

Проф. О. В. АТАМАН

***АРТЕРІОСКЛЕРОЗ
МЕНКЕБЕРГА***

Історичний нарис



Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

Проф. О. В. АТАМАН

***АРТЕРІОСКЛЕРОЗ
МЕНКЕБЕРГА***

Історичний нарис

Монографія

Суми
"Видавництво СумДУ
2010

УДК 616.13–004.6 (09)
ББК 72(4Укр)д
А 92

Рецензенти:

К.К.Васильєв – доктор медичних наук, завідувач кафедри гігієни та екології і соціальної медицини Сумського державного університету
А.М.Романюк – доктор медичних наук, завідувач кафедри патоморфології Сумського державного університету

*Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету
(протокол №8 від 11.03.2010 р.)*

Атаман О.В.

А 92 Артеріосклероз Менкеберга. Історичний нарис: монографія /
О.В.Атаман.– Суми: Вид-во СумДУ, 2010.– 86 с.
ISBN 978-966-657-281-6

Монографію присвячено німецькому патологові Йоганну Георгу Менкебергу і витокам учення про поширений різновид склеротичних уражень судин, відомий як артеріосклероз Менкеберга. Наведено маловідомий матеріал про внесок учених Росії й України у розвиток досліджень цієї наукової проблеми.

Для науковців, викладачів, аспірантів, студентів вищих навчальних закладів.

УДК 616.13–004.6 (09)
ББК 72(4Укр)д

ISBN 978-966-657-281-6

© О.В.Атаман, 2010

Світлій пам'яті Юрія Вікторовича Биця присвячую.

ПЕРЕДМОВА

Сьогодні, мабуть, немає сенсу доводити, яке важливе місце серед актуальних питань експериментальної і клінічної медицини посідає проблема склеротичних уражень артеріальних судин. Проте не всі знають, у якій гострій і запеклій боротьбі відбувалося становлення вчення про артеріосклероз у другій половині XIX і на початку XX століття.

Це нині чітко відокремлюють один від одного два різні за морфологією і клінічною картиною, походженням і патогенезом види артеріосклерозу ("затвердіння" артерій): *атеросклероз* і *артеріосклероз Менкеберга*^{1,2}. А на початку ери вивчення даної проблеми сутність склеротичних уражень артерій була предметом постійних дискусій, у яких брали участь такі видатні патологи, як Вірхов, Рокитанський, Тома, Орт, Маршан, Жорес, Ашофф та ін. Саме завдяки цим дискусіям і відбулося, у кінцевому підсумку, розмежування зазначених вище варіантів артеріосклерозу.

У кількох словах основні відмінності між ними полягають у тому, що при атеросклерозі об'єктом уражень є внутрішня (інтима), а при артеріосклерозі менкебергівського типу – середня (медіа) оболонки артеріальної стінки. У патогенезі атеросклеротичних уражень переважають процеси ліпідної інфільтрації (надходження холестерину з крові) і проліферації (поділ клітин), що веде до утворення так званих атеросклеротичних бляшок і до зменшення внаслідок цього просвіту артерій. Наслідком атеросклеротичних змін у судинах є розвиток ішемії органів

¹ У німецько- і російськомовній літературі поряд з цим терміном уживають склероз (медіакальциноз, кальцифікація, дегенерація, синдром, хвороба) Менкеберга. В англомовній – найчастіше послуговуються терміном *medial arterial calcification (arterial media calcification)*.

² Виділяють ще й третій вид артеріосклерозу – *артеріолосклероз*. Цим терміном позначають ураження дрібних судин, артеріол, що є, як правило, наслідком тривалої артеріальної гіпертензії.

і тканин, що може мати фатальні наслідки, такі як інфаркт міокарда (при атеросклерозі вінцевих судин), ішемічний інсульт (при ураженнях мозкових артерій).

Артеріосклерозом Менкеберга уражаються артерії як м'язового (судини кінцівок), так і еластичного типу (аорта та її гілки). Морфологічно він виявляє себе тріадою ознак: (1) ушкодженням і загибеллю м'язових клітин (*медіанекроз*); (2) відкладанням солей кальцію (*медіакальциноз*); (3) розростанням у місцях уражень сполучної тканини (*медіасклероз*). Розвиток менкебергівського склерозу веде до зменшення еластичності артеріальної стінки, унаслідок чого можуть змінюватися показники системної гемодинаміки (швидкість поширення пульсової хвилі, артеріальний тиск та ін.) і місцевий кровообіг. Нерідко внаслідок уражень медії формуються аневризми (розширення) артеріальної стінки, розшарування і розрив яких стають невідворотною причиною смерті.

Аналізуючи історію вивчення артеріосклерозу, можна дійти висновку, що остання більша половина минулого століття пройшла під знаком досліджень саме атеросклерозу, що й не дивно, якщо брати до уваги значну поширеність цієї хвороби і тяжкі її наслідки. Що стосується артеріосклерозу Менкеберга, то, починаючи з 30-х років, він відійшов у тінь, оскільки цьому типу уражень не надавали важливого клінічного значення.

У багатьох сучасних підручниках з патології і патофізіології взагалі немає згадки про менкебергівський склероз, а там, де вона була раніше, – зникла. Яскравим прикладом цього є загальноновідомий підручник Роббінса. Ще в четвертому його виданні³ було виділено рубрику "*Артеріосклероз Менкеберга*", наповнену двома абзацами і одним фото. Наведу повний переклад цієї рубрики:

"Склероз середньої оболонки характеризується кільцеподібною кальцифікацією в медії артерій м'язового типу середнього і малого калібру. Хоча артеріосклероз Менкеберга може розвиватися одночасно з атеросклерозом в одних і тих самих осіб і навіть в одній і тій самій судині, ці дві хвороби є абсолютно різними з огляду на їхню анатомічну і клінічну картину і, можливо, етіологію. Судина-

³ Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. / Ed. by R.S.Cotran, V.Kumar, S.L.Robbins. – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1989.

ми, що найбільше уражаються, є стегнові, гомілкові, променеві і ліктьові артерії і артерії, що постачають кров статевим органам жінок і чоловіків. Розвиток хвороби не залежить від статі. Вона рідко буває в осіб, молодших за 50 років. Її патогенез досі не зрозумілий, хоча відповідно до поширених концепцій кальцифікація медії пов'язана з тривалими впливами на тонус судин. У тварин аналог медіакальцинозу можна отримати тривалим внутрішньосудинним введенням таких судинозвужувальних речовин, як адреналін і нікотин.

Ця хвороба має відносно мале клінічне значення. При рентгенологічному обстеженні осіб старшого віку вона зумовлює появу тіней, що є відповідниками судин".

Але вже в наступних виданнях підручника, у тому числі і в останньому – сьомому⁴, ця рубрика взагалі зникає – залишається лише згадка про артеріосклероз Менкеберга як один з трьох видів артеріосклерозу (два інші – атеросклероз і артеріолосклероз) і не більше.

Тому не дивно, що мало хто з лікарів сьогодні взагалі знає про існування такої хвороби і, часто стикаючись з менкебергівським склерозом (він поширений не менше, ніж атеросклероз), трактує його як атеросклеротичні ураження.

А тим часом погляди на клінічне значення артеріосклерозу Менкеберга докорінно змінюються. Цьому, зокрема, слугує "друге народження" проблеми кальцифікації кровеносних судин, що розпочалося з початку нинішнього століття. В останні десять років опубліковано десятки, якщо не сотні, праць, у яких показано, що менкебергівський тип уражень судин супроводжує процес біологічного старіння, закономірно розвивається як ускладнення цукрового діабету і хронічних уражень нирок. Значну увагу дослідників сьогодні зосереджено на біохімічних, молекулярних і молекулярно-генетичних механізмах ушкодження судинної стінки і власне кальцифікації її структур.

Широке застосування сучасних клінічних методів дослідження судин (доплерографії, різних видів комп'ютерної томографії та ін.) дає можливість діагностувати артеріосклероз Менкеберга не тільки на секції, а й у живих людей. Значення цього важко переоцінити, оскільки нині не викликає сумніву,

⁴ Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. / Ed. by V.Kumar, A.K.Abbas, N.Fausto. – Philadelphia: Elsevier.Saunders, 2005.

що медіакальциноз може спричинятися до розвитку аневризм артерій, особливо аорти; є важливим механізмом трофічних порушень у хворих на цукровий діабет, зокрема так званого синдрому "діабетичної стопи".

Важливим є і прогностичне значення кальцифікації судин щодо можливих тяжких наслідків їх уражень – гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда), гострих порушень мозкового кровообігу (ішемічних інсультів), розвитку гангрен нижніх кінцівок у діабетичних хворих і, нарешті, смерті. Показано, що кальцифікація артерій є чинником, що свідчить про наближення фатальних для організму подій, а тому раннє виявлення її має спонукати лікарів до більш інтенсивного і радикального втручання в перебіг патологічних процесів, що розвиваються в артеріальних судинах.

Наведені вище міркування і спонукали мене до того, щоб ознайомити читача з проблемою артеріосклерозу Менкеберга, починаючи з перших її витоків. На моє глибоке переконання, саме історичний підхід є таким, що значно полегшує розуміння будь-якої проблеми, адже простежуючи, як розвивалося те чи інше вчення, теорія, ми, як і наші попередники, проходимо всі етапи наукового пізнання.

Власне, таке розуміння прийшло до мене тільки тепер, коли я вперше ознайомився з оригіналами робіт, які склали підґрунтя проблеми, що є об'єктом мого захоплення протягом 35 років. Можливість отримати опубліковані на початку минулого століття статті (за що я щиро вдячний видавництву "*Springer*") відкрила мені очі на багато речей, яких я не знав і не міг знати або яким я не надавав особливого значення.

Так, несподіваним для мене відкриттям було те, що артеріосклероз Менкеберга, як виявляється, вперше описав зовсім не Менкеберг. А ми ж звикли до штампю: "*описана вперше Менкебергом форма артеріосклерозу ...*". І вивчав він цю хворобу зовсім не в діабетичних хворих, як про це дехто пише у своїх монографіях і статтях. І можна було б продовжити далі ..., але про це, власне, і йтиметься в цьому науково-історичному нарисі.

Знайомство з оригіналами робіт Менкеберга викликало в мене неабиякий інтерес і до особистості вченого. З'ясувалося, що про самого дослідника відомо набагато менше, ніж про його

батька, діда та інших родичів. Спроби знайти його портрет тривалий час не приносили успіху: я звертався листами до відомих далеких його родичів, у всі університети Німеччини, де працював Менкеберг (а їх було сім!), у мерію і Товариство з вивчення історії Гамбурга – міста, де він народився і розпочинав свою наукову діяльність, – але все марно.

Коли ж нарешті мої зусилля увінчалися успіхом і я отримав довгожданий портрет Менкеберга, коли по крихітках зібрав інформацію про цікаву і досить непрсту долю цієї людини, – вирішив, що не маю права не поділитися цим з тими, хто вивчає патологію кровоносних судин, а ще більше цікавиться історичними аспектами даної проблеми.

Працюючи над малюнком, я ніби занурився в минулий час, відчув ту атмосферу, що панувала тоді в науковому середовищі; пізнав суть і стиль наукових дискусій, що розгорталися на шпальтах часописів; зміг оцінити ту скрупульозність, з якою підходили вчені до своїх досліджень (одна зі звичайних оригінальних статей у Вірховському архіві мала аж 196 сторінок!).

Після цього виникло непереборне бажання віддати шану нашим попередникам та вчителям і сісти за написання історичного малюнка. Хотілося вклонитися Менкебергові, ім'я якого увійшло в історію хіба що тільки за назвою хвороби судин. Але навіть цього одного цілком достатньо, щоб високо поцінованим був його внесок у розвиток науки. Водночас не можна було не згадати й послідовників Менкеберга, що розвивали його вчення. Серед них були й наші співвітчизники, про яких ще мало відомо широкому науковому загалу.

