

К. Беляєв, лікар-імунолог,
Львівська обласна клінічна лікарня

Святкувальні закономірності. Закони біології подібні до законів фізики – їм все одно, що нам «все одно»

Мета даної роботи – вказати на можливі імунологічні механізми підвищення серцево-судинної смертності, погіршення стану і самопочуття під час святкування. Як маркери і причини розглядаються прозапальні цитокіни, інфламосоми, ліпополісахариди, ендотоксини, підвищення рівня яких зумовлене святковими харчовими зловживаннями або навіть помірними вживаннями на фоні наявних хронічних захворювань. Всі перелічені в тексті прозапальні продукти вже самі по собі є визнаними факторами серцево-судинного ризику, так як і згадувані серцево-судинні захворювання (ССЗ) є вже прозапальними станами.

З мови кулінарії ми, так би мовити, переклали на мову імунології можливі наслідки зловживань. Зворотній переклад на мову кухні, тобто – а як же ж правильно святкувати за столом, не проводили. «Ви не можете знати, як скоро стане надто пізно» – американський рекламний слоган кінця XIX ст. Краще знати про можливу небезпеку ситних свят і перестраховатися.

Запобігання патологічним змінам у діяльності імунної системи учасників святкування в основному можливі лише зусиллями самих учасників. Лікар може лише наголосити, направити.

Зимові свята – бажані, приємні – це чудово! Але чомусь після свят часто спостерігається погіршення здоров'я, і крайні форми такого погіршення підтверджує демографічна статистика. Це зумовлено багатьма причинами, найімовірніші з яких – їжа, алкоголь, стреси. В свою чергу, в патогенезі святкових та післясвяткових ускладнень значну роль відіграють запальні, тромботичні ускладнення. Можливі причини запальних процесів, спровокованих святкуванням, їх наслідки для системи кровообігу ми в основному і будемо обговорювати.

Якщо в організмі існують передумови для виникнення тромбозу, аритмії, а це вік більше 40 років, атеросклероз, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром (МС), ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ), ожиріння, подагра, тоді зайва їжа, алкоголь, зміна життєвого ритму та інші атрибути свята зумовлять погіршення здоров'я. Згадані хвороби завжди супроводжуються більш або менш вираженим низькорівневим системним запальним, протромботичним станом, схильністю до тромбозів. Переїдання та зловживання алкоголем здатні самотійно спричинювати транзиторні стерильні запалення, гіперкоагуляційні процеси. За умов зниження компенсаторних, протизапальних і антитромботичних можливостей організму – а вони знижуються з віком та при згаданих захворюваннях – це може спровокувати серцево-судинні катастрофи, що підтверджується щорічною сумною статистикою.

Тиша падаючого снігу в січні додає святкуванням краси. Лиховісна тиша динаміту, як відомо – потенційна загроза вибуху, особливо для тих учасників свят, які підпадають під згадані критерії (вік, хвороби). Раптові серцево-судинні катастрофи є основною причиною щорічного підвищення смертності у січні. ССЗ, наприклад, стенокардія, оксид азоту, розширення судин, оксидативний вибух, нітрогліцерин, вплив оксиду азоту на продукцію інфламосом, Альфред Нобель і його винахід – динаміт – тісно пов'язані. Часто «динаміт» і «бікфордів шнур» в організмі не від зловмисника, а ми самі є «домашніми піротехніками», внаслідок чого тиша падаючого снігу під час зимових свят змінюється на вибух – серцево-судинний. Замислитись є над чим, а лікарям про святкові загрози слід знати і пам'ятати.

Дана стаття присвячена імунологічним змінам в організмі, які можуть виникати під час святкувальних застіл. У більшості учасників «застільні зміни» настають обов'язково, друге питання — наскільки вони виражені і до яких наслідків це призводить. У легких випадках за час святкування настає погіршення самопочуття, у тяжких — значне погіршення здоров'я аж до сумних статистичних показників. Пояснити це можна з різних позицій: психологічної, гастроентерологічної, серцево-судинної, гематологічної, гепатологічної та ін. У даному випадку коротко розглянемо деякі імунологічні механізми погіршення стану здоров'я за період святкування.

Інформація, яка надається, не є категоричним твердженням, а лише припущенням, розмірковуванням про зв'язок між святковими зловживаннями і запальними, імунологічними процесами, що, у свою чергу, може призвести до подальших патологічних змін, аж до серцево-судинних трагедій. У Авла Корнелія Цельса подібний підхід сформульований такими словами: «Я висловлююсь обережніше: медицина є мистецтвом припущень (*ars coniecturalis*) та здогадок, і метод припущень у неї такий, що хоча вона дає частіш правильні відповіді, однак іноді помиляється».

Статистики щодо святкової і навколосвяткової смертності є достатньо. Автор не приховує певну тенденційність, упередженість як у підбірці статистичних даних, так і у підбірці науково-медичних фактів. Це варіант припущення можливого впливу святкування, зокрема застілля, на серце, судини, кров. Це часткове пояснення, чому Новоріччя та Різдвяні свята замість того, щоб стати таким собі польовим госпіталем для лікування ран, нанесених життям, прихистком від життєвих негараздів, іноді самі стають небезпечними. Хотілося не «доказати», а «показати, вказати», а висновок — за читачем.

Смертність — інформаційний показник, який найбільш чітко реєструє рівень і динаміку суспільного здоров'я. Цей показник чутливий до способу життя, соціально-економічних умов, політичних перетворень та до деяких інших чинників.

Коливання частоти смертей від цереброваскулярних захворювань та інфаркту міокарда в Україні по місяцях з січня 1999 по грудень 2001 р.: смертність від названих захворювань максимальна в січні—лютому, мінімальна — у серпні—вересні (Л.Г. Гимоян. Сезонные колебания частоты смертей от цереброваскулярных заболеваний и инфаркта миокарда / Український кардіологічний журнал. — 2004. — № 2. — С. 68–72). Вивчаючи графіки, розміщені у статті, помітно другий за величиною підйом смертності — у квітні (ймовірно, квітневі підйоми зумовлені святкуванням Великодня, якщо припускаємо, що основною причиною підйомів смертності є святкування).

За даними графіка про зменшення чисельності населення України (причини не вказувались, це могли бути і виїзди за кордон) за 2015 і 2016 р. видно, що кількість населення найбільше зменшується у січні, березні—травні. Восени цифри падіння кількості населення менші.

«Частота серцево-судинних катастроф (інсульту, інфаркти, гіпертонічні кризи, напади стенокардії) частіше у січні і квітні» (П.Г. Мединский, Р.П. Мединский. Влияние метеорологических факторов при инсульт-инфарктных заболеваниях в условиях

Львова / Врачебное дело. — 1970. — № 5. — С. 23–25). Показники смертності у Львові за даними статуправління: 2011 р. — пік у січні; 2012 р. — пік у лютому; 2013 р. — пік у січні та квітні з невеликою перевагою у квітні; 2014 р. — у лютому і грудні, далі — у березні, за якими іде січень (Головне управління статистики у Львівській області, прес-реліз).

Висновки донецьких судмедекспертів з 565 актів досліджень раптових смертей за 1956–1960 рр.: найбільша кількість смертей була у січні, другий місяць за смертністю — листопад. Найнижча кількість смертей спостерігалась у серпні. Основними причинами раптової смертності були атеросклероз (420 випадків) та ГХ (108 випадків). На першому місці серед факторів, які сприяли настанню смерті, був алкоголь (Р.Е. Бакшинская. Скоропостижная смерть от заболеланной сердечно-сосудистой системы / Труды судебно-медицинских экспертов Украины. — Киев, 1962). Як відомо, у ті часи найбільша кількість святкових державних вихідних днів була у листопаді, травні і січні, а суботи ще не були вихідними.

Дослідженням кафедри судової медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, в якому вивчалось питання раптової смерті у мешканців м. Києва протягом 2001–2003 рр., встановлено: зростання смертності мешканців м. Києва від ССЗ при погіршенні метеофакторів — підвищенні вологості повітря, швидкості вітру, коливанні атмосферного тиску, особливо в січні, травні та грудні, коли додатково впливають такі фактори, як свята з вживанням алкоголю, переїданням. Більше даних сайту кафедри судової медицини НМУ не надав, але їхні висновки щодо зв'язку «святкування—смертність», скоріш за все, були зроблені раніше за висновки американських вчених, опублікованих у 2004 р. в журналі *Circulation*, про що буде далі. Хоча, взагалі, думка про такий взаємозв'язок не є новою.

