литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леоніць // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17, № 3 (67). — Ч. 2. — С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. / За заг. ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.Ф. Москаленка / Біостатистика. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 3 (107). — С 6-70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2016. — 177 с.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. — 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.). — 115 с.
7. Holme I. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials / I. Holme, O. Faergeman, R. Fayyad, C.-C. Wun, J. Kastelein, A. Olsson, M. Tikkanen et al. // Journal of the American College of Cardiology. — 2012. — Vol. 59, Suppl. 13s1. — P. E1495-E1495.
8. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. — 2014. — Vol. 46. — P. 684-692.
9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 191. — P. 211-9.
10. Matsue Y. Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy / Y. Matsue, K. Yoshida, W. Nagahori, M. Ohno, M. Suzuki, A. Matsumura, Y. Hashimoto, M. Yoshida // Atherosclerosis. — 2014. — Vol. 20, Suppl. 232 (1). — P. 186-90.
11. Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A. Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // International Cardiovascular Research Journal. — 2013. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 46-50.
12. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S.1-S.109.
13. Sibal L. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // L. Sibal, S.C. Agarwal, P.D. Home, R.H. Boger // Current Cardiology Reviews. — 2010. — Vol. 6, Suppl. 2. — P. 82-90.
14. Wang D. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor NO / D. Wang, P.S. Gill, T. Chabrashvili, M.L. Onozato, J. Raggio, M. Mendonca et al. // Circulation Research. — 2007. — Vol. 101. — P. 627-635.
15. Xuan C. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C. Xuan, Q.W. Tian, H. Li, B.B. Zhang, G.W. He, L.M. Lun // European Journal of Preventive Cardiology. — 2016. — Vol. 23, Suppl. 5. — P. 502-10.
16. Yi X. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / X. Yi, L. Xu, S. Hiller et al. // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 223, Suppl. 1. — P. 137-143.

Надійшла до редакції 20.02.2017

## EFFECT OF THE THERAPY WITH ALPHA-LIPOIC ACID ON THE ASYMMETRICAL DIMETHYLARGININE LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L. Zhuravlyova, N. Lopina

### Abstract

**The purpose of research** — to assess the asymmetrical dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary arteries lesions before treatment and after conducted the standard and combination therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA, Dialipon®). **Materials and methods.** 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6±9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n=70) — patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n=61) — patients with CAD and without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients depending on the the nature of coronary artery (CA) lesions and nature of the therapy were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). Also were assessed the levels of ADMA before treatment and after 3 month of treatment. **Results.** The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of ADMA compared with the control group (p<0.05). In assessing the level of ADMA in therapy it dynamics revealed a significant decrease in both the 1<sup>st</sup> group (2.22±0.58 uM/L vs 1.79±0.54 uM/L; p=0.00001), and in 2<sup>nd</sup> groups (2.29±0.61 uM/L vs 1.87±0.59 uM/L; p=0.0001). When comparing regimens in a subgroup of standard therapy the average level of ADMA before treatment was 2.00±0.61 uM/L, and after 3 months of treatment — 1.69±0.56 uM/L, and the difference between the original value and achieved after 3 months was significant (p=0.0074). Patients of IB subgroup (n=105), who received therapy with ALA (Dialipon®) and significant downward trend in the ADMA level in 3 months was observed in comparison to the value before treatment (2.31±0.57 uM/L vs 1.78±0.55 uM/L; p=0.00001). The relative reduction in the level of ADMA in the subgroup IA was 15.5% and 22.9% subgroup IB. **Conclusions.** The findings of the study results demonstrate the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction, especially in patients with concomitant T2DM. The use of ALA in combination therapy schemes contributes to a significant reduction in ADMA levels, and thus leads to a decrease in endothelial dysfunction and as a result, the possible improvement of prognosis in this group of patients.

**Keywords:** asymmetrical dimethylarginine, ADMA, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid (Dialipon®).

*С.Г. Полшкова, О.С. Чабан*

*Український науково-дослідний  
інститут соціальної і судової  
психіатрії та наркології МОЗ*

*України*

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

# ТРИВОГА В ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ НІКОМЕКС

## Резюме

У статті наведено результати дослідження з визначення ефективності препарату Нікомекс при лікуванні хворих із соматизованим розладом (СР) і вираженим тривожним синдромом 27 пацієнтів (8 чоловіків і 19 жінок), середній вік хворих —  $40,6 \pm 10,2$  року. Стан пацієнтів характеризувався наявністю великої кількості соматичних скарг, а також тривожної симптоматики різного ступеня тяжкості. Отримані дані дозволяли зробити висновок про те, що застосування препарату Нікомекс у психіатричній практиці підвищувало ефективність лікування СР із вираженим тривожним синдромом. Це сприяло скороченню термінів стаціонарного лікування, зниженню витрат на терапію й підвищувало комплаєнтність пацієнтів на амбулаторному етапі лікування. Використання Нікомексу також підвищувало можливість когнітивного опрацювання тривоги в психотерапії, зменшувало частоту повторних госпіталізацій.

## Ключові слова

Соматизовані розлади, виражений тривожний синдром, лікування, препарат Нікомекс.

Тривожні розлади є найпоширенішим видом психічних розладів, які можуть істотно впливати на якість життя хворих і викликати виражене страждання. Причому спостерігаються вони найчастіше в розвинених країнах, індустріальних гігантах, країнах із високим рівнем життя. Частота діагнозів тривожних розладів вірогідно знижується зі збільшенням віку популяції: від 20-30% в осіб 20-40 років до 3-5% серед осіб, старших за 65 років. Зміни в розподілі частоти пояснюють кількома причинами: тривожні розлади зі збільшенням віку трансформуються в інші захворювання (депресії, деменції, залежність від алкоголю й психоактивних речовин — ПАР, соматичні хвороби, органічний розлад особистості) [1-9].

Тривожні стани часто поєднуються з різного роду соматичним дискомфортом. Найчастіше в скаргах проглядається не конкретний органічний симптом або синдром. Імовірніше, вони виглядають мозаїчними й мерехтливими: при постійних і наполегливих скаргах пацієнта в лікаря не завжди вимальовується логічна картина хвороби.

Набагато простіше мати справу з різними формами явної соматизованої тривоги, напри-

клад, із варіантами так званого кардіоневрозу. У цих випадках пацієнт чітко формулює як саму скаргу, так і супутній для хвороби емоційний фон. Для нього очевидним є зв'язок між тілесним дискомфортом і душевним станом (наприклад, «у мене розбите серце», «я поранений і вмираю», «у мене болить душа»). У цьому сенсі можна говорити про відносно збереження символічної функції, що дозволяє утримувати страждання тіла й душі в єдиному полі уваги.

Складнішими видаються випадки, коли пацієнт формулює різноманітні соматичні скарги, не пов'язуючи їх безпосередньо із занепокоєнням і тривогою. Часто ці скарги охоплюють не одну, а кілька сфер життя (наприклад, головні болі, порушення сну, сексуальну дисфункцію, проблеми зі шкірою й волоссям). Така картина виглядає одночасно хаотичною й переповненою.

Симптоми нагадують соматичне захворювання, втім постійні скарги, незважаючи на зайву деталізацію, розпливчасті, є неточними та неузгодженими в часі. Пацієнти звертаються, як правило, в першу чергу до терапевтів, потім, через незадоволення результатами лікування, — до вузьких спеціалістів.

Соматику обрамляє емоційна нестійкість, тривога, знижений настрій, що не досягає рів-

ня депресії, занепад фізичних і розумових сил, окрім того, часто спостерігаються дратівливість, відчуття внутрішньої напруженості й незадоволеності. Загострення захворювання провокується не фізичним навантаженням або зміною погодних умов, а емоційно значущими стресовими ситуаціями. Пацієнтів неможливо ані заспокоїти, ані переконати в тому, що хворобливі прояви пов'язані з психічними чинниками.

Для лікаря в цих випадках постає питання про діагностику та співвідношення соматично спрямованої терапії та психофармакотерапії. Незважаючи на те, що тривожні розлади можуть сприйматися як легкі психічні розлади, їхній вплив на якість життя може бути дуже суттєвим, тому адекватне та своєчасне виявлення цих розладів та надання допомоги є надзвичайно важливим.

Оскільки для лікарів соматичного профілю не стає питання встановлення діагнозу соматизованого розладу, на допомогу їм прийде анкета психосоматичної орієнтації (Чабан О.С., Хаустова О.О.), яка дозволяє структурувати опитування та краще виявляти соматизовану тривогу.

Анкета психосоматичної орієнтації (варіант для дорослих) Чабана О.С., Хаустової О.О. виглядає так:

1. У мене буває пригнічений настрій, відчуття безнадійності.
2. Я часто буваю нетерплячим та роздратованим.
3. Я з песимізмом дивлюся в майбутнє.
4. Я занадто занурений у спогади про минуле.
5. Я втратив інтерес до своєї зовнішності.
6. У мене поганий та неспокійний сон.
7. Мене переслідують тривожні думки та страхи.
8. Я уникаю обставин, пов'язаних зі стресом.
9. Я постійно відчуваю фізичну і психологічну втомлюваність.
10. Мені легко зіпсувати апетит.
11. Я намагаюся перебороти хворобу, працювати як колись і навіть більше.
12. Я не вірю в успіх лікування.
13. Через свою хворобу я втратив інтерес до справ близьких.
14. Я не задоволений своїм сексуальним життям.
15. Я часто буваю на самоті.
16. Хвороба робить моє життя сумним і нудним.
17. Я не задоволений своїм положенням у житті.
18. Я не здатний планувати майбутнє.
19. Я б хотів, щоб мене високо цінували.
20. Мені властива нерішучість.
21. Я боюсь залишатися на самоті.
22. Оточення часто не розуміє моєї хвороби і моїх страждань.
23. Я часто нервую.
24. Я став частіше плакати.

Якщо ваш пацієнт згодний із шістьма й більше наведеними твердженнями, а також якщо цей стан продовжується два чи більше тижнів, це може бути розцінено як соматизована тривога.

А в оцінці якості життя допоможе проста у використанні шкала оцінки якості життя.

**Шкала оцінки якості життя** (Чабан О.С.) включає такі дії. Згадайте події, які відбувались із Вами за останні 30 днів. Оцініть те, наскільки Ви були задоволені ними, вказавши відповідну кількість балів у діапазоні від 0 до 10, де:

0 — зовсім незадоволений(-а);

1-3 — більше незадоволений(-а), ніж задоволений(-а);

4-6 — середній рівень задоволеності;

7-9 — більше задоволений(-а), ніж незадоволений(-а);

10 — надзвичайно задоволений(-а).

1. Своїм фізичним станом?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Настроєм?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Проведенням вільного часу?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Любов'ю, сексуальною активністю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Повсякденною активністю (хобі, робота по дому та ін.)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Соціальною активністю (спілкування з рідними, друзями)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Фінансовим благополуччям?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Умовами проживання?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Роботою, навчанням, іншою зайнятістю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Загальним рівнем життя?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Шкала заповнюється особою, яка проходить обстеження, самостійно.

Мінімальна кількість балів — 0, максимальна — 10.

Далі постає питання терапії цих станів на рівні загальносоматичної ланки. І основна роль у ньому належить психотерапії. Фармакотерапія має

на меті створити можливості для психотерапії й проводиться для корекції супутніх симптомів, насамперед, тривоги. Вибір лікарських засобів у кожному випадку визначається особливостями симптоматики.

Для фармакотерапії використовуються такі групи лікарських засобів: антидепресанти; протитривожні й нормотиміки; на початкових етапах лікування можливе поєднання антидепресантів із бензодіазепіном або іншим протитривожним засобом; іноді використовуються нейролептики із седативним ефектом як лікарські засоби резерву при вираженій тривозі, яку не вдається купірувати іншими засобами. Однак, насамперед, слід пам'ятати про те, що, згідно із сучасними підходами, терапію соматизованої тривоги необхідно завжди доповнювати нейрометаболічними препаратами (вазоактивними, ноотропними).

В останні роки з'являється все більше ноотропних лікарських засобів, які мають широкий спектр психофармакотерапевтичної активності, що включає не тільки пряму активуючу дію (пам'ять, розумова діяльність тощо), але й виражений ансіолітичний ефект. Препарати з такими властивостями в низці робіт позначаються як «транквілоноотропи», або «ноотранквілізатори» [10]. Інші дослідники відносять їх до групи нейропротекторів [11].

Одним із препаратів, які мають широкий спектр терапевтичної дії, є Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат) — похідне бурштинової кислоти [12]. Нікомекс належить до групи синтетичних антиоксидантів.

Після приймання Нікомексу концентрація в крові досягає максимуму в середньому через 0,45-0,58 год, середній час утримання (MRT) препарату в організмі — 4,9-5,2 год.  $C_{max}$  становить 3,5-4,0 мкг/мл. Препарат інтенсивно виводиться із сечею протягом перших 4 год після приймання у вигляді метаболітів і в незначній кількості — в незміненому вигляді.

Однак кількість досліджень, які вивчають ансіолітичні властивості етилметилгідроксипіридину сукцинату, залишається недостатньою. Тому нами на клінічній базі кафедри психосоматичної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, яка розташована на базі відділення психоневрології Київської клінічної лікарні № 1 на ЗТ ст. Київ, було проведено відкрите дослідження, в якому взяли участь 27 пацієнтів із соматизованою тривогою.

**Мета дослідження** — визначення ефективності препарату Нікомекс (ТОВ «Фармасел», ТМ Nikorpharm, Україна) у хворих із соматизованим розладом (СР) і вираженим тривожним синдромом. Завдання дослідження полягало у вивченні динаміки та особливостей протитривожного ефекту препарату при СР.

## Матеріали та методи

У дослідження були включені пацієнти, які зверталися за консультацією у зв'язку з наявністю численних соматичних скарг без підтвердження соматичного розладу та з вираженим тривожним синдромом. Включалися також пацієнти із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією. З дослідження виключали хворих на шизофренію, пацієнтів із залежностями, тяжкими депресивними розладами з наявними суїцидальними думками. Діагноз встановлювали відповідно до критеріїв діагностики МКХ-10.

Психіатричне обстеження доповнювалося оцінкою за шкалою НАМА, також використовували анкету психосоматичної орієнтації та шкалу оцінки якості життя. Усім пацієнтам було проведено ЕЕГ під час надходження та за 3 дні до виписки зі стаціонару. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistika 5.

## Результати дослідження

Остаточна вибірка включала 27 пацієнтів (8 чоловіків і 19 жінок). Середній вік хворих —  $40,6 \pm 10,2$  року. Стан пацієнтів характеризувався наявністю великої кількості соматичних скарг, а також тривожної симптоматики різного ступеня тяжкості. Більшість пацієнтів мали тривалу і складну історію контактів зі службами первинної та спеціалізованої медичної допомоги, в ході яких було виконано безліч безрезультатних досліджень та діагностичних маніпуляцій. Симптоматика могла ставитися до будь-якої частини тіла або системи органів. Перебіг розладів носив хронічний і нестійкий характер і часто асоціювався з порушенням соціальної, міжособистісної та сімейної поведінки.

Клінічна картина СР у хворих із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією відрізнялася більшою виразністю церебраленії з підвищеною стомлюваністю, зниженням життєвого тону (почуттям слабкості, що швидко настає після незначних навантажень і не зникає навіть після відпочинку), денною сонливістю, апатичністю, підвищеною дратівливістю, тривогою і тривожними побоюваннями, емоційними реакціями, що легко виникають, у вигляді підвищеної вразливості, гіпертрофованої вразливості, сенситивності, плаксивості з будь-якого приводу, невіри у свої сили, поряд із соматовегетативними розладами (головний біль, підйом артеріального тиску, запаморочення, пітливість). Нічний сон пацієнтів характеризувався труднощами засипання, порушеннями глибини, а також частими й ранніми пробудженнями. Ще однією особливістю цієї категорії хворих була наявність виражених інтелектуально-мнестичних розладів (порушення короткочасної і довготривалої пам'яті, засвоєння та фіксації поточної

інформації; в'язкість, докладність мислення; збіднення словникового запасу; погіршення здатності до узагальнення, абстрагування; складності в підборі слів, побудові мови, в математичних підрахунках і змінами на ЕЕГ).

Середній бал за шкалою НАМА до початку лікування становив 24,6 (мін — 17,8, мах — 26,3), що вказувало на виражену тривогу серед обстежених.

Тривалість спостереження за пацієнтами становила 1 місяць (стандартний термін госпіталізації в психоневрологічне відділення).

Згідно з дизайном дослідження, терапевтичну динаміку оцінювали на 1-, 2- й 4-му тижнях лікування.

Нікомекс (розчин для ін'єкцій) призначали в початковій добовій дозі 100 мг (2,0 мл) внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 14 днів. У разі відсутності ефекту протягом 1-го тижня дозу збільшували до 250 мг/добу.

Усім пацієнтам було проведено індивідуальну терапію, а також вони були залучені до групових методів психотерапії. Критеріями оцінки ефективності були: ремісія, респондери (редукція на 50%), парціальні респондери (на 25-49%), нон-респондери (на  $\leq 24\%$ ).

У проведеному нами дослідженні терапевтична дія препарату Нікомекс виявлялася швидким ослабленням тривоги (підтверджено зниженням показників за шкалою НАМА), дратівливості, афективної лабільності, апатії, астеничних порушень, розладів нічного сну і денної сонливості вже до кінця 2-го тижня, а до 28-го дня — зменшенням порушень уваги та пам'яті.

Динаміку показників тривоги за шкалою НАМА наведено на рис. 1.

Але **найважливішим для пацієнтів був той факт, що застосування препарату Нікомекс не тільки зменшувало показники тривоги в пацієнтів, але й збільшувало можливість когнітивного опрацювання тривоги пацієнтом у психотерапії. Ці зміни ми починали відмічати наприкінці госпіталізації, й вони набирали оберти пізніше, коли пацієнти продовжували відвіду-**

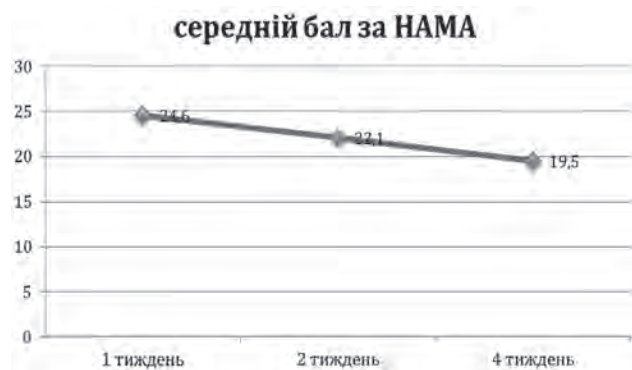


Рис. 1. Динаміка показників тривоги за шкалою НАМА

**вати психотерапію амбулаторно. Також збільшувався відсоток пацієнтів, які утримувалися від терапії.**

Ефективність препарату Нікомекс оцінювалася також за допомогою шкали оцінки якості життя, яка в цьому випадку була більш чутливою до змін стану пацієнтів.

Динаміку середнього бала за шкалою оцінки якості життя наведено на рис. 2.

Важливо відзначити й те, що поряд із широким спектром розладів, які купірує Нікомекс, препарат характеризувався доброю переносимістю й високою безпекою, що також впливало на загальну оцінку якості життя.

**На противагу деяким ноотропним препаратам, під час використання препарату Нікомекс не спостерігалось надмірної активуючої дії, порушень сну й підвищення судомної готовності.**

**Порівняно з анксиолітиками бензодіазепінового ряду (седуксен, еленіум, оксазепам, лоразепам, феназепам тощо), Нікомекс не мав седативного й амнезуючого ефектів, а також міорелаксуючої дії навіть у дозах, що перевищують середню терапевтичну в 4-5,5 разів, не викликав таких небажаних явищ, як порушення координації рухів, зниження м'язового тону й м'язової сили.**

Побічні ефекти препарату Нікомекс виникали рідко, мали короточасний, транзиторний, слабковиражений характер і реалізувалися головним чином явищами диспепсії (нудота, гіркота і/або сухість у роті).

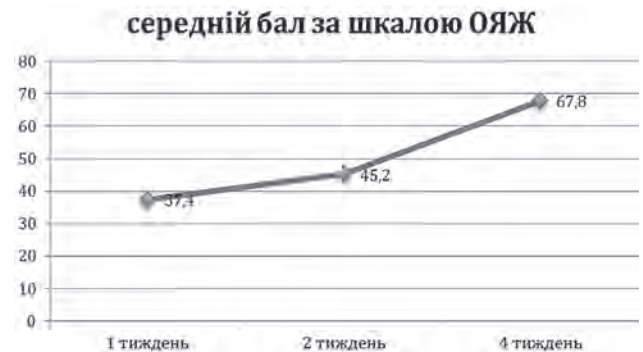


Рис. 2. Динаміка середнього бала за шкалою оцінки якості життя



Рис. 3. Індекс основних ритмів на ЕЕГ

Динаміка когнітивних функцій відстежувалася за результатами ЕЕГ-дослідження (рис. 3). Так, після проведеного лікування відзначалися виражені позитивні зміни на ЕЕГ, що виражалося в зменшенні повільнохвильової і пароксизмальної активності, кількості патологічних  $\delta$ - і  $\epsilon$ -форм, збільшенні індексу  $\alpha$ -ритму, відновленні його просторового розподілу, адекватності реакцій на функціональні навантаження. Індекс основних ритмів на ЕЕГ підвищувався з 35% до лікування до 65% після його закінчення.

**Водночас Нікомекс потенціював ефекти ансіолітичних, антипсихотичних, антидепресивних, нормотимічних і снодійних препаратів, що дозволяло знизити їх дози та зменшити небажані явища. Зокрема, при комбінації феназепаму й Нікомексу в низьких терапевтичних дозах досягався такий самий за вираженістю ансіолітичний ефект, як і при збільшенні дози феназепаму в 10 разів. Потенціюючи дію препарату**

**Нікомекс було виявлено при його комбінації з фенітоїном, фенобарбіталом і карбамазепіном. При цьому комбінація Нікомексу з карбамазепіном дозволяла зменшити дозу нормотиміків у 2 рази без зниження його терапевтичних властивостей. Важливо враховувати й те, що, підсилюючи основні лікувальні ефекти препаратів, Нікомекс зменшував їх побічну дію.**

Отримані дані дозволяли зробити висновок про те, що застосування препарату Нікомекс у психіатричній практиці підвищувало ефективність лікування СР із вираженим тривожним синдромом. Це сприяло скороченню термінів стаціонарного лікування, зниженню витрат на терапію й підвищувало комплаєнтність пацієнтів на амбулаторному етапі лікування. Використання Нікомексу також підвищувало можливість когнітивного опрацювання тривоги в психотерапії, зменшувало частоту повторних госпіталізацій.