Хочу висловити слова щирої подяки людям, які допомогли мені в написанні цієї книжки: директорів Інституту патології, завідувачу кафедри загальної патології і патологічної анатомії університету Тюбінгена (Німеччина), професорові, доктору медицини *Фалько Фенду (Falko Fend)* за подарований портрет Менкеберга; приват-доценту Інституту історії медицини університету Бонна (Німеччина), доктору медицини *Вальтеру Брухгаузену (Walter Bruchhausen)* за допомогу в пошуку статті, опублікованої з приводу смерті Менкеберга; відомій вченій і дослідниці історії Гамбурга, доктору *Ренаті Гаушильд-Тіссен (Renate Hauschild-Thiessen)* за цінну інформацію про сім'ю Менкеберга; керівнико-

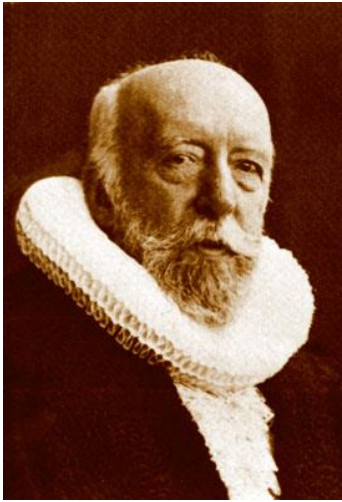
ві науково-організаційного відділу Інституту експериментальної медицини (Санкт-Петербург) доктору біологічних наук *Юрію Андрійовичу Мазінгу* за фотографії та архівні відомості про Маргариту Гесе; провідному науковому співробітникові Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, доктору медичних наук *Віктору Євгеновичу Досенку* за фотоматеріали про Ю.В.Биця.

Розділ 1

Йоганн Георг Менкеберг (життєпис)

Йоганн Георг Менкеберг (*Johann Georg Mönckeberg*) народився 5 серпня 1877 року в Гамбургу в дуже знаній сім'ї. Цікаво, що про батька, якого звали також *Йоганн Георг Менкеберг* (1839-1908), відомо набагато більше, ніж про дітей.

За рік до народження сина, у 1876 році, Менкеберга-батька було обрано сенатором вільного ганзейського міста Гамбурга. До складу тодішнього сенату, що виконував функції уряду міста, обиралися 18 членів. Будучи безперервно сенатором аж до



Йоганн Георг Менкеберг-
батько (1839-1908)

своєї смерті (1908), Менкеберг-батько сім разів ставав першим бургомістром, тобто вищою посадовою особою Гамбурга. Тодішня система призначення першого бургомистра передбачала певну черговість: обраний на цю посаду сенатор міг обіймати її тільки 1 рік з наступною перервою в 2 роки. Таким чином, Менкеберг-батько пройшов 7 таких циклів, що загалом охопило 21 рік його життя. Діяльність батька як сенатора і першого бургомистра була плідною. У цей час Гамбург розвивався стрімкими темпами, велося будівництво важливих для його мешканців об'єктів, місто ставало не тільки

великим індустріальним і транспортним центром, а й осередком освіти, науки та культури. Очевидно, саме цим можна пояснити ту шану, яку віддали містяни Менкебергу-батьку, назвавши його іменем (*Mönckebergstraße*) одну з центральних вулиць Гамбурга, що сполучає міську ратушу з центральним залізничним вокзалом. Життю і діяльності цієї знаної в Німеччині людини при-

свячено спеціальну книгу, що її написала *Рената Гаушильд-Тіссен*⁵.

Загалом тяга до суспільно-політичної діяльності була притаманна багатьом членам родини Менкебергів. Так, сам *Йоганн Георг Менкеберг* (батько) був онуком відомого в Гамбурзі юриста і сенатора *Йоганна Георга Менкеберга* (1767-1842) і правнуком *Христіана Матіаса Шрьодера* (1742-1821) – багатого ганзейського купця, сенатора і бургомистра Гамбурга (див. родовід Менкебергів у додатку)⁶.



Вулиця Менкеберга (батька) в Гамбурзі

Брат Менкеберга-батька, *Рудольф Менкеберг*, був відомим адвокатом і обирався депутатом у парламент Гамбурга, а двоюрідний брат, *Отто Вільгельм Менкеберг* (1843-1893), увійшов в історію як суддя, президент міського парламенту, сенатор Гамбурга.

Менкеберги (батьки) мали 9 дітей: 4 синів і 5 дочок.

Старша дочка, *Сюзанна*, була одружена з *Йоганнесом Землером* – відомим юристом і політичним діячем тогочасної Німеччини. Їхній син, *Йоганнес Землер* (1898-1973), був одним з провідних політиків Баварії, співзасновником партії Християнсько-соціального союзу (ХСС), депутатом бундестагу; а онук, *Христіан Землер* (нар. 1938), відомий як активний член студентського ру-

⁵ Renate Hauschild-Thiessen "Bürgermeister Johann Georg Mönckeberg", Verlag Verein für Hamburgische Geschichte, 1989.

⁶ Родовід складено за матеріалами Neue deutsche Biographie. 17. Band.- Berlin: Duncker und Humblot.- 1994.

ху 60-х років, засновник і голова маоїстської комуністичної партії Німеччини (утворена в 1970 р., припинила свою діяльність у 1980 р.), нині він є вільним журналістом, багато друкується в газеті "Tageszeitung" (Берлін).

Ще одна дочка Менкебергів, *Матильда*, двічі виходила заміж за знаного в мистецьких колах голландського літературного критика і мовознавця *Андре Жоллі*, який увійшов в історію науки своєю працею "*Einfache Formen*" (Прості форми).

Старший син, *Карл*, правник і письменник, мав спільний з Андре Жоллі псевдонім *Карл Андрес*, редагував газету "*Neuen Hamburger Zeitung*".

З наведених вище коротких відомостей видно, що медицина не була сферою захоплення в династії Менкебергів. З огляду на це шлях, який обрав і пройшов *Йоганн Георг Менкеберг* (син), був особливим.

Короткий опис життя і діяльності Менкеберга-сина, що його можна знайти у відкритих джерелах, дає уявлення тільки про науковий його шлях і майже нічого немає про особисте життя, сім'ю та нащадків.

Відомо, що Менкеберг почав вивчати медицину у Фрайбурзі, а завершив у Страсбурзі. Будучи студентом Страсбурзького університету, він водночас працював другим асистентом в інституті фізіології, допомагаючи *Bethe*, і в 1899 році опублікував свою першу наукову статтю⁷. Після захисту докторської дисертації в Бонні (1900) Менкеберг переїхав у Гамбург, де став асистентом



Книга про Менкеберга
(батька)

⁷ Die Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Wirbeltiere unter hauptsächlicher Berücksichtigung des Verhaltens der primitivfibrillen (Дегенерація мієлінових нервових волокон у хребетних тварин з особливою увагою на вміст примітивних фібрил).

відомого німецького патолога і бактеріолога *Евгена Френкеля*⁸ (*Eugen Fränkel*) (1853-1925), що очолював інститут патології при лікарні Еппендорф⁹. Два роки (1901-1902) роботи прозектором у Гамбурзі під керівництвом Френкеля були дуже плідними і, власне, принесли Менкебергу наукову славу. Саме тут молодий Менкеберг провів свої дослідження кровоносних судин, результати яких було відображено в опублікованій у 1903 році статті "*Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien and ihr Verhalten zur Arteriosklerose*" (Про чистий медіакальциноз артерій кінцівок і його відношення до артерioskлерозу). Зазначена робота привернула до себе велику увагу наукової спільноти і зрештою спричинилася до появи терміна "*артерioskлероз Менкеберга*".



Евген Френкель
(1853-1925)

Будучи учнем Френкеля, Менкеберг пройшов чудову наукову школу, адже наставником Френкеля був відомий патолог *Юліус Конгейм*, а вчителем останнього – сам *Рудольф Вірхов*!

З не відомих нам причин Менкеберг у 1903 році залишає Гамбург і працює у Франкфурті-на-Майні асистентом у *Карла Вейгерта*¹⁰ (*Carl Weigert*) (1845-1904) – ще одного відомого учня Юліуса Конгейма. Можна припустити, що переїзд до Вейгерта мав на меті удосконалення методів дослідження судинної стінки, адже саме тут було розроблено метод фарбування еластичних волокон в гістологічних препаратах, відомий як *метод Вейгерта*.

⁸ Евген Френкель з 1889 року проводив дослідження в інституті патології при лікарні Еппендорф. Він увійшов в історію науки відкриттям збудника газової гангрені – *Bacillus fraenkelii* (сучасна назва – *Clostridium perfringens*). З 1913 року очолював Німецьке товариство патологів. З 1919 по 1924 рік завідував кафедрою патології університету в Гамбурзі.

⁹ Еппендорф (*Eppendorf*) – назва кварталу в Гамбурзі

¹⁰ Карл Вейгерт з 1885 року і до своєї смерті (1904) очолював інститут патології при фонді Сенкенберга у Франкфурті-на-Майні.

Імовірність такого припущення стає високою, якщо врахувати, що Менкеберг після смерті Вейгерта не затримується у Франкфурті-на-Майні, а одразу переїжджає до Гіссена, де під керівництвом *Евгена Бострема*¹¹ (*Eugen Bostroem*) (1850-1928) вивчає загальну патологію і готується до викладацької роботи. У 1908 році його обирають екстраординарним професором (професором, що не завідує кафедрою), а 1912 року він переїжджає до Дюссельдорфа, де стає вже ординарним професором патології (завідувачем кафедри) у медичній академії, змінюючи на цій посаді *Отто Любарша*¹² (*Otto Lubarsch*) (1860-1933). Працюючи тут, він далі розвиває вчення про джену ним форму артеріосклерозу і лікує свою фундаментальну роботу *diaverkalkung und Atherosclerose*" (*Медіакальциноз і атеросклероз*) (1914), у якій обґрунтовує положення про різну сутність цих двох типів уражень судин.

Після смерті відомого патолога *Ганса Хіарі*¹³ (*Hans Chiari*) (1851-1916) Менкеберга запрошують до Страсбурга. Він погоджується на переїзд у місто, у якому отримав медичну освіту, і стає на чолі кафедри патології. Проте час його роботи в Страсбурзі припав на тяжкі роки Першої світової війни. Це місто перебувало тоді в епіцентрі воєнних подій і Менкебергу довелося перейти від прозекторської діяльності до надання медичної допомоги пораненим, яких було дуже багато у виснаженій і майже розбитій німецькій армії. Про наукову діяльність у ці роки годі було й думати. Після закінчення



Евген Бострем
(1883-1926)

¹¹ Евген Бострем протягом 43 років (1883-1926) очолював кафедру патології в університеті Гіссена. На початку своєї діяльності (1887-1890) він організував Інститут патології, підготовку в якому пройшло багато відомих патологів. Бострем двічі (1889, 1907) обирався ректором університету і чотири рази – деканом медичного факультету. Серед багатьох учнів Бострема називають і Менкеберга.

¹² Отто Любарш у 1907 році організував кафедру патології у новоствореній медичній академії в Дюссельдорфі і з невідомих нам причин у 1913 році переїхав у Кіль.

¹³ Ганс Хіарі очолював кафедру патології в Страсбурзі з 1906 року і до своєї смерті.

війни Ельзас і Лотарингія, а отже, і місто Страсбург, відійшли до Франції – унаслідок цього німцям Менкебергу довелося розпрощатися з роботою в місцевому університеті.

В окупованому французами Страсбурзі Менкеберг тяжко захворів на "іспанський грип" і був висланий на німецьку територію. Одужувати довелося довго, лікування проходив у Фрайбурзі. У 1919 році Менкеберг зміг продовжити свою наукову і педагогічну діяльність, очоливши кафедру патологічної анатомії і загальної патології в університеті Тюбінгена. Вакансія на посаду професора з'явилася після того, як багаторічного завідувача кафедри *Пауля фон Баумгартена*¹⁴ (*Paul von Baumgarten*) (1848-1928) було відправлено на пенсію.

Важко сказати чому, але в 1922 році Менкеберг переїжджає з Тюбінгена в Бонн, де після смерті *Гуго Рібберта*¹⁵ (*Hugo Ribbert*) (1855-1920) протягом майже двох років залишалася вільною кафедра патологічної анатомії. У цей період діяльності Менкеберга виходить друком третя його фундаментальна праця, присвячена судинній патології, "*Arteriosclerose*" (*Артеріосклероз*), у якій висвітлено тогочасний стан проблеми і наведено нові аргументи щодо різної етіології та патогенезу медіакальцинозу і атеросклерозу.

У 1923 році Менкеберг знову захворів на тяжку форму грипу. Саме в цей час він отримав запрошення повернутися у своє рідне місто Гамбург і очолити кафедру Евгена Френкеля. Цілком імовірно, що, збираючись йти на пенсію, саме Френкель запропонував кандидатуру свого учня. Але будучи дуже слабким і хворим, Менкеберг відмовив учителю і залишився в Бонні. Згодом у Менкеберга стала розвиватися хронічна ниркова недостатність, він помер від уремії 22 березня 1925 року. Того ж року, 20 грудня, помер і його вчитель Френкель.