В роботі «Раптова серцева смерть гірників вугільних шахт Донбасу: автореферат на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук 1999 р.» донецький вчений В.В. Черкесов вказує, що максимум випадків раптової серцевої смерті спостерігається у січні і березні.

Може саме так святкувати — це наша особливість? Може це лише про нас можна сказати: «Після тривалих і «тяжких» свят народне здоров'я похитнулось?» Ні. Статистичні дані по сучасній Москві і Росії свідчать, що пік смертності роками припадає майже завжди на січень. Смертність від захворювань органів кровообігу була найвищою також у грудні—січні, так само як і загальна смертність, крім смертності від новоутворень (Г.Ю. Чорный. Сезонные колебания смертности населения в крупном городе (на примере Москвы) / Состояние здоровья населения и организация медицинской помощи // Под ред. М.С. Бедного, Л.С. Кутиной. — М., 1976). Показник загальної смертності серед 5 597 жінок віком від 15 років і старше, що спостерігалися 13 років, становив 265,4 на 1 000. Загальна смертність за роки спостережень була найвищою у січні, дещо меншою — в листопаді. За днями тижня — найвища смертність у неділю, найнижча — у понеділок і вівторок. Це один з висновків статті: В.А. Дульський. Е.М. Мозерова (Иркутск). Циркадные колебания общей смертности среди женщин за 13 лет наблюдения / Общество. Среда. Развитие. (Terza Humana). — 2011. — № 4.

Сплески смертності в Україні та Росії в наш час спостерігаються і на початку травня (великої статистики немає). Тут, як правило, накладаються релігійні та тривалі травневі свята. Спостерігається і березневий підрив смертності, який деякі російські спеціалісти пояснюють святкуванням 8-го березня. У різні роки кількість вихідних днів може сильно відрізнятись – від одного до майже десяти. Простий приклад: якщо 8 березня припадає на понеділок, його святкування, як правило, починається ще у п'ятницю на роботі. Кількість викликів з приводу випадків загострення ГХ помітно зростає після зустрічі Нового року під час канікул і тримається більш тривалий час, аніж у роки, коли канікули ще не були введені (А.Г. Гамбурцев, А.В. Сигачев. Динамика вызовов скорой помощи Москвы за последние 5 лет / Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2012. – № 7).

Зацитуємо білоруських авторів, які провели аналіз помісячної смертності у своїй країні: вивчали статистику смертності за 2007–2011 рр. Загальна смертність була найвищою у січні, найнижчою – у серпні. Найвища смертність від хвороб системи кровообігу – в січні, дещо нижча – у травні. У віковій групі населення від 1 до 25 років сезонність не виражена, але дуже чітко проявляється у віковій групі понад 60 років та у дітей до 1 року, менш виразно, але все ж помітно – у людей старше 25 років (С.И. Антипова и соавт. Ритмологические особенности годовой смертности населения республики Беларусь / Медицинские новости. – 2013. – № 4). Забігаючи наперед у поясненнях, хочеться висловити припущення щодо відсутності сезонності у віковій групі від 1 до 25 років: діти святкують скромно у порівнянні з дорослими, а молодь до 25 років здоровіша від старших, та не дуже вже й переїдає, та й святкують вони не лише при столі.

У Грузії в 1966–1969 рр. найбільша кількість раптових серцевих смертей спостерігалась у січні, далі – у квітні (Г.Е. Каландадзе. Скоропостижная смерть. – Тбилиси. – 1974. – 88 с.).

Дані зі статистичного довідника Польщі (лише за роки, які наводились у джерелі): 1980 р. – найбільша смертність у квітні, далі – у грудні, потім – у січні; 1990 р. – максимум у грудні, далі – в січні, за ним – березень та квітень; 2000 р. – максимальна кількість смертей – у січні, далі – у лютому, потім – у грудні; 2010 р. – перше місце у сумній статистиці – грудень, друге – січень, третє – березень; відповідно, у 2012 р. – грудень – березень – січень; 2013 р. – з великим відривом – січень, далі – березень, за ним – грудень. Якщо прийняти усереднену (за 12 міс) кількість смертей за 100, тоді у шести вказаних роках у січні цифри смертності коливались від 104 до 123, грудні – від 100 до 116, березні – від 100 до 109, квітні – від 98 до 112, липні – серпні – від 89 до 99. Основна причина смертності – ССЗ. Іншими словами, січень, а за ним і грудень – найгірші за показниками смертності місяці. У Польщі Різдво – наприкінці грудня, Пасхальні свята – як правило, дещо раніше, ніж у нас (Rocznik demograficzny. Warszawa, 2014. 600 p.).

У Сполучених Штатах Америки пік смертності роками припадає на 25–26 грудня – святкування Різдва – і на 1 січня з вираженим падінням смертності між цими святами. Такий феномен отримав назви «Happy New Year Heart Attack. Holiday heart hazard», або «Merry

Christmas Coronary», причому це не пов'язане лише з холодами, оскільки така статистика характерна, наприклад, і для теплішого Лос-Анджелеса і навіть для Гаваїв. Інші дослідження також вказують на те, що пік серцевих катастроф (щоправда, вже менший) спостерігається на День подяки, День незалежності, а менш святкові відмічання Дня праці і Дня пам'яті мали нижчий рівень зростання смертності (R.A. Kloner. «Merry Christmas Coronary» and «Happy New Year Heart Attack» Phenomenon. *Circulation*. 2004;110:3744-3745. D. Phillips et al. Cardiac Mortality Is Higher Around Christmas and New Year's Than at Any Other Time: The Holidays as a Risk Factor for Death. *Circulation*. 2004;110:3781-3788. D. Phillips et al. Christmas and New Year as risk factors for death. *Social Science & Medicine*. 2010;71:1463-1471).

Дані зі статті: Tej Sheth et al. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7). Аналізували 300 тис. смертельних випадків внаслідок гострого інфаркту та інсульту: найвища смертність від гострого інфаркту міокарда та інсульту спостерігалась у січні, для людей похилого віку така залежність вища. За даними з Нью-Джерсі та Нью-Йорка (1996–2004 рр.), в період з 25 грудня по 7 січня значно зростала кількість звертань хворих з серцевою недостатністю за допомогою (до emergency department). Вищі показники звертань спостерігались у перші 4 дні (Різдвяних і новорічних свят), з 26 по 30 грудня і з 2 по 5 січня (L.A. Reedman et al. Increases in heart failure visits after Christmas and New Year's Day. *Congest Heart Fail*. 2008;14(6):307-9). Подібні висновки було отримано з Ейнштейнівського медичного центру (США). Досліджували випадки госпіталізацій у період з 1 січня 2003 р. по 31 грудня 2013 р. Найбільше госпіталізацій з діагнозом серцевої недостатності було на Різдво і День незалежності, точніше, у наступні 4 дні після святкування. У Новий рік, День подяки таких підйомів не було (M. Shah et al. Heart failure and the holidays. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(10):865-72).

Одне з останніх досліджень австралійських вчених, опубліковане у журналі Американської асоціації серця: у Новій Зеландії Різдво припадає на літній сезон, тобто на період, коли смертність, як правило, нижча, аніж у холодну пору року. За період з 1988 по 2013 р. від серцевих причин померло 197 109 осіб. З 25 грудня по 7 січня позалікарняна смертність зростала на 4,2%. Середній вік померлих у період Різдва був 76,2 року, тоді як в інші сезони становив 77,1 року (J. Knight et al. Revisiting the «Christmas Holiday Effect» in the Southern Hemisphere. *JAMA*. 2016;5:12).

У Шотландії (дані за 1990–1996 рр.) найбільшу кількість госпіталізацій, пов'язаних із серцевою недостатністю, фіксували у грудні, у січні кількість госпіталізацій була дещо меншою. У грудні і січні спостерігався найвищий показник смертності від серцевої недостатності. Сезонність коливань більш характерна для старших осіб, є також статеві відмінності (S. Stewart et al. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(5):760-766).

Із зрозумілих і незрозумілих причин смертність у зимовий період намагались пояснити в основному метеорологічними чинниками. Дійсно, у зимовий період, у холодну пору року здоров'я погіршується. Це можливе

і від зниження температури, і від температурних перепадів, і перепадів атмосферного тиску, і зміни раціону, наприклад, зниження поступлення антиоксидантів, і від збільшення часу перебування у приміщеннях, і від вірусних інфекцій та багатьох інших причин. Але в наших широтах смертність частіше а і січні, а не в інші зимові місяці. Хоча, виходячи з названих причин, закономірність мала б бути іншою: наприкінці осені і на початку зими, коли починається адаптація до холодів, що знижує імунобіологічний захист; наприкінці зими – на початку весни, коли поступлення антиоксидантів з їжею, як правило, значно нижче, ніж, наприклад, у грудні. У цей самий період – лютий–березень – зростає кількість вірусних інфекцій і так далі, а ССЗ «вибирають» саме січень.