#### Список використаної літератури

1. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. — М.: Практическая медицина, 2011. — 432 с.
2. Михайлова Н.М., Сиряченко Т.М. Тревожное расстройство в позднем возрасте // РМЖ. — 2006. — № 29. — С. 2080-2088.
3. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. — М.: Артинфо Паблишинг, 2007. — 63 с.
4. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 720 с.
5. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А. Механизмы анксиогенеза и терапия тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 9-15.
6. Andreescu C., Lenze E.J., Dew M.A. et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study // Br. J. Psychiatry. — 2007. — Vol. 190. — P. 344-349.
7. Brenes G.A. Age differences in the presentation of anxiety // Aging and Mental Health. — 2006. — Vol. 10, № 3. — P. 298-302.
8. Byrne G.J., Pachana N.A. Anxiety and depression in the elderly: do we know any more? // Curr. Opin. Psychiatry. — 2010. — Vol. 23, № 6. — P. 504-509.
9. Pfeiffer P.N., Ganoczy D., Ilgen M. et al. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans // Depress. Anxiety. — 2009. — Vol. 26, № 8. — P. 752-757.
10. Телешова Е.С., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. Применение мексидола у больных с органическими заболеваниями головного мозга // Психиат. и психофармакотер. — 2009. — № 6.
11. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста / Под. ред. Л.М. Кузенковой. — М., 2008.
12. Смирнова И.Н. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Атмосфера. нервн. бол. — 2006. — № 1. — С. 33-36.

Надійшла до редакції 20.02.2017

#### EXPERIENCE OF NICOMEX USE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ANXIETY IN GENERAL PRACTICE

S. Polshkova, O. Chaban

##### Abstract

This article presents data on the prevalence and clinical presentation of somatoform disorders, as well as the leading anxiety syndrome. Presents tools for screening of somatoform disorders in somatic practice. Also we provided you with a questionnaire to assess the patients' quality of life. The modern trends in the treatment of somatoform disorders with a leading anxiety syndrome were described in this article. The data on pilot studies of the efficacy of Nicomex in the treatment of such disorders. We prove an anxiolytic effect of Nicomex as well as effect of improvement of cognitive functions.

**Keywords:** anxiety, somatoform disorder, Nicomex, quality of life, anxiolytic effect, cognitive improvement.

Media.med

**Шановні колеги!**

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичних конференціях,  
що відбудуться на весні 2017 року!

**Міжнародна науково-практична конференція  
«Впровадження сучасного європейського досвіду лікування захворювань нервової системи»**
**20 квітня 2017 року**

Місце проведення: Український дім. Міжнародний конгрес-центр, м. Київ, вул. Хрещатик, 2

*Організатори:* ГО «Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії»;

НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра неврології і рефлексотерапії

*Куратор:* Свиридова Наталія Костянтинівна, завідувач кафедри

неврології та рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор,  
головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Рефлексотерапія»

**Науково-практична конференція  
«Актуальні питання дитячої гепатології»**
**17-18 травня 2017 року**

Місце проведення: Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,  
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

*Організатори:* Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України

Асоціація педіатрів України

*Куратор:* Березенко Валентина Сергіївна, завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук

**Науково-практична конференція з міжнародною участю  
«Жіноче здоров'я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних  
проблем естетичної гінекології»**
**25 - 26 травня 2017 року**

Місце проведення: Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ імені О. О. Богомольця,  
м. Київ, просп. Перемоги, 34

*Організатор:* Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України

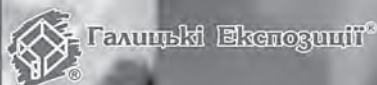
*Куратори:* Бенюк Василь Олексійович, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3  
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор  
Макаренко Михайло Васильович, завідувач кафедри акушерства і гінекології інституту  
післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця,  
доктор медичних наук, заслужений лікар України

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій,  
що проводяться в 2017 році МОЗ і НАМН України»

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію  
відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

**ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ**

+38 (044) 374-50-65 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua) [www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua)



2017

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

## 4-6 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(м. Львів, вул. Коперника, 17)

23

### МЕДИЧНА ВИСТАВКА



# «ГалMED»

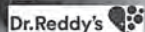
**ЗА ПІДТРИМКИ:**

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Люблінського воєводства Республіки Польща

**ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:**

- Українська Асоціація по вивченню болю
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівська Асоціація алергологів, імунологів та імунореабілітологів
- Українська Асоціація медичного туризму
- Львівський осередок Асоціації перинатологів України
- Львівська обласна Асоціація фізичної терапії
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський державний університет фізичної культури
- Львівська обласна організація Всеукраїнської Асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський обласний центр здоров'я

**ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:**



**ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:**



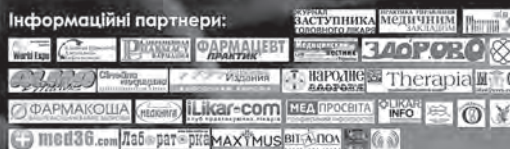
Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний телепартнер:



**Інформаційні партнери:**



**ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:**

**Гал-ЕКСПО**<sup>®</sup>  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
Тел.: (032) 2971369, 2970628

**ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:**

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Лабораторна техніка медицина
- Медичні прилади та інструменти
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Медичний туризм
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції
- Лікувальна косметика

**ОСНОВНІ НАУКОВІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:**

- 4 квітня Науково-практична конференція «Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід»
- 4 квітня Науково-практична конференція «Дорожня карта впровадження ISO-15189 в роботу клініко-діагностичних лабораторій»
- 4 квітня Круглий стіл «Протидія неінфекційним захворюванням у сфері громадського здоров'я в Україні»
- 5 квітня Науково-практична конференція «Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації»
- 5 квітня Семінар «Комунікація з клієнтами поза медичним закладом»
- 6 квітня Симпозіум з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу»

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)



# МАТЕРІАЛИ ЩОДО ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ ТРАДИЦІЙ КЛІНІЧНОГО ВИКЛАДАННЯ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ В УНІВЕРСИТЕТІ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА (частина 4: професор Ю.-Ф.І. Мацон)

*М.І. Дземан*

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

## Резюме

У статті наведено матеріали щодо організації в Університеті св. Володимира клінічного викладання внутрішньої медицини та заснування Київської школи терапевтів. В її четвертій частині акцентовано увагу на науково-педагогічній та організаційній діяльності професора медичного факультету Університету св. Володимира Мацона Юлія-Фердинанда (Mazonn Julius-Ferdinand).

## Ключові слова

Інтерніст та професор-анатом Юлій-Фердинанд Мацон, клінічна медицина, Університет св. Володимира, традиції, клінічне викладання.

На подальших етапах становлення та розбудови Київської школи терапевтів закладені її родоначальником професором Ф.С. Цицуріним плідні традиції клінічного викладання внутрішньої медицини віднайшли своє безпосереднє продовження в кипучій діяльності плеяди визначних професорів медичного факультету Університету св. Володимира. Серед них зіркові постаті докторів медицини Юлія-Фердинанда Мацона, Василя Тимофійовича Покровського, Євгенія Івановича Афанасьєва, Федора (Фердинанда) Олександровича Леша, Карла-Густава Трітшеля. В їхній діяльності успішно реалізуються настанови засновника Київської школи внутрішньої медицини щодо належної організації клінічного викладання.

Пригадаємо те, що Федір Степанович особливо наполегливо відстоював необхідність упровадження в клінічному викладанні внутрішньої патології засад чіткої етапності й черговості. Він підкреслював: «Суттєвий недолік переважної частини клінічних закладів полягає в тому, що в них немає необхідного підрозділу для тих, хто тільки починає займатися практичною Медициною, і для тих, хто здобув уже невеликий навик. Нижчі та вищі курси відвідують Клініку зазвичай в один і той же час, тоді як заняття їх мають бути зовсім

різними. Організація двох Клінік чи принаймні розподіл однієї на вищу та нижчу ... є доцільними з метою поступового заняття Практичною Медициною» [1]. Тим часом потреба в такому розподілі вже не тільки була очевидною, але й стала нагальною потребою. Необхідно було засновувати повноцінний курс лікарської діагностики. От тільки без належної пропедевтичної клінічної бази про це не могло бути й мови. Між тим ситуація навіть з університетською клінічною базою залишалась критичною [2 (с. 14), 3 (с. 164-166, 227-233), 4]. Тож керівництво медичного факультету та Микола Іванович Пирогов (який у 1858-1861 рр. обіймав посаду попечителя Київського навчального округу) постійно турбувалися не тільки створенням повноцінної університетської клініки, але й відкриттям клінічних баз університету в міських лікувальних закладах [5 (с. 39-40)]. Неодноразово вони наполегливо зверталися до урядових інстанцій імперії з пропозиціями щодо вирішення цієї проблеми. Однак створити повноцінну університетську клінічну базу вдалось тільки в Київському військовому шпиталі [6].

Також професор Ф.Ф. Цицурін надавав виключно важливого значення безпосередньому впровадженню в лікарську справу клініко-анатомічного й клініко-фізіологічного напрямку. За цю-

© М.І. Дземан

го він підкреслював пріоритетність розвитку клінічної анатомії саме в аспекті: «Анатомія Патологічна — основа Приватної Патології» [1]. У попередній (третій) частині вже було з'ясовано конкретику впровадження професором-терапевтом Ф.Ф. Мерінгом у діяльність Київської школи внутрішньої медицини засад фізіологічного напрямку [7]. Тим



**Мацон**  
**Юлій-Фердинанд Іванович**

часом у свідомості київської медичної спільноти успішно відбувалось і становлення розуміння й належне сприйняття патологічної анатомії як науки про морфологічну основу патогенезу внутрішніх захворювань. Продовження в київській медичній школі клініко-анатомічного напрямку на ґрунті безпосередньо патологоанатомічних досліджень було вдало здійснено талановитим професором-анатомом і блискучим інтерністом Мацоном Юлієм-Фердинандом Івановичем. Промовистий факт: сам відлік (із жовтня 1854 року) функціонування в Університеті св. Володимира окремої кафедри патологічної анатомії та загальної патології збігається з початком його завідування нею [8, 9]. Визначною була й організаційна та громадська діяльність Юлія-Фердинанда Мацона. Вона була особливо результативною щодо заснування нових клінічних баз медичного факультету Університету св. Володимира та громадських медичних товариств [10-14].

Mazonn Julius-Ferdinand (22 квітня 1817–20 грудня 1886) народився в м. Ризи та є вихідцем із міщанської [10 (с. 411), 11] (за іншими дани-

ми, з дворянської [14 (с. 57)]) родини протестантів [11, 12 (с. 402-404), 13]. Початкову освіту він належно освоїв удома, а середню вже здобув у Дерптській гімназії (1829-1836 рр.). У 1838 році Юлій-Фердинанд Мацон вступив на медичний факультет Дерптського університету. Він успішно пройшов весь навчальний вишкіл у статусі студента, що навчався на казенні кошти. Патологічну анатомію — лекції, практичні заняття, «патологоанатомічну казуїстику» студент Мацон вивчав у доктора медицини, прозектора й екстраординарного професора анатомії Олександра Фрідріха Хюка (Alexander Friedrich Hueck'a, 1802-1842), а фізіологію й патологію — у професора Альфреда Вільгельма Фолькманна (Alfred Wilhelm Volkmann'a, 1800-1857) [10, 15]]. При цьому можемо тільки відзначити, що з 1839 по 1841 рік у професорському інституті при Дерптському університеті здобував звання доктора медицини й Федір Степанович Цицурін [12]. На жаль безпосередніх даних про тогочасні стосунки двох майбутніх київських професорів медицини нам знайти не вдалось.

28 січня 1843 року Юлій-Фердинанд Мацон успішно завершив вивчення курсу університетських наук й отримав диплом лікаря I класу («лїкаря 1-го отдїлення»). 15 серпня 1843 року він одержав призначення в Київську губернію на посаду лікаря Сквирської окружної лікарні. Проте обов'язки «міського лікаря в Сквирі» він виконував не довго. Вже в 1844 році «согласно прошению» новопризначений сквирський лікар був переміщений на «вакансию врача при Думе умалишенных Киевского Приказа Общественного Призрения», де й працював до 1855 року [13]. Також 6 листопада 1848 року він за сумісництвом був зарахований на посаду лікаря Києво-Межигірської фаянсової фабрики (і працював там аж до 1853 року) [12 (с. 402-404)]. Працюючи практичним лікарем, Мацон Ю.-Ф.І. одночасно самовіддано здійснює й наукові дослідження щодо з'ясування патологоанатомічних змін нирок при «справжній Брайтовій хворобі». Протягом двох років він ретельно досліджує трупи хворих, які вмерли від такої патології. Юлію-Фердинанду вдалось патологоанатомічним методом отримати та задокументувати матеріали пріоритетного значення щодо одночасного ураження в нирках паренхіматозних та інтерстиціальних елементів при запальних процесах. На початку 1850 року він подає до медичного факультету Університету св. Володимира до захисту дисертацію «De primo gradu degenerationis renum in morbo Brighti. Comentatio pathologica-anatomica» («Первинні зміни в нирках при Брайтовій хворобі. Патолого-анатомічне дослідження»). Після успішного захисту дисертації лікаря Мацона Юлія-Фердинанда 15 травня 1850 року було удостоєно ступеня доктора медицини. І 11 листопада 1852 року



**Сучасний вигляд на історичний центр Ризи**

доктор медицини Мазон Ю.-Ф.І. за конкурсом обійняв посаду ад'юнкта по кафедрі приватної патології й терапії [16]. А через два роки, 29 вересня 1854 року, йому вже було доручено викладання загальної патології та патологічної анатомії [10, 16].

Такий успішний поступ Мазона Юлія-Фердинанда Івановича (одного з перших докторів медицини, що захистив дисертацію в Університеті св. Володимира<sup>1</sup>) цілком відповідає періоду сподвижницької діяльності родоначальника Київської школи внутрішньої медицини професора Цицуріна Ф.С. щодо заснування клінічного викладання [17]. І цей факт потребує ретельного дослідження. Адже цілком зрозуміло, що така швидка зміна місця роботи після призначення, вибір такої актуальної для внутрішньої медицини теми наукових досліджень та успішне проходження конкурсу на посаду ад'юнкта по кафедрі приватної патології й терапії (а конкурентом же був Ф.Ф. Мерінг із схвальними рекомендаціями самого М.І. Пирогова!) за всієї наснаги, обдарованості та працелюбності претендента потребували неабиякої підтримки. І щодо цього нагадаємо, що в 1844 році професор Ф.С. Цицурін очолив кафедру терапевтичної клініки із семіотикою, став директором університетської терапевтичної клініки та ще й до 1847 року «тимчасово» здійснював вичитку лекційного курсу з приватної патології й терапії. На виборній основі з 1847 по 1850 рік він обіймав посаду декана медичного факультету університету. У другому семестрі 1850-1851 навчального року Федору Степановичу у зв'язку з хворобою професора С.П. Алфер'єва знову довелось «тимчасово» здійснювати вичитку лекційного курсу з приватної патології й терапії [6 (с. 259)]. Саме в 1850 році Ю.-Ф.І. Мазон успішно захищає докторську дисертацію, а в 1851 році вже оголошується конкурс на посаду ад'юнкта по кафедрі приватної патології й терапії (в якому він і здобув перемогу як докторант медичного факультету Київського університету).

Отже, свою викладацьку звитягу в Університеті св. Володимира Юлій-Фердинанд Мазон у 1852 році розпочав саме як інтерніст. Щоправда, вже через два роки амбітний доктор медицини Мазон Ю.-Ф. обіймає посаду спочатку екстраординарного, а з 1858 року й ординарного професора кафедри загальної патології й патологічної анатомії. Він незмінно завідуватиме цією кафедрою аж до 1875 року [2, 12]. У 1869 році за ініціативи Юлія-Фердинанда Івановича (вже як

декана) з очолюваної ним кафедри був виокремлений курс загальної патології [14, 15]. Згідно з університетським статутом від 1863 року замість зазначеного курсу засновується самостійна кафедра фізіології хворої людини з патологічною гістологією, яку очолив ординарний професор Н.А. Хржонщевський<sup>2</sup>. Отже, за завідування професором Ю.-Ф. Мазоном кафедрою загальної патології та патологічної анатомії і відбулось логічне становлення двох цілком самостійних вищезначених структурних підрозділів медичного факультету. Визначна організаторська та науково-педагогічна діяльність Ю.-Ф. Мазона як засновника та завідувача кафедри патологічної анатомії належно описана його правонаступником за цією посадою професором М.Г. Мінхом [3].

<sup>2</sup> Витяг із розділу «Распределение профессоров и преподавателей по предметам их преподавания въ университетъ св. Владимира» із «Биографического словаря профессоров и преподавателей Императорского Университета св. Владимира (1834-1884)» (Сост. под ред. В.С. Иконникова. — К.: Тип. Ун-та Св. Владимира, 1884. — 860 с.):

VI. Патологическая анатомія и физиологія (общая патологія):  
В. П. Козловъ (1841—1853), Ю. П. Мазонъ (1852—1875), В. Б. Томса\*  
(1875—1876), Г. Н. Мипхъ (1876—), Н. Н. Станкевичъ (доцентъ 1861—1863).

VII. Общая патологія (отдѣльно по уставу 1863 г.): Н. А. Хржонщевскій (1869—), доцентъ Н. С. Афанасьевъ (1870—1877).

\*) Временные преподаватели обозначены (\*).



<sup>1</sup> Першим був професор-анатом О.П. Вальтер. Його докторська дисертація «Про механізм сплетіння волосся при колтуні. Мікроскопічне дослідження» була захищена на медичному факультеті Київського університету в 1845 році.

## КАБИНЕТЪ ПРИ КАФЕДРѢ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМІИ.

(Извлечение из записки профес. Н. Г. Муха).

Учреждение кафедры патологической анатомии с патологическою физиологіею совпадает с основаніемъ медицинскаго факультета въ университетѣ св. Владиміра въ 1840 году. Съ открытіемъ 10-го курса медицинскаго факультета въ 1842 г., изъ упраздненной Виленской Медико-Хирургической академіи въ Кіевскій университетъ было перевезено собраніе патологическихъ препаратовъ, послужившее основаніемъ Музея патологической анатоміи. Коллекція эта состояла изъ 1239 экземпляровъ, въ числѣ которыхъ находилось сухихъ препаратовъ 555 и спиртовыхъ 684. Сверхъ означенной коллекціи, изъ Виленской академіи поступило 6 приборовъ, 24 экземпляра различныхъ мелкихъ анатомическихъ принадлежностей и 17 штукъ большой и малой металлической посуды. Цѣнность всего имущества опредѣлена была въ 14000 рублей.

Музей хранился сначала во временномъ помѣщеніи Анатомическаго театра и вмѣстѣ съ нимъ переживалъ различныя перемены (см. выше). Первымъ завѣдующимъ Музеемъ былъ профессоръ патологической анатоміи Н. И. Козловъ, дѣятельность котораго по этой кафедрѣ относится къ 1840—1853 годамъ.

Учебно-вспомогательныя средства кафедры, за исключеніемъ виленискихъ препаратовъ, были крайне скудны. Чувствовалась большой недостатокъ въ различныхъ инструментахъ и аппаратахъ; не было ассистента, ни цѣлесообразнаго помѣщенія, ни достаточнаго матеріала для производства патолого-анатомическихъ секцій. Съ 1850 г. было

запис. объ учеб. и учебно-вспомог. устройств.

37

290

КАБИНЕТЪ

впрочемъ, введено преподаваніе на трупахъ въ Кіевскомъ военномъ госпиталѣ, причѣмъ профес. Н. И. Козловъ имѣлъ возможность въ этомъ году провести такъ съ студентами 7-го курса 182 тѣлоскрѣптія. Странія профес. Козлова поставить преподаваніе патологической анатоміи въ болѣе благоприятныя условія, въ другихъ отношеніяхъ, оказались безуспѣшными. Именно, на содержаніе Патолого-анатомическаго кабинета и вообще на нужды кафедры, по штату университета, не было назначено никакихъ средствъ, а только дозволялось, при томъ съ особаго каждый разъ разрѣшенія попечителя округа, расходовать для этой цѣли до 300 рублей, изъ сумми, собранной за право ученія. Въ виду этого, Н. И. Козловъ ходатайствовалъ въ 1853 г. объ ассигнованій для Патологическаго кабинета единовременнаго пособия до 1000 р. на первоначальное обезпеченіе и ежегодной сумми на поддержаніе его въ 700 р. Кроме того, профес. Козловъ указывалъ на необходимость учрежденія при кафедрѣ должности прозектора, съ заложаніемъ, которое дало бы ему возможность не вѣнать частной медицинской практики, а заниматься исключительно служебными обязанностями; на представленное Совѣтомъ университета попечителю Кіевского учебнаго округа ходатайство по возбужденнымъ профес. Козловымъ вопросамъ отвѣта не послѣдовало.

Въ январѣ 1854 года, по случаю перевода Н. И. Козлова вице-директоромъ Медицинскаго департамента Министерства внутреннихъ дѣлъ, преподаваніе патологической анатоміи было временно поручено ордин. профессору нормальной анатоміи А. Ш. Вальтеру, который и принялъ отъ профес. Козлова музей патологическихъ препаратовъ, число которыхъ достигло 1268 думерныхъ, т. е. увеличилось противъ Виленской коллекціи на 29.

Заставъ кафедру, какъ выражался профессоръ Вальтеръ, въ „детинно-бѣдственномъ положеніи“, онъ считалъ своею обязанностью постоянно заявлять объ ея нуждахъ, указывая въ сущности на тѣ же самая потребности, на которыя уже обращалъ вниманіе и профес. Н. И. Козловъ, и просилъ для ихъ удовлетворенія: 1) ассигновать единовременно 1500 руб. для первоначальнаго обезпеченія кафедры, 2) выдавать ежегодно штатную сумми, которая должна быть не менѣе штатной же сумми (700 р.), назначенной для кафедры нормальной анатоміи и 3) назначить прозектора или адъюкта. Но это ходатайство, по не-

ПРИ КАФЕДРѢ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМІИ.

291

достатку средствъ, не было уважено, а вскорѣ послѣ этого профес. Вальтеръ отказался отъ преподаванія самаго предмета. Тогда, въ октябрѣ 1854 года, на кафедрѣ патологической анатоміи былъ назначенъ экстра-ординарнымъ профессоромъ адъюнкты по частной терапіи—Ю. И. Мацонъ.

Въ первый годъ завѣдыванія патолого-анатомическимъ кабинетомъ, Ю. И. Мацону пришлось ограничиться суммою въ 300 рублей, которую разрѣшено было употребить на удовлетвореніе нуждъ кафедры, причѣмъ, между прочимъ, были приобретены тогда, по удешевленной цѣнѣ, изъ частныхъ рукъ, микроскопъ Обергейзера, за 80 р. Въ слѣдующемъ же году, вслѣдствіе докладной записки Ю. И. Мацона, начальникомъ Кіевского учебнаго округа было предровождено въ Царское университету 1200 руб., съ разрѣшеніемъ употребить эти деньги на приобретение для Патолого-анатомическаго кабинета большого микроскопа въ 500 руб., средняго въ 200 руб. и трехъ малыхъ въ 180 р., реагентнаго ящика съ принадлежностями въ 100 руб., разнаго рода вѣсовъ, инструментовъ и аппаратовъ для мацерированія на 220 рублей.

Что же касается постановки штатной сумми, о которой просилъ какъ профес. Мацонъ, такъ и его предшественники, то разрѣшеніе ее вошло въ университетскій уставъ лишь впоследствии, именно въ 1863 году, въ размѣрѣ 700 рублей, которыми и до сихъ поръ удовлетворяются нужды кафедры.