Про сім'ю самого Менкеберга практично нічого невідомо. Коли ця книжка вже готувалася до друку, я отримав листа від

¹⁴ Пауль фон Баумгартен очолював кафедру в Тюбінгені з 1891 по 1919 рік. Був відомим патологом і бактеріологом. Одночасно з Робертом Кохом і незалежно від нього описав туберкульозну паличку. Нещадно критикував і повністю відкидав фагоцитарну теорію запалення та імунітету Іллі Мечнікова.

¹⁵ Гуго Рібберт був завідувачем кафедри в Бонні з 1905 по 1920 рік. Працював у різних галузях загальної патології (запалення, пухлини, старіння та ін.). Розробляв концепцію онкогенезу, відому як теорія Конгейма-Рібберта.

Ренати Гаушильд-Тиссен з Гамбурга, у якому вона повідомила, що Менкеберг, працюючи в Гіссені, у 1906 році оженився на Клотильді Рігель (Clotilde Riegel) (нар.1883) – дочці Франца Міхаеля Рігеля (Franz Michael Riegel) (1843-1904), доктора медицини, таємного медичного радника, завідувача кафедри внутрішньої медицини університету Гіссена. Подружжя Менкебергів мало чотирих дітей. Найстарша з них, дочка Агнета, народилася в Гіссені в 1908 році. Про трьох інших жодних відомостей немає.

Оскільки про життєвий і науковий шлях Менкеберга написано мало, то особливо велику цінність для нащадків має підписаний Beitzke з Граца (Австрія) некролог¹⁶, переклад якого наведу повністю.

"22.03. цього року помер у Бонні професор загальної патології і патологічної анатомії Johann Georg Mönckeberg. Цим закінчилося його життя, сповнене роботою і сумлінним виконанням своїх обов'язків. У рамках цього некролога лише коротко можна позначити все те, що дав науці Менкеберг. Він нам залишив після себе не менш як 84 наукові праці, серед яких дві великі монографії і шість розділів у різних підручниках. Крім того, кількість наукових робіт його учнів, що з'явилися на цей час, сягає 69. Ще будучи студентом, Менкеберг відчув потяг до дослідницької діяльності і розпочав свою наукову роботу на останньому семестрі навчання, долучившись до досліджень Bethe, який вивчав дегенерацію мієлінізованих нервових волокон. Його дисертація стосувалася хірургічної теми. Однак напрям усієї його подальшої дослідницької діяльності визначила перша робота, виконана під керівництвом свого вчителя Евгена Френкеля: "Медіакальциноз і атеросклероз".



Некролог Й.Г.Менкеберга

¹⁶ Beitzke J.G.Mönckeberg // Deutsche medizinische Wochenschrift.- 1925.- B.20. - S. 833.

Хоча Менкеберг протягом багатьох років збагачував наші знання у всіх галузях загальної патології і патологічної анатомії, основні його сили було спрямовано на вивчення органів кровообігу і перш за все на провідникову систему серця. 1908 року з'явилися його "Дослідження атріовентрикулярного пучка в серці людини", 1912 року – "Вади розвитку серця, атлас поперечних зрізів", далі знову з'являлися нові праці з патології серця. Його дослідження мали міцну основу, закладену багаторазовою перевіркою, спростуванням і доповненням існуючих до цього часу даних про будову та діяльність провідникової системи серця, що потім завдяки великій копійчій праці привело до створення патологічної анатомії цієї системи. Поведінка провідникової системи при вадах розвитку, при різних хворобах ендо- і міокарда, зв'язки виявлених у ній змін з електрокардіографічною картиною, з недостатністю серця, з симптомокомплексом Адамса-Стокса, з мерехтінням передсердь і шлуночків, зі смертю від зупинки серця – це все здебільшого було вперше і ґрунтовно досліджено та докладно описано Менкебергом, так що інші дослідники мало що могли до цього додати. Огляди-узагальнення з усієї цієї галузі знань наведено нам у книзі Lubarsch і Ostertag "Ergebnisse"¹⁷ і в трьох розділах підручника Lubarsch і Henke. Коли спалахнула велика війна, Менкеберг віддав свої знання і багатий досвід роботи в галузі патології серця і судин на службу воєнній медицині. Він, як ніхто інший, був покликаний визначити лінію, якою б мали керуватися військові служби комплектування і постачання у випадках, коли складно було зробити висновок щодо уражень серця у людей, яких мали мобілізувати в армію. У праці Schjerning, у якій узагальнено медичний досвід світової війни, його перу належить розділ, присвячений патологічній анатомії судинної системи. Крім того, він написав був власні статті щодо атеросклерозу в учасників війни, який виявлявся у цих людей несподівано часто. Ця робота знову повернула його до першої наукової теми – до вивчення зв'язку між атеросклерозом і медіакальцинозом. Останній він чітко відділяв від атеросклерозу і не втомлювався вказувати лікарям на те, що на підставі виявлених при пальпації затверділих артерій в кінцівках не можна одразу робити висновок про центральний атеросклероз. Стосовно причин і механізмів виникнення самого атеросклерозу він наприкінці свого життя намагався "примирити" різні протилежні один одному погляди на цю проблему.

¹⁷ укр., результати, висновки.

Серед інших його праць слід згадати ряд статей, присвячених вченню про пухлини, зокрема про подвійні карциноми¹⁸, про адамантиному¹⁹, про гетеротопні мезенхімні пухлини уrogenітального тракту, про синцитієподібні пухлини яєчка – і передовсім його прекрасну конкурсну роботу²⁰ про пухлини *Glandula carotis*. Перелік його робіт про реакцію пневмоперитонеального епітелію у процесі загоювання, зумовленого сторонніми тілами; про експериментальну сонну хворобу у собак²¹, про *Ostitis fibrosa*; його "Патологія тканин у дитячому віці" у підручнику Brüning і Schwalbe, його розробка "Атрофія і аплазія" у підручнику загальної патології Krehl і Marchand, його нове перероблення підручника Ribbert є цілком достатніми для висновку про багатогранність діяльності Менкеберга.

Про інші сторони життєвого шляху Менкеберга наведемо лише деякі дані. Він народився 5 серпня 1877 року і був сином сенатора вільного міста Гамбурга Йоганна Георга Менкеберга. Невдовзі після свого випускного іспиту він став асистентом Евгена Френкеля у лікарні *Errendorf*, 1903 рік – перший асистент Вейгerta у Франкфурті, 1904 рік – працює під керівництвом Бострема в Гіссені. Тут він у 1905 році став доцентом, а в 1908 році здобув звання екстраординарного професора. У 1912 році його запросили в Дюссельдорфську академію практичної медицини, де він замінив Любарша, у 1916 році – в університет Страсбурга на місце Ганса Хіарі. У захопленому французами місті Менкеберг захворів на тяжку форму грипу; його дружина чекала на звільнення міста і не спроможна була за ним доглядати²². Нещадні французи вислали тяжко хворого вченого. Його вимушені були вивозити з високою гарячкою. Далі був великий табір для хворих у Фрайбурзі. З того часу Менкеберг більше не був таким, як колись. Щоправда невдовзі йому трапилася нагода знову отримати поле діяльності – в університеті Тюбінгена стати наступником фон Баумгартена, і він, як і раніше, з притаманним йому завзяттям кинувся в роботу. Але його друзі вже тоді з тривогою спостерігали за змінами, які з ним відбуваються. У 1922 році він прийняв запрошення посісти

¹⁸ одночасний розвиток пухлин в різних органах і тканинах.

¹⁹ доброякісна епітеліальна пухлина, у якій формуються структури, що нагадують зубний орган.

²⁰ *Habilitationschrift* – конкурсна робота на заміщення посади викладача (доцента) у вищому навчальному закладі.

²¹ африканський трипаносомоз – паразитарна інфекція.

²² Вона у той час була не з Менкебергом, а на не окупованій французами території Німеччини.

місце Рібберта в Бонні. У 1923 році він знову захворів на грип. У 1924 році прийшло запрошення з університету Гамбурга стати наступником його вчителя Евгена Френкеля. Менкеберг переживав тяжку внутрішню боротьбу. Його дуже сильно тягнуло в рідне місто, де він сподівався створити для своєї дружини і дітей постійну домівку. Коли ще тривали перемовини, сили стали його покидати і він, на розчарування Гамбурзького факультету, відхилив запрошення. Хронічна хвороба нирок, анатомічною основою якої були вроджені ниркові кісти, врешті-решт виснажила його. Він сам точно знав, які в нього погані справи, але героїчно тримався так довго, скільки міг. Розвиток уремії поклав кінець його стражданням.

Хто знав Менкеберга в його найкращі роки, не міг не зачаровуватися його життєрадісною і люб'язною натурою. Для своїх студентів і асистентів він був не тільки прикладом людини, відданої виконанню своїх обов'язків, не тільки цікавим і захопливим вчителем, а й завжди готовим прийти на допомогу покровителем і порадиником. У його домі панували привітність і гостинність, що їй не могло бути по-іншому, якщо зважити на його гармонійне та щасливе сімейне життя. Нескінченно великими літерами його ім'я вписано в медичну науку."

В іншому некролозі, підписаному від імені Німецького товариства патологів Вільгельмом Целеном (*Wilhelm Seelen*), про Менкеберга було сказано: "Він залишиться назавжди у пам'яті тих, хто його знав... Менкеберг був прикладом благородної, чесної людини, яка відкидала будь-які низькі помисли."

Розділ 2

Про чистий медіакальциноз артерій кінцівок і його відношення до артеріосклерозу

Основна праця, що зробила Менкеберга відомим і увічнила його ім'я в назві хвороби, вийшла в 1903 році. У статті "*Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose*" (Про чистий медіакальциноз артерій кінцівок і його відношення до артеріосклерозу)²³ було наведено результати дослідження, що його провів молодий Менкеберг у 1901-1902 роках, працюючи в Гамбурзі у клініці Еппендорф під керівництвом Евгена Френкеля.

Беручи до уваги, що саме ця стаття поклала початок системному вивченню медіакальцинозу, є сенс докладніше зупинитися на ній.

У вступній частині статті Менкеберг зазначив, що обвапнення периферичних артерій як самостійний процес, тобто такий, що розвивається без змін, характерних для артеріосклерозу, у навчальній літературі описують як рідкісне явище і відносять до відкладання солей кальцію, що відбувається з віком в інших органах і тканинах.

Варто зазначити, що молодий Менкеберг не претендує на відкриття медіакальцинозу, а посилається на енциклопедичну статтю Маршана²⁴, присвячену артеріям. У ній, зокрема, йшлося про те, що обвапнення зазнають артерії м'язового типу, головним чином нижніх кінцівок. При цьому солі кальцію відкладаються в *tunica media*, ізольовані ж осередки кальцифікації в інших оболонках судинної стінки часто є проявом артеріосклерозу. У статті Маршана було зроблено припущення, що медіакальциноз, можливо, сам по собі становить суть хвороби.

²³ Mönckeberg J.G. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose // Virch. Arch.- 1903.- B.171.- S. 141-167.

²⁴ Marchand: Artikel Arterien in Eulenburg's Realencyclopädie, Bd. 2, 1894.

Тут хотілося б звернути увагу на те, що цитована стаття Маршана є енциклопедичною. На тій підставі, що сам Маршан не досліджував медіакальциноз, а згодом наполягав на тому, що медіакальциноз і артеріосклероз – це різні прояви одного і того ж процесу (див. нижче), можна зробити припущення, що в основу наведених вище тверджень Маршана стосовно медіакальцинозу було покладено погляди Вірхова, викладені ним у "*Целюлярній патології*". Та про це мова піде далі.

Аналізуючи стан проблеми, Менкеберг посилається і на підручник *Орта*²⁵, у якому простежується думка, що ізольовані від-

VIII.

Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.)

Von

Dr. J. G. Mönckeberg.

Die Verkalkung peripherischer Gefäße als isolierter Prozeß, d. h. ohne endarteriitische Veränderungen an Ort und Stelle, wird in den Lehrbüchern ein seltenes Vorkommnis genannt und den im vorgeschrittenen Alter auch an anderen Organen des Körpers auftretenden Kalkablagerungen zugerechnet. Nach Marchand¹ sind bei diesem Prozeß die Arterien mit muskulärem Typus, namentlich die der untern Extremität bevorzugt. Überhaupt wird von den Autoren betont, daß die Verkalkung namentlich in der Tunica media vor sich geht, während isolierte Kalkherde in den anderen Wandschichten öfter als Teilerscheinung der Arteriosklerose zu beobachten sind. Marchand knüpft an seine Beschreibung der Mediaverkalkung die Vermutung an, daß es sich hierbei möglicherweise um eine Erkrankung sui

Стаття Й.Г.Менкеберга "Про чистий медіакальциноз артерій кінцівок і його відношення до артеріосклерозу"

²⁵ Orth J. Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Berlin, 1887.