В багатьох наукових працях відмічається зимове підвищення смертності внаслідок ССЗ. Взимку крім холоду мають значення такі фактори ризику, як: підвищена схильність крові до коагуляції, порушення толерантності до глюкози, зменшення загальної фізичної активності і періодичні інтенсивні фізичні навантаження (прибирання снігу), зменшення поступлення антиоксидантів з їжею тощо. В зимово-весняний період в організмі людей відбуваються прозапальні зміни в імунній системі. (B. Liu, E. Taioli. Seasonal variations of complete blood count and inflammatory biomarkers in the US population – analysis of NHANES data. PLoS One. 2015;10(11).

Перефразували вислів великого хірурга М.І. Пирогова: «Війна – це травматична епідемія», можна сказати: «Період свят – це епідемія поганого самопочуття, загострення хронічних хвороб та погіршення демографічних показників».

«Лайт-версії», «демоверсії» грізних проблем зі здоров'ям у дорослих після застілля відомі, знайомі багатьом у вигляді «понеділкового синдрому», «синдрому вихідного дня» у вигляді поганого самопочуття, набрякості, головного болю, підвищення артеріального тиску (АТ), дискомфорту в животі, порушення серцевого ритму. Вихідні дні наприкінці тижня вказують на вразливість організму і слугують попередженням (P.O. Ettinger. Holiday heart arrhythmias. Int J Cardiol. 1984;5:540-542. P.O. Ettinger et al. Arrhythmias and the «Holiday Heart». Alcohol-associated Cardiac Rhythm Disorders. Amer Heart J. 1978;95(5):555-562. D. Tonelo et al. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years. Arq Bras Cardiol. 2013;101:183-189). Власний негативний досвід святкування (хоча б один є у кожного) може підтвердити існування «синдрому вихідного дня». «Лайт-демоверсії» у вигляді понеділкового поганого самопочуття – це відомо багатьом. Тяжкі наслідки – зростання серцево-судинної смертності після вихідних у понеділок – жорстока реальність, підтверджена багатьма дослідженнями, наприклад: D.R. Witte et al. A meta-analysis of excess cardiac mortality on Monday. Eur J Epidemiol. 2005;20(5):401-6.

Причинами зростання смертності зарубіжні автори вважають:

- надмірне споживання їжі, алкоголю, солі;
- гастроезофагальний рефлекс (як причина виникнення серцевих аритмій);
- ненадання, в силу різних причин, своєчасної кваліфікованої допомоги в лікарні у святкові дні;
- емоційні навантаження, пов'язані, зокрема, з необхідністю спілкування (не завжди приємного)

з родичами, іншими людьми, а також фінансовими витратами;

- відкладення звернення по медичну допомогу;
- недооцінку значущості появи симптомів захворювання;
- небажання турбувати лікаря, родичів у вихідні або вночі, острах перед госпіталізацією;
- надію на те, що симптоми скоро пройдуть;
- раптові фізичні навантаження (наприклад, відгортання снігу);
- температурні коливання;
- гострі респіраторні захворювання;
- збільшення кількості катехоламінів у крові внаслідок різних причин, у тому числі споживання у більшій кількості, ніж у звичайні дні, продуктів, з яких синтезується додаткова кількість катехоламінів, та зниження їх інактивації, а також деякі інші причини.

Кожне припущення має обґрунтування, і щодо кожної гіпотези можна дискутувати, наприклад, цікава стаття: K. Eagle. Hypothesis: holiday sudden cardiac death: food and alcohol inhibition of SULT1A enzymes as a precipitant. J Appl Toxicol. 2012;32(10):751-5. В рамках даної роботи обговорюється можливість фатального впливу катехоламінів. Без сумніву, це можливо, тим більше, при готовності організму у старшому віці патологічно реагувати на тривалий підвищений рівень катехоламінів (гіперкоагуляцією, аритміями, гіпертензією). Як співається в пісні: «И там, где был адреналин, теперь один холестерин», а в такому стані гіперкатехоламінемія, зниження швидкості інактивації катехоламінів тощо є небезпечними. Святкування, святковий стіл сприяють симпатикотонії, підвищенню рівня катехоламінів у крові.

Оскільки, як писав харківський професор, судовий медик Н.С. Бокариус у 1930 р., «здорова людина раптово (в оригіналі – «скоропостижно», а це не то жне «внезапно») не помирає», мова піде про вплив святкових застільних днів з одночасним порушенням часового режиму та іншого на людей з МС як сукупністю багатьох факторів ризику в одній нозології або ж на людей, які мають окремі захворювання: атеросклероз, ІХС, ГХ, ЦД II типу, ожиріння, подагру. Тобто, фактично, про майже кожну людину після 35–40 років. Одна лише ГХ є у 11–12 млн дорослих українців, а МС – у 20–30%.

Для появи серйозних медичних проблем, як правило, в організмі вже є відповідний фон, на який нашаровуються, так би мовити, святкові причини. Тому серцево-судинні проблеми виникають, як правило, у вже не здорових або у тих, які перебувають у так званому пограничному, третьому стані, – ще не хворий і вже не здоровий. Перш ніж говорити про імунологічні зміни, які можуть бути причетні до погіршення нашого стану за час свят, лише поверхнево згадаємо, наведемо лише декілька наукових фактів про прийом їжі і подальший стан організму. Повторимось, підбір фактів проводиться тенденційно, упередженість присутня. Вплив надлишку алкоголю, кофеїнумісних напоїв, куріння, зміни часового ритму дня і ночі тощо під час свят у даній статті не обговорюємо. Без сумніву, вони мають великий вплив, але це мало б бути предметом окремої розмови. Післяхарчові (постпрандіальні) негативні зміни з наслідками настають у хворому організмі тоді, коли

у здоровому тілі негативні зміни короткотривалі і без наслідків. Фактів дуже багато, наведемо лише декілька.

Факти післяхарчових негативних змін

Після «щедрого» застілля може з'явитися гастрокардіальний синдром, або синдром Ремхельда. Людина переїла → переповнений шлунок підняв діафрагму → діафрагма тисне на серце → серце злегка повертається по осі і займає нефізіологічне положення → у скомпрометованих атеросклерозом коронарних судинах погіршується кровоплин → ішемія міокарда (особливо з низьким порогом її появи), аритмія. Цей факт з якихось причин зараз майже не згадується. В старій літературі такий факт не ігнорувався і трактувався досить глибоко. Наприклад, оглядова стаття авторів з Відня: J. Katzner, O. Reiner. *Gastrocardialer Symptomencomplex Roemheld-Tecklenburg*, 1923.

Споживання великої кількості їжі може збільшити ризик серцевого нападу приблизно у 4 рази протягом двох годин після їжі (American Heart Association. *Heavy Meals May Trigger Heart Attacks*. Science Daily. 21 Nov, 2000). Як стверджують автори дослідження з Бостону на чолі з F. Lopez-Jimenez, в рамках якого було обстежено 1 986 пацієнтів, вживання важкої їжі може бути подібним до фізичного перенавантаження, спалаху гніву. Це пояснюється різними причинами: травлення їжі стимулює викид гормонів, що може підвищувати АТ, частоту серцевих скорочень, а також збільшувати коагуляцію крові. При цьому збільшується потреба в кисні. Також післяхарчовий стан з високим вмістом жиру спричинює ендотеліальну дисфункцію, гіперінсулінемію. Прийом великої кількості їжі значно збільшує ризик серцевого нападу. Ризик збільшується у рази протягом години. Переїдання може бути важливим чинником серцевих нападів у людей з серцевими проблемами, у тому числі з підвищеним АТ, ожирінням та діабетом, стверджують, ймовірно, ті ж спеціалісти з Бостона (керівник дослідження той самий – F. Lopez-Jimenez) під час конференції Американської кардіологічної асоціації (*Big meals boost attack risk*. Science News. Oct 18, 2004).