Распределеніе преподаванія предметовъ, возложенныхъ на профессора патологической анатоміи, было слѣдующее: общая патологія и общія патологическая анатомія излагались студентамъ медицинскаго факультета 3-го, 4-го, 5-го и 6-го семестровъ, въ зданіи университета, по 4 часа въ недѣлю, а патолого-анатомическая казуистика (искрытія) для студентовъ 9-го и 10-го семестровъ въ зданіи Кіевского военного госпиталя, также по 4 часа въ недѣлю. Крайне неудобное помѣщеніе при Военномъ госпиталѣ,—тѣсная, холодная и довольно темная бесѣдка, превращенная въ секціонный покой,—побудило профес. Мацона, въ началѣ 1857 г., ходатайствовать предъ министромъ народнаго просвѣщенія объ устройствѣ при госпиталѣ болѣе обширнаго и соответствующаго своему назначенію секціоннаго зала. Но по поводу этого дѣла вознигла обширная и продолжительная переписка между вѣдомствомъ Министерства народнаго просвѣщенія и Военно-медицин-

292

КАБИНЕТЪ

скимъ. Первое предлагало хорошій планъ устройства секціоннаго зала и отдавало предпочтеніе постройкѣ, возведенной изъ кирпича, передъ деревянною; послѣднее же обязательно указывало на удобное мѣсто въ одномъ изъ госпитальныхъ дворовъ, гдѣ могло бы быть возведено свѣтлое и достаточно обширное зданіе для практическаго преподаванія патологической анатоміи; оба же вѣдомства, не желая брать на себя денежныхъ расходовъ, обходили самый вопросъ, кѣмъ и на чьи средства долженъ быть выстроенъ секціонный залъ. Въ концѣ концовъ университету пришлось на собственные средства устроить при госпиталѣ секціонный покой, но уже не кирпичный, а деревянный, который въ ветхомъ видѣ существуетъ и въ настоящее время, въ качествѣ помѣщенія, служащаго для патолого-анатомическихъ вскрытіи со студентами 7-го курса.

Одновременно съ ходатайствомъ объ устройствѣ при Военномъ госпиталѣ цѣлесообразнаго секціоннаго зала, Ю. И. Мацонъ вошелъ съ представленіемъ чрезъ медицинскій факультетъ и Совѣтъ университета о перенесеніи практическихъ лекцій патологической анатоміи изъ госпиталя въ зданіе Анатомическаго театра, съ тѣмъ, чтобы лекціи эти излагались для студентовъ въ 9-го и 10-го, а 7-го и 8-го семестровъ. Мотивы этого предложенія, помимо тѣсноты и другихъ неудобствъ госпитальнаго помѣщенія, заключались въ слѣдующихъ соображеніяхъ: 1) въ значительномъ облегченіи приготовить препараты для Патолого-анатомическаго музея, такъ какъ вскрытія будутъ производиться въ Анатомическомъ театрѣ, гдѣ для этой цѣли имѣется подъ рукою все нужное, какъ то: посуда, спиртъ и т. п., которыхъ нельзя держать въ госпиталѣ; 2) въ возможности соединить секціи съ микроскопическими демонстраціями, которыхъ нельзя устроить въ плохое освѣщеніи секціонной комнатѣ военного госпиталя; 3) въ томъ обстоятельстве, что для студентовъ 7-го и 8-го семестровъ будетъ гораздо удобнѣе посѣщать лекціи практической патологической анатоміи, нежели студентамъ 9-го и 10-го семестровъ, слышномъ занятыхъ приготовленіемъ въ окончательнымъ значеніемъ и, наконецъ, 4) при новомъ порядкѣ, студенты 9-го и 10-го семестровъ все-таки не лишались бы возможности совершенствоваться въ патолого-анатомическихъ секціяхъ, такъ какъ они присутствуютъ при частныхъ вскрытіяхъ, производимыхъ завѣдывающимъ госпитальныхъ вѣдннхъ. Эта реорганизація пре-

ПРИ КАФЕДРІ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ. 293

подаваній просуществовала, впрочем, всего 4 мѣсяца, такъ какъ въ Анатомическомъ театрѣ едва хватало труповъ для удовлетворенія потребностей нормальной анатоміи, и потому пришлось возвратиться въ старую систему — перевести патолого-анатомическія секціи обратно въ госпиталь и упражнять въ нихъ, по прежнему, студентовъ 9-го и 10-го семестровъ.

Видѣтъ съ тѣмъ профес. Ю. И. Мационъ входилъ съ представле- ніемъ о необходимости имѣть при кафедрѣ патологической анатоміи прозектора съ правами адъюнкта, но это ходатайство не было уважено, по недостатку денежныхъ средствъ. Между тѣмъ профессоръ оставался почти безъ помощника, такъ какъ состоявшій при госпиталѣ прозекторъ патологической анатоміи и судебной медицины, назначавшійся изъ военныхъ врачей, прикомандированныхъ къ госпиталю, не получалъ отъ университета никакого вознагражденія и потому ассистировалъ только при госпитальныхъ вскрытіяхъ. Всѣ же работы въ Анатомическомъ театрѣ, какъ-то сохраненіе старыхъ и приготовленіе новыхъ препаратовъ, приходилось исполнять самому профессору безъ помощника. Потерявъ надежду приобрести прозектора на правахъ адъюнкта, профес. Ю. И. Мационъ ходатайствовалъ въ 1858 г. объ учрежденіи должности ассистента при своей кафедрѣ, на правахъ ординатора въ госпитальныхъ клиникахъ; но должность эта была учреждена лишь въ 1863 году, со введеніемъ новаго университетскаго устава.

Въ 1876 году, за выходомъ въ отставку профес. Мациона, на кафедру патологической анатоміи былъ приглашенъ экстра-ординарнымъ профессоромъ докторъ медицины Г. И. Минхъ.

Положеніе, въ которомъ профес. Минхъ засталъ кафедру, было слѣдующее:

Матеріалъ кафедры крайне ограниченный, не превышавшій въ клиникѣ и госпиталѣ имѣтѣ 60—70 труповъ въ годъ. Помѣщеніе въ Анатомическомъ театрѣ, состоящее изъ шести комнатъ, разбросанныхъ въ различныхъ мѣстахъ зданія, а именно: двухъ комнатъ, служившихъ для гистологическихъ занятій, преподавателя, его ассистента и студентовъ; одной отдѣльной комнаты съ подваломъ для хранения препаратовъ, добываемыхъ со вскрытіемъ въ клиникѣ и госпиталѣ, и доставляемыхъ отсюда въ Анатомическій театръ; одной небольшой и

294 БАВИНЕТЪ ПРИ КАФЕДРѢ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ.

плохо освѣщенной аудиторіи и, наконецъ, двухъ комнатъ, предназначенныхъ для Музея.

Инвентаръ кафедры заключалъ, помимо мебели, необходимые инструменты и снаряды, въ количествѣ 138 штукъ, въ числѣ которыхъ 8 микроскоповъ, и препаратовъ въ 1659 экземплярахъ, изъ которыхъ 1239 принадлежатъ Виленскому музею и 320 изготовлены профессоромъ Ю. И. Мациономъ.

Въ теченіе восьми лѣтъ завѣдыванія кафедрой профессоромъ Г. И. Минхомъ, положеніе ея измѣнилось очень мало.

По поводу матеріала и помѣщенія кафедры, профес. Минхъ входилъ въ факультетъ и въ Совѣтъ съ ходатайствомъ о полной реорганизаціи условий кафедры — устройствѣ патолого-анатомическаго института, учрежденія при кафедрѣ двухъ прозектуръ. Но это ходатайство, въ виду неразрѣшенія еще клиническаго вопроса, осталось безъ движенія.

Инвентаръ кафедры увеличился приобрѣтеніемъ новыхъ микроскоповъ, въ количествѣ 12 штукъ (4-хъ Гартнака, 7-ми Верика и одного Цейсса), а коллекція препаратовъ увеличилась 50-ю экземплярами (изъ которыхъ нѣкоторые изготовлены по способу Giacomini и Пережежа); кромѣ того сдѣланъ запасъ препаратовъ, необходимыхъ для гистологическихъ вслѣдованій.

Собраніе патолого-анатомическихъ препаратовъ, аппаратовъ и мебели можно оцѣнить въ 3895 руб. 40 коп., собраніе рабочихъ инструментовъ и посуды въ 5761 руб. 29 коп., наконецъ коллекцію книгъ и журналовъ, состоящую изъ 220 номеровъ, въ 1439 руб. 99 коп.

Розглядаючи плідну науково-викладацьку діяльність професора Університету св. Володимира Ю.-Ф.І. Мациона, потрібно особливо відзначити його непересічні ділові якості та невичерпну насагу до вдосконалення методології дослідного пізнання. Уже в перший рік завідування наполе-

гливий Юлій-Фердинанд домагається придбання на новостворену кафедру за дешевою ціною (за 80 карбованців) із приватних рук мікроскопа Обергейзера. А наступного року він вже домігся виділення керівництвом Київського навчального округу цільової суми (в 1200 карбованців!) на придбання великого та середнього мікроскопів, трьох малих, реагентного, інструментального та маркувального устаткування. Професор Ю.-Ф.І. Мацион увів у педагогічний процес кафедри патологічної анатомії й загальної патології мікроскопію як обов'язкову. Він також є піонером застосування методу мікроскопіювання в поляризованому світлі [6, 14, 18]. Потрібно розуміти й те, що професор Юлій-Фердинанд Іванович Мацион у своїй науково-педагогічній діяльності був типовим представником знаменитої Дерптської анатомічної та патоморфологічної школи (зрештою, як і М.І. Пирогов, М.І. Козлов та О.П. Вальтер). Автопсія в його виконанні вирізнялась характерною для цієї школи чіткою схемою та ретельністю. Ним особисто для учбового процесу було виготовлено 320 патологоанатомічних препаратів [3]. Але принципово важливим і показовим було те, що Ю.-Ф. Мацион як інтерніст усі віднайдені патологоморфологічні зміни глибинно пов'язував із клінічною картиною захворювань.



Панорама Анатомічного театру Університету св. Володимира на початку ХХ сторіччя [http://www.retroua.com/kyev/260-анатомический-театр-киевского-униве/#sthash.SjdlfTe6.9x7348Rm.dpuf]

Заснувавши окрему кафедру професор Ю.-Ф.І. Мацон викладає загальну патологію та патологічну анатомію студентам медичного факультету 3, 4, 5 та 6-го семестрів у приміщенні Університету (Анатомічний театр) [3 (с. 246-286, 289-294), 9, 19, 20], а патологоанатомічну казуїстику (розтин трупів) студентам 9-го і 10-го семестрів у прозекторії Київського військового шпиталю [3, 14]. Прозекторія госпіталю розміщувалася в непристосованому приміщенні, й це спонукало професора Ю.-Ф.І. Мацона в 1857 році клопотати перед Міністерством народної освіти щодо улаштування відповідного приміщення для занять студентів [6]. Зрештою нудна переписка між Міністерством народної освіти з військовим відомством не мала успіху. Тож Університет св. Володимира змушений був своїм коштом зводити будівлю для обладнання належної секційної зали. І під керівництвом професора Ю.-Ф.І. Мацона таке дерев'яне приміщення було побудовано вже в 1860 році. Невгамовний професор Ю.-Ф.І. Мацон започатковує в Київському військовому шпиталі систематичні автопсії, а вже в недалекому майбутньому як завідувач університетської госпітальної клініки уводить їх за правило. До слова. Його мрія щодо зведення належної цегляної будівлі Анатомічного театру в Київському військовому шпиталі також здійснилась, але ... аж через шість років після його смерті. 22 листопада 1892 року відбулось урочисте освячення добротної цегляної одноповерхової будівлі з просторою залом для розтинів та чотирма кабінетами для мікроскопічних і бактеріологічних досліджень [6].

Одночасно професор Ю.-Ф.І. Мацон багато часу віддавав приватній лікарській практиці й був віртуозним діагностом. Загалом його професійний шлях склався таким чином, що він постійно гармонічно поєднував у фаховій діяльності патологоанатомічні дослідження з практичною лікувальною справою. Уже вище зазначалось, що, працюючи міським лікарем у Сквирі, потім в «Доме умалишенных Киевского Приказа Общественного Призрения» та Києво-Межигірської фаянсової фабрики, Ю.-Ф.І. Мацон саме патологоанатомічним методом дослідження зібрав для докторської дисертації матеріал пріоритетного значення про ураження

паренхіматозних та інтерстиціальних елементів нирок при запальних ураженнях. І в подальшому в листопаді 1852 року він за конкурсом обійняв посаду ад'юнкта саме на кафедрі з лікувальної справи — приватної патології й терапії. А в 1856 році у зв'язку з відрядженням у діючі війська професорів С.П. Алфер'єва та Ф.Ф. Мерінга для боротьби з висипним тифом професору-патанатому Ю.-Ф.І. Мацону довелося тимчасово завідувати університетською госпітальною клінікою [10]. Утім у журналі «Врач» у 1885 році повідомлялось: «Будучи одним із найвизначніших практиків Південно-Західного краю, Ю.І. Мацон, упевнившись, що практика перешкоджає його професурі, все ж з 1863 року цілком відмовився від приватної практики» [14, 18]. Але ж це стосувалось тільки приватної практики, бо ж відомо, що «от 2 мая 1865 г. статский советник Ю.-Ф.И. Мацон сверх его должности ординарного профессора кафедры патологической анатомии был назначен сверхкомплектным младшим ординатором» Київського військового шпиталю [6 (с. 266)]. І це призначення «с денежным и другими видами обеспечения за должностью» було саме по госпітальній терапевтичній клініці. Відтак професор Ю.-Ф.І. Мацон у 1865-1866 роках здійснює керівництво університетською госпітальною клінікою [13]. Більше того, в цей період на нього було тимчасово покладено й обов'язки завідування кафедрою приватної терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою [10]. Тож він став спадкоємцем професорів Ф.С. Цицуріна, С.П. Алфер'єва та Ф.Ф. Мерінга щодо вчитки лекторію та завідування кафедрою приватної патології і терапії в повному об'ємі із госпітальною клінікою. За таких обставин він самовіддано працював як інтерніст та безпосередньо навчав студентів мистецтву діагностики й лікування внутрішніх захворювань. Його внесок у вдосконалення викладання внутрішньої патології є визначним. Саме **завдяки невтомній і плідній діяльності професора Юлія-Фердинанда Мацона традиція клініко-анатомічних порівнянь у діяльності Київської терапевтичної школи набула значущого патологоанатомічного дискурсу.** Сумно, що конкретика обставин діяльності професора Ю.-Ф.І. Мацона не сприяла за-



Прозекторій Київського військового шпиталю



Один із корпусів Київського військового шпиталю в кінці XIX сторіччя

снуванню ним своєї наукової школи. Важко погодитись, що тут на заваді стала безпосередньо широта його наукових інтересів [23 (С. 61)]. Цілком очевидно, що основною завадою були умови діяльності й завдання, які ставились у той період перед київськими професорами-медиками й очолюваними ними кафедрами [7].

У своїй клінічній діяльності професор Ю.-Ф.І. Мацон неухильно сповідував заповіт засновника Київської школи внутрішньої медицини Федора Степановича Цицуріна щодо єдності теорії та практики. Він був переконаним прихильником визначального значення патологоанатомічних досліджень у вдосконаленні клінічної медицини. За цього він вважав, що вони є не тільки джерелом кінцевого патологоанатомічного діагнозу. Його позиція була конструктивною й наступальною: не тільки підтвердження та арбітраж клінічних пізнань лікаря, а й поглиблення їх у процесі ще лікування пацієнтів. І тут Ю.-Ф.І. Мацон був неперевершеним маестро. Він мислив як інтерніст і наголошував: «Патологічна анатомія не повинна зупинятися на одній якійсь особливо разючій зміні або звертати виняткову увагу на одну тільки складову частину органа; навпаки, слід мати на увазі всю групу наслідків щодо подразнення» [21]. **Своєю визначною науково-педагогічною та лікарською звитягою професор, доктор медицини Ю.-Ф.І. Мацон здійснив практичне впровадження в діяльність Київської школи внутрішньої медицини канонічного тезису її засновника про патологічну анатомію як основу приватної патології та терапії.** Цьому сприяв показово-взірцевий характер його інтегративної та міждисциплінарної діяльності як досвідченого практика-клініциста, гарного діагноста та віртуозного патологоанатома.

Професор Ю.-Ф.І. Мацон вирізнявся серед зіркової плеяди професорів медичного факультету Університету св. Володимира неординарним організаторським хистом. Перелік його керівних посад і звершень є поважним. Він — один з організаторів та 20-річний незмінний керівник кафедри патології і патологічної анатомії (1854-1874 рр.), завідувач (за сумісництвом) кафедри приватної терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою та університетською клінікою на базі Київського військового шпиталю (в 1865-1866 рр.), декан медичного факультету (1868-1869 рр.) Університету св. Володимира. У 1862-1866 рр. він обіймав посаду віце-президента, а від 1871 до 1881 року — президента Товариства київських лікарів. Юлій Іванович у 1871-1875 рр. обіймав відповідальну посаду голови Київської міської санітарної комісії та очолював Комісію по боротьбі з епідемією холери в Києві у 1871-1872 рр. (а вона була найлютішою в ХІХ сторіччі, і смертність під час неї сягала 48 відсотків [22]). Професор Мацон Ю.-Ф.І. — один з ініціаторів та організаторів спорудження та відкриття

Олександрівської лікарні (нині — Центральної міської клінічної лікарні), а потім перший і протягом десяти років (1875-1885) незмінний її директор. Обіймаючи посаду декана медичного факультету, Ю.-Ф.І. Мацон безпосередньо посприяв відкриттю при Університеті св. Володимира в 1869 році Товариства дослідників природи. Вже в 1869 році під егідою новоствореного Товариства був проведений 3-й з'їзд природодослідників. Для його проведення був створений організаційний комітет із п'яти професорів медичного факультету. Професор Ю.-Ф.І. Мацон посідав серед них почесне місце. Він був фундатором першої варти швидкої медичної допомоги в Києві та обіймав посаду віце-голови міського Товариства Червоного Хреста [3, 6, 10-14].

Науково-педагогічна, організаційна та громадська діяльність професора Ю.-Ф.І. Мацона мала прогресивний та звитяжно-подвижницький характер. Як дійсний член Товариства київських лікарів від 1854 року професор Ю.-Ф.І. Мацон зробив близько 40 наукових доповідей із демонстрацією патологоанатомічних препаратів із прозекторію госпіталю. Більшість із них, зважаючи на науково-практичну значущість, опубліковані в «Протоколах» Товариства. Серед них доповіді «К ученню о метастатических инфарктах», «О современной классификации опухолей» (1863), «О влиянии уменьшения просвета артерий на воспаление», праці з клінічного трактування мікроскопічних досліджень [18]. Уже самі назви доповідей свідчать про їх актуальність та важливість для практичного лікаря. Професор Ю.-Ф.І. Мацон 16 жовтня 1876 року на засіданні Товариства київських лікарів зробив емоційну доповідь із закликом про надання медичної допомоги арміям Сербії та Чорногорії. Медична спільнота його підтримала і було прийнято рішення терміново відправити в Сербію лікарів і студентів із хірургічними інструментами й перев'язувальними матеріалами для організації польових лазаретів. Для підготовки братів і сестер милосердя Товариство київських лікарів організувало читання лекцій з анатомії, фізіології та загальної гігієни. Поряд із професорами медичного факультету теоретичні лекції у військовому госпіталі та міській лікарні читав і професор Ю.-Ф.І. Мацон. Власне, на його пропозицію в члени Товариства київських лікарів вперше було прийнято лікаря-жінку — пані Тальберг [23 (с. 77)]. Юлій Іванович постійно та наполегливо працював над своїм самовдосконаленням. Двічі, в 1861 та 1867 роках, він мав відрядження за кордон із науковою метою [13].

Професор Ю.-Ф.І. Мацон був визначним організатором та ініціював чимало корисних починань щодо поліпшення медичного обслуговування населення м. Києва. Він особисто брав участь у дослідженні води з річки поблизу Володимирської військової гімназії, де реєструвалася підвищена захворюваність серед курсантів [14]. А в 1881 році газета «Киевля-



*Панорама Олександрівської лікарні крізь сторіччя*

нин», посилаючись саме на розрахунки Ю.-Ф.І. Мацона, привернула увагу медичної громадськості на гостру необхідність для хворих міста Києва 1200-1300 стаціонарних ліжок у лікарнях [23 (с. 77)]. На той час їх було тільки 450-500, але й ті через відсутність будинків для людей похилого віку були зайняті здебільшого геронтологічними пацієнтами з хронічними захворюваннями. І зовсім не випадково саме професор Ю.-Ф.І. Мацон став одним з ініціаторів та організаторів будівництва, а відтак очільником Олександрівської лікарні (нині — Центральної міської клінічної лікарні) [24, 25].

За період керівництва професором Ю.-Ф.І. Мацоном Олександрівська лікарня стала показовою в Південно-Західному регіоні. Нововведенням була розроблена ним прогресивна на той час форма керівництва лікарнею. Його здійснювала Рада, до якої входили головні спеціалісти та завідувачі відділень. Професор Ю.-Ф.І. Мацон домогся відкриття при лікарні пральні та дезінфекційної камери, що була спроможна знешкоджувати речі хворих лікарні (а в разі необхідності — й інших громадян [23 (с. 77)]). Олександрівська лікарня з перших років своєї діяльності виконувала найвідповідальніші та гуманні функції. Колектив лікарні брав участь у наданні допомоги пораненим під час Сербо-Чорногорсько-Турецької війни 1876-1878 років [14]. У великій мірі саме завдяки старанням свого очільника, доктора медицини, досвідченого клінічного викладача професора Юлія-Фердинанда Мацона Олександрівська



*Пральня Олександрівської лікарні. Світлина 1910 року  
(Джерело: <http://primetour.ua/ru/company/articles/tsentralnaya-aleksandrovskaya-gorodskaya-bolnitsa-.html>)*

лікарня набула статусу візцевого науково-освітньо-лікувального комплексу. Від початку свого заснування ця лікарня стає однією із найважливіших баз медичного факультету Університету св. Володимира. Вже в 1885 році був побудований окремих двоповерховий корпус у якому і розмістились університетські клініки пропедевтики внутрішніх і нервових хвороб. Постать видатного вченого-патолога, педагога та громадського діяча в галузі охорони здоров'я була належним чином поцінована очолюваним ним колективом: «Рада Київської Олександрівської лікарні, бажаючи вшанувати діяльність колишнього директора лікарні проф. Ю.-Ф.І. Мацона, ухвалила

прикрасити його портретом приймальною лікарні й назвати його ім'ям один із бараків» (Врач. 1886. Т. 7. № 23) [14]. На превеликий жаль до сьогодняшнього дня вони не збереглися. Отже, можемо цілком аргументовано стверджувати, що професор медичного факультету Університету св. Володимира Юлій Іванович Мацон заклав плідну традицію Київської медичної школи щодо здійснення керівництва процесом заснування лікувальних закладів, організації та безпосереднього управління їх практичною роботою.

Звитяга невтомної та багатогранної діяльності київського професора медицини Ю.-Ф.І. Мацона отримала належне визнання та пошану як медичної спільноти, так і державних інстанцій. Він член-кореспондент Імператорського Віленського медичного товариства (1873), почесний член Товариства архангельських (1873) та київських (1881) лікарів [15]. У 1869 році Юлій Іванович одержав ранг цивільного службовця як дійсний статський радник та отримав право спадкоємного дворянства. Його рід було внесено до третьої частини родоводу книги дворян Київської губернії [12, 26]. У 1883 році він був удостоєний і звання таємного радника [6 (с. 266), 26]. Професор медицини Ю.-Ф.І. Мацон нагороджений орденами Св. Станіслава II ступеня (1860) та Св. Станіслава I ступеня (1873), Св. Анни II ступеня (1863) і Св. Анни I ступеня (1879) [10-13].