кладання солей кальцію в медії периферичних судин прямо не пов'язані з артеріосклеротичними змінами і не можуть призводити до виникнення облітеруючого артеріосклерозу. Проте прямих доказів цього не було, що й спонукало Менкеберга до проведення власних досліджень.

Таким чином, можна стверджувати, що на початку ХХ століття вже знали про існування медіакальцинозу. Проте відкритим залишалося питання про зв'язок його з артеріосклерозом: це різні за походженням і механізмами розвитку процеси чи різні прояви одного і того самого процесу.

Виходячи з цього, Менкеберг сформулював мету свого дослідження: з'ясувати, чи існує зв'язок, а якщо так, то в якій мірі, між медіакальцинозом артерій нижніх кінцівок і артеріосклерозом аорти, вінцевих та базальних мозкових артерій. Дослідження було проведено на 130 трупах і передбачало макроскопічне і мікроскопічне вивчення зразків кровоносних судин.

Результати своєї роботи Менкеберг виклав у трьох частинах статті.

І. Чистий медіакальциноз периферичних артерій

Описані тут результати дуже стисло можна викласти, сформулювавши такі положення.

- Розвиток кальцифікації медії відбувається на тлі дегенеративних змін м'язових волокон (медіанекроз). Цей процес відбувається головним чином у середній третині медії артерій.

- Характерними є порушення з боку еластичних структур, зокрема внутрішньої еластичної мембрани: розщеплення на окремі пластинки, випрямлення ходу, фрагментація.

- Солі кальцію у вигляді дрібних гранул можуть відкладатися всередині і на поверхні м'язових волокон, на еластичних структурах.

- Еволюція обвапнення відбувається в такій послідовності: дрібні кальцієві гранули (зернятка) → окремі осередки кальцифікації (груди, пласти) → вапняні маси циркулярного розташування ("гусяче горло").

- Інколи в кальцифікованій медії можна виявити резорбційні процеси, які передують утворенню хрящової тканини (у

1902 році Менкеберг описав утворення хрящової тканини у вогнищах кальцифікації при артеріосклерозі²⁶).

- Медіакальциноз сам по собі не призводить до вторинного розвитку дегенеративних змін і атероматозу в інтимі (артеріосклерозу). Автор не підтверджує теорію *Thoma*, відповідно до якої зменшення товщини медії, що відбувається зі збільшенням віку, супроводжується компенсаторним розростанням (гіперплазією) інтими, що є основною ознакою артеріосклерозу.

- Менкеберг заперечує роль *vasa vasorum* у розвитку дегенеративних змін і кальцифікації медії.

- Медіакальциноз може спричинити вторинне розростання інтими і облітерацію артерій, як наслідок.

II. Частота, поширеність і наслідки чистого медіакальцинозу

У цій частині статті Менкеберг на початку зазначає, що, за даними багатьох авторів, медіакальциноз периферичних артерій є, як правило, проявом загальних вікових змін, хоча дехто з них (*Marchand*) наводить приклади випадкових знахідок і в осіб юнацького віку.

Менкеберг зауважує, що від медіакальцинозу слід чітко відрізняти метастатичну кальцифікацію артерій, яка має подібні клінічні прояви і при якій макроскопічна картина артерій може нагадувати медіакальциноз. Проте при мікроскопічному вивченні відмінності між цими процесами легко виявляються: при метастазуванні солі кальцію відкладаються в незмінену інтиму, а медіа та адвентиція залишаються нормальними.

У дослідженні Менкеберга було вивчено 130 трупів, у 55 з них (42,3%) виявлено медіакальциноз артерій кінцівок. 4 випадки медіакальцинозу припадало на осіб віком менше 50 років, решта – на людей старшого віку (11 – 50-60 років, 16 – 60-70 років, 15 – 70-80 років, 9 – понад 80 років). Таким чином, автор робить висновок, що медіакальциноз артерій кінцівок розвивається переважно у віці після 50 років.

З 55 випадків виявленого медіакальцинозу 34 (61,8%) припадало на чоловіків, а 21 (38,2%) – на жінок. У віці до 50 років ме-

²⁶ Mönckeberg J.G. Über Knochenbildung in der Arterienwand // Virch. Arch.-1902.- V.167.- S. 191-210.

діакальциноз розвивався тільки у чоловіків. У жінок медіакальциноз поширювався на меншу кількість артерій, ніж у чоловіків. Ступінь кальцифікації артерій у чоловіків і жінок міг бути однаковим.

Основними судинами, що уражалися даним процесом, були стегнові артерії (*a. femorales*): у них ознаки медіакальцинозу було виявлено в 42 з 55 випадків. Далі йшли гомілкові артерії (*a. tibiales*) – 36 випадків, променеві артерії (*a. radiales*) – 21 випадок, плечові артерії (*a. brachiales*) – 3 випадки. Таким чином, було зроблено висновок, що медіакальциноз розвивається переважно в артеріях нижніх кінцівок.

Менкеберг зробив спробу проаналізувати можливу етіологію медіакальцинозу. Для цього слід було розділити медіакальциноз і артеріосклероз і шукати відмінності між ними. Зробити це було важко, тому що чистий медіакальциноз без артеріосклеротичних уражень судин в цілому організмі буває досить рідко. Таких випадків у дослідженнях автора було 12. При аналізі анамнестичних даних не було виявлено якогось зв'язку між медіакальцинозом, з одного боку, і професією померлих, поганими звичками, інфекційними хворобами у минулому та ін., з другого. Причинами смерті у цих 12 випадках були: 4 – тяжка ракова кахексія, 4 – хронічні легеневі хвороби (туберкульоз, емфізема), 2 – хронічні хвороби сечової системи (наслідки аденоми простати), 1 – тропічна кахексія, 1 – недостатність аортального клапана.

III. Медіакальциноз і артеріосклероз

У завершальній частині статті Менкеберг намагається дати відповідь на питання, у якій мірі пов'язані між собою медіакальциноз і артеріосклероз, як ці процеси впливають один на одного.

З цією метою автор дає опис усіх 55 випадків медіакальцинозу із зазначенням змін у внутрішніх артеріях: аорті та її гілках.

Менкеберг вказує на те, що немає зв'язку між ступенем і поширеністю медіакальцинозу артерій кінцівок, з одного боку, і ступенем та поширеністю артеріосклерозу аорти та її гілок, з другого. Буває тяжкий та поширений медіакальциноз на тлі незначного артеріосклерозу аорти і навпаки. Ці два процеси в ор-

ганізмі можуть розвиватися паралельно, незалежно один від одного.

За наявністю медіакальцинозу не можна поставити діагноз артеріосклерозу аорти та її гілок. З другого боку, при значному артеріосклерозі аорти артерії кінцівок можуть бути цілком нормальними. Між ділянками склеротично зміненої аорти і осередками медіакальцинозу дистальних артерій можуть міститися нормальні відрізки судин. Наприклад, в аорті – виражений артеріосклероз, стегова артерія без будь-яких змін, а в гомілковій артерії – медіакальциноз.

Ще одне питання, що його порушив Менкеберг у своїй роботі, стосується співвідношення медіакальцинозу і артеріосклерозу в самих артеріях кінцівок. Слід зазначити, що автор ніколи не спостерігав одночасного розвитку медіакальцинозу і артеріосклерозу в одній і тій самій артеріальній судині. Натомість у 43 випадках виявлявся медіакальциноз артерій кінцівок без будь-яких ознак артеріосклерозу, у 12 – медіакальциноз одних артерій у кінцівках супроводжувався артеріосклерозом інших і у 18 – виявляли артеріосклероз у формі *Enderteritis deformans* без уражень судин медіакальцинозом.

Таким чином, автор робить висновок, що в артеріях кінцівок медіакальциноз розвивається частіше, ніж артеріосклероз, і ці два процеси не можуть одночасно уражати одну й ту саму судину.

Менкеберг відзначає, що за життя диференціювати медіакальциноз і артеріосклероз артерій кінцівок можна за допомогою рентгенівського дослідження. При медіакальцинозі виявляють сильну тінь, що є відображенням кальцифікованої судини, тимчасом як при неускладненому артеріосклерозі жодних змін не виникає. Якщо ж солі кальцію відкладаються в атероми (тоді вже знали про можливу кальцифікацію бляшок!), то на рентгенівських знімках можна бачити окремі ізольовані осередки тіні.

Закінчує Менкеберг свою статтю трьома завершальними висновками:

1. Медіакальциноз в артеріях кінцівок розвивається набагато частіше, ніж артеріосклероз.

2. Якщо артерії при пальпації відчуються як "тверді, звивисті, ламкі трубки", то йдеться в переважній більшості випадків про медіакальциноз, а не про артеріосклероз.

3. Ні за ступенем вираженості, ні за поширеністю периферичного медіакальцинозу не можна зробити висновок щодо артеріосклерозу центральних артерій; ці два процеси часто комбінуються, проте в багатьох випадках виражений медіакальциноз периферичних артерій розвивається без проявів артеріосклерозу в центральних.

Опубліковану статтю Менкеберга очевидно було помічено науковою спільнотою, бо протягом наступних років на неї стали посилятися і, більше того, описаний в роботі медіакальциноз почали називати *менкебергівським*.

Прикладом цього є стаття *Bennecke*²⁷, опублікована у Вірховському архіві в 1908 році. У ній автор вживає такі словосполучення, як "описаний Менкебергом медіакальциноз", "менкебергівський медіакальциноз", "описана Менкебергом хвороба артерій". На це відразу відреагував відомий німецький патолог *Orth*²⁸ – учень і наступник Рудольфа Вірхова, друкуючи в цьому ж номері журналу свого листа²⁹. Не можемо не навести його повністю.



Йоганесс Орт
(1847-1923)

"Кальцифікація медії артерій кінцівок. Історично-критичне зауваження від J. Orth.

Коли читаєш у різних місцях опублікованої вище статті про "описаний Менкебергом медіакальциноз", про "медіакальциноз Менкеберга", то слід думати, що мова йде про хворобу, яку вперше описав і зробив відомою Менкеберг. Однак це зовсім не так. Сам Менкеберг на це не претендує, натомість кілька разів посилається, як на одне з першоджерел, на мій, між іншим, підручник. Однак він при цьому не

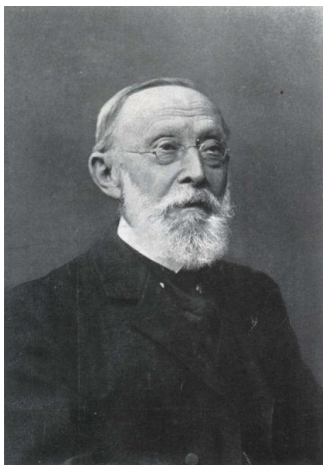
²⁷ Bennecke A. Studien über Gefässerkrankungen durch Gifte // Virch. Arch.– 1908.– В. 191.– С. 208-402.

²⁸ Йоганесс Орт (1847-1923) – учень Вірхова, після смерті вчителя з 1903 очолював Вірховську клініку і кафедру в Берліні.

²⁹ Orth J. Die Verkalkung der Media der Extremitätenarterien. Historisch-kritische Bemerkung // Virch. Arch.– 1908.– В. 191.– С. 402-403.

цитує ще одного, більш давнього автора, а саме Вірхова. А тому нині я зобов'язаний вказати на те, що ця хвороба була дуже добре відома Вірхову і він чітко відділяв її від запальних змін і від атероматозу в інтимі. Хто хоче докладніше про це дізнатися, хай прочитає *Zellulärpathologie*, IV. Aufl. Seite 452 und 453.

Заслугу пана Менкеберга у розвитку вчення про медіакальциноз не можна ні заперечувати, ні применшувати, але з наведеного вище випливає, що термін "хвороба Менкеберга" не має під собою історичного підґрунтя. У всіх подібних випадках слід відмовлятися від позначення хвороби персональним ім'ям".



Рудольф Вірхов
(1821-1902)

З наведеного листа випливає, що описання медіакальцинозу належить не Менкебергу, а Вірхову. Проте Менкеберг у своїй статті і не претендував на першість у даному питанні, і не його вина, що його ім'ям стали називати цю хворобу судин. Але чим можна дорікнути молодому Менкебергові (що й робить Орт!), так це тим, що він не був знайомий з фундаментальною роботою Рудольфа Вірхова "Целюлярна патологія", яка на той час витримала була чотири видання. Однак важко уявити, щоб дослідник, який присвятив свою діяльність патології, не читав курсу лекцій Вірхова, що був у ті часи настільною

книгою кожного патологоанатома.