Прийом їжі після 19-ї години може сприяти підвищенню АТ і серцево-судинним ускладненням, стверджував на Європейському кардіологічному конгресі, який відбувся у серпні 2016 р. в Римі, турецький вчений E. Özpelit, в рамках дослідження якого відслідковували стан 721 пацієнта. Прийом жирної їжі може бути тригером гострого коронарного синдрому, як наслідок – порушення функції ендотелію, судинного тонуусу, виникнення протромботичного стану (R.A. Anderson et al. *Is the fatty meal a trigger for acute coronary syndromes*. *Atherosclerosis*. 2001;159(1)).

В численних експериментах на людях вже невелике, за святковими мірками, ліпідне (приблизно 1 г жиру на 1 кг ваги), чи не дуже велике вуглеводне навантаження (рафіновані вуглеводи, біля 100 г) навіть у здорових осіб викликають транзиторний оксидативний стрес, порушення функції ендотелію, порушення ендотелій-залежного розслаблення судин, активацію зсідальної системи крові і посилення субклінічного запального стану. У здорових при цьому активізуються захисні механізми, тоді як у хворих (ішемічна хвороба серця, ГХ, метаболічний синдром та ін.) захисні механізми повністю не спрацьовують.

А що говорити про вечірні застілля навантаження? Виникає справедливе запитання: невже так? Ніхто ж не потерпає відразу, якщо з'їсть повноцінний обід, у мене шовечора більше жиру і білка на тарілці. Так, це правда. Це звичні фізіологічні реакції організму на навантаження, які минають для здорових безслідно. Для хворого на ССЗ ці навантаження можуть бути поза межні. Результати, наведені у статтях, як і в інших подібних, – це звичні фізіологічні реакції – і гіперглікемія, і тригліцеридемія, і прискорення пульсу, підвищення АТ, як і втома, як і психологічні стреси, і оксидативний стрес, часом необхідні. А для хворих подібні зміни в організмі можуть стати небезпечними, поза межними.

Вважається, що в день Різдва людина споживає в середньому 7 000 калорій, пишеться у статті «Is there any point giving things up for January?» («Чи необхідно звертати увагу на певні речі у січні?») на інтернет-сторінці BBS News Magazine від 6 січня 2014 р. У ній автор Tom de Castella, розмовляючи з різними фахівцями з Брістольського університету, з Національного американського інституту зловживання алкоголем і алкоголізму, зі спеціалістом з Британської дієтичної асоціації та ін. (про це згадуємо для того, щоб вказати на серйозну підготовку журналіста до написання статті і що 7 000 ккал – цифра не надумана, хоча і важко їх підрахувати; 100 г пиріжків з м'ясом – 250 ккал, солодка випічка – 300–500 ккал, і це не основна їжа у нас на свята), з'ясував, як і наскільки варто себе обмежувати у звичках – алкоголі, курінні, неправильному харчуванні, кофеїні, чи слід, наприклад, у Великий піст відмовлятися від шоколаду та ін. Думається, що і в нас споживають не менше калорій, хіба що збавляють темп та інтенсивність на 3–10-й день свят.

Звернемо увагу на ще одну статтю з цього джерела BBC від 24 грудня 2015 р. Chris Baraniuk: «How our bodies react to holiday food excess» («Як наш організм реагує на святкові переїдання»). Вживання в їжу занадто жирних страв впливає на мікрофлору травного тракту, при цьому баланс між корисними та патогенними бактеріями може зміститися в бік останніх. Одноразове переїдання сильно не зашкодить організмові, стверджують спеціалісти з London Clinic та Ліверпульського університету. Але коли, підкреслює гастроентеролог з Лондона, святковий стіл накривається неодноразово, тоді зловживання їжею протягом декількох днів може суттєво позначитись на нашому здоров'ї. Він радить після свят влаштувати собі розвантажувальні дні і якомога більше гуляти – це, за словами автора статті С. Baraniuk'а, підтверджує і *Journal of Physiology*. До речі, в англійській літературі зустрічаються статті на зразок «Holiday Health Plan».

Переїдання, важка їжа може спричинити у пацієнтів гострий коронарний синдром (N. Lipovetzky et al. *Heavy meals as a trigger for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study*. *Isr. Med Assoc J*. 2004;6(12)). Тригером, за умов патологічної реакції організму при вже нездоровому стані, може стати не один зовнішній чинник. Це і фізичне перенавантаження, емоційний стрес, тривожність, респіраторні інфекції, переїдання тощо. (H. Geoffrey, J.E. Muller. *Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies*. *Circulation*. 2006;114:17).

Причини святкового і післясвяткового погіршення стану здоров'я умовно можна поділити на більш значущі: на такі, дія яких проявляється за години чи дні, та на такі, що на перший погляд менш значущі, ефект від яких не так яскраво виражений і настає пізніше. Важко та й неможливо розділити їх, хіба що умовно. До першої групи причин можна віднести синдром Ремхельда, постпрандіальну стенокардію, гемодинамічний вплив їжі, посилення процесів гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції, симпатикотонії, ендотоксемії тощо; до другої – низькорівневе системне запалення, протромботичний стан та зниження процесів фібринолізу, зниження антиоксидантного захисту і порушення перекисноліпідних процесів, гістамінемію, порушення функції ендотелію тощо. Ці причини часто вже є фоновими і під час застіль лише посилюються, що і спричинює післязастільні ускладнення ССЗ.

Невеликий приклад: хворого з ІХС на тлі МС у якого, зазвичай, наявні ендотеліальна дисфункція, протромботичний стан, порушення перекисноліпідних процесів, переповнення шлунку стравами зі святкового столу може спричинити ішемію міокарда вже внаслідок підйому діафрагми, через відтік крові до органів травлення, а всмоктування у кров з кишківника їжі призведе до постпрандіальної, післяхарчової гіперглікемії, ліпемії, гіперкоагуляції (С. Rajkumar et al. Postprandial silent ischaemia following a fatty meal in patients with recently diagnosed coronary artery disease. *J Hum Hypertens*. 2000;14(6):391-4). Це може спровокувати серцево-судинну катастрофу, яка, як правило, зумовлена утворенням тромбу, вазоспазмом. Наукових фактів про те, як їжа провокує гіперкоагуляцію, як прийом окремих продуктів впливає на кров, ендотелій, є дуже багато, і, власне, цьому присвячена більша частина праці «Є тиша падаючого снігу, а є тиша динаміту».

Сумна січнева серцево-судинна статистика існує. Можливо, це зумовлено наступним: у хворих на ССЗ (і не тільки) існує підвищена схильність крові до зсідання, тромбоутворення; великий перелік продуктів, особливо їх надлишок, здатні значно посилювати коагуляційний потенціал крові. Поєднання першого і другого може бути катастрофічним. Зрозуміло, що до цього можуть бути причетні й інші причини і патомеханізми, які вже називались, наприклад: зловживання алкоголем, безсонні ночі та ін.; вазоспазм, значне підвищення АТ, синдром обкрадання, тимчасове порушення мікроелементного балансу тощо.

У виникненні серцево-судинних ускладнень чи у погіршенні самопочуття після застіль безпосередню участь беруть імунологічні механізми. Спробуємо коротко розглянути, як ми «ложкою і виделкою» можемо спровокувати запалення, точніше, стерильне запалення, надмір гістаміну в організмі, і чому це може бути небезпечним.

Від тарілки до запалення? Інфламасома невагома як аргумент під час свят стає вагома

Вплив різноманітних за своєю природою чинників (гіподинамія, хвороби, психологічний стрес, куріння, нездорове харчування, переїдання, зловживання алкоголем тощо) уніфікується стереотипним комплексом

реакцій на тонких рівнях, наприклад, інтенсифікацією перекисних процесів, що можна назвати однією з універсальних патологічних ланок. Зовнішніх факторів захворювань багато, але всі вони, як вода, котра проходить через шийку лійки, повинні перейти через одне критичне русло. Залежно від того, на якому рівні розглядати патологічний процес. Це може бути і порушення мікроциркуляції, і мембранопатологія, і імунологічні чи перекисноліпідні патологічні процеси тощо.

Ще німецький філософ, математик, фізик, логік, мовознавець та спеціаліст в інших галузях Готфрід Лейбніц (1646–1716) писав: «Природа щедра у своїх діях і ошадлива у причинах, які вона використовує». Щедра в діях – це у нашому випадку: причиною різноманітних захворювань, патології біохімік назве одне, психолог – друге, лікар, від рівня своїх знань або спеціальності, – третє, ще хтось назве інші причини. Кожен свою причину вважатиме єдиною, універсальною і при цьому матиме рацію.