Помер Ю.-Ф.І. Мацон 20 грудня 1886 року в Києві й похований на Байковому кладовищі (Лютеранська ділянка). Його скульптурне зображення, що збереглося на могилі, дало можливість відомому київському патоморфологу та фахівцю з історії медицини С.М. Старченку «реконструювати» єдиний відомий на сьогодні портрет знаменитого професора [6 (с. 267), 10]. Завдяки самовідданій насназі Сергія Микитовича було створене й скульптурне погруддя Ю.-Ф.І. Мацона. До



Старченко Сергій Микитович



Сергій Микитович Старченко демонструє відвідувачам музею Київського військового шпиталю відреставровані ним експонати (світлина Михайла Марківа [<https://day.kyiv.ua/ru/article/obshchestvo/donkhoty-ratnoy-medicyny>])

слова, саме завдяки його невичерпному ентузіазму та працелюбності завдячуємо можливості мати в сьогодення фотографічні (чорно-білі) портрети (формату 40 x 50 см) і таких фундаторів Київської патоморфологічної школи, як Г.М. Мінха, В.К. Високович, В.М. Константинович, П.О. Кучеренко, Є.І. Чайка [27]. Відмітимо, що визначним є внесок Сергія Микитовича Старченка й у діяльності Пироговської комісії при Вченій раді МОЗ УРСР (1957-1981 рр.) у групі ребальзамування мумії М.І. Пирогова, дослідженні та описі 78 мумій із Ближніх і Далеких склепів Києво-Печерської Лаври, створенні експозиції «Лікарі, вчені. Київська школа» в музеї Лук'янівського державного історико-меморіального заповідника [28] і музею Головного військового клінічного шпиталю Міністерства оборони України. Підкреслюючи спадкоємність багатьох поколінь київської медичної спільноти, знаний історик медицини Юрій Віленський, розповідаючи про музей та його натхненника С.М. Старченка, емко і дуже влучно визначає статус професора Ю.-Ф.І. Мацона в історії Київської школи внутрішньої медицини — «ЛИЦАР ТЕРАПІЇ» [29].

Наукова спадщина професора Юлія-Фердинанда Мацона вирізняється чітко окресленою клініко-анатомічною спрямованістю та багатогранністю. Науковий доробок Ю.-Ф.І. Мацона фактично започатковує традиційний для Київської школи внутрішньої медицини напрямок досліджень захворювань нирок і печінки. Основні його праці присвячені ретельному вивченню змін мікроскопічної структури їх тканин при запаленні та питанням клінічної діагностики. Одночасно важливими є його наукові роботи щодо організації боротьби з холерною епідемією. Аналіз поданого нижче переліку праць свідчить про те, що як віртуозний інтерніст і талановитий патологоанатом професор медицини Ю.-Ф.І. Мацон своєю прогресивною науково-педагогічною та організаційною діяльністю зробив визначний внесок у становлення Київської школи внутрішньої

медицини та морфологічної науки. Своїми публікаціями у відомих європейських виданнях він сприяв популяризації досягнень та інтеграції київської міської спільноти в міжнародний простір. Та повного переліку його наукових праць нам знайти не вдалось. Відомі такі наукові праці професора медицини Ю.-Ф.І. Маціона: «De primo gradu degenerationis renum in morbo Brightii, Kioviae» (1850), дисерт.; «Eigenthümliche pathologische Entwicklung der Pflasterepithelin der Harnkanäle» (Joh. Müller's Archiv. 1851); «Патологические наблюдения над Брайтовой болезнью» (Воен.-мед. журн. 1851. Ч. 58. № 1); «Теория постукивания груди, обработанная на основании собственных опытов и исследований» (Воен.-мед. журн. 1852. Ч. LX. № 1), то же на немецком языке (Prager Vierteljahrschr. 1852); «Открытие настоящих составных частей гладких мышц и изслѣдованія надъ существованіемъ этихъ мышц в человеческой селезенкѣ, съ рис.» (Другъ Здравія. 1853. № 2); «Untersuchungen über die Gewebelemente der glatten Muskeln und über die Existenz dieser Muskeln in der menschlicher Mils» (Joh. Muller's Archiv. 1854); «Наблюдения над катаральным, крупозным и дифтерическим воспалением гортани и дыхательного горла» (Воен.-мед. журн. 1860. Ч. LXXIX. № 3); «Об устройстве аудитории для микроскопических демонстраций и о новейших технических совершенствованиях микроскопов» (Известия о втором съезде естествоиспытателей. 1862); «О паренхиматозном воспалении печени, циррозе и атрофической мушкатной печени» (Ун. Известия. 1869. № 6); «О результатах опытов и исследований на счёт влияния кровообращения на развитие воспаления и разные другие статьи» (Проток. Общ. киев. врачей. 1862-75); «Отчёты о холерных эпидемиях 1871 и 1872 гг. в г. Киеве» и несколько других трудов по санитарным вопросам (1871-1874); «Einige Bemerkungen über die Cholera» (Medicin. Zeitung Russl. 1884).

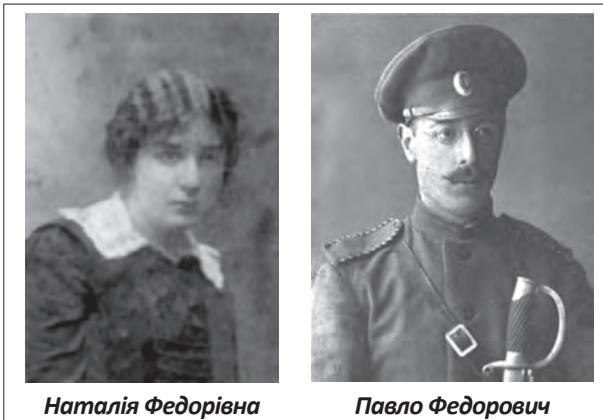
Знакова активна громадська та звитяжна фахова діяльність визначного представника легендарної терапевтичної школи з берегів Дніпра професора Ю.-Ф.І. Маціона отримала своє гідне продовження в його нащадках — успішних громадянах київської спільноти\*.



Федір Юлійович Мацон

\* Відомо, що його старший син Федір Юлійович (Фрідріх-Оскар) Мацон (1853-1912) закінчив Київську першу гімназію із золотою медаллю. Він у 1875 році закінчив навчання в Університеті св. Володимира зі ступенем кандидата по фізико-математичному факультету, захистив дисертацію з фізики

Онуки Ю.-Ф.І. Маціона



Наталія Федорівна

Павло Федорович

і був удостоєний ступеня магістра. Із 1875 по 1877 рік слухав лекції з математики й фізики в Берлінському університеті. Із 1885 року Федір Юлійович Мацон очолював Київське технічне залізничне училище, мав учений ступінь з електротехніки. Він був одружений на Софії Страус, яка доводилася рідною сестрою інженеру-винахіднику Антону Страусу та електротехніку Оскару Страусу. Надані останньому Федором Юлійовичем консультації щодо першого в історії Києва проекту електрифікації були дуже важливими. Ф.Ю. Мацон був успішним керуючим Київського товариства взаємного кредиту (Хрещатик, буд. 16) і гласним Київської міської думи. У його власності був будинок за адресою Хрещатик, 9, але мешкав він у відомому будинку на Миколаївській, 9. Федір Юлійович виховав чотирьох дітей — Павла, Софію, Ольгу та Наталію. Помер у Києві в серпні 1912 року. Збереглися світлини онуків Ю.-Ф.І. Маціона — Павла Федоровича та Наталії Федорівни.

Цікаво, що П.Ф. Мацон на світлині, що була вислана зі Львова рідній тітці Олександрі Емільвн Візель-Страус (Alexandra Hermina Straus — дружина дійсного члена Академії мистецтв Еміля Оскаровича Візеля — Emil Anton Joseph Wiesel) до Вільнюса, у військовій формі. Він загинув у Першу світову.

Дочка ж спадкового дворянина Федора Юлійовича (Фрідріха-Оскара) Маціона, Наталія Мацон, брала участь у громадянській війні в кавалерійських загонах М. Щорса, фамільними коштностями підтримувала революцію. Із 1945 року етнічна німкеня Наталія Мацон працює перекладачем у Німеччині: спочатку в Наумбурзі, а по-



Наталія Федорівна з дочкою Іриною

тім у Берліні. У 1957 році отримує спадщину з Мюнхена (за заповітом від тітки чоловіка). Наталя стає спадкоємицею аптеки, але, розуміючи ситуацію та особливий інтерес до їхньої родини КДБ, вона відмовляється від капіталів

і знищує всі сімейні архіви(!). Її дочка Ірина Григорівна (за чоловіком Веселівська) до 2013 року пропрацювала викладачем англійської мови в Київському лінгвістичному національному університеті.

#### Список використаної літератури

1. Цицурін Ф.С. Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань (гармонізований варіант, адаптовано М. Дземаном та А. Гладуном) / Ф.С. Цицурін // Практикуючий лікар. — 2014. — № 2. — С. 13-25.
2. 160 років Національному медичному університету ім. О.О. Богомольця / За ред. Є.Г. Гончарука. — К.: Століття, 2001. — 367 с.
3. Иконников В.С. Историко-статистические записки об ученых и учебно-вспомогательных учреждениях Императорского университета Св. Владимира (1834-1884) / Под ред. В.С. Иконникова. — К.: Типография Имп. университета Св. Владимира, 1884. — 416 с.
4. Терапевтическая факультетская клиника (Записка проф. Ф.Ф. Меринга). В кн. Иконников В.С. Историко-статистические записки об ученых и учебно-вспомогательных учреждениях Императорского университета Св. Владимира (1834-1884) / Под ред. В.С. Иконникова. — К.: Типография Имп. университета Св. Владимира, 1884. — 416 с.
5. 150 лет Киевскому медицинскому институту / Под. ред. акад. АМН СССР Е.И. Гончарука. — К.: Здоров'я, 1991. — 264 с.
6. Бойчак М.П. История Киевского военного госпиталя. Киевский госпиталь — учебная и научная база медицинского факультета Университета Св. Владимира и Киевского медицинского института / М.П. Бойчак. — К.: Пресса Украины, 2005. — 752 с.
7. Дземан М.І. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті Святого Володимира (частина 3: професор Ф.Ф. Мерінг) / М.І. Дземан // Практикуючий лікар. — 2016. — № 4. — С. 70-89.
8. Кафедра патологічної анатомії № 1. Історія кафедри [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-patologicheskoy-anatomy-1/istoriya-kafedry/>
9. Старченко С. Анатомічний театр Університету св. Володимира (До 150-річчя від дня вибудування) [Електронний ресурс] / Сергій Старченко // Мистецтво лікування. — 2003. — № 3. — Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=78>
10. Матер Э. Немецкие авторы России. Энциклопедия. Том 5 (L-M-N). — Актуализировано 01.09.2016. — С. 410-413 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.edarmer.de/download/ENZYKLOPAEDIE-Band-5-L-M-N.pdf>
11. Schüler-Albom des Dorpat'schen Gymnasiums von 1804 bis 1879. — Dorpat, 1879 — № 3572. — Эстонский исторический архив. — Ф. 402. — Оп. 2. — Д. 10236. — Л. 91-92.
12. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Университета св. Владимира (1834-1884) / Сост. под ред. В.С. Иконникова. — К.: Тип. Ун-та Св. Владимира, 1884. — 860 с.
13. Винниченко І. Німці в історії Київського університету (XIX — половина XX ст.) / І. Винниченко, Р. Винниченко. — К.: Геопринт, 2009. — 420 с.
14. Декани медичного факультету Університету Св. Володимира (Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) 1841-1919: Біографічні нариси та бібліографія / В.Г. Коляденко, Я.В. Цехмістер, О.П. Яворовський, І.М. Полякова; за ред. академіка НАМН України, проф. В.Ф. Москаленка. — К.: ВД «Авіцена», 2011. — 152 с.
15. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Юрьевского, бывшего Дерптского университета за сто лет его существования (1802-1902) / Под ред. Г.В. Левицкого. — Юрьев: Типография К. Маттисена, 1903. — Т. II. — 680 с.
16. Мазон Юлій Іванович [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Мазон\\_Юлій\\_Іванович](https://uk.wikipedia.org/wiki/Мазон_Юлій_Іванович)
17. Дземан М.І. Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею родоначальника Київської школи терапевтів) / М.І. Дземан. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
18. Квитницький-Рыжов Ю.Н. Основные данные о научной и общественной деятельности киевского профессора Ю.И. Мазона / Ю.Н. Квитницький-Рыжов // Врачеб. дело. — 1959. — № 7. — С. 765-766.
19. Doguzov V. The National Museum of Medicine of Ukraine and our Association / V. Doguzov // European Association of Museums of the History of Medical Sciences Bulletin. — 2006. — 39. — P. 5-7.
20. Шипулін В.П. 160 років Анатомічному театру Університету св. Володимира / В.П. Шипулін, В.Д. Догузов // Науковий журнал МОЗ України. — 2013. — № 2 (3). — С. 163-169.
21. Мазон Ю.-Ф.І. О паренхиматозном воспалении печени, циррозе и атрофической мушкатной печени / Ю.-Ф.І. Мазон // Ун. известия. — 1869. — № 6.
22. Ганіткевич Я. Історія української медицини в датах та іменах / Я. Ганіткевич. — Львів, 2004. — 368 с.
23. Аронов Г.Ю. Легенди і бувальщина київської медицини (люди, факти, події, документи) / Г.Ю. Аронов, А.П. Пелешук. — К.: Століття, 2001. — 304 с.
24. Українська радянська енциклопедія. — К., 1962. — Т. 8. — С. 565.
25. До річниці створення Київської міської Олександрівської лікарні. Державний архів м. Києва. Документальні виставки on-line [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://kiev-arhiv.gov.ua/arkhiv/dokumentalni-vistavki-on-line/do-richnici-stvorennja-kijivskoji-miskoji-oleksandrivskoji-likarni/>
26. Мазон Юлій Іванович [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Мазон\\_Юлій\\_Іванович](https://ru.wikipedia.org/wiki/Мазон_Юлій_Іванович)
27. Червяк П.І. Старченко Сергій Михайлович / П.І. Червяк // Медична енциклопедія. Вид. третє, доповнене. — К.: Вид. центр «Просвіта», 2012. — С. 1435-1436.
28. Червяк П.І. Пироговська комісія при Вченій Медичній Раді Міністерства охорони здоров'я України (до 70-річчя заснування) / П.І. Червяк // Журнал НАМН України. — 2016. — Т. 22, № 1. — С. 109-117.
29. Виленский Ю. Донкихоты ратной медицины. Фрагменты истории двух с половиной веков Главного военного клинического госпиталя Минобороны [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://day.kyiv.ua/ru/article/obshchestvo/donkikhoty-ratnoy-mediciny>
30. Потомки семьи Мазон [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://mbachi.livejournal.com/207385.html>

Надійшла до редакції 09.03.2017

#### MATERIALS CONCERNING HISTORY OF FORMATION OF INTERNAL MEDICINE CLINICAL TEACHING TRADITIONS AT SAINT VOLODYMYR UNIVERSITY (PART 4: PROF. MAZONN JULIUS-FERDINAND)

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. Its fourth part focuses attention at research-pedagogical and organizational activity of Mazonn Julius Ferdinandus, Professor of Medical Faculty of St. Volodymyr's University.

**Keywords:** Internist and Professor anatomist Professor Mazonn Julius Ferdinandus, clinical medicine, internal medicine, St. Volodymyr University, traditions, clinical teaching.

І.А. Свінцицький

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

## ЖИТТЄВИЙ ПОДВИГ АЛЬБЕРТА ШВЕЙЦЕРА

### Резюме

У статті наведено основні віхи подвижницького життя й безкорисливого служіння людству видатного лікаря-гуманіста, лауреата Нобелівської премії миру Альберта Швейцера. Особливу увагу акцентовано на його багатогранну діяльність у містечку Ламбарене та палку боротьбу за заборону використання ядерної зброї.

### Ключові слова

Альберт Швейцер, біоетика, гуманізм, благоговіння перед життям, діяльність на захист миру, історія медицини.

*В усьому і для всіх він був людиною.  
Вже не побачу рівного йому.*

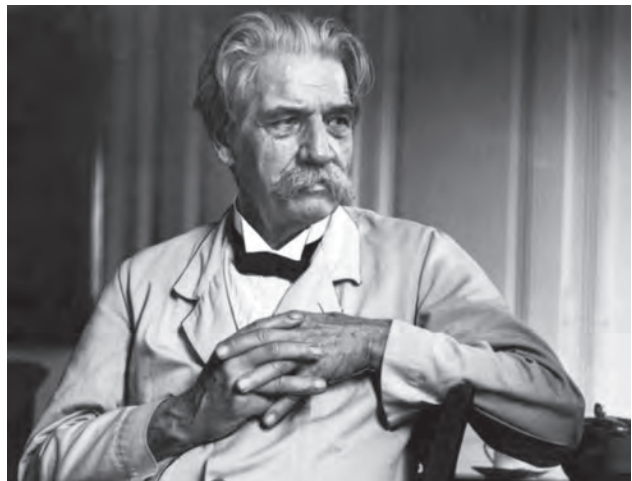
*Вільям Шекспір «Гамлет»*

Альберт Швейцер є однією із найвидатніших постатей ХХ століття, яка все своє подвижницьке життя, насичене копіткою працею, незабутніми моментами найвищих злетів духу, справжнім коханням і щастям батьківства, численними подорожами та пригодами, постійною боротьбою, присвятила служінню високим ідеалам добра і милосердя та протидії різноманітним проявам зла на нашій планеті. Він був генієм доброти та самопожертви і став гідним взірцем для наслідування [7].

Філософ, богослов, лікар, місіонер, музикант, мистецтвознавець, публіцист... Не злічити весь перелік сфер людської діяльності, в яких він досяг вагомих успіхів і широкого визнання. Проте не лише колосальний талант, а й надзвичайна скромність і готовність будь-якої хвилини допомогти нужденним завжди вирізняли його з-поміж інших [4, 15].

Альберт Швейцер був носієм високих моральних ідеалів, стояв на засадах дружніх взаємовідносин і рівності між усіма людьми незалежно від їх расової, національної або релігійної приналежності, активно пропагував концепцію благоговіння перед життям. Власним прикладом він яскраво продемонстрував дієвість цього вчення, адже проголошені ним слова завжди відповідали здійсненим у подальшому вчинкам. На жаль, розбіжності між поведінкою людей і постулатами Святого Письма дуже засмучували великого лікаря-гуманіста, який намагався робити все від нього залежне, щоб втілити в життя справжню біблійну братерську любов. Саме самопожертва заради цих цінностей визначила його непростий життєвий шлях [1, 2, 11, 15].

© І.А. Свінцицький



**Фото. Видатний лікар-гуманіст Альберт Швейцер**

Альберт Швейцер розпочав безкорисливо служити людству ще з юнацьких років: активно піклувався за безпритульними дітьми, пізніше облаштовував життя безхатченків і колишніх в'язнів. На жаль, ця діяльність доволі суттєво залежала від сторонніх організацій, тому не могла задовільнити його цілком [13].

1904 р. став переломним у його житті: після прочитання опублікованої Паризьким місіонерським товариством статті, в якій зазначалось про нагальну потребу в лікарях для роботи в Габоні (колишня французька колонія в Африці), він вирішив опанувати фах медика для реалізації поставленої мети — до досягнення 30-річного віку отримувати нові знання, здійснювати наукові пошуки і займатися мистецькою діяльністю, а згодом повністю сфокусуватися на допомозі людям конкретними справами незалежно від офіційної доброчинності. Бажання працювати в джунглях викликало значний погляд серед його родичів і друзів, які всіляко намагалися за допомогою емоційних оцінок і ра-

ціональних переконань відмовити Альберта від цього задуму. Однак ухвалене рішення нашого героя було підсумком тривалих роздумів, й він остаточно переконався в хибності підходу, що полягав у нав'язуванні іншим людям своїх поглядів [6, 10, 16].

Неймовірно, але факт: Паризьке місіонерське товариство спочатку відхилило його клопотання про участь у цій місії, побоюючись, що інші радикально налаштовані люди можуть вчинити аналогічним чином. Однак подружжя Швейцерів запропонувало виділити власні кошти для покриття витрат на перші два роки подорожі, що дещо пом'якшило позицію зазначеної організації [16].

Коли великий гуманіст дістався до Африки, то поставив собі за мету не лише лікувати, але й виховувати тамтешніх мешканців. Так, під час перебування пацієнтів у лікарні він прищеплював їм навички працювати, формував у них культуру поведінки й збагачував їх внутрішній світ. Встановлені ним базові принципи функціонування медичного закладу полягали в постійній турботі за хворими й суворому дотриманні дисципліни [5, 6].

На початку його роботи першочерговим завданням було вирішення питань психологічного характеру: необхідно було здобути довіру людей, які вперше в житті спілкувалися з лікарями і не мали жодного уявлення про традиційну (наукову) медицину, а також подолати їхні скептичні погляди щодо «чужинців», які уособлювали загарбників. Ця комунікація вимагала неабиякого терпіння, такту й вміння знаходити спільну мову та перейматися проблемами ближнього. Лікар-філософ шанобливо ставився до кожного зі своїх пацієнтів, але водночас був досить вимогливим і наполегливим. Варто зазначити, що саме повага до людської гідності, батьківське ставлення, справжній гуманізм і глибока людяність стали запорукою успішності лікувального процесу [3, 6].

Робота з облаштування і подальшого функціонування ламбаренської лікарні була його пріоритетом понад півстоліття. Попри численні несприятливі чинники (злиденність, відсталість, матеріально-технічні проблеми, високі показники захворюваності на різні патології), він разом зі своїми помічниками змогли надати якісну медичну допомогу тисячам хворих [6].

Сьогодні медицина скерована на вузьку спеціалізацію практичної діяльності, проте реалії життя в Ламбарене змусили Альберта Швейцера опанувати низку лікарських фахів (інтерніст, хірург, акушер-гінеколог, невропатолог, психіатр, офтальмолог, стоматолог), окрім того, він виконував функції медбрата, санітара, вантажника, будівельника тощо. Найбільша кількість звер-

нень стосувалась інфекційних і паразитарних хвороб, часто захворювання органів травлення проявлялися тяжкими отруєннями (доволі поширений спосіб помсти серед африканців), нерідко спостерігалися укуси диких тварин і людей. Він ретельно оцінював поточну епідеміологічну ситуацію, намагався досягнути причини виникнення й особливості діагностики різних патологій. При визначенні оптимальної тактики лікування завжди враховував наявні ресурси і можливості, а також власний клінічний досвід [4-6].

Альберт Швейцер із глибокою повагою і великим зацікавленням ставився до історії та культури мешканців Чорного континенту. Він зважав на місцеві звичаї (звісно, якщо вони не шкодили лікувальному процесу), брав участь у деяких із них, неодноразово виступав суддею при суперечках між людьми або племенами [4, 5].