Як було насправді, ми не знаємо, але в 1914 р., тобто через 6 років після наведеного вище листа Орта, з'являється стаття Менкеберга "*Mediaverkalkung und Atherosclerose*"³⁰ (Медіакальциноз і атеросклероз). Цікаво зазначити, що в той час Менкеберг очолював кафедру в Дюссельдорфі, а підписав свою роботу так: "*J.G. Mönckeberg – Düsseldorf, Assistant am Pathologischen Institut des Eppendorfer Krankenhauses 1901-1902.*" (Й.Г. Менкеберг – Дюссельдорф, асистент інституту патології лікарні Еппендорф у 1901-1902 рр.).

³⁰ Mönckeberg J.G. Mediaverkalkung und Atherosclerose // Virch. Arch. - 1914. - B. 216.- S. 408-416.

На початку статті Менкеберг, ніби виправляючи свою помилку, згадує лист Орта і повністю цитує абзац з курсу лекцій Вірхова (лекція XVI), вперше виданого в 1858 році під назвою "Целюлярна патологія"³¹:

"Петрифікація найчастіше буває в периферичних артеріях. Її звичайно розглядають як прояв атероматозного процесу. Однак це неправильно, оскільки місцем атероматозного процесу є інтима артерій. Якщо ж при пальпації променева артерія здається твердою, горбкуватою трубкою, а стегнова і підколінна артерії мають жорстку стінку, то майже напевно можна робити висновок, що місцем такого затвердіння є медіа. У цьому випадку кальцифікація насправді уражає м'язові елементи; волокноподібні клітини циркулярної волокнистої оболонки перетворюються в кальцієві веретена. Кальцієві маси, певна річ, можуть поширюватися й на сусідні ділянки, але при цьому внутрішня оболонка залишається зовсім інтактною. З огляду на це, даний процес відрізняється від атероматозного у більшій мірі, ніж періостит – від хвороби хрящової тканини. Звичайний кальциноз не має жодного зв'язку із запаленням артерій; він, як правило, виникає переважно там, де з'являються умови, що визначають схильність до кальцифікації, а це буває, головним чином, зі збільшенням віку людини. У кожному разі можна напевно сказати, що це невідомо такої стадії цих змін, яка б характеризувалася паралельним розвитком запалення."

Так і хочеться в оригіналі порівняти другий заключний висновок з першої статті Менкеберга (див. вище) з реченням, узятим з наведеної цитати Вірхова.

Висновок Менкеберга сформульовано таким чином: "*Sind die Extremitätenarterien als "starre, geschlängelte fragile Rohre" zu fühlen, so handelt es sich in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle um eine Mediaverkalkung, nicht um eine Arteriosklerose*" (Якщо артерії при пальпації відчуються як "тверді, звивисті, ламкі трубки", то йдеться в переважній більшості випадків про медіакальциноз, а не про артеріосклероз).

Витяг з цитати Вірхова: "*Fühlt man dagegen die Radialarterie hart und höckerig, erkennt man an der Cruralis oder Poplitea starre Wandungen, so kann man ziemlich sicher schliessen, dass diese Verhärtung ihren Sitz in der Media hat*" (Якщо ж при пальпації променева артерія

³¹ Virchow Die Zellulärpathologie. 4. Aufl., S. 452. Berlin 1871 (посилання Менкеберга)

здається твердою, горбкуватою, а стегнова і підколінна артерії мають жорстку стінку, то майже напевно можна робити висновок, що місцем такого затвердіння є медіа).

Таке складається враження, що різними словами висловлено одну й ту ж думку. Це дає підстави сумніватися в тому, що молодий Менкеберг не був знайомий з фундаментальною роботою Вірхова, проте, чому він її не цитував, важко пояснити.

Таким чином, безумовно пріоритет в описанні медіакальцинозу периферичних артерій належить Рудольфу Вірхову. Але системний підхід до вивчення цього процесу поза всяким сумнівом започаткував Менкеберг. Він не тільки провів детальний аналіз медіакальцинозу, але й протягом усього свого життя послідовно відстоював позицію Вірхова щодо різної сутності медіакальцинозу і артеріосклерозу. З огляду на це, мабуть, немає підстав відмовлятися від терміна "*артеріосклероз Менкеберга*".

Розділ 3

Медіакальциноз і атеросклероз

Розвиток учення про медіакальциноз знайшов своє відображення у вже згадуваній статті Менкеберга "*Медіакальциноз і атеросклероз*". Аби зрозуміти важливе значення цієї фундаментальної роботи, слід зробити невеликий екскурс до витоків проблеми артеріосклерозу.

Затвердіння артерій та втрату ними еластичності стали виявляти при розтині трупів ще з часів, коли почалося широке впровадження цього методу дослідження (XVII-XVIII ст.). Для позначення таких змін патолог *Лобштейн*³² (*Jean Lobstein*) (1777-1835) на початку XIX ст. запропонував був термін "*артеріосклероз*" (від грецьк. *arterio* – артерія, *sclerosis* – затвердіння).

Знання про хвороби судин і зміни, що лежать в їхній основі, з середини XIX ст. стали ґрунтуватися на даних гістологічних досліджень, що дало можливість ближче підійти до розуміння артеріосклеротичного процесу. Загалом наукові уявлення про артеріосклероз у той час віддзеркалювалися трьома теоріями: теорією відкладання *Рокитанського*, теорією запалення *Вірхова* і гістомеханічною теорією *Тома*.

Першим дослідником, хто на основі гістологічних досліджень намагався дати пояснення цьому процесу, був *Рокитанський*³³. Беручи за основу положення гуморальної патології і свою "*теорію кразії*", він у потовщеннях інтими аорти вбачав відкладання продуктів крові. Змінена в результаті дискразії кров осаджується на інтимі у вигляді затверділих наростів, які в подальшому зазнають перетворень – зокрема, утворюються атероми і відбувається кальцифікація. Цей процес не є запальним,

³² Лобштейн – народжений в Німеччині французький патолог і хірург. Усе своє життя працював у Страсбурзі. З 1819 року до своєї смерті очолював кафедру патологічної анатомії в університеті.

³³ Рокитанський (*Carl Freiherr von Rokitsansky*) (1804-1878) – чеський патолог, з 1844 року очолював кафедру патологічної анатомії Віденського університету. У 1852 році обраний ректором університету. Розвивав гуморальну теорію патології.

якщо немає запалення в адвентиції і медії і утворений там екссудат не поширюється на інтиму. У новоутвореній тканині через відсутність судин не може первинно розвиватися запалення.

Вірхов повністю відкидав теорію Рокитанського і доводив запальний характер артеріосклеротичного процесу. Загалом Вірхов розрізняв три можливі варіанти змін артеріальних судин: (1) простий "жировий метаморфоз", що відбувається в інтимі артерій без будь-яких попередніх її змін (у сучасному розумінні – ліпоїдоз); (2) жирову дегенерацію структур інтими, якій передують стадія запалення (власне артеріосклероз, або атероматоз), і (3) петрифікацію (кальцифікацію) середньої оболонки артеріальної стінки – медіакальциноз. Зазначені три види уражень артерій, на думку Вірхова, жодним чином не пов'язані між собою.

Характеризуючи артеріосклероз, Вірхов доводив, що потовщення судинної стінки має в своїй основі гіперплазію інтими. Новоутворений гіперпластичний шар інтими зазнає в подальшому вторинних дегенеративних змін, найчастішою формою яких є атероматозне перетворення. Поєднуючись з "активним подразненням", цей процес набуває ознак *Enderteriitis chronica deformans seu nodosa*. Вірхов не мав сумніву в тому, що запалення внутрішньої оболонки артерій є пусковим механізмом т. зв. атероматозної дегенерації. У цьому, власне, і суть *запальної теорії артеріосклерозу Вірхова*. Варто зазначити, що ця теорія через 150 років майже повного забуття нині знову стала однією з провідних теорій атерогенезу.

У вісімдесятих роках XIX ст. Тома³⁴ запропонував гістомеханічну теорію артеріосклерозу, наріжним каменем якої було положення про те, що потовщення інтими є компенсаторною реакцією, покликаною зберегти відповідність між об'ємом судинного русла і об'ємом крові, що циркулює в ньому.

Таким чином, становлення наукових уявлень про сутність артеріосклерозу в XIX ст. відбувалося в боротьбі трьох провідних на той час теорій: Рокитанського, Вірхова і Тома.

На початку XX ст. уявлення про артеріосклероз трансформувалися в дві концепції: (1) дегенеративну, яка розглядала як

³⁴ Тома (*Richard Andreas Thoma*) (1847-1923) працював патологоанатомом в університетах Дерпта (Тарту), Магдебурга, у шпиталі Ганновера. З 1901 по 1923 р. займався приватною науковою діяльністю.

основу цієї хвороби деструктивні процеси в судинній стінці, і (2) продуктивну, яка надавала провідного значення проліферативним процесам, що за своєю суттю мали компенсаторний характер.

У 1904 році на XXI конгресі з внутрішньої медицини, що відбувся в Лейпцигу, Маршан³⁵ зробив спробу об'єднати ці дві протилежні одна одній концепції. У своїй доповіді він висловив таку думку: "До артеріосклерозу, у широкому розумінні цього слова, ми маємо віднести всі ті зміни артерій, які ведуть до потовищення судинної стінки, особливо її інтими, і виявляють себе розвитком дегенеративних змін (жирове переродження з його наслідками), склерозування (включно з кальцифікацією медії), а також запальних і продуктивних процесів"³⁶. Тут же Маршан запропонував для позначення описаних вище уражень артерій термін "атеросклероз", або "склероатероз".



Фелікс Маршан
(1846-1928)

З означення Маршана впливало, що кальцифікація медії (медіакальциноз) не є самостійним патологічним процесом, а являє собою лише один з проявів атеросклерозу. Така думка стала майже загальноприйнятою серед патологів і клініцистів, що врешті-решт і спонукало Менкеберга різко виступити на захист своїх і поглядів Вірхова щодо абсолютно різної сутності та походження медіакальцинозу і артеріосклерозу (атеросклерозу). Саме цьому й було присвячено статтю Менкеберга "Медіакальциноз і атеросклероз".

На початку своєї роботи Менкеберг, як вже зазначалося, наводить цитату Вірхова про різну сутність медіакальцинозу і артеріосклерозу, згадує опубліковані в 1903 році власні дані щодо високої частоти медіакальцинозу артерій кінцівок, підтверджує їх даними Huebschmann³⁷.

³⁵ Маршан (*Felix Jacob Marchand*) (1846-1928) – німецький патолог, очолював кафедри в Гіссені, Марбурзі, Лейпцигу, Берліні і Мюнхені.

³⁶ Marchand Über Arteriosclerose Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med., 1904, S. 176.

³⁷ Huebschmann Beiträge zur pathol. Anat. der Arterienverkalkungen. Ziegler's Beitr. 39, 1906.

Далі Менкеберг пише: "Висловлена Вірховим і підкреслена мною думка про необхідність чітко відрізнити медіакальциноз периферичних артерій від власне артеріосклерозу знаходить, однак, мало прихильників. Навпаки, у роботах з даного питання, що вийшли за останні 10 років, не раз повторюється і беззаперечно підкреслюється твердження про єдність обох цих процесів. Це, головним чином, пов'язано з тим, що сучасні погляди на артеріосклероз – чи атеросклероз, як зараз цей процес позначають за Маршаном, зазнали змін. Сьогодні більше не відносять атеросклероз артерій до процесу запалення, а звідси випливає, що не можна, як це робив Вірхов, чітко провести головні відмінності між медіакальцинозом і "endarteritis chronica deformans", оскільки для жодної з відомих стадій атеросклерозу не встановлено змін, зумовлених запаленням. Сьогодні атеросклероз характеризують як тісне поєднання дегенеративних і проліферативних процесів; але все ж таки переважна більшість авторів підкреслює, що ці зміни розвиваються в інтимі судин, а медія уражається тільки вторинно. Так, Вєнда піддає критиці термін "атеросклероз", оскільки в ньому втрачається точне позначення локалізації процесу в інтимі".

Отже, думки більшості вчених сходилися на тому, що при атеросклерозі первинно уражається інтима, а зміни медії мають вторинний характер. Проте, як вказує Менкеберг, існує чистий медіакальциноз, тобто без змін інтими. Він часто розвивається в периферичних артеріях м'язового типу. Якщо його вважати теж атеросклерозом, то слід визнати, що одні й ті ж патогенні чинники в судинах різної гістологічної будови через відмінності в структурі останніх можуть викликати різний тип ушкодження, а отже, при спільній етіології зміни в різного типу судинах можуть істотно відрізнитися.