Правий буде біохімік, стверджуючи про роль надмірного посилення перекисних процесів в організмі і зниження антиоксидантного захисту у виникненні гострого коронарного синдрому після святкових застіль. Гастроентеролог скаже, що на фоні вираженого стеатогепатозу, частих гастроезофагальних рефлюксів, синдрому забрудненого тонкого кишківника і переїдання на свята – це не дивно. Кардіолог прокоментує: є ендотеліальна дисфункція, протромботичний стан, гіпертензія, стенокардія в анамнезі, МС. Враховуючи це, я попереджав хворого, згідно з приписами, рекомендаціями кардіологічних асоціацій, про стриманість, обережність щодо тарілки і чарки, але жоден лікар не може виконати поради замість хворого. Психолог скаже про поведінку типу А, необхідність розслабитись. Священник нагадає про давно відомі незаперечні істини, що обжерливість, сластолюбство, жадібність, нестриманість, потакання своїм пристрастям, «гортанобесие» – гріхи, які призводять до хвороб тіла і душі. Згадуваний філософ Г. Лейбніц говорив: «Ми тим більше вільні, чим більше діємо під впливом здорового глузду, і тим більше поневолені, чим більше дозволяємо пристрастям керувати собою», – бо, як писав він в іншій праці: «Теперішній час здатний породжувати майбутнє».

Пояснення збільшення післясвяткової захворюваності та смертності як «теперішній час» нестриманості, який «здатний породжувати майбутнє» у вигляді виникнення чи загострення хвороб, універсальними релігійно-філософськими причинами (оскільки це вже давно написано і краще за вже написане не сказати), не будемо. На сьогодні зростання післясвяткових ускладнень можна пояснити науковими даними, які одночасно підтверджують давні істини про обжерливість, лінощі, потакання своїм примхам. Допоможе нам у цьому маленька молекула – інфламасома.

У заголовку цього розділу «Від тарілки до запалення?» за певних умов можна знак запитання і не ставити. Оскільки «кров веде бухгалтерію складного організму, і по ній можна враховувати всі неправильності ведення справ» (В.П. Карпов, 1931), а у хворому організмі «дебет з кредитом можуть не сходитись», тоді будь-яке перенавантаження (емоційне, харчове, фізичне, гормональне) може різко змінити агрегатний стан крові. Як це буде називатись – гострий коронарний синдром, атеротромбоз, розрив покриття нестабільної атеросклеротичної

бляшки, порушення мозкового кровообігу – це вже інше. Безпосередньою причиною цього є запальні процеси, активним учасником яких є інфламасома.

Інфламасома – це мультипротеїновий комплекс масою 700 кДа і більше. $1 \text{ Да} = 1,661 \times 10^{-24} \text{ г}$. $700 \text{ кДа} = 1,162 \times 10^{-18} \text{ г}$. Маса одного атома вуглецю = 12 Да. Інша назва інфламасом – кріопірин. Дослівний переклад цього терміну з грецької – «вогонь». Інфламасоми називають опікунами тіла через здатність імунної системи з їхньою допомогою захищати організм від чужорідних живих та неживих агентів.

Інфламасоми – компонент неспецифічного вродженого імунітету, перша лінія оборони проти вірусного, бактеріального вторгнення. Пізніше було виявлено, що вони утворюються також під впливом, так би мовити, механічних чинників – азбесту, кристалів сечової кислоти, холестерину та ін. У цьому випадку утворення інфламасом – реакція імунної системи на пошкодження, наприклад, кристалами.

Раніше науковці вважали, що інфламасоми – це компонент неспецифічного вродженого імунітету, перша лінія оборони проти бактеріального вторгнення. Однак у 2006 р. група вчених з Лозанського університету виявила, що білкові комплекси утворюються і у відповідь на токсичну дію азбесту, що спричинює фіброз легеневої тканини, кристалів сечової кислоти при подагрі і навіть на підвищення рівня цукру в крові при ЦД II типу. Для чого ж у клітинах складаються інфламасоми? Вони необхідні для розщеплення неактивної молекули прокаспазу, активатором якої є кріопірин. Далі активний фермент розкладає молекули проінтерлейкіну-1».

30 листопада 2015 р. відомий американський щотижневик *The New Yorker* розмістив велику статтю під назвою «Inflamed», присвячену темі запалення, яку написав медичний журналіст J. Groopman. Читачам, у першу чергу не медикам, подається інформація про механізм запалення, про те, як постійно жевріючий вогонь хронічного низькорівневого запалення спричиняє в організмі серцеві напади, ЦД, хворобу Альцгеймера; як завдяки цим механізмам кишківник впливає на душевну рівновагу, психічний стан; як запалення спричиняє різноманітні захворювання; роль макрофагів, інтерлейкінів (ІЛ), проникності стінки капілярів при цьому; наводяться думки одного з лікарів, який називає себе *inflammalogist*, як діє протизапальна дієта, та інша цікава інформація. Згадується, що макрофаги можуть складати спеціалізовані платформи, які називаються інфламасоми, які сприяють запаленню; за потреби фабрики швидко збирають інфламасоми і швидко їх демонтують, коли криза минула. Це нагадування про те, що і не лікарям надається необхідна інформація, а лікарі тим більше повинні про це знати.

Запалення – це каскад реакцій, зумовлених дією механічних, бактеріологічних, імунологічних, хімічних або фізичних чинників. Його мета – локалізація з подальшою елімінацією патогена, і далі – «ремонт» місця деструкції. В межах ушкодження тканин, незалежно від причини, відбувається посилене утворення медіаторів запалення, розширення капілярів і збільшення їх пропускної здатності.

Запалення є важливим патофізіологічним об'єднуючим чинником між судинною патологією, атеротромбозом, метаболічними порушеннями та хронічними автоімунними захворюваннями (K.A. Schuett et al. High-risk cardiovascular patients: clinical features, comorbidities, and interconnecting mechanisms. *Front. Immunol. Review.* 23 Nov, 2015). В огляді є розділи, присвячені зв'язку запальних процесів, продукції цитокінів тощо та гіперкоагуляції, розривів бляшки, атерогенезу, окремо розглядаються автоімунні захворювання, ЦД. Переїдання є ендogenous стресором, який активізує імунну систему.

Аби не пояснювати самотужки і не припуститися помилок, наведемо уривки зі статті, опублікованої в американському журналі *Scientific American* у червні 2015 р. Wajahat Z. Mehal (Yale University). *Cells on fire.* P. 45–49: «Запалення – не автоматична реакція, їй передує складання специфічних молекулярних структур. Клітини, які отримали сигнал небезпеки, швидко конструюють такі структури, які називаються інфламасомами, і так само швидко демонтують їх – зазвичай протягом доби. Ймовірно, швидка ліквідація дає змогу уникнути занадто сильної імунної реакції. До певного рівня запальний стан є помічний – вбиває патогени і блокує їх розповсюдження. Однак занадто сильна відповідь може пошкоджувати сусідні тканини».

Протягом останніх років науковці виявили, що клітини виробляють певні молекулярні комплекси, так звані інфламасоми, які ініціюють цей процес. Багато не пов'язаних між собою захворювань, наприклад хвороба Альцгеймера і подагра, базуються на тих самих інфламасомах. Однак такий самий процес, що часто ініціюється клітинами імунної системи, може також виникати у випадку пошкодження тканин. Цей другий стан називаємо стерильним запаленням. Якщо ситуація розвиватиметься у небажаному напрямку, це спричинить виникнення багатьох, на перший погляд, не пов'язаних між собою захворювань, від хвороби Альцгеймера чи ЦД до різних захворювань печінки. Хоча тривалий запальний стан і його роль у хворобах відомі вже протягом декад, дослідження, які проводилися в останні декілька років, принесли вражаючі і важливі дані щодо його походження.

Найновіші відкриття змусили мене та інших дослідників в галузі медицини до радикальної зміни способу мислення про хвороби у людей. Замість класифікувати їх на основі того, які органи вони уражають (серце чи печінку), думаємо більше про те, які клітинні механізми можуть діяти невідповідно. Натепер описано 4 різні версії інфламасом, а правдоподібно їх буде більше. До величезного подиву науковців, всі клітини в організмі переходять у запальний стан в дуже подібний спосіб – будують молекулярні структури – інфламасоми, які вивільнюють сполуки, що називаються цитокінами. Зазвичай ці цитокіни спричинюють стандартну короткотривалу запальну реакцію у формі почервоніння, набряку. Однак деякі хвороби (наприклад хвороба Альцгеймера чи подагра) можуть бути результатом занадто тривалої активності інфламасом. Сигнали про чужорідне (паразити, гриби, віруси, бактерії), сигнали про загрозу – сюди відносять елементи ушкодження тканин (ДНК, РНК, АТФ), білки (β-амілоїд), а також відкладення кристалів (азбест, холестерол, сечова кислота), стани після переїдання (насичені жирні

кислоти) ініціюють запальний процес, коли два різних мембранних рецептора активуються молекулярними сигналами.