Лікар-гуманіст і вірянин (який, до речі, виріс у родині протестантського священика й сам згодом став богословом) лікував усіх нужденних незалежно від віросповідання й активно виступав за зменшення розбіжностей між різними релігіями [5].

Наприкінці 20-х років минулого століття наш подвижник став на захист африканців, які боролися за національну незалежність, наполягаючи на наданні їм низки прав: проживання, вільного пересування країною, володіння землею, вільного вибору праці [8].

Альберт Швейцер також назавжди запам'ятеється людству як палкий поборник миру і захорони використання ядерної зброї. У день застосування першої атомної бомби він остаточно вирішив, що час мовчазного спостереження скінчився, а забезпечити мир можна лише за повної відмови від військових дій через моральні принципи. Маючи прекрасні ораторські здібності та літературний талант, лікар-гуманіст неодноразово виступав проти ворожнечі, що призводить до збройного протистояння та вбивств і становить серйозну загрозу для життя [4, 5, 7].

Незважаючи на значну зайнятість і свій доволі поважний вік, він почав вивчати основи ядерної фізики та процес розробки відповідної зброї, безпосередньо ознайомився з наслідками бомбардування Хіросіми й Нагасакі. Дійшовши висновку, що благоговіння перед життям має стати дороговказом для людей, які мають справу з ядерними озброєннями, Альберт Швейцер намагався роз'яснити як медик за фахом всю небезпеку від їх використання [4, 7].

У 1952 р. діяльність лікаря-філософа на захист миру було відзначено Нобелівською премією. Під час отримання цієї нагороди лауреат виступив із промовою «Проблема миру в сучасному світі», яка містила вимоги про безумовну і повну заборону випробувань і застосування ядерної зброї [4].

У 1957 р. він підготував «Декларацію совісті», в якій зазначив: «Мої літа, а також широке розуміння багатьма людьми моєї роботи дозволяють сподіватися, що мій заклик розчистить шлях до усвідомлення цієї небезпеки». Наступного року вийшла з друку його книга «Мир або атомна війна?». Варто підкреслити, що глибоке переконання нашого подвижника щодо необхідності об'єднання зусиль заради досягнення миру в усьому світі не втратило своєї актуальності й сьогодні [6, 11].

Альберт Швейцер ще за життя здобув величезну популярність і неймовірну повагу. Він був дороговказом для багатьох людей, які вважали його легендою та прагнули стати схожими на нього. Задля справедливості необхідно відзначити, що, на жаль, деяка частина суспільства так і не змогла сприйняти ідеї та схвалити вчинки лікаря-гуманіста,

називавши його медичну практику накопиченням таланту в землю, інші звинувачували у втечі від життя, авторитарних методах управління, нерозумінні націоналістичних африканських устремлень. Нерідко висловлювалися докори щодо антисанітарних умов функціонування лікарні, вільного пересування різних тварин територією медичного закладу тощо. Він дуже болісно реагував на відгук недоброзичливців, проте жодного разу не зрадив своїх принципів [7, 12, 14, 16].

Підсумовуючи зазначене вище, можна з впевненістю стверджувати, що постать Альберта Швейцера є яскравим прикладом професіоналізму, гуманного та безкорисливого служіння людству, високої моральності. Він став символом братерства народів і жертвовного героїзму, незважаючи на всі перешкоди, які виникали на його життєвому шляху [9].

### Список використаної літератури

1. Балабай Я.В. Етика благоговіння перед життям Альберта Швейцера і професійна етика лікаря і фармацевта / Я.В. Балабай // *Гілея: науковий вісник*. — 2015. — Вип. 96. — С. 393-396.
2. Блохина Н.Н. Альберт Швейцер — образ самопожертвования в медицине / Н.Н. Блохина, А.Н. Калягин // *Альманах сестринского дела*. — 2013. — № 2. — С. 24-28.
3. Гажиев В.В. Альберт Швейцер — жизнь, отданная людям / В.В. Гажиев, А.И. Бобровицкая, В.А. Мельник // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. — 1999. — № 2. — С. 157-161.
4. Есауленко И.Э. Казимеж Имиелински — создатель и руководитель Всемирной академии медицины Альберта Швейцера / И.Э. Есауленко, А.С. Фаустов, В.И. Попов. — Воронеж: Истоки, 2005. — 108 с.
5. Загородний М.І. Альберт Швейцер: професіоналізм і гуманізм лікарської діяльності / М.І. Загородний. — К.: «АДЕФ-Україна», 2000. — 24 с.
6. Земитан В. Старий дивак із джунглів / В. Земитан, Л. Михайлова // *Дзеркало тижня*. — 2002. — № 19. — Режим доступу: [http://gazeta.dt.ua/society/stariy\\_divak\\_iz\\_dzhungliv.html](http://gazeta.dt.ua/society/stariy_divak_iz_dzhungliv.html)
7. Імієлінські К. Альберт Швейцер: Мислитель, Гуманіст, Лікар / К. Імієлінські, А. Імієлінські. — Одеса: ОДМУ, 2001. — 157 с.
8. Пушнін Д. До дня народження видатного вченого Альберта Швейцера / Д. Пушнін // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 1-2. — С. 26-27.
9. Свінціцький І.А. Гуманістична модель життя за Альбертом Швейцером — дороговказ для сучасного лікаря / І.А. Свінціцький // *Вчені майбутнього: Тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*. — Одеса, 2007. — С. 84-85.
10. Утехин В.И. Альберт Швейцер: гений совести / В.И. Утехин, Л.П. Чурилов // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. — 2013. — № 4. — С. 142-147.
11. Шевченко А.А. Альберт Швейцер. Етика благоговіння перед життям — етика любови і исцелення / А.А. Шевченко // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — № 1. — С. 133-138.
12. Шкарин В.В. Воспитание нравственности будущего врача на идеях гуманизма А. Швейцера / В.В. Шкарин // *Нижегородский медицинский журнал*. — 2002. — № 1. — С. 174-177.
13. Gaertner H. Albert Schweitzer. Stulecie szpitala w Lambarene (Gabon) / H. Gaertner, B. Stelcer, E. Wissel // *Archiwum Historii i Filozofii Medycyny*. — 2013. — Т. 76, № 1. — С. 46-50.
14. Hopton Cann S.A. Days of giants: remembering Albert Schweitzer / S.A. Hopton Cann // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 1740.
15. Kasten J. Albert Schweitzer: his experience and example / J. Kasten // *Virtual Mentor*. — 2006. — Vol. 8. — P. 859-862.
16. Tan S.Y. Albert Schweitzer (1875-1965): a reverence for life / S.Y. Tan, Y. Tatsumura // *Singapore Med. J.* — 2014. — Vol. 55. — P. 351-352.

Надійшла до редакції 30.11.2016

### FEAT OF LIFE OF ALBERT SCHWEITZER

I.A. Svintsitskyi

#### Abstract

The article presents the selected milestones of life and unselfish service to others of prominent physician, humanist, Nobel Peace Prize laureate Albert Schweitzer. Particular attention is paid to his multifaceted activity in Lambarene and enthusiastic fight to ban the nuclear weapons.

**Keywords:** Albert Schweitzer, bioethics, humanism, reverence for life, activity in defense of peace, history of medicine.

## УРЯД УХВАЛИВ 10 ПОСТАНОВ, ЯКІ КАРДИНАЛЬНО ЗМІНЯТЬ СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я\*

Кабінет Міністрів України ухвалив низку постанов, які закладають засади реформування системи охорони здоров'я в Україні та вирішують оперативні питання управління медичною сферою.

Зокрема, **затверджено 2 концепції – реформи фінансування системи охорони здоров'я та розвитку системи громадського здоров'я, – ухвалено постанову щодо утворення госпітальних округів, затверджено ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, постанову, що спрощує лікарням процес формування кошторисів, а також 2 постанови, якими з резерву та шляхом перерозподілу на поточний рік додатково виділено понад 867 млн грн.**

Одним із ключових документів, який дає старт медичній реформі, є **концепція реформи фінансування системи охорони здоров'я України**. Вона закріплює модель національного солідарного медичного страхування зі 100% покриттям громадян. Згідно з концепцією, збори страхових внесків здійснюватимуться через загальну систему оподаткування та збиратимуться у державному бюджеті. Страхові виплати за лікування окремої людини не будуть прив'язані до розміру її індивідуальних внесків. Регулюватиме стосунки між лікарем та пацієнтом створений єдиний національний замовник, який плануватиме та закуповуватиме медичні послуги для громадян, напяму контракуватиме медичні заклади, оцінюватиме та контролюватиме якість послуг, підтримуватиме електронну систему збору та обміну медичною інформацією тощо. Держава впроваджує поняття гарантованого пакета медичної допомоги. Йдеться про чітко визначений набір медичних послуг та ліків, право на отримання якого матимуть всі без винятку громадяни України. Гарантований пакет медичної допомоги щороку переглядатиметься та публікуватиметься.

Процес переходу на нову модель фінансування галузі буде поступовим та розрахований на 3 роки з остаточним запровадженням у 2020 році. Концепція набуває чинності з моменту її схвалення Кабміном, і вже до кінця поточного року Міністерство охорони здоров'я має розробити план заходів з її реалізації.

У пакеті документів, поданих на розгляд уряду, МОЗ України також запропонувало **проект постанови, який підсилює автономізацію медзакладів**. Нагадаємо, раніше профільне міністерство скасувало 33-й наказ, надавши право лікарням самостійно формувати свій штатний розклад. Ухвалена сьогодні Постанова «Про внесення змін до Порядку складання, розгляду, затвердження та основних вимог до виконання кошторисів бюджетних установ» надає всім медичним закладам країни автономію фінансового планування вже з наступного року та, по суті, переводить медичні заклади на «глобальний бюджет». Відтепер кошториси складатимуться за спрощеною економічною класифікацією, яка містить лише два коди – поточні та капітальні видатки. Керівники закладів можуть оперативнo здійснювати перерозподіл коштів між статтями, ухвалювати більш гнучкі та якісні управлінські рішення. Звітність по витратах буде подаватись за всіма кодами економічної класифікації.

Також урядом розпочато процес **створення госпітальних округів** – механізму співпраці між органами місцевої влади (районами, містами, ОТГ) з метою кращого управління медичною інфраструктурою. Відповідна ухвалена постанова встановлює технічні критерії для визначення географічних меж госпітальних округів та порядок їх створення:

- наявність принаймні однієї лікарні інтенсивного лікування (першого чи другого рівня);
- охоплення території з населенням мінімум 200 тис. осіб у разі наявності лікарні 2-го рівня або 120 тис. осіб у разі наявності лікарні тільки 1-го рівня;
- можливість доїзду до лікарні інтенсивного лікування з будь-якої точки округу за 60 хвилин.

Госпітальний округ планується з такими межами і набором закладів, щоб у перспективі на його основі можна було створити ефективну і сучасну медичну мережу.

Обласні державні адміністрації повинні протягом місяця надати МОЗ пропозиції щодо складу та меж округів. Їх перелік окремою постановою Кабмін повинен затвердити до 1 лютого 2017 р.

Особливого значення експерти надають ухваленню **концепції розвитку системи громадського здоров'я в Україні**. Вона закладає засади переорієнтації фокуса системи охорони здоров'я від політики лікування до політики зміцнення та збереження здоров'я людини.

\* Публікація МОЗ України від 30.11.2016 р.

З ухваленням документа буде запроваджено процес стратегічного планування розвитку системи із залученням зацікавлених сторін, планування заходів на національному, регіональному та місцевому рівнях. Концепція спрямована на практичну реалізацію завдань збереження здоров'я та повноцінного життя людей, відображених у засадах європейської політики «Здоров'я-2020: основи Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» та в Угоді про асоціацію між Україною та ЄС.

Уряд також підтримав Постанову «**Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)**». Ухвалення Ліцензійних умов дозволить визначити єдині вимоги до суб'єктів ринку лікарських засобів та створить умови для забезпечення захисту законних інтересів громадян в частині отримання ними ліків належної якості. Постановою встановлюються: вичерпний перелік документів, що підтверджують відповідність суб'єкта господарювання вимогам ліцензійних умов, форми відомостей та заяв, вимоги – кваліфікаційні, організаційні, технологічні, спеціальні та вимоги щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Усвідомлюючи сумний досвід попередніх років **будівництва лікарні «Охматдит»**, Міністерством охорони здоров'я та Міністерством фінансів за участю Держказначейства та державних банків України був узгоджений механізм безперервного фінансування будівництва в 2016 та 2017 бюджетних роках та встановлення жорсткого контролю Уповноваженого органу управління за витратою бюджетних коштів на закупівлю робіт та обладнання як в Україну, так і за кордон. Це відображено у відповідній постанові, яка регулюватиме порядок використання коштів для будівництва згаданої лікарні. Новий механізм фінансування передбачає повне використання всіх бюджетних коштів із Програми будівництва 2016 року без будь-яких втрат зі зміною бюджетного року та особистий нагляд міністрів за виконанням етапів будівництва.

Крім того, на засіданні Уряду були врегульовані оперативні питання управління системою охорони здоров'я, зокрема, з **резерву медичної субвенції з держбюджету місцевим бюджетам** у 2016 році виділено 433 млн 115 тис. грн., що унеможливить ризики зриву лікувального процесу та виникнення соціальної напруженості через заборгованість із виплати заробітної плати, оплати комунальних послуг та енергоносіїв. Крім того, іншим розпорядженням нерозподілена медична субвенція у сумі понад 434 млн 367 тис. грн. була розподілена між отримувачами, згідно з фінансовими нормативами на одну внутрішньо переміщену особу та даними про кількість внутрішньо переміщених осіб. Єдина інформаційна база даних, розпорядником якої є Міністерство соціальної політики України, станом на 17.11.2016 р. налічує 1 млн 664 тис. 726 внутрішньо переміщених осіб.

*Довідково:*

30 листопада 2016 р. Кабінет міністрів України ухвалив 10 постанов, винесених на розгляд Міністерством охорони здоров'я:

1. Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я України» **від 30.11.2016 р. № 1013-р.**
2. Проект Постанови Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до Порядку складання, розгляду, затвердження та основних вимог до виконання кошторисів бюджетних установ».
3. Проект Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку утворення госпітальних округів».
4. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про перерозподіл обсягу медичної субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам у 2016 році».
5. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про розподіл резерву коштів медичної субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам у 2016 році».
6. Проект розпорядження КМУ «Про схвалення концепції розвитку системи громадського здоров'я в Україні».
7. Проект Постанови «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)».
8. Проект Постанови Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до Положення про Державний реєстр лікарських засобів».
9. Проект розпорядження Охматдит «Про перерозподіл деяких видатків державного бюджету, передбачених Міністерству охорони здоров'я на 2016 рік».
10. Проект Постанови «Про затвердження Порядку використання коштів для будівництва сучасного лікувально-діагностичного комплексу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит».

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ  
РОЗПОРЯДЖЕННЯ  
від 30.11.2016 р. № 1013-р

**ПРО СХВАЛЕННЯ КОНЦЕПЦІЇ РЕФОРМИ ФІНАНСУВАННЯ  
СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я\***

1. Схвалити Концепцію реформи фінансування системи охорони здоров'я, що додається.
2. Міністерству охорони здоров'я разом із заінтересованими центральними та місцевими органами виконавчої влади у місячний строк розробити та подати в установленому порядку Кабінетові Міністрів України проект плану заходів щодо реалізації Концепції, схваленої цим розпорядженням.

*Прем'єр-міністр України*

*В. Гройсман*

СХВАЛЕНО  
розпорядженням Кабінету Міністрів України  
від 30.11.2016 р. № 1013-р

**КОНЦЕПЦІЯ  
реформи фінансування системи охорони здоров'я**

**Вступна частина**

Більшість українців живуть у страху стикнутись із вітчизняною системою охорони здоров'я. Попри сплату громадянами з власної кишені майже половини коштів на охорону здоров'я додатково до загальнодержавних податків вони вимушені отримувати послуги, що надаються на базі застарілої інфраструктури, без гарантій якості і поважного ставлення до прав та гідності пацієнтів. Така організація системи не лише порушує конституційне право людини на доступну та якісну медичну допомогу, знижує рівень здоров'я та тривалість життя українців, але і перешкоджає економічному розвитку та соціальній згуртованості суспільства.

Дисфункціональність діючої системи спричинена специфікою її організації та фінансування. На сьогодні в Україні досі діє успадкована від СРСР командно-адміністративна модель охорони здоров'я. Заклади охорони здоров'я є бюджетними установами і перебувають у власності держави або територіальних громад. Кошториси доходів і витрат цих закладів охорони здоров'я затверджуються тими ж органами влади, у власності яких вони перебувають, у результаті чого органи влади отримують стимул діяти в інтересах відповідних закладів, а не в інтересах конкретного пацієнта. Фінансування зазначених закладів здійснюється за жорстким постатейним кошторисом на основі застарілих інфраструктурних нормативів. Це позбавляє керівників закладів охорони здоров'я управлінської гнучкості та не сприяє мотивації до покращення результату.

Міжнародний досвід, рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі — ВООЗ), а також дослідження специфіки використовуваної сьогодні моделі системи охорони здоров'я України свідчать, що єдиним способом забезпечити якісний медичний захист без фінансового стресу для громадян є перехід до фінансування медицини за страховим принципом. Цей підхід дозволяє розподілити ризики хвороби та витрати на лікування між великою кількістю застрахованих осіб, заздалегідь збираючи потужні внески з великого пулу людей і спрямовуючи зібрані кошти на виплати за страховим випадком у разі хвороби чи іншого розладу здоров'я.

Для запровадження в Україні пропонується модель державного солідарного медичного страхування, яка враховує кращі сучасні практики та досвід трансформації систем охорони здоров'я у світі, зокрема у Центральній та Східній Європі.

Основним джерелом фінансування оновленої системи охорони здоров'я залишаються кошти Державного бюджету України, отримані із загальнодержавних податків. Виплати для лікування окремої людини не прив'язані до розміру її індивідуальних внесків.

\* Сайт «Урядовий портал»

Бюджетні кошти на фінансування медицини розподіляються через новий, сучасний механізм стратегічної закупівлі медичних послуг. Відбувається перехід від фінансування постатейних кошторисів закладів охорони здоров'я — бюджетних установ, розрахованих відповідно до їх існуючої інфраструктури (кількості ліжок, персоналу тощо), до оплати результату (тобто фактично пролікованих випадків або приписаного населення) закладам, які перетворюються на автономних постачальників цих послуг, а також аптекам як постачальникам призначених лікарями лікарських засобів. Таким чином, буде запроваджено принцип «гроші ходять за пацієнтом», а не за інфраструктурою закладів охорони здоров'я та іншими надавачами послуг.

Предметом закупівлі стає державний гарантований пакет медичної допомоги — прозоро визначений обсяг первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої), екстреної медичної допомоги та лікарських засобів, право на отримання якого у разі потреби матимуть всі без винятку громадяни України. Вартість цих послуг покриватиметься системою страхування повністю або частково. У випадку часткового покриття пацієнти будуть здійснювати офіційну співоплату за послуги та/або лікарські засоби. Підходи до встановлення розмірів такої співоплати будуть чітко визначеними та єдиними для всієї країни.

На початковому та середньостроковому етапі реформи генеральним замовником медичних послуг державного гарантованого пакета медичної допомоги залишаються чинні головні розпорядники бюджетних коштів, якими є відповідні органи державної влади та органи місцевого самоврядування. Однак кінцевим завданням реформи є забезпечення закупівель таких послуг через єдиного національного замовника.

Перехід на нову систему закупівель медичних послуг супроводжується створенням та постійним вдосконаленням сучасної платформи для збору та обміну медичною та фінансовою інформацією в електронному вигляді. Така електронна система дозволить реалізувати принцип «гроші ходять за пацієнтом», а також аналізувати ситуацію із станом здоров'я населення, щоб оперативно розробляти оптимальний план закупівлі медичних послуг і найбільш ефективно витратити кошти. Ця система також відкриє можливість для створення «єдиного медичного простору» — координації та інтеграції між рівнями медичної допомоги, а також для запровадження нової системи управління якістю послуг.

Пропонована модернізація існуючої системи фінансування медичної галузі є радикальною, тому передбачені нею зміни мають здійснюватися поступово. Запровадження нової моделі передбачається здійснити трьома етапами, повна реалізація яких очікується до 2020 року. Поступовість є особливо важливою для забезпечення належного соціального захисту та перепідготовки працівників системи охорони здоров'я в умовах її докорінної реорганізації, а також для розбудови інформаційних систем, ефективної консолідації ресурсів для інвестицій у розвиток перспективних закладів охорони здоров'я в новоутворених госпітальних округах, закріплення нових функцій громад та місцевого самоврядування в системі медичного страхування, забезпечення ефективної соціальної комунікації і роз'яснення суті, механізмів та очікуваних результатів реформи широким верствам населення.

### **Проблеми, які потребують розв'язання**

Реформа системи охорони здоров'я має передбачати кардинальні якісні зміни всіх функцій системи охорони здоров'я — управління цією системою, забезпечення її відповідними ресурсами, фінансування та надання вироблених цією системою послуг.

Разом з тим ВООЗ та інші міжнародні організації вважають основною функцією системи охорони здоров'я у будь-якій державі світу функцію фінансування. Адже відсутність у країні ефективної моделі фінансування системи охорони здоров'я означає відсутність у держави важелів для забезпечення ефективного управління нею та для поліпшення здоров'я населення, що є основною метою діяльності цієї системи; відсутність ефективного планування та використання її ресурсів; відсутність стимулів, які спонукали б підвищувати якість та ефективність медичної допомоги; відсутність прозорості, підзвітності та справедливості системи охорони здоров'я та відсутність надійного фінансового захисту громадян у разі хвороби.

Тому реформа системи фінансування охорони здоров'я є одним із головних завдань плану пріоритетних дій Уряду на 2016 рік, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 травня 2016 р. № 418, і має стати головним пусковим механізмом для започаткування комплексних реформ у цій життєво важливій сфері та забезпечити створення в Україні сучасної, гідної великої європейської держави медицини.

Можна виділити такі основні проблеми у фінансуванні системи охорони здоров'я, які потребують розв'язання.

Перша проблема — катастрофічна фінансова незахищеність пацієнтів.

Загальний обсяг (сума державних та приватних) витрат на охорону здоров'я в Україні у 2014 році становив 7,4 відсотка валового внутрішнього продукту. Це нижче, ніж у середньому в країнах — членах ЄС (9,5 відсотка валового внутрішнього продукту у 2013 році), але приблизно стільки ж, і навіть дещо більше, ніж, наприклад, у сусідніх Польщі та Румунії (6,7 та 5,3 відсотка валового внутрішнього продукту у 2013 році відповідно). Однак, якщо в середньому у 2013 році в країнах — членах ЄС частка державних витрат у структурі загальних витрат на охорону здоров'я становила 76 відсотків (у Польщі та Румунії відповідно майже 70 та 80 відсотків), в Україні ситуація з розподілом тягара фінансування охорони здоров'я між громадянами і державою є набагато важчою для населення — у 2014 році згідно з даними, наведеними у статистичному бюлетені «Національні рахунки охорони здоров'я України», державні витрати в цій сфері становили лише 51,7 відсотка, дуже незначні додаткові платежі було покрито шляхом приватного медичного страхування та міжнародної донорської підтримки. Тому майже 46 відсотків витрат (або понад 54,1 млрд гривень) було сплачено безпосередньо пацієнтами з власних кишень у момент отримання медичних послуг або придбання лікарських засобів.