Такої думки став був дотримуватися Маршан, який спочатку, як і Менкеберг, підкреслював, що медіакальциноз розвивається переважно в артеріях м'язового типу і цей процес в артеріях кінцівок відіграє набагато більшу роль, ніж власне артеріосклероз: "В артеріях м'язового типу медіакальциноз являє собою більшим чином самостійну хворобу, а звідси розглядається патологоанатомами як відмінний від власне артеріосклерозу, тобто хронічного ендартеріїту за Вірховим, процес. Клініцисти ж набагато більше схильні вважати обидва ці процеси взаємопов'язаними".

У кінцевому підсумку сам Маршан приєднується до такого клінічного тлумачення, тому що схильний визнавати "внутріш-

ній (етіологічний) зв'язок між цими анатомічно насправді частково різними станами".

Oberndorfer також відносив медіакальциноз артерій м'язового типу до атеросклерозу: "Медіакальциноз периферичних судин безумовно є атеросклерозом, як і хвороба центральних судин, особливо аорти, без проявів великої кальцифікації"³⁸.

На думку *Jores*³⁹, медіакальциноз є не особливою хворобою, а являє собою зумовлений місцевою схильністю різновид звичайного артеріосклерозу, і, можливо, така місцева схильність має в своїй основі особливості гістологічної будови судин.

*Kaufmann*⁴⁰ вважав, що медіакальциноз, який розвивається в побудованих за м'язовим типом артеріях кінцівок, є типовим проявом артеріосклерозу (у широкому розумінні слова). Водночас цей процес в артеріях еластичного типу, напр., в аорті, виявляє себе потовщенням і дегенерацією інтими (артеріосклероз у вузькому розумінні, або атерома).

Aschoff писав: "Можна було б думати про те, що так само як в артеріях еластичного типу переважно зношується внутрішня еластична трубка, в артеріях м'язового типу з віком ушкоджується і зношується головним чином м'язова тканина. ...З великою ймовірністю можна сказати, що більшість випадків кальцифікуючого медіасклерозу є всього лише особливою формою атеросклерозу, розвиток якої залежить від особливостей будови периферичних судин"⁴¹.

Таким чином, з наведених вище посилань видно, що майже всі провідні патологи того часу – Маршан, Жорес, Кауфман, Ашоф та ін. – були переконані в тому, що медіакальциноз є проявом атеросклерозу в артеріях м'язового типу. І можна собі уявити, яку відповідальність брав на себе Менкеберг, вступаючи в дискусію з цими корифеями науки. Захищаючи себе і погляди Вірхова, спростовуючи аргументи своїх опонентів і подаючи як доказ наукові факти, Менкеберг показав взірць відстоювання власних позицій.

³⁸ Oberndorfer Münch. Med. Wschr., 1913, S. 2295.

³⁹ Jores Anatomische Grundlagen wichtiger Krankheiten. Berlin, J.Springer, 1913.

⁴⁰ Kaufmann Lehrbuch d. spez. pathol. Anatomie. 6. Aufl. Berlin, G.Reimer, 1911.

⁴¹ Aschoff Über Atherosclerose und andere Sclerosen des Gefäßsystems. Beiheft z. Med. Klinik IV, 1, 1908.

У короткому викладі суть дискусії зводиться до таких моментів.

Менкеберг принципово не згоден з тим, щоб розглядати різні за своєю локалізацією, патогенезом та кінцевою картиною процеси, що розвиваються в одній системі органів і тканин, як один процес – тільки на тій підставі, що ці процеси, імовірно, зумовлюються подібними причинами і випадково можуть зустрічатися в одних і тих самих індивідуумів.

Менкеберг зазначає, що прогрес у вивченні патології судин сягнув так далеко, що порушується питання про відокремлення *mesarteriitis productiva* (запалення середньої оболонки артерій) від атеросклерозу як загально визнаного процесу. Власне йдеться про хвороби, які є зовсім різними за своєю локалізацією і характером розвитку, хоча нерідко вони й поєднуються. І якщо вже мезартеріїт відокремлювати від атеросклерозу, то слід це робити і стосовно медіакальцинозу, оскільки останній має очевидні гістологічні і патогенетичні відмінності від атеросклерозу.

Існують, крім того, і прямі підстави не зараховувати медіакальциноз до атеросклерозу. Припущення про те, що склеротичний процес має різну локалізацію в артеріях кінцівок і в аорті тільки тому, що між цими судинами існують істотні структурні відмінності, мало б право на існування, якби було доведено, що, з одного боку, зміни іншими виникають *тільки* в артеріях еластичного типу, а з другого – медіакальциноз розвивається *виключно* в артеріях м'язового типу. Проте це зовсім не так. Можна не так вже й рідко натрапити на типові зміни інтими, тобто атеросклероз у вузькому розумінні слова, і в артеріях м'язового типу. За даними *Huebschmann*, атеросклероз тут буває навіть дещо частіше, ніж медіакальциноз. З другого ж боку, *медіакальциноз може розвиватися і в центральних артеріях еластичного типу*, і не як вторинні зміни, зумовлені атеросклерозом, а за певних обставин самостійно, ізольовано. Більше того, часто можна виявити разом обидва процеси в одній і тій самій судині, незалежно від того, якого вона типу – еластичного чи м'язового. При цьому важко визнати який-небудь патогенетичний зв'язок між змінами, що розвиваються в інтимі і медії.

На думку Менкеберга, для припущення, що медіакальциноз і атеросклероз мають в своїй основі одну й ту саму причину, не-

має жодних фактичних підстав. У спеціальних дослідженнях⁴², метою яких було відтворення в експерименті на тваринах уражень артерій, ідентичних чи схожих на атеросклероз людини, отримали зовсім інший процес, який характеризується медіакальцинозом аорти. Більшість авторів погоджується з тим, що викликані у тварин за допомогою адреналіну чи інших отрут зміни в аорті не мають прямого стосунку до атеросклерозу людини, що вони більшою мірою нагадують медіакальциноз, який розвивається в артеріях кінцівок у людей.

Незважаючи на це, прихильники всеохопного тлумачення атеросклерозу вважають, що адреналінові ураження аорти у кролів усе ж такі є аналогами атеросклерозу людей, оскільки, за різними даними, нормальна аорта кролів за своєю структурою більш подібна до людських артерій м'язового типу, ніж до еластичної аорти людини. Якщо відстоювати це, то можна дійти висновку, що медіакальциноз є атеросклерозом артерій м'язового типу. Однак пізніше вдалося підібрати такі умови експерименту, при яких у м'язовій аорті кролів відтворювалися зміни, що в повній мірі відповідали атеросклерозу в людей (*Saltykow, Steinbis u.a.*)⁴³. На цій підставі Менкеберг робить висновок: припущення про те, що одна й та ж причина викликає розвиток двох хвороб (медіакальциноз і атеросклероз) і різниця в їх локалізації зумовлюється тільки відмінностями нормальної структури судин, є *хибними*. З етіологічної точки зору ці два процеси різні.

Порушуючи питання про можливі причини медіакальцинозу, Менкеберг зазначає, що цей процес розвивається переважно у людей, які займаються тяжкою фізичною працею. На цій підставі можна вважати фізичне перенапруження провідним етіологічним фактором даної хвороби. У кожному разі про правильність такого погляду свідчать факти про те, що виражений медіакальциноз, який звичайно виявляють у похилому віці за допомогою рентгеноскопії і автопсії, відносно часто розвивається у молодих спортсменів, руки і ноги яких зазнають особливо

⁴² Мова йде про досліді *Josue* (1903) та інші, у яких кролям внутрішньовенно вводили адреналін.

⁴³ У 1912 р. російські дослідники Анічков і Халатов відтворили у кролів атеросклероз (ліпідну інфільтрацію) за допомогою тривалого введення холестерину.

сильних навантажень. У той же час фізичне перенапруження не відіграє якої-небудь важливої ролі у виникненні атеросклерозу. З другого боку, розвитку медіакальцинозу можуть передувати зміни в артеріях, що виникають під час інфекційних хвороб. Підставою для такого припущення може бути те, що т. зв. білі плями на мітральних клапанах, які з'являються при гострих інфекціях, за своїми характеристиками більш схожі на медіакальциноз, ніж на атеросклероз.

Далі Менкеберг докладно зупиняється на даних *Фабера*⁴⁴ (*Faber*) і *Рібберта*⁴⁵ (*Ribbert*), що підтверджують суттєву різницю між медіакальцинозом і атеросклерозом. Так, Фабер, використовуючи "*Lapis-Lichtreaktion*" (реакція з нітратом срібла на світлі, ще відома як *метод фон Косса*), зміг довести кальцифікацію еластичних елементів медії периферичних артерій уже в маленьких дітей. В осіб віком від кількох місяців до 19 років, у яких було виявлено медіакальциноз, основною причиною смерті був туберкульоз; наступною після туберкульозу – гнійний перитоніт, далі йшли інфекційний ендо-, міо- та перикардит з їхніми наслідками, септицемія, піемія, гастроентерит і т.д. Фабер дійшов був висновку, що до розвитку уражень медії призводять переважно інфекції та інтоксикації, які слід розглядати як чинники, що ушкоджують судинну стінку.

Фабер пішов далі у своїх висновках. Так, він зміг довести, що медіакальциноз рано розвивається не тільки в периферичних артеріях, як до цього прийнято було вважати, а також досить часто в центральних судинах. Кальцифікація медії аорти за всіма своїми ознаками повністю відповідає медіакальцинозу периферичних артерій. У молодому віці, починаючи з 15-20 років, медія є місцем, де найчастіше відбувається кальцифікація у всіх артеріях.

Ці дані збігаються з даними Рібберта, який також вказував на те, що "*в медії аорти кальцифікація виявляється надзвичайно часто, якщо застосовувати для цього світлову реакцію з нітратом срібла. Відкладання солей кальцію мають вигляд безмежної кількості дрібних, в основному рівномірно розподілених плямок*". Рібберт зна-

⁴⁴ Arne Faber Die Arteriosclerose, Jena, G.Fischer, 1912.

⁴⁵ Ribbert Über Arterienverkalkung. Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Bohn, Med. Abt., 15. V, 1911.

йшов таку кальцифікацію одного разу в 23-річного хворого на туберкульоз; у віці від 30 до 40 років вона виявлялася у 30% досліджених, у віці від 40 до 60% – у 90%, а в більш пізньому віці – ще частіше.

Обидва автори підкреслюють, що медіакальциноз аорти розвивається в макроскопічно нормальних (Фабер) і в зовсім гладких (Рібберт) судинах, інтима яких *"має таку ж картину, як і інтима периферичних артерій, уражених медіакальцинозом"* (Фабер). Різниця між роботами Фабера і Рібберта полягає тільки в трактуванні авторами їх результатів.

На підставі своїх даних Рібберт приходиться до висновку, що не існує якогось значущого зв'язку між медіакальцинозом і атеросклерозом і що кальцифікація *не обов'язково* призводить до атеросклерозу – найбільше, про що можна вести мову, так це про те, що медіакальциноз є чинником, який, можливо, сприяє розвитку уражень інтими за умов дії на судини зовнішніх ушкоджувальних факторів.

Що ж стосується Фабера, то дані, представлені в його монографії, начебто повністю підтверджують висновок Менкеберга про різну сутність медіакальцинозу і атеросклерозу, але сам Фабер дотримується зовсім іншої думки і вважає ці два процеси проявами однієї хвороби.

І тут хотілося б докладніше зупинитися на полеміці, що заочно розгорнулася між Менкебергом і Фабером. Крім суто наукового значення, вона може служити ще й ілюстрацією гострих наукових дискусій на початку ХХ століття; демонструє засоби, до яких вдавалися науковці, щоб довести свою правоту.

Отже, майже всю другу половину своєї статті Менкеберг присвячує критичному аналізу даних роботи Фабера і висновкам останнього.

Зокрема, Менкеберг зазначає, що в своїй книжці Фабер не розрізняє (змішує) обидва процеси (медіакальциноз і атеросклероз), незважаючи на те що сам пише *"можна знайти периферичні і центральні артерії, де медія сильно кальцифікована саме там, де немає жодних уражень інтими"* і *"між ступенем потовщення інтими і кальцифікованими частинами нема певного зв'язку, швидше навіть інтима здається найтовстішою в тих місцях, де кальцифікація медії найменша"*. Звісно, що на підставі цих цитат можна скоріше вести

мову про антагоністичні стосунки між медіакальцинозом і атеросклерозом, аніж про їхню єдність, як це вважає Фабер.