На схемі у статті показано, як після взаємодії сигнальної молекули з мембранним рецептором виникають два шляхи подальшого перебігу процесу всередині клітини, як виникають інфламасоми, цитокіни та ін. На схематичному рисунку вказується, що внаслідок стереотипної імунної відповіді може розвинутих хвороба Альцгеймера, мезетеліома, атеросклероз, подагра, інсулінорезистентність, жировий гепатоз. Незважаючи на різноманітність можливих чинників, ефект продукції інфламасомної фабрики завжди однаковий – продукуються цитокіни, які спричинюють повну запальну відповідь. Різниця у хворобах виникає частково з різниці у кількості вироблених цитокінів і реакції окремих тканин на ці цитокіни, що і зумовлює різні захворювання.

Відносно вражаючим є факт, що продукція готової інфламасоми є досить виразно обмежена – незалежно від того, які сигнали про загрозу або про чуже започаткували процес. Кожна з чотирьох відомих на сьогодні інфламасом призводить в кінцевому результаті до продукції і вивільнення насамперед двох субстанцій – IL-1 β та IL-18. Ці субстанції відносять до сигнальних молекул, що називаються цитокінами і є відомими чинниками, що впливають на запалення. Коли вивільнюються ці інтерлейкіни, вони переміщуються крізь тканини, стимулюючи при цьому продукцію інших цитокінів, які збільшують місцеве кровонаповнення, притягуючи чергові імунокомпетентні клітини, і спричинюють цілу низку змін, що призводить до повної запальної відповіді.

Інфламасоми можуть виникати в різноманітних клітинах, не тільки в макрофагах чи інших клітинах імунної системи. Наприклад, деякі клітини в кишківнику продукують інфламасоми і далі, таким чином, через продукцію цитокінів стимулюється продукція слизу у відповідь на сигнали про загрозу або про чужинця. Підтверджено, що поява певних мікроскопічних частинок спричиняє появу багатьох хвороб у цілком різних частинах тіла. Інфламасома під назвою NLRP3, наявна в різних клітинах, видається значною мірою відповідальною за запальний стан, спричинений цими відкладеннями (в оригіналі – deposits), незалежно від того, чи мова йде про азбест в легенях (мезетеліома), чи про сечову кислоту в суглобах (подагра).

Нові дослідження вказують, що причиною склерозу судин, в результаті якого виникають серцеві напади та інсульт, не є сам холестерин, а його здатність за певних умов накопичуватись у вигляді кристалів у стінках судин. Подібне спостерігається і у випадку хвороби Альцгеймера: накопичення комплексу білка β -амілоїду в міжнейронному просторі активує інфламасоми NLRP3 в клітинах нейроглії, які є мозковим відповідником макрофагів, наслідком чого є смерть нейронів. Це означає, що багато різноманітних субстанцій – сечова кислота, холестерин, β -амілоїд, азбест та ін. – спричинюють захворювання з різним перебігом і з ураженням різних органів. Але у всьому цьому задіяні інфламасоми».

Харчовий шок. «На мою думку, – продовжує W. Mehal, – найбільш дивовижним відкриттям у цій галузі було спостереження, що запальну відповідь може провокувати вживання їжі. Точніше, споживання

за один раз великої кількості їжі спричинює гострий запальний епізод, який з часом зникає сам по собі, тоді як регулярне споживання великої кількості калорій спонукає організм до жирових відкладень, що стає тригером хронічного запального процесу. У біологів було замало підстав, аби запідозрити таку залежність. Харчові складові не є бактеріоспецифічними молекулами або частками (в оригіналі – bacteriaspecific molecules or particulates), вони не є внутрішньоклітинними фрагментами (що робило б їх очевидними кандидатами на сигнали про небезпеку). Певні харчові субстанції, такі як насичені жирні кислоти (які містяться в м'ясі та сирі, а також ті, що виробляються в організмі), спожиті у великих кількостях, можуть діяти як сигнали про небезпеку і безпосередньо активізувати інфламасоми NLRP3 в макрофагах та інших клітинах. Науковці відкрили, наприклад, що споживання великої кількості вуглеводів або інших нутрієнтів призводить до запального стану; але спочатку цей надлишок організм повинен конвертувати в молекули жирних кислот.

Хоча багато органів стають жертвами запалення, пов'язаного з переїданням, найсильніша реакція спостерігається у печінці. Це частково можна пояснити тим, що печінка вихоплює дуже велику кількість жирних кислот, що може призвести до жирової хвороби печінки. Аж в одній третині дітей з ожирінням є жировий гепатоз. Це означає, що принаймні частина з них у дорослому стані можуть мати цироз печінки. У великої кількості молодих людей жировий гепатоз зумовлений не вживанням алкоголю, а надміром поступлення калорій.

Виходячи з того, що переїдання провокує запалення, мої колеги з Йельського університету і я поставили питання навпаки: чи недоїдання призводить до появи метаболітів, що зменшують активацію інфламасом. Протизапальний ефект голодувань (fasting) і фізичних вправ добре відомий, тому ми вивчили дві сполуки, рівень яких зростає при цих двох станах: β -гідроксибутират та молочну кислоту. Виявилось, що ці молекули вступають у взаємодію з особливими рецепторами на макрофагах. Ця взаємодія ініціює в клітинах низку біохімічних реакцій, які в кінцевому результаті вимикають гени, задіяні у стимуляції продукції інфламасом» (кінець цитати).

Одна з властивостей живого є його здатність реагувати на ті або інші подразники. Прирівнювати запалення, як і імунітет, до фагоцитозу або до фагоцитолізу неправильно. На фагоцитоз слід дивитися не як на «захист» організму від зовнішніх чинників, а як на важливе біологічне пристосування до цих чинників, яке дає змогу, з одного боку, здійснювати перманентне очищення тіла від усього йому чужого, утилізувати відходи тканин внутрішнього середовища і, з іншого боку, встановлювати симбіотичні відносини зі світом мікробів на тій або іншій імунологічній основі. Локальна функція вогнища запалення проявляється у розщепленні, видаленні або ізоляції шкідливого начала, яке спричинило запалення.

При запаленні, як і при інших біологічних процесах, виокремлена причина в принципі не дорівнює дії. Іншими словами, одна й та сама причина може породжувати різні картини запалення (а може його взагалі не породжувати), і навпаки, одна й та сама картина запалення може бути наслідком різних причин; до того ж кількість зовнішніх і внутрішніх чинників, здатних

спричинити запалення, значно більша, ніж кількість тих варіантів запального процесу, який спостерігається у житті і в експерименті. Діапазон (реакції організму) зумовлений не стільки змінами патогенності і вірулентності, скільки змінами реактивних властивостей самого організму (И.В. Давыдовский. Общая патология человека. — М., 1969. — 611 с.).

Кристалічний холестерин діє як ендogenous сигнал небезпеки і є причиною запалення. Чергове застілля під час новорічних багатоденних канікул породило надмір екзогенного холестерину і сечової кислоти, яким немає куди вже подітись і вони змушені (через те що не змогли розкластися і утилізуватися) відкладатись не там, де потрібно, що, своєю чергою, породило інфламасоми, які породили прозапальні цитокіни, які, коли їх багато, починають «чіплятися» до тромбоцитів, ендотелію, бляшок та інших структур. Тромбоцити з міцною еластичною мембраною з відповідним електричним зарядом, здорові клітини ендотелію, бляшки з міцною фіброзною капсулою прозапальним цитокінам «не по зубам». А легковразлива бляшка з тонкою покришкою, інші структури з хворобливими змінами (які настають з віком, при багатьох розповсюджених хворобах) легко руйнуються, змінюються, що, своєю чергою, породжує ерозії, розриви бляшок, адгезії клітин крові, спазмування, тромбування судин.

У кого «життя на осінь поверта» «пускатися берега» під час застільних святкувань небезпечно. Пікове навантаження холестерином, алкоголем, сечовою кислотою, глюкозою, кінцевими продуктами глікації, психологічні навантаження (еустрес, нехай і позитивний, але стрес) високі, а ресорний, амортизуючий потенціал ослаблений як роками, так і способом життя, хворобами. «Рот, горлянка» під керівництвом чи, скоріше, без керівництва мозку можуть наробити стільки внутрішніх справ, що, так би мовити, лікарі вже не будуть лікувати хворого, бо доведеться його рятувати.