Таким чином, українці, які порівняно зі своїми європейськими сусідами мають значно нижчі рівні доходів та соціальних стандартів, водночас є менш захищеними у випадку хвороби — вони мусять платити за утримання системи охорони здоров'я з власної кишені значно більшу частку своїх доходів, ніж більш заможні жителі країн — членів ЄС.

Як наслідок, близько 3,8 відсотка домогосподарств в Україні (або 640 тис. родин) потерпають від катастрофічних витрат на медицину, 92 відсотки населення боїться потрапити у фінансову скруту у випадку хвороби.

Унікальність української системи охорони здоров'я, що відрізняє її чи не від усіх інших країн сучасного світу, полягає в тому, що Конституція України формально передбачає безмежні гарантії забезпечення всіх громадян безоплатною медичною допомогою у державних та комунальних закладах охорони здоров'я.

Однак забезпечити дотримання таких необмежених гарантій у цій сфері для всіх без винятку своїх громадян неспроможна не лише Україна, а і будь-яка з найпотужніших економік світу. Формальність цих політичних декларацій, їх економічна необґрунтованість призвели до цілковитої втрати прозорості системою охорони здоров'я — попри встановлене Конституцією України необмежене право на безоплатну медичну допомогу, громадяни України майже ніколи не можуть розраховувати на вчасне та якісне безоплатне лікування в державних та комунальних лікарнях і поліклініках. Додаткова оплата різними способами (або у вигляді так званих благодійних внесків, або шляхом вручення пацієнту чи його близьким списку «того, що потрібно для лікування» у зв'язку з відсутністю у лікарні тих чи інших лікарських засобів, або у вигляді відвертої чітко сформульованої медичними працівниками вимоги сплатити за ту чи іншу послугу) вимагається у переважній більшості випадків.

Багаторічний світовий досвід свідчить про те, що пряма оплата людиною за лікування у разі хвороби у момент отримання медичної послуги — найменш ефективний і вкрай небезпечний для суспільства спосіб фінансування медичної допомоги. Сучасне лікування багатьох хвороб є дуже дорогим, і для бюджету окремої сім'ї його вартість зазвичай є значним фінансовим шоком. Крім того, проблеми із здоров'ям важко передбачити заздалегідь, отже, індивідуальні грошові накопичення також не є ефективним рішенням навіть для тих, хто може це собі дозволити.

Саме з цієї причини, за визначенням ВООЗ, в основі тих систем охорони здоров'я, які найкращим чином здатні задовольняти потреби населення, лежать здійснення попередньої оплати за ту медичну допомогу, потреба в якій виникне у разі погіршення здоров'я, та об'єднання відповідних ресурсів у достатньо потужні пули, здатні забезпечити належний рівень солідарного захисту людей у разі хвороби та належну ефективність управління зібраними для фінансування охорони здоров'я ресурсами.

Єдиний ефективний шлях для забезпечення доступної та якісної медичної допомоги, який надійно захищає тих, хто захворів, та їх близьких від фінансового стресу, — це перехід до фінансування медицини за страховим принципом, тобто за принципом, який передбачає чіткі правила передплати за конкретно одержану у разі настання хвороби необхідну медичну допомогу. Суть цього принципу полягає в тому, що посилені грошові внески на випадок хвороби сплачуються великою кількістю громадян заздалегідь, а зібрані кошти спрямовуються на лікування тих, кого спіткала хвороба.

У сучасному світі існує два основних підходи до організації такої попередньої оплати — один із них передбачає використання з цієї метою загальних податків, забезпечуючи тим самим безпосереднє страхування ризику хвороби державою, а другий базується на використанні схем соціального страхування. При цьому суттєвої принципової різниці між такими двома підходами не існує, і вони рівною мірою (і часто в поєднанні) застосовуються у сучасних розвинутих країнах.

В Україні передплата громадянами за медичне обслуговування здійснюється у вигляді сплати загальних податків до державного бюджету. Подібна практика поширена в багатьох високорозвинутих країнах світу, зокрема майже у половині країн — членів ЄС (Великій Британії, Іспанії, Італії, Ірландії, усіх Скандинавських країнах), і набуває дедалі більшого поширення. ВООЗ вважає модель, що базується на цьому принципі, найвищим рівнем еволюції системи охорони здоров'я.

Разом з тим в Україні попри зовнішню подібність до описаного механізму кошти, які збираються через загальні податки та акумулюються в державному бюджеті, витрачаються не на закупівлю послуг для кожного страхового випадку, а на підтримку існування наявної мережі закладів охорони здоров'я незалежно від кількості та якості фактично наданих ними пацієнтам послуг.

Таке використання коштів є вкрай неефективним, і багато платників податків не може розраховувати на вчасне та якісне безоплатне лікування в комунальних лікарнях та поліклініках. Як наслідок, населення платить за охорону здоров'я двічі: спочатку у вигляді регулярних податків, а потім — із кишені для купівлі лікарських засобів, оплати процедур або неофіційного гонорару лікарю.

Друга проблема — низька якість та ефективність надання послуг.

Лише 23 відсотки українців відчують впевненість у вітчизняній системі охорони здоров'я та якості роботи її закладів (згідно з опитуваннями Gallup World Poll). Решта вважають її роботу неякісною та неефективною. Низька якість та ненадійність системи медичного обслуговування підтверджуються об'єктивними показниками здоров'я населення.

Згідно з даними Держстату, середня тривалість життя при народженні в Україні становила 71,4 року у 2013 році (76,2 — для жінок і 66,3 — для чоловіків), що є значно нижче від середньої тривалості життя у країнах — членах ЄС (80 і 73). Показники чоловічої смертності у віці 15-60 років в Україні є одними з найгірших у світі, і більшість смертей у цій віковій групі класифікуються як такі, яких можна було уникнути або попередити шляхом належного лікування. З усіх смертей 79 відсотків трапляється через неінфекційні хвороби, з них близько 65 відсотків — через хвороби серцево-судинної системи, ще близько 8 відсотків — унаслідок онкологічних хвороб.

При цьому Україна є четвертою у світі державою за кількістю лікарняних ліжок (879 на 100 тис. населення) та другою в європейському регіоні (після Російської Федерації) за середнім рівнем тривалості госпіталізації (11,8 дня). У країнах — членах ЄС у середньому ці показники становлять відповідно 527,4 на 100 тис. населення та 8,08 дня, тобто в 1,7 та 1,4 раза нижчі.

Так само Україна має більшу порівняно із середньою для країн — членів ЄС кількість лікарів та медичних сестер, значно вищу, ніж у середньому в ЄС, рівень госпіталізації та кількість амбулаторних контактів із системою охорони здоров'я з розрахунку на одного жителя.

Отже, маючи значно більшу мережу закладів охорони здоров'я, кількість лікарняних ліжок та лікарів, українці значно частіше від жителів країн — членів ЄС звертаються до лікарів та частіше і довше лежать у лікарнях, але при цьому мають значно гірші показники здоров'я, значно більшу смертність та значно меншу середню тривалість життя.

Причини цього полягають не у кількісному дефіциті медичної інфраструктури (зокрема, лікарень, лікарняних ліжок і медичних працівників), а в її якійсній відсталості (відсутності сучасного оснащення, застарілих підходах до лікування та організації праці, недостатньому робочому завантаженні) та у вкрай неефективній моделі загальної організації системи охорони здоров'я, передусім в організації її фінансування та управління нею.

Значна зношеність основних фондів, відчутне відставання медичної інфраструктури та вітчизняної клінічної практики від вимог сучасних європейських та світових стандартів не дозволяють змістити акценти в бік активного та широкого використання нових, менш інвазивних і водночас більш ефективних медичних технологій, високотехнологічного обладнання та більш складних і динамічних знань та навичок медичних працівників, що мають базуватися на принципах доказової медицини. Від цього страждає якість надання послуг.

Так само фактична відсутність у країні належного сучасного адміністрування та менеджменту у сфері охорони здоров'я стоїть на заваді запровадженню широко застосовуваних у світі нових високоефективних моделей організації медичної допомоги, що мають базуватися на принципах доказового управління. Від цього страждає ефективність використання ресурсів.

Яскравим прикладом є зумовлена цими причинами характерна для України вкрай нераціональна структура споживання медичних послуг. З одного боку, їй притаманне надання непропорційно великої переваги більш обтяжливій із фінансової точки зору стаціонарній медичній допомозі, з іншого — вкрай недостатня увага забезпеченню розвитку значно дешевшої та ефективнішої з точки зору досягнення високіх показників здоров'я первинної та амбулаторної спеціалізованої медичної допомоги. Достатньо згадати лише те, що частка витрат на стаціонарну медичну допомогу у структурі загальних видатків на охорону здоров'я становить більш як 52 відсотки, тоді як у країнах — членах ЄС — у середньому лише 32,8 відсотка.

Необґрунтовано переобтяжена в кількісному плані мережа лікарень, значна частина якої представлена малопотужними, погано оснащеними та малозавантаженими з точки зору обсягу послуг закладами, сама по собі є фактором, що становить загрозу як для якості надання медичної допомоги, так і для ефективності використання ресурсів. Адже не варто очікувати якісних та безпечних послуг від хірурга, який здійснює у кращому випадку лише кілька серйозних операційних втручань на місяць. Так само не варто очікувати якісних та безпечних послуг від акушера-гінеколога, який приймає одні пологи на тиждень. Наслідком цього є висока відносна собівартість малочисельних послуг та поступова втрата фахівцями кваліфікації і практичних навичок, які можна здобути лише працюючи «на потоці» у потужних добре оснащених лікарнях.

Третя проблема — неефективне витрачання бюджетних коштів.

Неефективність витрачання коштів пов'язана передусім з їх витрачанням не за принципом «гроші ходять за пацієнтом», а за принципом «гроші ходять за інфраструктурою».

Українська система охорони здоров'я побудована на основі моделі управління, відомої у світі як модель Семашка. Більшість закладів охорони здоров'я є бюджетними установами, що перебувають у власності держави або територіальних громад. Кошториси цих закладів зазвичай затверджуються тими ж органами влади, до власності яких ці заклади належать. Для розпорядника коштів це створює конфлікт інтересу: адже він діє одночасно і як замовник медичної послуги (від імені громади), і як її надавач. Ці інтереси можуть суперечити один одному, оскільки закладам охорони здоров'я не завжди вигідно надавати саме ті послуги і саме таким чином, як це потрібно або зручно пацієнту. Однак, суміщаючи обидві ролі, місцева влада не має фінансового та інституційного стимулу завжди діяти виключно в інтересах громади, а не в інтересах конкретних постачальників послуг.

Фінансування закладів охорони здоров'я здійснюється за постатейним кошторисним принципом. Нормативи витрачання коштів, затверджені МОЗ, чітко визначають структуру фінансування окремих поліклінік та лікарень. Такий підхід має цілий ряд недоліків. По-перше, у керівництва закладів не залишається управлінської гнучкості, щоб оптимізувати їх діяльність, скорочувати неефективні видатки та запроваджувати інноваційні, не передбачені типовими настановами організаційні практики. По-друге, відсутні стимули для будь-якого покращення роботи закладу, адже отримання фінансування жодним чином не залежить від результатів діяльності (ані від кількості наданих послуг, ані від їх якості), гроші з бюджету закладу охорони здоров'я — бюджетній установі надаються лише на підставі того, що ця установа існує, а заробітна платня її персоналу — за вихід на роботу та відпрацьований час.

Суворо управлінська дисципліна, яка притаманна моделі Семашка і яка досі застосовується в українській системі охорони здоров'я, не призводить до покращення якості, але вимагає від місцевої влади, керівництва закладів та медичних працівників формального дотримання галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я (зокрема, конституційної вимоги щодо безоплатного обслуговування в комунальних закладах охорони здоров'я) попри фіскальний стрес, спричинений неефективними вимогами до розподілу коштів. Це створює інституційний клімат, де кожен прагне вижити, а не підвищити функціональність та ефективність системи.

Неефективність витрачання бюджетних коштів також спричинена їх надмірною фрагментованістю. Ефективне фінансування охорони здоров'я вимагає пулінгу (об'єднання) коштів для того, щоб перерозподілити ризик витрат на лікування (ризик страхового випадку) між якомога більшою кількістю застрахованих осіб. На відміну від інших державних зобов'язань, витрати на лікування окремого громадянина важко передбачити як з точки зору ймовірності таких витрат, так і з точки зору їх величини. Чим більшу кількість внесків залучає страховик, тим стійкішою є система з точки зору спроможності задовольнити несподівані витрати будь-якого нового випадку.

Оптимальна величина фінансового пулу для повного розподілу ризиків між учасниками визначається шляхом актуарних розрахунків на основі закону великих чисел. Методологія актуарних розрахунків використовує теорію ймовірності, демографічну та епідеміологічну статистику. Існуючі в цій галузі дослідження свідчать: чим більшою є величина страхового пулу, тим стійкішим він є фінансово, однак мінімальні обсяги покриття становлять від 450 тис. до 1,5 млн застрахованих осіб.

Важливо, що механізм розподілу ризиків вимагає, щоб розпорядник зібраних через пулінг (об'єднання) коштів мав можливість використовувати всі його ресурси для фінансування страхових випадків, що відбулися у цьому пулі. Лише так зберігається значущість математичних розрахунків, за допомогою яких був визначений пул. Іншими словами, сформований пул не може бути розбитий на окремі «кишені». У протилежному випадку кожен із його «фрагментів» втрачає свою фінансову стійкість: він або банкрутує, або недоплачує застрахованим особам.

Українська система охорони здоров'я фінансується коштами загальнодержавних податків, а отже, ці платежі можуть відігравати роль «страхових внесків», що вносяться громадянами заздалегідь на випадок хвороби. Однак зібраний таким чином загальнонаціональний пул коштів є вкрай фрагментованим,

оскільки його використання делегується, зокрема, на рівень міст і районів. Згідно з переписом населення 2001 року, середня чисельність населення міст України (не враховуючи м. Києва) становить 130 тис., а середня чисельність району — лише 45 тис. мешканців. Таким чином, більшість місцевих бюджетів та їх громади не є фінансово захищеними перед ризиками настання хвороб. Іншими словами, існує значна ймовірність того, що кількість людей, які захворіють у цій громаді, і відповідне навантаження на бюджет виявиться значно більшим, ніж зібрані або виділені у цей бюджет кошти.

### Мета та принципи реалізації Концепції

Метою реформи фінансування системи охорони здоров'я є створення та запровадження нової моделі фінансування, яка передбачає чіткі та прозорі гарантії держави щодо обсягу безоплатної медичної допомоги, кращий фінансовий захист громадян у випадку хвороби, ефективний та справедливий розподіл публічних коштів та скорочення неформальних платежів, створення стимулів до поліпшення якості надання медичної допомоги населенню державними і комунальними закладами охорони здоров'я.

Нова модель фінансування має базуватися на таких принципах:

- фінансовий захист — недопустимість катастрофічних витрат громадян у випадку хвороби чи відмови від отримання необхідної медичної допомоги через неможливість її оплатити в момент отримання;
- універсальність покриття та справедливість доступу до медичної допомоги — забезпечення доступу до гарантованих державою послуг для всіх, хто їх потребує;
- прозорість і підзвітність — недопустимість застосування корупційних схем, зрозумілість зобов'язань усіх сторін, відкритість у використанні публічних коштів;
- ефективність — максимально висока віддача кожної вкладеної в систему охорони здоров'я бюджетної гривні, краща якість та доступність послуг для пацієнтів, кращі умови роботи та доходи для лікарів;
- вільний вибір — можливість для пацієнта отримати допомогу в тому закладі охорони здоров'я, який найкраще задовольняє його потреби;
- конкуренція постачальників — залучення постачальників усіх форм власності, що створює мотивацію надавати більш якісні послуги, впроваджувати науково обґрунтовані та економічно ефективні методи роботи, забезпечувати дотримання клінічних протоколів та професійних стандартів;
- передбачуваність обсягу коштів на медичні послуги у державному бюджеті — повноцінне стратегічне планування медичної допомоги та витрат на неї;
- субсидіарність — встановлення повноважень щодо фінансування системи охорони здоров'я та надання медичної допомоги на якомога нижчому рівні влади, який дозволяє забезпечити відповідні доступність, належну якість та найкращу можливу економічну ефективність цієї допомоги, а також необхідні для цього ресурси.

### Шляхи і способи розв'язання проблем

Розв'язання визначених проблем та забезпечення всім громадянам доступу до гідного європейської держави рівня медичного обслуговування передбачається здійснити шляхом переходу системи охорони здоров'я України до фінансування на основі моделі державного солідарного медичного страхування громадян із використанням для цього коштів, акумульованих у державному бюджеті.

### Завдання реформи

*Впровадження державного гарантованого пакета медичної допомоги*

Державні гарантії у сфері надання медичних послуг повинні бути приведені у відповідність з економічними можливостями суспільства шляхом визначення державного гарантованого пакета медичної допомоги, що базується на пріоритетах охорони здоров'я, враховує поточний економічний стан і можливості держави та фінансується з урахуванням положень статті 95 Конституції України.

Державний гарантований пакет медичної допомоги поширюватиметься на всіх громадян України та включатиме:

- первинну медичну допомогу;
- екстрену медичну допомогу (у тому числі у стаціонарі);
- основні види амбулаторних послуг за направленням лікаря загальної практики — сімейного лікаря;
- основні види стаціонарної медичної допомоги за направленням лікаря загальної практики — сімейного лікаря чи лікаря-спеціаліста, включаючи лікарські засоби для стаціонарної та екстреної медичної допомоги, вартість яких відшкодовується через встановлений державою механізм оплати відповідних видів медичної допомоги;

- амбулаторні рецептурні лікарські засоби, які внесені до національного переліку основних лікарських засобів та вартість яких відшкодовується через механізм реімбурсації.

Державний гарантований пакет медичної допомоги включатиме достатньо широкий спектр амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги, а також лікарських засобів. Вартість відповідних послуг буде покриватися через систему державного солідарного медичного страхування повністю або частково.

Для тих послуг, для яких буде встановлене неповне покриття вартості єдиним національним замовником медичних послуг, передбачається запровадження механізму часткової офіційної співоплати пацієнтами.

Тарифи для повної оплати медичних послуг, що входять до державного гарантованого пакета медичної допомоги, та тарифи офіційної співоплати таких послуг будуть уніфікованими та єдиними для всієї території України. Тарифи встановлюватимуться центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, й оплачуватимуться постачальникам єдиним національним замовником медичних послуг (на перехідному етапі вони оплачуватимуться чинними головними розпорядниками бюджетних коштів, якими є відповідні органи державної влади та органи місцевого самоврядування, а в майбутньому — єдиним національним замовником медичних послуг) на основі укладених договорів про надання медичної допомоги, що передбачають використання механізму оплати за результат.

Надходження, що отримуватимуть державні та комунальні заклади охорони здоров'я від співоплати пацієнтами витрат за надані їм медичні послуги на основі прозорої та економічно виправданої системи тарифів, стануть офіційним формально визнаним додатковим джерелом фінансування зазначених постачальників послуг.

Детальний перелік послуг, що входять до державного гарантованого пакета медичної допомоги і підлягають оплаті з державного бюджету або співоплаті за уніфікованим тарифом, а також структура та рівень тарифів на відповідні послуги затверджуватимуться щороку Кабінетом Міністрів України. Пропозиції щодо переліку послуг та рівня тарифів будуть розроблятися єдиним національним замовником медичних послуг і погоджуватися з МОЗ та Мінфіном. Після затвердження зазначених документів вони підлягатимуть широкому оприлюдненню.

Під час визначення переліку послуг державного гарантованого пакета медичної допомоги, вартість яких відшкодовуватиметься державою повністю чи на основі співоплати пацієнтами, враховуватиметься такий принцип:

послуги первинної та екстреної медичної допомоги (зокрема, у стаціонарі) повністю покриватимуться державним солідарним медичним страхуванням — співплата для таких послуг не передбачається;

- послуги спеціалістів та обстеження за направленням лікаря покриватимуться державним солідарним медичним страхуванням із співплатою від пацієнта; без направлення лікаря пацієнт оплачуватиме повну вартість;
- послуги стаціонарного лікування та високоспеціалізовані послуги покриватимуться державним солідарним медичним страхуванням із співплатою пацієнта;
- встановлений обсяг лікарських засобів за рецептом покривається державним солідарним медичним страхуванням із співплатою пацієнта через механізм реімбурсації. При цьому зазначене покриття стосуватиметься лише лікарських засобів, включених до Національного переліку основних лікарських засобів.

Визначення єдиного і прозорого підходу до тарифікації та співоплати за медичні послуги створить підґрунтя для активізації розвитку добровільного медичного страхування. Законодавство в цій сфері буде переглянуте з метою гармонізації з вимогами ЄС щодо регулювання добровільного медичного страхування.

Витрати постачальників медичної допомоги на надання медичних послуг та лікарських засобів, які не входять до державного гарантованого пакета медичної допомоги, відшкодовуватимуться пацієнтами в повному обсязі шляхом прямої оплати чи через механізм добровільного медичного страхування. До таких послуг, зокрема, належатимуть послуги вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, що надаються за прямим зверненням пацієнтів без направлення лікаря, окремі види діагностичних та лікувальних послуг, забезпечення лікарськими засобами понад перелік та обсяг, передбачені в державному гарантованому пакеті медичної допомоги.

Ціни на послуги, що виходять за межі державного гарантованого пакета медичної допомоги та не покриваються бюджетним фінансуванням, встановлюватимуться постачальниками медичних послуг відповідно до положень Закону України «Про ціни та ціноутворення».

### *Утворення єдиного національного замовника медичних послуг*

На початковому та середньостроковому етапі реформи, до моменту утворення єдиного національного замовника медичних послуг, фінансування медичних послуг, що входять до складу державного гарантованого пакета медичної допомоги, буде здійснюватись чинними головними розпорядниками бюджетних коштів, якими є відповідні органи виконавчої влади та органи місцевого самоврядування.

Однак на довгострокову перспективу основним завданням реформи є інтеграція функції закупівель медичних послуг, що входять до складу державного гарантованого пакета медичної допомоги, через єдиного національного замовника медичних послуг. Єдиний національний замовник медичних послуг — центральний орган виконавчої влади, який діє в інтересах пацієнтів та закуповує медичні послуги в межах державного гарантованого пакета медичної допомоги за рахунок акумульованих в єдиному національному пулі (Державному бюджеті України) коштів на основі єдиних базових тарифів та вимог до якості.

З цією метою пропонується утворення окремого центрального органу виконавчої влади, діяльність якого спрямовуватиметься і координуватиметься Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я. Для забезпечення відповідності діяльності єдиного національного замовника медичних послуг інтересам громадян як користувачів його послуг при зазначеному центральному органі виконавчої влади буде утворено Раду пацієнтського контролю.

Утворення єдиного національного замовника медичних послуг як окремого центрального органу виконавчої влади (а не як структурного підрозділу МОЗ) необхідне для забезпечення такого рівня відокремленості зазначеного органу від процесу формування політики, який дозволив би йому жорстко дотримуватися технічних критеріїв розподілу акумульованих у державному бюджеті призначених для фінансування охорони здоров'я коштів і не залежати при цьому від поточних політичних вподобань центральних та місцевих органів влади та органів місцевого самоврядування. Предметом політичних переговорів та суспільного консенсусу має залишитися лише загальний обсяг видатків на фінансування державного гарантованого пакета медичної допомоги та зміст цього пакета. Подальше використання коштів керованого єдиним національним замовником медичних послуг пулу бюджетних коштів повинно здійснюватися незалежно від політичних міркувань виключно на основі технічних розрахунків та рамкових стандартів щодо надання медичних послуг, які будуть розроблятися і затверджуватися МОЗ (як органом, відповідальним за формування державної політики у цій сфері).