Фаберу чомусь здається, що наведені ним дані спростовують основний висновок Менкеберга про відмінність медіакальцинозу і атеросклерозу. На якій підставі він це робить, не відомо. Адже сам він, аналізуючи розподіл змін в артеріальній системі, пише що *"ураження інтими і ураження медії різко відмежовані одні від одних"*, а в розділі про етіологію приходить до висновку, що аорта загалом і в цілому у такий само спосіб, як і решта судин, *"під впливом гострої інфекції може реагувати накопиченням жирових крапель у всій судинній стінці і обвапненням медії"*, при цьому в його дослідженнях немає жодних прямих доказів, щодо того, *"у якій мірі стеатоз (тобто атерома в інтимі) може розвиватися при гострій інфекції"*. За даними Фабера, медіакальциноз виникає без змін інтими, так само як і атероми в інтимі можна спостерігати без супутнього медіакальцинозу. У кожному разі, описуючи зміни в медії під великими атеромами, він згадує тільки *"порушення правильного паралельного розташування шарів, стирання тканинних структур, погану здатність ядер фарбуватися і більш дифузне профарбовування суданом"*, але аж ніяк не обвапнення.

Фабер вважає цілком природним вести мову про початковий атеросклероз, якщо будь-де – в інтимі чи в медії – з'являються хоч в якій-небудь кількості жирові краплі, однак при цьому він чітко заявляє, що йому не вдалося встановити які-небудь мікроскопічні ознаки, які є передстадією медіакальцинозу, і що жирова дегенерація і обвапнення – незалежні один від одного процеси.

У своїй монографії Фабер не раз робить спробу подати медіакальциноз і атеросклероз у генетичній єдності або навіть у відносинах їхньої взаємозалежності. Звідси означення атеросклерозу, що його дає Фабер, здається надто вже довільним. За Фабером, атеросклероз охоплює *"ураження і інтими, і медії, і адвентиції. Основні зміни полягають в гіпертрофії та гіперплазії всіх елементів, в жирових змінах і обвапненні у всіх оболонках – і картина носить відбиток то уражень одного шару, то уражень іншого"*.

Далі Менкеберг пише, що дані Фабера дають більші підстави для висновку про необхідність розмежовувати медіакальциноз і атеросклероз, ніж погодитися з тим, як того хоче Фабер, що

ці процеси являють собою різні картини однієї і тієї ж хвороби. Про це, зокрема, свідчать дані Фабера щодо розвитку даних процесів у вінцевих артеріях серця. Оскільки результати досліджень вінцевих артерій не вкладаються в схему Фабера, він розглядає їх окремо від інших артерій. Особливістю артерій серця є те, що в їхній медії практично ніколи не відкладаються солі кальцію, хоча за своєю товщиною ця оболонка у вінцевих судинах є такою ж, як і в багатьох інших артеріях. Водночас частота розвитку атеросклеротичних бляшок в артеріях серця значно вища, ніж в інших артеріях такого ж самого калібру. Так, порівняння із задніми гомілковими артеріями (*a. tibiales posterior*) показує, що в останніх дуже частим є медіакальциноз і дуже рідко бувають атероми, у вінцевих артеріях, навпаки, дуже рідко буває медіакальциноз і дуже часто – атероми. Причини таких особливостей вінцевих артерій, за Фабером, полягають у місцевих чинниках – серцевий м'яз "підсилює" медію і зменшує дію кров'яного тиску на цю оболонку. Однак, як зазначає Менкеберг, таке пояснення важко зрозуміти, оскільки великі гілки коронарних артерій проходять не в товщі міокарда, а лежать в субепікардіальній жировій тканині. На думку Менкеберга, набагато простішим і природнішим було б пояснювати різну частоту уражень артерій схожого калібру в різних частинах тіла тим, що вінцеві артерії не зазнають дії причин, які ведуть до розвитку медіакальцинозу, а периферичні артерії, навпаки, досить рідко зазнають впливу чинників, пов'язаних з атеросклерозом.

Менкеберг помилковим визнає твердження Фабера, що *"різниця між центральним і периферичним артеріосклерозом зокрема полягає у відсутності медіакальцинозу в центральних артеріях і високій його частоті – у периферичних"*. На це Менкеберг зазначає, що немає відмінностей між атеросклерозом центральних і периферичних артерій. Атеросклероз, який, на думку Менкеберга, характеризується розвитком дегенеративних змін в інтимі, яким передують її гіпертрофія, пов'язана з так званним фізіологічним потовщенням інтими і реактивним розростанням сполучної тканини, є в периферичних артеріях таким самим процесом, як і в центральних артеріях. Відмінності полягають тільки в різній частоті розвитку цієї хвороби в центральних і периферичних судинах. З другого боку, ніколи не можна заперечувати

можливість розвитку медіакальцинозу в центральних артеріях. До цього вважали, що медіакальциноз в аорті може виникати тільки вторинно як ускладнення атеросклерозу. З отриманих за допомогою реакції зі сріблом даних Рібберта і Фабера випливає, що медіакальциноз як самостійний процес може розвиватися і в центральних артеріях, зокрема в аорті. Вчення про медіакальциноз має бути розширене положенням про те, що цей процес може розвиватися у всій судинній системі, за винятком окремих судин; що він у чистій своїй формі найчастіше досягає найвищого ступеня розвитку в певних судинах – у кожному разі в артеріях кінцівок, – тимчасом як в центральних артеріях вираженість медіакальцинозу менша, і він часто комбінується з атеросклерозом, стосовно якого може бути чинником, що сприяє його розвитку.

Таким був остаточний висновок Менкеберга, яким він завершив свою статтю *"Медіакальциноз і атеросклероз"*.

Тут окремо хотілося б звернути увагу на стиль і аргументованість полеміки, яку вів Менкеберг з Фабером.

По-перше, Менкеберг цілком визнає внесок Фабера у розвиток вчення про ураження артеріальних судин. Він, зокрема, пише, що *"заслугу Фабера у вивченні патології судин у жодному разі не слід применшувати"*.

По-друге, Менкеберг жодним чином не ставить під сумнів результати досліджень Фабера, наведені в його монографії. Більш того, він погоджується з ними і вважає їх такими, що далі розвивають вчення про різну сутність медіакальцинозу і атеросклерозу.

По-третє, Менкеберг піддає критиці не самі результати, а їхнє трактування Фабером. При цьому він своїми аргументами переконує читача в хибності поглядів Фабера щодо генетичної єдності медіакальцинозу і атеросклерозу.

Судячи з усього, опублікована в 1914 році стаття Менкеберга *"Медіакальциноз і атеросклероз"* відіграла значну, якщо не вирішальну роль у становленні поглядів лікарів і вчених на медіакальциноз як на відмінний від атеросклерозу процес. У кожному разі на момент написання статті мало хто так вважав – згадаймо наведену вище цитату Менкеберга: *"Висловлена Вірховим і підкреслена мною думка про необхідність чітко відрізнити медіакальци-*

ноз периферичних артерій від власне артеріосклерозу знаходить, одначе, мало прихильників. Навпаки, у роботах з даного питання, що вийшли за останні 10 років, не раз повторюється і беззаперечно підкреслюється твердження про єдність обох цих процесів".

А вже в 1924 році Фабер у своїй статті "Медіакальциноз"⁴⁶ констатує, що з часу видання його монографії у 1912 році опубліковано багато робіт, у тому числі у вигляді оглядових статей, лекцій тощо, у яких обговорюється дана проблема. Він пише: "Усі роботи несуть в собі відбиток, тобто перебувають під впливом вчення Менкеберга про периферичний медіакальциноз як про специфічне, відмінне від артеріосклерозу ураження артерій".

Отже, аргументи Менкеберга були переконливими і він зміг змінити думку наукової спільноти на протилежну! Фабер цього визнати не хоче і саме цим, видно, і пояснюється поява наведеної вище статті. Очевидно, що "завдати удар у відповідь" спонукала його ще одна публікація Менкеберга⁴⁷.

Для порівняння аргументованості і стилю дискусії, що її вели два дослідники, є сенс коротко зупинитися на даній статті Фабера.

Спочатку Фабер нагадує основні положення вчення Менкеберга: "Менкеберг постійно виходить з того, що (1) медіакальциноз є специфічним ураженням периферичних артерій; (2) медіакальциноз в основному пов'язаний з мускулатурою, тимчасом як еластичні елементи в цей процес не втягуються; (3) медіакальциноз по своїй суті відрізняється від артеріосклерозу, який найсильніше уражає аорту та її центральні гілки".

Фабер береться спростувати кожне з наведених положень.

По-перше, він не вважає, що медіакальциноз є специфічним ураженням периферичних артерій. На його думку, погляди Менкеберга стали популярними тільки тому, що медіакальциноз периферичних артерій досить легко встановлюється за допомогою звичайних гістологічних методик, і навіть макроскопічно. У великих же внутрішніх судинах, зокрема в аорті, відкладання солей кальцію в медії можна виявити за допомогою реакції з нітратом срібла. За даними Фабера, частота медіакальцинозу різних відділів аорти в осіб від 20 до 36 років є не мен-

⁴⁶ Faber A. Die Mediaverkalkung // Virchows Arch. – 1924. – B.251. – S. 137-140.

⁴⁷ Mönckeberg J.G. Münch. med. Wochenschr. – 1920. – Nr. 13.

шою, а то й більшою, ніж в артеріях таза і нижніх кінцівок, і сягає 90%. Ознаки кальцифікації медії аорти можна виявити і в осіб віком до 19 років (приблизно у 30% випадків). У кількох місцях Фабер навіть підкреслює, що *"центральный медіакальциноз (також в артеріях з вищим кров'яним тиском) є частішим і сильнішим, ніж у периферичних артеріях"*. А тому зовсім неправильно говорити про медіакальциноз периферичних артерій як про щось особливе.

Менкеберг, безумовно, знав про ці дані Фабера, але дотримувався думки, що відкладання кальцію в центральних судинах є *"зовсім іншими, ніж ті, що мають місце в артеріях м'язового типу"*, тобто існують певні якісні відмінності цього процесу в різних типах судин. На цій обставині ми зупинимося пізніше.

По-друге, Фабер на підставі своїх мікрофотографій доводить, що структурами судинної стінки, що зазнають первинної кальцифікації, є еластичні волокна і внутрішня еластична мембрана, а не м'язові клітини, як вважає Менкеберг. На думку Фабера, м'язові елементи якщо й уражаються, то тільки вторинно. Оскільки еластичні волокна у великій кількості містяться в центральних судинах, то й не дивно, що саме ці судини кальцифікуються раніше, частіше і сильніше, ніж периферичні артерії.

По-третє, Фабер не бачить етіологічних і патогенетичних відмінностей між медіакальцинозом і атеросклерозом. Відзначаючи, що є три типи судин: (1) з частим атеросклерозом і частим медіакальцинозом (напр., аорта і великі артерії таза), (2) з частим атеросклерозом і рідко з медіакальцинозом (напр., вінцеві артерії серця, сонні артерії), (3) з частим медіакальцинозом і рідко з атеросклерозом (напр., малі артерії таза, гомілкові артерії), він вважає пояснення цих відмінностей очевидним. Картина патологічного процесу в артеріях визначається не тільки будовою судинної стінки (судини еластичного чи м'язового типу), а й навкружними тканинами, що їх оточують. Так, *"артерії, що лежать у м'яких тканинах (як напр., сонна артерія) або оточення яких утворює безпосередньо м'язову опору (напр., вінцеві артерії серця), рідко мають медіакальциноз. Навпаки, в артеріях, що міцно фіксуються у відносно твердому оточенні, часто буває кальцифікація медії"*.

Основним чинником, від якого залежить розвиток як медіакальцинозу, так і атеросклерозу, є кров'яний тиск. Фабер підкреслює, що *"існує пряма залежність між величиною кров'яного тиску в нормі і кількістю та вираженістю нормальних еластичних елементів; існує також пряма залежність між величиною кров'яного тиску в різних гілках і частотою медіакальцинозу"*. Те ж саме можна сказати і про ураження інтими: тяжкість змін, що в ній виникають (потовщення інтими, новоутворення еластичних елементів, утворення атером і т.д.), перебуває в прямій залежності від рівня кров'яного тиску, тобто що ближче до центра, то більшими є зміни внутрішньої оболонки артерій. Фабер зазначає, що різні хвороби діють на інтиму з різною силою: недуги, які супроводжуються підвищенням кров'яного тиску (напр., нефрит), зумовлюють сильніший атероматоз і потовщення інтими; хвороби з нижчим кров'яним тиском (напр., туберкульоз) ведуть до значно менших уражень.