Інфламасоми формуються в різних клітинах макроорганізму: макрофагах, нейтрофілах, моноцитах та ін. За допомогою активації інфламасом в клітинах реалізується секреція інтерлейкінів та інтерферонів.

Патогенетично атеросклеротичні бляшки являють собою неімунні гранульоми, які утворюються навколо ендogenous «чужорідних» тіл — рідких та твердих кристалів холестерину в інтимі артерій. Кристали холестерину сприяють розвитку запалення не лише в судинній стінці. Воно виникає як реакція на холестеринові камені в жовчному міхурі або кристали холестерину в тканинах. Близьким прикладом гранулематозного запалення в організмі людини, подібного до атеросклеротичного, є подагра. Тофуси при подагрі являють собою запальні гранульоми, які ізолюють ендogenous інородні тіла — кристали уратів.

Кристали холестерину, точніше кристалізований з рідкого стану холестерин, проникають, травмують поверхню бляшки провокуючи запалення, що сприяє розриву покришки. В каротидних бляшках після ендarterіоектомії знаходили велику кількість кристалів холестерину, що було пов'язано з підвищенням тромбоцитів та неврологічною симптоматикою. (G.S. Abela. Role of cholesterol crystals in myocardial infarction and stroke. Review. / *Clinical Lipidology*. — Febr. 2010, V.5(1):57-69). Кристали холестерину в стінці бляшки ініціюють запалення за допомогою NLRP3-інфламасом,

які стимулюють продукцію інтерлейкіну-1 β , що індуює продукцію С-реактивного білку. Це все сприяє дестабілізації бляшки. Гальмування запального процесу антагоністами прозапального інтерлейкіну 1 β сприяє стабілізації легко ранимої бляшки. (A. Janoudi et al. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. / *Eur Heart J*. — 2016; 37:1959-1967).

Кристали холестерину травмують судинну стінку подібно до того, як кристали сечової кислоти травмують тканину суглоба. Схожість процесу як у тому, що напад подагри провокується неправильним харчуванням, так і в тому, що кристали холестерину відкладаються в стінках артерій після відносно короткого проміжку часу. А також у тому, що на ці кристали може бурхливо реагувати імунна система. «Подагра в артеріях» — так можна назвати наслідок взаємодії кристалів холестерину і стінки артерій. (University of Bonn. Why cholesterol damages arteries: Cholesterol crystals lead to life-threatening inflammation in blood vessel walls. / *ScienceDaily*. — 29 April 2010. P. Duewell et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. / *Nature*. — 2010;464(7293)

Кристали холестерину призводять до запалення не лише в судинній стінці. Відкладення холестерину в різних тканинах при есенційній гіперхолестеринемії супроводжується ксантоматозом, різким болям у животі, ліпемічним ретинітом та ін. При відкладенні холестерину в сухожилках і періості можливе виникнення транзиторного поліартриту, зумовленого ерозією кісток. Атеросклеротичне запалення є відповіддю на появу позаклітинного холестерину, його кристалів в інтимі артерій. Навколо чужорідного агента в інтимі накопичуються клітини макрофагального походження.

Чужорідним позаклітинний холестерин стає тому, що, на відміну від інших ліпідів, він не підлягає руйнуванню через відсутність в організмі відповідних ферментів. Перевищення кількості холестерину, необхідного для організму, неминуче буде супроводжуватись його посиленням потраплянням в інтиму артерій та інші тканини і відкладанням там з розвитком запалення навколо позаклітинних кристалів ефірів і вільного холестерину, оскільки вони є чужорідними тілами для цієї тканини (В.К. Казимирко и соавт. Атеросклероз как липидная дистрофия и воспаление. Огляд літератури / *Український ревматологічний журнал*. — 2014. — № 56 (2). — С. 33–39).

Інфламасоми — цитоплазматичні гетерогенні білкові комплекси, що розпізнають молекулярні патерни патогенів та ендogenous молекули небезпеки і забезпечують перехід прокаспази-1 в активний стан для процесингу попередників ІЛ-1 β та ІЛ-18 і утворення їх біологічно активних форм. Інфламасома не є внутрішньоклітинною органелою, а є функціональним утворенням. Інфламасоми гетерогенні за складом. Найбільш вивчені інфламасоми сформовані за участю білка з групи NOD-подібних цитоплазматичних паттерн-розпізнавальних рецепторів — NLRP3. Цей тип інфламасом активується під впливом цілої низки бактеріальних похідних (ліпополісахариди, бактеріальні ПНК та ін.), а також ендogenous молекул (кристали сечової кислоти, β -амілоїд) та екзогенних речовин (азбест, кремній, ад'юванти на основі солей алюмінію). Активація ендотеліальних клітин є важливою складовою у розвитку запального процесу.

Під впливом прозапальних цитокінів ендотеліоцити експресують адгезивні молекули sICAM-1 та sVCAM-1, поверхневі E- і P-селектини, які відіграють ключову роль у прикріпленні лейкоцитів і тромбоцитів до поверхні ендотелію та їх екстравазацію. Цитокинова теорія розвитку захворювань говорить, що ендогенні цитокіни можуть спричинювати симптоми патологічних змін в органах, пошкоджувати тканини. Дія цитокінів – лише фінальний акорд у складному імунопатогенезі більшості захворювань. Цитокини – потужний інструмент імунної системи, а не первинна причина хвороб (А.С. Симбирцев. Цитокини в патогенезі інфекційних та неінфекційних захворювань людини. *Обзор / Медицинский академический журнал.* – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41).

Інфламасоми – частина вродженого імунітету. Їх створення запускається під дією зовнішніх та внутрішніх чинників. Всі чинники, здатні індукувати утворення інфламасом, відносять до патогенетично асоційованих молекулярних структур (бактеріальні ліпополісахариди, вірусна РНК) і молекулярних структур, пов'язаних з ушкодженням (сечова кислота, АТФ, білки теплового шоку). Інфламасоми формуються в різних клітинах – макрофагах, нейтрофілах, моноцитах та ін. За посередництвом активації інфламасом клітини секретують прозапальні інтерлейкіни. Основні внутрішні і зовнішні регулятори активності інфламасом: АТФ, холестерин, глюкоза, β-амілоїд, урат натрію, бактерії, віруси, грибки, протозойні, алюміній, азбест та деякі інші ксенобіотики, ультрафіолетові промені, пальмітинова кислота. Інфламасоми про запас не відкладаються.

Модифіковані окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) можуть стимулювати кристалізацію холестерину з подальшою продукцією NLRP3-інфламасом. Внутрішньоочеревинне введення кристалів холестерину спричинює гостре запалення. Кристалічний холестерин діє як ендогенний сигнал небезпеки (Düvel P. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357-61).

Синдром системної запальної відповіді (англ. Systemic inflammatory response syndrome; SIRS) був маркером підвищення госпітальної смертності серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом (M.J. Fosco et al. Systemic inflammatory response syndrome predicts mortality in acute coronary syndrome without congestive heart failure. *West J Emerg Med.* 2010;11(4):373-378). Активність інфламасом під час ішемії є прикладом стерильної травми з подальшим негативним наслідком (S. Toldo et al. The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(13):1146-61).

NLRP3-інфламасоми, точніше, IL-1, які продукуються інфламасомами, беруть безпосередню участь у виникненні стерильного запалення (K.L. Rock et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:321-342).

Немало цікавого і важливого можна почерпнути з оглядових статей: H. Guo et al. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine.* 2015;21(7):677-687; J. Ajduković. The Role of NLRP3 Inflammasome in Cardiovascular Diseases. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology.* Sept 17, 2015; Н.В. Кувачева і соавт. Формирование инфламасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий

и секреторной активности клеток. / Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 5. – С. 3–10.

«Значення запалення у здоров'ї та хронічних захворюваннях. Низькорівневе запалення в кардіометаболічних захворюваннях. Зв'язок між кишківником та системним запаленням. Дієтична модуляція низькорівневого запалення. Рослинні біокомпоненти та запалення. Харчовий статус людини та біомаркери запалення» – це частина назв розділів статті: А.М. Minihane. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999-1012. Кожний прийом їжі стає тригером запалення. Такий висновок можна зробити, прочитавши статтю науковців зі Швейцарії та Франції. Автори звернули увагу на бактерії і глюкозу як на прозапальні фактори (E. Drog et al. Postprandial macrophage-derived IL-1β stimulates insulin and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nature Immunology.* 2017;18:283-292). Дивного у цьому нічого немає. Після харчової зміни рівня лейкоцитів у периферійній крові відомі не один десяток років. Перед аналізом крові «з пальчика» не можна їсти, про це знають всі – і діти, і дорослі, оскільки прийом будь-якої їжі спотворить результат аналізу, в тому числі і за показниками білої крові і цукру.