Новоутворений єдиний національний замовник медичних послуг здійснюватиме свої повноваження безпосередньо та через територіальні органи в Автономній Республіці Крим, областях, м. Києві та Севастополі. Територіальні органи єдиного національного замовника медичних послуг будуть виконувати виключно технічну функцію. Це дозволить уніфікувати рівень послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги у всій країні, оскільки кожен українець незалежно від місця народження і проживання у разі потреби буде отримувати однаковий рівень страхових виплат, необхідних для його ефективного лікування, згідно із затвердженими клінічними протоколами та Національним переліком основних лікарських засобів.

У моделі, що запроваджується, єдиний національний замовник медичних послуг:

- є розпорядником бюджетних коштів, призначених для покриття витрат на надання медичної допомоги для всіх громадян України в межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- через свої територіальні органи укладає договори з постачальниками медичних послуг всіх рівнів та форм власності (в тому числі із загальнодержавними та відомчими закладами охорони здоров'я), предметом яких є закупівля медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- не є власником закладів охорони здоров'я та не здійснює управління ними (принцип розмежування функцій замовника і постачальника медичних послуг);
- через свої територіальні підрозділи проводить розрахунки з будь-яким закладом охорони здоров'я, до якого звертається пацієнт та з яким укладено договір (із використанням для цього єдиних національних реєстрів пацієнтів, закладів охорони здоров'я, медичних послуг);
- під час замовлення та оплати медичних послуг керується правилами і тарифами, встановленими центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я;
- здійснює контроль за дотриманням закладами охорони здоров'я належного виконання договорів на надання медичної допомоги в межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- забезпечує аналіз та прогнозування потреб населення у медичному обслуговуванні, необхідних для цього ресурсів та аналіз показників діяльності закладів охорони здоров'я.

- Контроль за дотриманням закладами охорони здоров'я умов договорів, укладених з єдиним національним замовником медичних послуг, здійснюватиметься з урахуванням уже діючої системи державного нагляду за діяльністю закладів охорони здоров'я за принципом недопущення збільшення кількості перевірок та дублювання контрольних повноважень. Зокрема, перелік повноважень у сфері державного нагляду, що здійснює МОЗ, буде переглянуто й уточнено шляхом внесення відповідних змін у нормативно-правові акти з метою передачі єдиному національному замовнику медичних послуг функцій з контролю тих аспектів діяльності закладів охорони здоров'я, вимоги до яких доцільніше включати до умов договору на надання медичної допомоги (а не до умов ліцензування чи акредитації закладу).
- Єдиний національний замовник медичних послуг публічно звітує про свою діяльність. Зокрема, широкому оприлюдненню підлягає щорічний звіт про його діяльність, а також щорічний збалансований пакет пропозицій щодо фінансування системи охорони здоров'я, який включає:
- пропозиції щодо деталізованого складу державного гарантованого пакета медичної допомоги на плановий та два наступні за плановим бюджетні роки;
- пропозиції щодо структури та рівня єдиних національних тарифів на відповідні послуги, порядку їх оплати, а також рівня співоплати громадянами на плановий та два наступні за плановим бюджетні роки;
- деталізований звіт про економічну та актуарну оцінку обсягу бюджетних коштів, необхідних для фінансування пропонованого обсягу державного гарантованого пакета медичної допомоги, за умови застосування пропонованого рівня тарифів та співоплат, а також аналіз альтернативних сценаріїв цих показників та обґрунтування оптимального рішення.

Модель фінансування системи охорони здоров'я єдиним національним замовником медичних послуг, що є розпорядником бюджетних коштів, зібраних через механізм загального оподаткування, дозволяє уникнути фіскальних та соціальних ризиків, пов'язаних із запровадженням нового страхового внеску на загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування та значним розміром неформального сектору економіки та зайнятості, що має місце в Україні. Така модель забезпечує:

- справедливість та універсальність у зборі та розподілі коштів: всі громадяни роблять внески (через механізм загального оподаткування) і мають право на отримання послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- уніфікованість базових тарифів відшкодування витрат, пов'язаних із наданням послуг, що входять до складу державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- керованість процесу переходу від діючої моделі утримання закладів охорони здоров'я — бюджетних установ за рахунок коштів відповідних бюджетів до страхової моделі відшкодування витрат постачальників медичної допомоги з використанням механізму стратегічних закупівель медичних послуг.

*Створення нових можливостей для здійснення місцевою владою повноважень у сфері охорони здоров'я*

Згідно із статтею 32 Закону України «Про місцеве самоврядування» до повноважень місцевого самоврядування належить управління закладами охорони здоров'я, організація їх матеріально-технічного та фінансового забезпечення, організація медичного обслуговування та харчування в комунальних оздоровчих закладах, забезпечення в межах наданих повноважень доступності і безоплатності медичного обслуговування на відповідній території, а також розвиток всіх видів медичного обслуговування, зокрема розвиток мережі закладів охорони здоров'я, та сприяння підготовці і підвищенню кваліфікації спеціалістів.

Органи місцевого самоврядування стикаються з рядом перешкод для ефективного здійснення зазначених повноважень. Виділення значних коштів із місцевих бюджетів на фінансування медицини вимушено спрямовується на співоплату поточних видатків для надання базових медичних послуг, а не на розвиток комунальних закладів охорони здоров'я та їх персоналу.

Запровадження нової моделі фінансування системи охорони здоров'я передбачає збереження повноважень органів місцевого самоврядування у цьому секторі і створення можливостей для їх повноцінного виконання. Передусім це буде досягнуто шляхом прозорого відмежування фінансової відповідальності державного рівня влади. Кабінетом Міністрів України буде визначено чіткий, обмежений перелік послуг державного гарантованого пакета медичної допомоги, надання яких буде повністю забезпечуватися за рахунок коштів державного бюджету. Місцева влада не повинна буде вишукувати кошти для надання таких послуг.

Органи місцевого самоврядування отримують можливість спрямовувати кошти місцевого бюджету (у разі рішення відповідних громад) на управління та розвиток комунальних закладів охорони

здоров'я, зокрема на придбання медичного обладнання та інші капітальні видатки. Крім того, місцева влада зможе витратити кошти місцевих бюджетів на оплату для мешканців громади додаткових медичних послуг, що на даний час не входять до державного гарантованого пакета медичної допомоги (тобто розвиток медичного обслуговування).

За органами місцевого самоврядування також буде закріплено функцію забезпечення громадського здоров'я на місцевому рівні, пов'язану із збереженням та укріпленням здоров'я мешканців громади, профілактикою захворюваності.

#### *Автономізація постачальників медичної допомоги*

Запровадження нової моделі фінансування системи охорони здоров'я, яка передбачає перехід до оплати діяльності постачальників медичної допомоги на основі конкретних результатів їх роботи, потребує принципової зміни характеру відносин між постачальником послуг та їх замовником — розпорядником бюджетних коштів.

На зміну командно-адміністративній моделі відносин між такими суб'єктами має прийти контрактна модель взаємовідносин, у межах якої такі відносини регулюються договорами стратегічної закупівлі медичної допомоги (медичних послуг) із чітко визначеними параметрами фінансування та результату. У межах зазначених договорів розпорядник бюджетних коштів діятиме в інтересах пацієнтів (платників податків) як третя сторона-платник, а заклад охорони здоров'я або індивідуальний лікар приватної практики виступатимуть як постачальники послуг.

Обов'язковою умовою запровадження орієнтованих на результат договорів стратегічної закупівлі медичних послуг, а разом з ними й орієнтованих на результат методів оплати діяльності постачальників є надання останнім достатнього рівня управлінської та фінансової автономії, необхідної для отримання права укладати контракти та гнучко і незалежно від інших сторін організувати свою власну діяльність із досягнення встановлених цими договорами результатів. Запровадження такої моделі взаємовідносин потребує надання державним та комунальним закладам охорони здоров'я управлінської та фінансової автономії. З урахуванням світового досвіду автономію передбачається забезпечити шляхом реорганізації таких закладів охорони здоров'я у повноцінні суб'єкти господарської діяльності — державні та комунальні некомерційні підприємства.

Реорганізовані комунальні заклади охорони здоров'я отримають можливість утворювати об'єднання комунальних підприємств, гуртуючись у комунальні некомерційні корпорації. Це дасть змогу покращити якість та підвищити ефективність продукуваних ними медичних послуг шляхом оптимального взаємного розподілу функцій, збільшити загальний об'єм медичних послуг, знизити витрати в розрахунку на одну надану медичну послугу, що сприятиме економії коштів.

Крім закладів охорони здоров'я, що є державними та комунальними некомерційними підприємствами, медичні послуги в межах державного гарантованого пакета медичної допомоги за рахунок коштів державного солідарного медичного страхування зможуть також надавати приватні заклади охорони здоров'я та медичні працівники, які провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи — підприємці.

#### *Запровадження принципу «гроші ходять за пацієнтом»*

Основою нової моделі фінансування системи охорони здоров'я має стати перехід від фінансування постатейних кошторисів державних та комунальних закладів охорони здоров'я — бюджетних установ, розрахованих виходячи з необхідності утримання наявної інфраструктури цих закладів (такої, як кількість ліжок, нормативи забезпечення персоналом тощо), до оплати результатів діяльності цих закладів як автономних суб'єктів господарської діяльності, тобто до оплати фактично наданої ними пацієнтам медичної допомоги. Такий же принцип має бути застосований і щодо регулювання відносин з аптеками, що виступатимуть як постачальники прописаних лікарями лікарських засобів, що входять до державного гарантованого пакета медичної допомоги.

Методи оплати діяльності (відшкодування витрат) постачальників медичної допомоги мають бути побудовані таким чином, щоб забезпечувати збалансування системи доходів та витрат і створювати у постачальників стимули, необхідні для того, щоб поліпшувати якість та більш ефективно надавати послуги.

Враховуючи специфіку різних видів медичної допомоги, для оплати діяльності (відшкодування пов'язаних із нею витрат) постачальників мають застосовуватися різні методи оплати, здатні найкращим чином забезпечувати зазначені стимули.

З огляду на світовий досвід для відшкодування витрат постачальників первинної медичної допомоги буде запроваджено змішаний метод оплати. Основна частина цієї оплати базуватиметься на основі капітаційної ставки (нормативу на одного громадянина, приписаного до відповідного

постачальника допомоги — конкретного лікаря загальної практики — сімейного лікаря) і в кожному конкретному випадку передбачатиме корекцію цієї частини оплати з урахуванням ризиків, зумовлених статевовіковою структурою списку пацієнтів конкретного лікаря, характером місцевості, що ускладнює умови, в яких надається допомога (зокрема, останнє стосуватиметься гірських населених пунктів та сільських територій). До основної частини оплати додаватимуться бонусні доплати за досягнення певних встановлених договором про надання первинної медичної допомоги результатів. Як приклади такої доплати за досягнення результатів можуть розглядатися доплати за високий рівень охоплення приписаних до конкретного постачальника послуг первинної медичної допомоги пацієнтів вакцинацією, охоплення пацієнтів, які належать до певних груп ризику, відповідними скринінговими послугами (зокрема, регулярні контроль кров'яного тиску для пацієнтів із групи ризику артеріальної гіпертензії, мамографія для жінок чи скринінгові тести на простатичний специфічний антиген для чоловіків відповідних вікових категорій), високі показники роботи, спрямованої на підвищення рівня охоплення пацієнтів добровільним тестуванням та консультуванням, антиретровірусною терапією у зв'язку з ВІЛ/СНІД, а також доплата за інші окремі послуги первинної медичної допомоги, необхідність збільшення обсягів надання яких визначено пріоритетами національної політики охорони здоров'я.

На початку запровадження зазначеного методу оплати використовуватиметься проста формула визначення нормативу на одного громадянина з коефіцієнтами корекції ризиків за віком та статтю. Поступово до такої оплати на основі згаданого принципового підходу долучатимуться додаткові складові, які дозволять зробити капітаційний метод оплати якомога більш об'єктивним та справедливим і сприяти максимально можливому формуванню у постачальників позитивних для суспільства стимулів, що спонукають до підвищення якості, доступності та економічної ефективності послуг первинної медичної допомоги. Структура оплати постачальників первинної медичної допомоги передбачатиме постійну адаптацію до умов та пріоритетів національної політики охорони здоров'я.

Замовник послуг первинної медичної допомоги укладатиме прямі договори про надання послуг первинної медичної допомоги з ліцензованими та акредитованими МОЗ постачальниками такого виду медичної допомоги. Сумарна оплата за договором про надання первинної медичної допомоги визначатиметься кількістю населення, приписаного до відповідного надавача первинної медичної допомоги, а також показниками результативності.

Для оплати діяльності (відшкодування витрат) постачальників вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги використовуватимуться різні методи.

Фінансування постачальників спеціалізованої та високоспеціалізованої амбулаторної допомоги залежно від виду послуг здійснюватиметься на основі оплати з розрахунку на одного громадянина, оплати за послугу чи оплати за пролікований випадок (для амбулаторних послуг, що надаються у лікарнях, таких як хірургія одного дня).

Для оплати діяльності постачальників стаціонарної медичної допомоги у перспективі застосовуватиметься метод фінансування на основі оплати за пролікований випадок за методом розподілу на діагностично-споріднені групи. На початковому етапі ця методологія буде апробована у деяких пілотних лікарнях. На їх базі будуть відпрацьовані нові підходи до збору даних щодо пролікованих випадків, їх кодування та об'єднання у відповідні діагностично-споріднені групи та технології аналізу витрат, пов'язаних із кожним випадком надання допомоги. У межах цього пілотного проекту система групування випадків стаціонарної медичної допомоги з використанням діагностично-споріднених груп буде адаптована до особливостей застосовуваної в Україні клінічної практики, а також буде забезпечено збір даних, необхідних для розроблення універсальних базових тарифів оплати пролікованих випадків для кожної діагностично-спорідненої групи. Надалі оплата стаціонарної медичної допомоги за методом розподілу на діагностично-споріднені групи буде поступово запроваджуватися в усіх інших лікарнях.

Запровадження такої методології оплати є складним і тривалим процесом, його реалізація (за досвідом інших країн) може потребувати кількох років, у тому числі для забезпечення відповідної підготовки різних категорій працівників галузі охорони здоров'я. Тому на початковому етапі реформи, до переходу на оплату стаціонарної медичної за методом розподілу на діагностично-споріднені групи, фінансування лікарень відбуватиметься за скороченою формою економічної класифікації видатків бюджету із визначенням обсягу послуг та відповідних індикаторів результативності цих закладів.

Розвиток і у разі потреби реорганізація мережі закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, здійснюватимуться через госпітальні округи, які відповідно до вимог Основ законодавства України про охорону здоров'я мають бути утворені в порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України.

Метою утворення госпітальних округів є впорядкування мережі закладів охорони здоров'я у спосіб, який би дозволив забезпечити якість і своєчасність надання медичної допомоги населенню, а також ефективне використання бюджетних коштів для забезпечення надання спеціалізованої допомоги жителям відповідних територій.

Госпітальний округ утворюватиметься як функціональне об'єднання закладів охорони здоров'я однієї чи декількох адміністративно-територіальних одиниць у межах області.

Відшкодування вартості наданих лікарських засобів, що входять до Національного переліку основних лікарських засобів, передбачені державним гарантованим пакетом медичної допомоги і придбані за рецептом лікаря, здійснюється через механізм реімбурсації — часткового або повного відшкодування замовником вартості наданого пацієнту лікарського засобу.

Насамперед такий механізм фінансування буде введений для лікування чітко визначеного переліку хвороб, що відіграють пріоритетну роль у формуванні основних показників здоров'я населення (серцево-судинні хвороби, цукровий діабет), а також хвороб, які ефективно лікуються в амбулаторних умовах.

#### *Розбудова сучасної системи управління медичною інформацією*

Запровадження моделі активних (стратегічних) закупівель медичних послуг неможливе без постійного використання даних про медичні та економічні параметри надання послуг на рівні закладу, а також про медичну історію окремих пацієнтів. Ці дані необхідні єдиному національному замовнику медичних послуг для фінансового планування, укладення контрактів та їх моніторингу, а також МОЗ, Мінсоцполітики та Мінфіну для контролю якості, аналізу та оновлення деталізованого змісту державного гарантованого пакета медичної допомоги та його вартості.

Необхідно, щоб створення такої бази даних відбувалося в межах єдиного загальнонаціонального медичного простору за допомогою уніфікованих стандартів обміну даними. Це необхідно для визначення національних пріоритетів у цьому секторі і фінансово обґрунтованих показників державного гарантованого пакета медичної допомоги. Крім того, наявність єдиної національної системи збору та обміну медичними даними є платформою для майбутньої реалізації принципу «гроші ходять за пацієнтом» на рівні єдиного загальнонаціонального медичного простору через направлення пацієнтів у разі необхідності до будь-якого закладу охорони здоров'я країни, де необхідну послугу буде надано найшвидше і найефективніше.

Створення єдиного загальнонаціонального медичного простору передбачає запровадження інструментів електронної охорони здоров'я, таких як електронні реєстри, протоколи обміну даними, системи кодування діагнозів та процедур та ін. Основною умовою для ефективного функціонування системи фінансування є запровадження системи унікальної ідентифікації пацієнтів.

МОЗ має забезпечити створення загальних стандартів обміну інформацією між усіма сторонами — учасниками процесу надання та фінансування медичної допомоги.

Інформатизація закладів охорони здоров'я є завданням їх власників (громад, приватних інвесторів) та з урахуванням перехідного етапу обов'язковою умовою участі в оновленій системі фінансування та отримання коштів через механізм державного медичного страхування. При цьому також планується залучення міжнародної технічної та фінансової допомоги.

#### **Етапи та строки реалізації Концепції**

Реалізація Концепції відбуватиметься трьома етапами: підготовчий етап (2017 рік), етап впровадження (2018-2019 роки) та етап інтеграції (2020 рік).

##### *Підготовчий етап (2017 рік)*

Метою підготовчого етапу (2017 рік) є закладення правових та інституційних основ для нової системи фінансування охорони здоров'я, запровадження нової моделі фінансування первинної медичної допомоги та початок впорядкування мережі закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу через створення госпітальних округів.

На підготовчому етапі передбачається:

- підготувати проекти та прийняти нормативно-правові акти, які створюють законодавчу базу для функціонування нової системи фінансування охорони здоров'я та єдиного національного замовника медичних послуг; у тому числі розробити проекти законів, що визначатимуть модель державного гарантованого пакета медичної допомоги, механізм здійснення співплати за надані медичні послуги, порядок надання медичних послуг на платній основі;
- утворити єдиного національного замовника медичних послуг як центральний орган виконавчої влади, здійснити його державну реєстрацію та забезпечити розбудову його кадрових та інституційних потужностей (підбір та підготовка персоналу, робота із статистичними даними тощо);

- розробити та погодити із заінтересованими сторонами модель державного гарантованого пакета медичної допомоги; модель співоплати медичних послуг;
- прийняти нормативно-правові акти щодо надання управлінської та фінансової автономії бюджетним закладам охорони здоров'я, що передбачають реорганізацію закладів охорони здоров'я до початку етапу впровадження;
- розпочати процес реорганізації бюджетних закладів охорони здоров'я шляхом перетворення їх на державні та комунальні некомерційні підприємства;
- запровадити національну систему реімбурсації лікарських засобів для визначеного переліку медичних станів;
- переглянути уніфіковані клінічні протоколи для переліку найбільш поширених медичних станів;
- розробити необхідні електронні реєстри (зокрема, пацієнтів, постачальників медичних послуг, медичних станів);
- запровадити нову модель фінансування на рівні первинної медичної допомоги, що передбачає такі заходи:
- забезпечення протягом I кварталу 2017 р. запровадження компонентів електронної системи обміну медичною інформацією, необхідних для запуску нової моделі фінансування на первинному рівні медичної допомоги;
- забезпечення можливості укладення договорів про надання первинної медичної допомоги між громадянами та вільно обраними ними лікарями загальної практики — сімейними лікарями; проведення протягом січня — червня 2017 р. загальнонаціональної «приписної кампанії», протягом якої інформація про таку можливість буде активно поширена серед населення та медичної спільноти;
- розроблення та затвердження протягом I кварталу 2017 р. деталізованого переліку послуг, що увійдуть до державного гарантованого пакета медичної допомоги для первинної ланки медичної допомоги на 2017 рік, а також єдиного рівня капітаційної ставки для оплати відповідних послуг у 2017 році;
- забезпечення можливості укладення єдиним національним замовником медичних послуг договорів із постачальниками первинної медичної допомоги незалежно від їх організаційно-правової форми господарювання та форми власності (центрами первинної медичної (медико-санітарної) допомоги, амбулаторіями, медичними працівниками, які провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи — підприємці);
- запровадження починаючи з 1 липня 2017 р. контрактних відносин між єдиним національним замовником медичних послуг та постачальниками первинної медичної допомоги; запровадження нового механізму оплати постачальникам первинної медичної допомоги на основі капітаційної ставки — єдиного тарифу на одного громадянина, з яким постачальник уклав договір про надання первинної медичної допомоги;
- розпочати підготовку до запровадження нової моделі фінансування на рівні вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що передбачає такі заходи:
- розроблення і затвердження протягом першого півріччя 2017 р. деталізованого переліку послуг, що увійдуть до державного гарантованого пакета медичної допомоги в частині вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги і будуть переведені на фінансування за діагностично-спорідненими групами починаючи з 2018 року, а також єдиного рівня тарифів для оплати та співоплати відповідних послуг у 2018 році;
- розроблення методики використання діагностично-споріднених груп для обліку наданої медичної допомоги для закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну медичну допомогу, та започаткування її практичного запровадження;
- розпочати процес впорядкування мережі закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу шляхом:
- утворення госпітальних округів, які об'єднують постачальників вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги всіх рівнів;
- розроблення перспективних планів розвитку мережі стаціонарних закладів у межах госпітальних округів на основі локальних протоколів медичної допомоги та маршрутів пацієнтів, а також визначення перспективних закладів охорони здоров'я, потужності яких потребують розвитку;
- запровадження програми підтримки перспективних закладів охорони здоров'я, а також процесу перепрофілювання інших закладів охорони здоров'я у межах госпітальних округів за рішенням відповідних громад.

Первинна медична допомога на підготовчому етапі буде фінансуватися таким чином: протягом першого півріччя 2017 р. — із бюджетів міст обласного значення, районних бюджетів, бюджетів

об'єднаних територіальних громад, що утворюються згідно із законом та перспективним планом формування територій громад, протягом другого півріччя 2017 р. — через єдиного національного замовника медичних послуг із запровадженням оплати постачальникам на договірній основі з використанням капітаційної ставки.

Вторинна (спеціалізована) медична допомога на підготовчому етапі буде фінансуватися з бюджетів міст обласного значення, районних бюджетів, бюджетів об'єднаних територіальних громад, що утворюються згідно із законом та перспективним планом формування територій громад, та обласних бюджетів із підготовкою до запровадження оплати постачальникам на договірній основі за методом розподілу на діагностично-споріднені групи.