Існує теорія сигналу небезпеки (danger signal), яка передбачає запуск імунних реакцій після пошкодження тканин макроорганізму. Пошкодження є спільною основою для появи імунної відповіді (P. Matzinger, 1994; з оглядової статті: М.П. Потапнев. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе / *Здравоохранение.* – 2014. – № 5). У цьому ж огляді вказується, що реакції адаптивного імунітету, з яким пов'язана продукція інфламасом, розвивається протягом хвилин–годин, тоді як реакції набутого імунітету потребують 3–7 днів. Всюдисущність інфламасом підтверджується також їхньою участю в радіаційному ушкодженні тканин (V.M. Stoecklein et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells. *J Immunol.* 2015;194(3):1178-89).

Багато природних рослинних активних речовин (куркумін, епігалокатехін, кварцетин, ресвератрол або природні продукти, такі як прополіс) можуть координувати продукцію NLRP3-інфламасом IL-1β цитокинами (J. Tözser, S. Benkő. Natural compounds as regulators of NLRP3 inflammasome-mediated IL-1β production. *Mediator of Inflammation.* 2016. 16 p).

Вже не викликає сумніву існування взаємозв'язку між запаленням, абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю. Вживання їжі запускає оксидативний стрес і прозапальну реакцію. Вживання 75 г глюкози стимулює продукцію лейкоцитами супероксидних радикалів на 140% вище базального рівня. Прийом глюкози спричинює загальне асептичне запалення (механізми вказані). Еквівалентний за енергією прийом жиру зумовлює аналогічний оксидативний вибух. Прийом змішаної їжі, особливо в мережі «швидкої їжі» (fast-food), також супроводжується високою активністю NF-κB та інших медіаторів запалення. Цікавим видається факт, що доведення введення тригліцеридів з гепарином здоровим особам до досягнення концентрації вільних жирних кислот, характерної для осіб з МС, призводило до «яскравої» запальної відповіді. Можливо, слід ввести новий термін – «макронутрієнтіндуковане запалення». Існує позитивна

кореляційна залежність між експресією TNF- α і збільшенням співвідношення об'єм талії/об'єм стегон та ІМТ. 900 ккал їжі, яка складається з фруктів та овочів, не призведе до вираженого оксидативного стресу або запалення на відміну від еквівалентної за калоріями fast food. Ожиріння — це стан хронічного запалення (О.М. Драпкина, С.О. Чапаркіна. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия / Российские медицинские вести. — 2007. — Т. XII, № 3. — С. 67–75).

Свого часу видатний імунолог Р.В. Петров сказав, що «без клініки імунологія перетворюється на зручні, приємні і безпрограшні вправи на лабораторних тваринах, далекі від потреб реального життя». Наше суб'єктивне самопочуття після святкового переїдання — це клініка, але наука добирається і до цього, вже шукаються засоби стримання продукції інфламасом. Фармацевтичні засоби, поведінкові заходи (не перебирати за столом) не обговорюються. І легкі нездужання від застільних зловживань, і серйозні наслідки тривалого впливу інфламасом (атеросклероз, жировий гепатоз тощо) — це клініка. Наука імунологія показала зв'язуючу ланку. Можна лікуватись медикаментозно — це буває необхідним, можна, знаючи наукові факти, використовувати відомий принцип (який застосовувався в західних країнах для підтримання здоров'я і у профілактиці хвороб) — «опора на себе».

Процеси системного запалення, окрім інших чинників, можуть виникати, посилюватись внаслідок впливу харчування. Літературних даних з цього приводу є чимало, наприклад: S.L. Navarro et al. Factors Associated with Multiple Biomarkers of Systemic Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:521; L. Galland. Diet and Inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):634-640; K. Esposito, D. Giugliano. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2006;27(1):15-20. Насичені жири можуть стимулювати продукцію інфламасом (С.М. Reynolds et al. Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome via TLR4 in dendritic cells—implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(8):1212-22).

Існує визначення «дієтичний запальний індекс» (dietary inflammatory index). Продукти з високим запальним індексом сприяють онкологічним захворюванням, запальним процесам, наприклад: S.E. Steck et al. The dietary inflammatory index: a new tool for assessing diet quality based on inflammatory potential. *The Digest.* 2014;49(3):1-9; M. Ruiz-Canela et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr.* 2015;113(6):984-995. Або ж дуже цікава велика (215 сторінок) праця вченого з університету Південної Кароліни: N. Shivappa. Dietary inflammatory index and its relationship with inflammation, metabolic biomarkers and mortality, 2014.

Не все з розподілом продуктів однозначно — цілком різний ефект буде від споживання шматка смаженого у жирі м'яса, спожитого зі смаженою картоплею + бутерброд з білого хліба і твердого сиру, точніше, сирного продукту, а не сиру (прозапальний ефект), і шматка запеченого м'яса з більшою, ніж м'яса, кількістю сирого салату, який складається з овочів та листової

зелені (нейтральний щодо запалення ефект). Або ж — одна справа, точніше один ефект, навіть прозапальний, коли людина після фізичної праці, тренування ситно поїла, але один раз на добу з невеликими перекусами в інший час. І цілком інша справа, інший ефект — коли неактивна фізично і дуже діяльна розумово людина (busy loafer — жвавий/діяльний нероба, за визначенням австрійсько-американського кардіолога W. Raab) має два ситних прийома їжі або один дуже ситний перед сном.

З упевненістю можна стверджувати, що зловживання при святковому столі м'ясними продуктами, жирами і т. п. сприятиме виникненню прозапального стану. Упевненість у передбаченні від того, що у нас на столі практично щодня Новий рік, Різдво, Пасха, тобто святкова їжа, продукти з високим прозапальним, глікемічним індексами, а це дає кумулятивний ефект. І тоді святкові перенавантаження стають позамежними, дають значний прозапальний наслідок. Не віриться?

Близько 12 млн осіб в країні мають ГХ, мільони мають ожиріння, МС, ЦД II типу, ІХС, а це все стан з системним субклінічним запаленням, який окрім гіподинамії, хронічного стресу, віку 40+ великою мірою зумовлений переїданням, хронічним споживанням продуктів з високим прозапальним індексом і з низьким рівнем споживання продуктів з достатньою кількістю клітковини, якісних антиоксидантів, біофлавоноїдів. А протизапальних механізмів, наприклад інтерлейкінів, антиоксидантів, фібринолітичних чинників тощо у нас часто замало. Це як мозок — сам невидимий, але його відсутність стає помітною вже при невеликих запитах. Щось подібне стається і при перманентній нестачі протизапальних чинників, біофлавоноїдів, есенційних мікроелементів, кишковому дисбіозі і т. п. Святкові дні із застіллями, емоційними напруженнями, недосипаннями, зрушенням звичного добового ритму тощо можуть стати останньою соломинкою «на спину верблюда».

Коли до цього додати прозапальний вплив гіперглікемії (від надміру калорій, продуктів з високим і дуже високим глікемічним індексом), вплив кінцевих продуктів глікації, як за наявності їх у продуктах, так і при утворенні в організмі, на виникнення субклінічного системного запалення, а ще надмір алкоголю, цигарок, тоді причини післясвяткових застіль стають дещо зрозумілішими, але не все так страшно і однозначно. Більшість продуктів на святкових столах це продукти з високим запальним індексом.

Наведемо лише заголовки деяких розділів з оглядової статті P. Dandona et al. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Exp Mol Med.* 2010;42(4):245-53: «Споживання макронутрієнтів, оксидативний стрес і запалення. Підвищення оксидативного стресу при ожирінні, зворотні зміни при обмеженні калорій і зниження ваги. Протизапальні продукти, протизапальні нутрієнти. Післяхарчове запалення, хемокіни. Дієта та серцево-судинна діяльність» та ін. Важливу інформацію можна отримати зі статті: C. Camell et al. Regulation of NLRP3 inflammasome by dietary metabolites. *Semin Immunol.* 2015;27(5):334-342.

Продовження — у наступних номерах