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога на підготовчому етапі буде фінансуватися з державного бюджету та обласних бюджетів із підготовкою до запровадження оплати за методом розподілу на діагностично-споріднені групи.

#### *Етап впровадження (2018-2019 роки)*

Метою етапу впровадження (середньострокового етапу) є введення в дію державного гарантованого пакета медичної допомоги на всіх рівнях медичної допомоги та започаткування його фінансування через єдиного національного замовника медичних послуг. На цьому етапі передбачається:

- підготувати проекти та прийняти нормативні акти, які створюють законодавчу базу для запровадження державного гарантованого пакета медичної допомоги на всіх її рівнях, а також механізмів співоплати за медичні послуги;
- розпочати фінансування державного гарантованого пакета медичної допомоги через єдиного національного замовника медичних послуг на всіх рівнях медичної допомоги;
- запровадити в повному обсязі систему реімбурсації лікарських засобів у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- почати запровадження співоплати медичних послуг у закладах охорони здоров'я та лікарських засобів;
- затвердити уніфіковані клінічні протоколи для найбільш поширених медичних станів;
- розробити та затвердити систему тарифікації медичних послуг, встановити тарифи на відшкодування медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- розробити та прийняти нормативно-правові акти, які забезпечують рівні умови для доступу закладів охорони здоров'я всіх форм власності до укладення договорів з єдиним національним замовником медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги;
- розробити та прийняти нормативно-правові акти, які регламентують залучення добровільного медичного страхування для покриття співоплати медичних послуг та лікарських засобів;
- впровадити електронні інструменти обміну медичними, фінансовими та статистичними даними, що необхідні для функціонування єдиного загальнонаціонального медичного простору;
- розпочати реорганізацію мережі вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги в межах госпітальних округів згідно з розробленими перспективними планами;
- запровадити широке використання методу розподілу на діагностично-споріднені групи для обліку наданої медичної допомоги для закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу;
- розпочати оплату постачальникам медичних послуг за принципом оплати за пролікований випадок із використанням методу розподілу на діагностично-споріднені групи для закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Первинна медична допомога на етапі впровадження буде фінансуватися шляхом укладення договорів з єдиним національним замовником медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги на основі капітаційної ставки на одного громадянина, з яким було укладено договір про надання первинної медичної допомоги, з поступовим запровадженням доплат за якість послуг.

Вторинна (спеціалізована) допомога на етапі впровадження буде фінансуватися шляхом поступового переходу на укладення договорів з єдиним національним замовником медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги за принципом оплати за пролікований випадок за методом розподілу на діагностично-споріднені групи.

Третинна (високоспеціалізована) допомога на етапі впровадження буде фінансуватися шляхом поступового переходу на укладення договорів з єдиним національним замовником медичних послуг у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги за принципом оплати за пролікований випадок за методом розподілу на діагностично-споріднені групи.

*Етап інтеграції (2020 рік)*

Метою етапу інтеграції є налагодження повноцінного функціонування нової системи фінансування охорони здоров'я в масштабі всієї країни. На цьому етапі передбачається:

- забезпечити фінансування державного гарантованого пакета медичної допомоги (включно з реімбурсацією лікарських засобів) через єдиного національного замовника медичних послуг у повному обсязі; повинні бути укладені договори на надання медичної допомоги між єдиним національним замовником медичних послуг та всіма постачальниками медичних послуг, які беруть участь у державній системі фінансування медичних послуг;
- забезпечити функціонування єдиного медичного простору на базі інструментів електронної охорони здоров'я;
- забезпечити повноцінне функціонування механізму співоплати за медичні послуги та лікарські засоби;
- забезпечити у відносинах між єдиним національним замовником медичних послуг та постачальниками медичних послуг використання нових механізмів оплати медичних послуг (для первинної медичної допомоги — механізму оплати на основі капітаційної ставки на одного громадянина; для вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги — механізм оплати за пролікований випадок із використанням методу розподілу на діагностично-споріднені групи);
- провести оцінку впровадження нової моделі фінансування системи охорони здоров'я та підготувати план розвитку системи на наступні п'ять років.

Фінансування медичної допомоги на етапі інтеграції здійснюватиметься у межах державного гарантованого пакета медичної допомоги через єдиного національного замовника медичних послуг для постачальників медичних послуг всіх рівнів. Будуть використовуватися такі методи оплати медичних послуг: для первинної медичної допомоги — оплата на основі капітаційної ставки на одного громадянина; для вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги — оплата за пролікований випадок із використанням методу розподілу на діагностично-споріднені групи.

**Очікувані результати**

Реалізація Концепції дасть можливість створити сучасну модель фінансування системи охорони здоров'я європейського зразка. Вона забезпечить ефективне використання обмежених державних ресурсів у системі охорони здоров'я шляхом спрямування їх на покриття вартості фактично надаваних громадянам медичних послуг (принцип «гроші ходять за пацієнтом»).

Реалізація Концепції сприятиме:

- посиленню спроможності держави забезпечувати фінансовий захист для громадян у випадку хвороби;
- більш ефективному та справедливому розподілу публічних ресурсів у системі охорони здоров'я;
- скороченню прямих платежів громадян на оплату медичних послуг та лікарських засобів, зменшенню рівня неформальних платежів;
- появі конкуренції постачальників всіх форм власності на ринку медичних послуг;
- появі ринку праці медичних працівників, підвищенню рівня оплати їх праці;
- приведенню мережі закладів охорони здоров'я у відповідність із реальними потребами населення у медичних послугах;
- підвищенню рівня якості надання медичних послуг, їх фізичної та фінансової доступності;
- реалізації принципу вільного вибору для всіх учасників системи охорони здоров'я (для пацієнта, лікаря, закладу охорони здоров'я, замовника медичних послуг);
- створенню умов для інтеграції приватного сектору до системи охорони здоров'я;
- підвищенню рівня прозорості та підзвітності використання бюджетних коштів.

Обсяги та джерела фінансування

Фінансування заходів із реалізації Концепції здійснюється за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів, інших джерел, а також за рахунок міжнародної технічної та фінансової допомоги.

Конкретні обсяги фінансових, матеріально-технічних і трудових ресурсів для забезпечення реалізації Концепції будуть визначені під час розроблення плану заходів щодо реалізації Концепції.

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ  
ПОСТАНОВА від 30 листопада 2016 р. № 932, Київ

## ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПОРЯДКУ СТВОРЕННЯ ГОСПІТАЛЬНИХ ОКРУГІВ\*

Відповідно до частини одинадцятої статті 352 Основ законодавства України про охорону здоров'я Кабінет Міністрів України **постановляє**:

1. Затвердити Порядок створення госпітальних округів, що додається.
2. Установити, що госпітальні округи починають функціонувати з дати затвердження їх переліку та складу Кабінетом Міністрів України.
3. Раді міністрів Автономної Республіки Крим, обласним державним адміністраціям у місячний строк подати Міністерству охорони здоров'я пропозиції щодо переліку та складу госпітальних округів згідно з Порядком, затвердженим цією постановою.
4. Міністерству охорони здоров'я:
  - затвердити у місячний строк примірне положення про госпітальний округ;
  - розробити і подати Кабінетові Міністрів України до 1 лютого 2017 р. проект нормативно-правового акта щодо затвердження переліку та складу госпітальних округів.
5. Визнати такою, що втратила чинність, Постанову Кабінету Міністрів України від 24 жовтня 2012 р. № 1113 «Про затвердження Порядку створення госпітальних округів у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та м. Києві» (Офіційний вісник України, 2012 р., № 92, ст. 3736).

*Прем'єр-міністр України*

*В. Гройсман*

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Постановою Кабінету Міністрів України  
від 30 листопада 2016 р. № 932

## ПОРЯДОК створення госпітальних округів

### Загальна частина

1. Цей Порядок встановлює критерії для визначення складу та меж госпітальних округів, а також визначає механізм їх створення.
2. Терміни, що вживаються у цьому Порядку, мають таке значення:
  - багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування першого рівня — заклад охорони здоров'я, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та екстреної медичної допомоги населенню у разі виникнення патологічних станів, що загрожують життю, та потерпілим під час надзвичайних ситуацій;
  - багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування другого рівня — заклад охорони здоров'я, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги в умовах цілодобового стаціонару, денного стаціонару або амбулаторних умовах населенню у гострому стані захворювання або з хронічними захворюваннями, що потребують інтенсивного лікування та догляду, з обов'язковою наявністю відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги;
  - госпітальний округ — це функціональне об'єднання закладів охорони здоров'я, розміщених на відповідній території, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги населенню такої території.
3. Госпітальні округи створюються з метою організації мережі закладів охорони здоров'я у спосіб, що дасть змогу забезпечити:
  - гарантований своєчасний доступ населенню до послуг вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги належної якості;
  - ефективне використання бюджетних коштів, що спрямовуються на забезпечення фінансування вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги;

\* Сайт «Урядовий портал»

- створення умов для підготовки закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, до функціонування в умовах управлінської та фінансової автономії та надання медичної допомоги в межах договорів про медичне обслуговування населення з головним розпорядником бюджетних коштів.
4. Госпітальні округи створюються на основі критеріїв, встановлених цим Порядком, та діють відповідно до примірного положення, яке затверджується МОЗ.
  5. Створення госпітальних округів здійснюється на основі поєднання таких принципів:
    - безпечність та якість медичної допомоги на основі доказової медицини;
    - своєчасність доступу до медичної допомоги;
    - економічна ефективність — забезпечення максимально можливої якості медичної допомоги за умови раціонального та ощадливого використання бюджетних коштів.
  6. Створення госпітальних округів здійснюється з урахуванням:
    - належного робочого навантаження для закладів охорони здоров'я, що сприяє забезпеченню рівня безпеки та якості медичної допомоги;
    - дотримання норм часової доступності необхідної медичної допомоги;
    - поточних демографічних показників, структури захворюваності, тенденцій міграції населення, а також їх прогнозу;
    - усталених клінічних маршрутів пацієнтів до закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу;
    - інституційної спроможності прийняття управлінських рішень, спрямованих на підвищення ефективності використання ресурсів системи охорони здоров'я, у тому числі рішень щодо репрофілювання існуючих закладів охорони здоров'я або їх подальшої спеціалізації.

#### **Критерії визначення складу та меж госпітального округу**

7. Госпітальні округи створюються Кабінетом Міністрів України в межах Автономної Республіки Крим, області.
8. До складу госпітального округу входять не менше однієї багатопрофільної лікарні інтенсивного лікування першого та/або другого рівня та інші заклади охорони здоров'я.
9. Об'єм надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що повинен забезпечуватися багатопрофільними лікарнями інтенсивного лікування першого та другого рівня, затверджується МОЗ.
10. Оснащення закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, здійснюється відповідно до примірних табелів матеріально-технічного оснащення, що затверджуються МОЗ.
11. Багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування першого рівня повинна забезпечувати надання медичної допомоги не менш як 120 тис. осіб.
12. Багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування другого рівня повинна забезпечувати надання медичної допомоги не менш як 200 тис. осіб.

#### **Процедура визначення складу, меж та зони обслуговування госпітального округу**

13. Склад, межі та зона обслуговування госпітального округу повинні бути визначені таким чином, щоб жителі, які проживають у його межах, мали доступ до вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги у межах свого госпітального округу.
14. Центром госпітального округу визначається населений пункт, як правило, місто з населенням понад 40 тис. осіб, в якому розміщена багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування другого рівня. Центром госпітального округу може бути населений пункт, що географічно є найближчим до центру округу, де розташована багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування.
15. Зона обслуговування госпітального округу визначається своєчасністю прибуття до багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування, що не повинно перевищувати 60 хвилин, та повинна бути еквівалентна радіусу зони обслуговування 60 кілометрів за умови наявності доріг із твердим покриттям. Зона обслуговування може бути меншою за відсутності шляхів сполучення чи особливостей рельєфу, які суттєво ускладнюють комунікації (ріки без мостів, гори).
16. Якщо за межами зон обслуговування госпітальних округів, визначених відповідно до пункту 15 цього Порядку, проживає понад 120 тис. жителів, то на таких територіях створюється госпітальний округ навколо населеного пункту, де розташована багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування першого рівня, як правило, в центрі такого округу.
17. Якщо за межами зон обслуговування госпітальних округів, визначених відповідно до пункту 15 цього Порядку, проживає менш як 120 тис. жителів, то такі території повинні бути віднесені до сусідніх госпітальних округів.
18. Межі госпітальних округів повинні проходити, як правило, посередині між центрами госпітальних округів. Зазначені межі можуть зміщуватися за межі зон обслуговування, визначених у пункті 15 цього Порядку, залежно від основних клінічних маршрутів пацієнтів до закладів охорони здоров'я.

## СТАН МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ В УКРАЇНІ ОЦІНЯТЬ ЗА МІЖНАРОДНИМИ СТАНДАРТАМИ

Міністерство охорони здоров'я спільно з Центром тестування при МОЗ України надали роз'яснення щодо особливостей проведення у 2017 році оцінювання стану медичної освіти в Україні порівняно з міжнародними стандартами.

Однією з функцій Міністерства охорони здоров'я України є визначення вимог та контроль якості професійної підготовки. У 2017 році МОЗ України ініціює проведення на додипломному та післядипломному етапах підготовки лікарів оцінювання стану української медичної освіти порівняно з міжнародними стандартами, зокрема американськими.

Протягом 16 років Центр тестування при МОЗ України проводить ліцензійний інтегрований іспит «Крок» – об'єктивне зовнішнє незалежне оцінювання професійної компетентності майбутніх медиків. Ліцензійний інтегрований іспит включає один, два або три окремі тестові екзамени залежно від освітньо-кваліфікаційного рівня – «Крок 1» (3-й курс), «Крок 2» (6-й курс), «Крок 3» (інтерни), «Крок М» (молодші спеціалісти) та «Крок Б» (бакалаври).

Щорічно тестування проходять понад 55 000 студентів/лікарів-інтернів, 10% з яких не складають іспит.

З метою наближення змісту та рівня української медичної додипломної та післядипломної освіти до міжнародних стандартів підготовки лікарів було вирішено включити американські тести до оцінювання студентів та інтернів.

**«Якщо ми впроваджуємо західні стандарти лікування, то і стандарти освіти мають бути відповідними. Цей іспит стане об'єктивним показником стану наших навчальних програм: ми тестуємо не студентів, а нашу систему освіти»,** – зауважив Олександр Лінчевський, заступник міністра охорони здоров'я.

Так, до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 3. Загальна лікарська підготовка» включать субтест із надання допомоги при невідкладних станах, зміст якого базуватиметься на запитаннях іспиту USMLE (United States Medical Licensing Examination – «Екзамен з Отримання Медичної Ліцензії Сполучених Штатів Америки»).

Субтест становитиме 25% від загальної кількості завдань, винесених на екзамен: до блоку будуть включені тільки розділи, де протоколи надання невідкладної допомоги в Україні наближені до міжнародних протоколів і не мають ніяких розбіжностей. Незважаючи на включення субтесту, «Крок 3» пройде за графіком – 23 березня 2017 року. Результат написання субтесту на основі USMLE не впливатиме на кінцеву оцінку інтерна.

Студенти 6-го курсу, які навчаються за напрямом «Медицина», 12 травня 2017 р. складатимуть іспит IFOM (International Foundations of Medicine, або Міжнародні основи медицини), що також базується на американському медичному ліцензійному іспиті USMLE. Це дасть можливість порівняти рівень медичної освіти в Україні з іншими країнами, насамперед із США, але не тільки. Цей іспит проводиться у різних країнах Європи, Близького Сходу, Південної Америки тощо.

Тестування проходитиме українською або англійською мовами. Наголошуємо, що тестування IFOM не замінює ліцензійний іспит «Крок 2. Загальна лікарська підготовка», який буде проведено згідно з Графіком, затвердженим МОЗ України, 23 травня 2017 року. Студенти, які за результатами тестового іспиту IFOM отримують бал, рівний або вищий за прохідний бал американського медичного ліцензійного іспиту USMLE STEP 2, отримують від NBME сертифікат про складання тесту IFOM.

**«Проведення такого оцінювання дасть можливість виявити та озвучувати проблеми, наявні в навчальних програмах ВНЗ, і, відповідно, змінити чи покращити програму підготовки з урахуванням міжнародних вимог та проаналізованих проблемних моментів»,** – зазначила заступник директора Центру тестування Марина Мруга.

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

GO

Свінцицький А.С.

### Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник

У навчальному посібнику представлено класичні та сучасні відомості про етіологію, патогенез, класифікацію, клінічну картину, алгоритми діагностики і лікування ревматичних захворювань.

Видання розраховане на терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, ревматологів, ортопед-травматологів, слухачів курсів спеціалізації та переддеск-таційних циклів, лікарів-інтернів та студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації.



Кайдашев І.П.

### Гіперчутливість до лікарських засобів

(російською мовою)

Керівництво присвячено актуальній проблемі сучасної медицини — алергії до лікарських засобів. У ньому на сучасному теоретичному та клінічному рівнях розглянуті питання етіології та патогенезу гіперчутливості до лікарських засобів. Описана клінічна картина медикаментозних уражень різних органів і систем організму. Розглянуті особливості реакцій гіперчутливості на окремі групи найбільш поширених препаратів. Наведені підходи до лікування та профілактики реакцій гіперчутливості на лікарські засоби. Книга призначена для лікарів усіх спеціальностей.



Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінцицький А.С.	NEW
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	NEW
Инфаркт миокарда — не вырок! Катеренчук І.П.	NEW
Сучасні технології та методи кардіореабілітації. Швед М.І., Левицька Л.В.	
Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І.	
Антимікробна терапія в оториноларингології. Науменко О.М., Задорожня А.Г., Юрочко Ф.Б.	
Актуальна гінекологія: від лікаря до пацієнта. Ткачук Т.Є.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.	
Проблема боли в общей врачебной практике. Лысенко Г.И.	
Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінцицький А.С., Мойсеєнко В.О.	
Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. Свінцицький А.С.	
Избранные вопросы амбулаторной кардиологии. Корниенко С.И.	
Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фізйатрії. Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.	
Как избежать сердечно-сосудистых катастроф. Коваленко В.В.	NEW
Этюды о природе человека. Мечников И.И.	
Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя. Дземан М.І.	
Мое водолечение. Кнейп С.	
Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи	

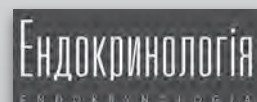
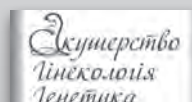
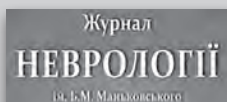
Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86, на сайті [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)

## Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

### ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

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



# EndoSchool

Асоціація  
Ендокринологів  
України

[www.lem.net.ua/association](http://www.lem.net.ua/association)  
[www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
[facebook.com/EndoSchool](https://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](mailto:endoschool@ukr.net)



Реєструйтеся на сайті  
[www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

### X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ  
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

**30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ**

м. Київ, вул. Госпітальна, 12



**25.05**  
2017

Чернівці

**13.09**  
2017

Дніпро

**5.10**  
2017

Одеса

**20.10**  
2017

Львів

**9.11**  
2017

Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій  
на головній сторінці порталу [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»  
Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)  
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)



Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутріціологів України  
Асоціація дієтологів України



АСОЦІАЦІЯ ДІЄТОЛОГІВ  
УКРАЇНИ

**21 квітня  
2017 року**

ГЕНЕРАЛЬНИЙ  
СПОНСОР ЗАХОДУ:  
**SANOFI**

## Науково-практичний симпозиум **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ НУТРИЦІОЛОГІЇ**



Симпозиум внесений  
до офіційного Реєстру  
МОЗ 2017 року

### **У програмі:**

- Проблеми харчування дітей та підлітків в сучасних умовах.
- Ключові продукти та напої здорового харчування дітей.
  - Дієта. Мікробіота. Імунітет.
  - Мікроелементи та вітаміни.

**м. Київ, вул. Мечникова, 2, конференц-зала БЦ «Парус».**  
**Початок реєстрації о 9:00, початок заходу о 10:00**

Попередня реєстрація дає право безкоштовної участі у Симпозиумі. Реєструйтесь на сайті [www.gastrokids.com.ua](http://www.gastrokids.com.ua), за телефоном: (044) 469-11-40, або ж надіславши листа на електронну пошту: [org@gastrokids.com.ua](mailto:org@gastrokids.com.ua)



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
 ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П. Л. ШУПИКА  
 МІЖНАРОДНА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
 «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА»



# ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Конференцію внесено до офіційного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2017 році.

До участі запрошуються практикуючі лікарі первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі терапевти), лікарі інших спеціальностей та фахівці з питань організації і забезпечення лікувально-профілактичної допомоги в загальній практиці – сімейній медицині

В ході конференції підніматимуться практичні питання, будуть обговорені ключові нововведення з практики сімейних лікарів.

Всі учасники отримають сертифікати. Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі «Здоров'я суспільства».

**19 травня  
2017 року  
м. Київ**

З питань щодо участі прохання звертайтеся за тел/факсом: **(044)469-11-40** або по електронній пошті **info@prostirua.com**

International Exhibition



# 26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

**3-5** октября **2017**

Киев, МВЦ  
Броварской пр-т, 15  
М Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

## «ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:



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](http://www.publichealth.com.ua)

# 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](http://www.medforum.kiev.ua)

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**IMF** VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ  
Інновації в медицині – здоров'я нації



**VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



**МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС**



**За підтримки:**  
Президента України



Кабінету Міністрів України



**Офіційна підтримка:**  
Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації



**Під патронатом:**  
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



**Організатори:**

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**MEDICAEXPO**  
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**DENTALEXPO**  
МІЖНАРОДНА  
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

**PHARMAEXPO**  
МІЖНАРОДНА  
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27  
КВІТНЯ  
2017

70

НАУКОВИХ  
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

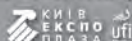
ВІДВІДУВАЧІВ

15000

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б

100

ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



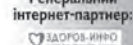
Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



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**

**6-7  
КВІТНЯ  
2017**

**м. Київ**



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

**Науковий симпозиум з міжнародною участю**

**XIX НАЦІОНАЛЬНА ШКОЛА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ, ГЕПАТОЛОГІВ УКРАЇНИ  
«ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ,  
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ»**

**6-7 квітня 2017 р., м. Київ**

У рамках симпозиуму будуть обговорені питання профілактики, діагностики та лікування захворювань печінки (Рекомендації EASL-2016), функціональних захворювань (Римські критерії – IV, 2016), питання лікування хворих з кислотозалежними захворюваннями (Маастрихт V – 2015), рекомендації ESO (2016) з діагностики та лікування захворювань кишечника.

Вперше буде проведена секція «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам» та «Секція з ендоскопії».

Продовжить роботу «Академія здорового харчування», де будуть висвітлені питання профілактичного та дієтичного харчування хворих з різноманітною патологією (участь в роботі секції – платна).

У роботі Школи братимуть участь провідні фахівці Європейської асоціації гастроентерології, ендоскопії та нутриціології — EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом з фахівцями Української гастроентерологічної асоціації, молоді вчені.

**Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор Н.В. Харченко.**

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

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

**Місце проведення:**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Початок о 9.00.

**Оргкомітет:**

Тел.: (044) 432-04-73, e-mail: gastro\_endo@ukr.net