Фабер стверджує, що всі шкідливі впливи (інфекції, інтоксикації, тиск тощо) зовсім однаково діють на центральні і периферичні судини. При цьому, якщо кров'яний тиск підвищується, то розвиваються потовщення інтими, сильний атероматоз і сильний медіакальциноз. Якщо ж тиск стає меншим, то й дегенеративні процеси скрізь стають слабкішими. Проте при дуже сильній інфекції (напр., при туберкульозі) може знижуватися тиск і водночас розвиватися відносно сильний медіакальциноз. Остаточний висновок Фабера: дегенеративні процеси по своїй суті є однаковими як в інтимі, так і в медії, і спостерігаються там з однаковою частотою.

Ось такі контраргументи наводить Фабер у своїй статті, аби не те що піддати сумніву вчення Менкеберга, а повністю його заперечити. Для цього, зокрема, він використовує безапеляційні твердження на кшталт: *"Одного лише погляду на мої патологоанатомічні мікрофотографії в моїй книжці достатньо, щоб переконатися в правильності всього мною сказаного"* (іншими словами, тільки дурень не може цього не бачити).

Фабер піддає сумніву і компетенцію Менкеберга як патологоанатома і вченого взагалі: *"Якби погляди Менкеберга були правильними, то необхідно було б погодитися з тим, що артеріосклероз і медіакальциноз є двома різними процесами. Однак погляди Менке-*

берга хибні і марна справа шукати нові докази на підтвердження менкебергівського вчення, оскільки основні його положення ґрунтуються на помилках у найголовнішому – а саме в патологоанатомічних висновках. Крім того, Менкеберг неправильно розуміє загалом фізіологічну проблему".

Ще одним каменем у бік Менкеберга є звинувачення останнього в низькому методичному рівні його досліджень: "Якщо Менкеберг цього не бачить, то це можна пояснити тільки тим, що його техніка погана і він не використовував кращі методи для доказу процесів кальцифікації, а саме ляпіс-світловий метод".



Вінфрід Мор
(нар. 1939)

Менкеберг не мав змоги гідно відповісти своєму опонентові, оскільки в 1925 році, тобто через рік після виходу статті Фабера, помер.

Але цілком конкретну відповідь дала історія. По суті справи крапку в цій полеміці (не підозрюючи про це) поставили два німецькі патологи з Ульма *W.Mohr* і *E.Görz*, опублікувавши через майже 80 років у 2001-02 рр. дві статті "Гранулярний медіакальциноз аорти"⁴⁸ і "Морфогенез медіакальцинозу при хворобі Менкеберга"⁴⁹.

Використовуючи сучасні методи морфологічних досліджень: методи світлової мікроскопії (фарбування гематоксилін-еозином, за фон Косса, алізариним червоним), трансмісійну і растрову електронну мікроскопію, рентгенівський мікроаналіз, автори дійшли висновків, які, власне, і можна вважати завершенням дискусії Менкеберга і Фабера. Які ж у кінцевому підсумку її результати? Зупинимось на трьох основних положеннях вчення Менкеберга, що їх намагався спростувати Фабер (формулювання наведено з роботи Фабера).

⁴⁸ Mohr W., Görz E. Granuläre Mediakalzinose der Aorta. Strukturelle Befunde, historischer Rückblick und pathogenetische Bedeutung // Z. Kardiol.- 2001.- B. 90.- S. 916-928.

⁴⁹ Mohr W., Görz E. Morphogenese der Mediakalzinose des Morbus Mönckeberg // Z. Kardiol.- 2002.- B. 91.- S. 557-567.

Положення 1: "медіакальциноз є специфічним ураженням периферичних артерій".

Автори, проаналізувавши структурні особливості медіакальцинозу артерій, виділили два різновиди цього процесу: (1) гранулярний медіакальциноз аорти і (2) медіакальциноз артерій м'язового типу, тобто власне хворобу Менкеберга.

Перший характеризується дифузною гомогенною кальцифікацією середньої оболонки аорти у вигляді дрібних зерняток вапна, розташованих у просторах між еластичними структурами судинної стінки. При звичайних методах фарбування гістологічних препаратів, напр., гематоксилін-еозином, ці відкладення можуть і не виявлятися, бо солі кальцію за таких умов розчиняються. Дрібні вапняні зернятка стають видимими при обробці зрізів нітритом срібла на світлі (реакція фон Косса) або при фарбуванні алізарином червоним. А тому й не дивно, що цей вид кальцифікації артерій рідко помічають.

Саме цей, гранулярний, варіант медіакальцинозу виявляв у аорті Фабер, описуючи результати своїх досліджень. І не йому та Рібберту з Бонна (див. вище) належить, власне, пріоритет у відкритті цього явища. Як зазначають *Mohr* і *Görz*, гранулярні відкладення між еластичними мембранами в медіі були описані ще наприкінці XIX ст., але вони тоді ще не ідентифікувалися як вапно. Дмитрієв (*Dmitrijeff*), російський обер-лікар кайзера, який на той час працював в інституті патології університету Фрайбурга, пояснював у 1897 році появу цих гранул, як і перед ним у 1890 році *Manchot* зі Страсбурга і *Weismann* та *Neumann* з Будапешта, як наслідок розпаду проміжних сіток ("*Zwischennetze*") між еластичними мембранами.

Про високий вміст кальцію у вигляді CaO в аорті молодих людей, яка макроскопічно мала вигляд нормальної, повідомив уперше в 1898 році *Gazert*, який працював лікарем-волонтером у медичній клініці інституту в Мюнхені. Пізніше відкладення солей кальцію в середній оболонці аорти виявляли канадський патолог *Klotz* (1905), італієць *Moriani* (1910), і лише в 1911 р. з'явилася робота Рібберта з Бонна, а в 1912 р. – монографія Фабера з Копенгагена.

Другий різновид кальцифікації середньої оболонки артерій – це медіакальциноз Менкеберга. Він уражає переважно пери-

феричні артерії м'язового типу і виявляє себе відкладаннями солей кальцію у вигляді окремих, часто ізольованих осередків, що мають форму різної величини груд (від дуже малих до дуже великих), пластів тощо (нім., *schollenartige Verkalkung*; англ., *sheet-like calcification*).

Ці дві форми медіакальцинозу розрізняв ще Маршан, коли в 1907 році протиставив *"відкладання вапна у формі дрібних, сильно блискучих зерняток"* у медії аорти *"високому ступеню"* обвапнення, яке *"розвивається майже винятково в артеріях м'язового типу"*.

І Менкеберг, як це впливає з цитати, яку ми вже наводили (відкладання кальцію в центральних судинах є *"зовсім іншими, ніж ті, що мають місце в артеріях м'язового типу"*), дотримувався такої ж думки.

Таким чином, Менкеберг був абсолютно правий у тому сенсі, що кальцифікація медії аорти і периферичних артерій не є абсолютно однаковими процесами. Помілявся саме Фабер, коли ототожнював їх.

Положення 2: *"медіакальциноз в основному пов'язаний з мускулатурою, тимчасом як еластичні елементи в цей процес не втягуються"*.

Вивчаючи локалізацію первинних відкладань солей кальцію в медії артерій при обох формах медіакальцинозу, *Mohr* і *Görz* спростували досить поширену думку, що таким місцем є еластичні структури. На підставі результатів своїх досліджень вони категорично заперечують роль еластинових волокон і мембран в ініціюванні кальцифікації. За даними растрової електронної мікроскопії, при гранулярному медіакальцинозі аорти відкладання солей кальцію відбувається в просторах між еластичними мембранами, при цьому сам еластин не кальцифікується. Аналогічна ситуація і при медіакальцинозі Менкеберга: дослідження, проведені за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії, не довели можливість прямої кальцифікації нормального чи "дегенерованого" еластину. До речі, те ж саме маємо і при кальцифікації атеросклеротичних бляшок.

До такого ж висновку, і набагато раніше, дійшла була і *Маргарита Гессе* з Ленінграда (див. нижче), коли в своїй роботі, опублікованій у 1925 році, писала, що гранули вапна в медії аорти відкладаються в проміжній речовині між еластичними

волокнами і тільки після свого злиття в більші конгломерати з усіх боків, як муфта, охоплюють еластичні структури, після чого ті стають ніби "замурованими" у вапно. За межами кальцієвих груд еластичні волокна нічим не відрізняються від нормальних.

Отже, неправий був Фабер, коли категорично стверджував, що місцем первинного відкладання солей кальцію в судинах є еластичні волокна. А як же Менкеберг, на думку якого кальцифікація розпочинається з м'язових елементів?

За сучасними уявленнями, ініціювання процесу кальцифікації може бути пов'язане з появою в тканині або т. зв. мінералізуючих матриксних везикул (*mineralizing matrix vesicles* – *MMVs*), або апоптичних тілець. Саме вони є структурами, які активно накопичують у собі кальцій і неорганічний фосфат, забезпечуючи водночас умови для нуклеації – утворення перших кристалів оксіапатиту.

Утворення великої кількості *MMVs*, діаметр яких дорівнює приблизно 100 нм, пов'язано з функціонуванням т. зв. кальцифікуючих судинних клітин (*calcifying vascular cells* – *CVCs*). Вважають, що основним їх джерелом у судинах є гладкі м'язові клітини, які під впливом різних регуляторних і ушкоджувальних чинників можуть змінювати свій фенотип і перетворюватися в подібні до остеобластів клітини. *CVCs* генерують високу активність лужної фосфатази і утворюють везикули (*MMVs*), які активно виштовхуються в позаклітинне середовище, де розташовуються вздовж еластичних волокон і мембран. Усередині *MMVs* утворюються перші кристали оксіапатиту, а далі кальцифікація продовжується за фізично-хімічними законами. За умов високої концентрації іонів Ca^{2+} і PO_4^{3-} відбувається ріст кристалів, формуються спочатку дрібні розпорошені кальцифікати, а потім, шляхом злиття менших, великі, масивні ділянки обвапнення судин.

Крім *MMVs*, ініціаторами кальцифікації можуть бути і апоптичні тільця, середній діаметр яких у 2,5 рази перевищує діаметр *MMVs*. Основним джерелом апоптичних тілець у середній оболонці артерій знову ж таки є м'язові клітини, що загинули внаслідок дії патогенних чинників. За звичайних обставин апоптичні тільця поглинаються і перетравлюються макрофагами. Однак, якщо така елімінація апоптичних тілець неможлива,

то настає їх кальцифікація. Сприятливі для цього умови виникають саме в медії великих артерій, особливо в середній третині цієї оболонки, де немає *vasa vasorum*, а отже, не виникає запалення і не здійснюється еміграція моноцитів/макрофагів.

Таким чином, бачимо, що погляди Менкеберга на роль м'язових клітин у кальцифікації артерій цілком відповідають сучасним уявленням про цей процес. І в цьому питанні правда була не на боці Фабера.

Положення 3: "медіакальциноз по своїй суті відрізняється від артеріосклерозу, який найсильніше уражає аорту та її центральні гілки". Іншими словами, медіакальциноз і атеросклероз – це два відмінні за своєю етіологією і патогенезом процеси.

Наче відповіддю Фаберу на його критику з цього питання стала опублікована Менкебергом у тому ж таки 1924 році (за рік до смерті) остання ґрунтовна стаття, присвячена проблемі артеріосклерозу⁵⁰.

У ній на відміну від попередніх робіт Менкеберг велику увагу приділяє експериментальному моделюванню уражень артеріальних судин. Так, він наводить великий перелік авторів, яким за допомогою адреналіну, різних неорганічних (хлорид барію, кремнієвокислий натрон, йодистий калій та ін.) і органічних сполук (щавлева кислота, молочнокислий натрій, сечокислий натрон та ін.), алкалоїдів, отрут удавалося більш-менш регулярно відтворювати зміни у стінці аорти та деяких інших судинах кролів. Спільною рисою цих змін було те, що вони виникали виключно в медії артеріальної стінки і характеризувалися ознаками дегенерації та загибелі м'язових клітин з подальшою кальцифікацією осередків некрозу. Фішер запропонував був позначати такий тип уражень судин терміном *артеріонекроз*.

Експериментальний артеріонекроз за своїм патогенезом, за макроскопічною і мікроскопічною картиною дуже схожий на медіакальциноз артерій кінцівок у людини. З огляду на те що аорта кролів за своєю будовою приблизно відповідає артеріям м'язового типу людини, ті автори, які в медіакальцинозі вбачали артеріосклероз (атеросклероз) даного типу артерій, стали зара-

⁵⁰ Mönckeberg J.G. Arteriosclerosis // Klin. Wschr.- 1924.- B.3, Nr. 33.- S. 1473-1478, Nr. 34.- S. 1521-1526.

ховувати експериментальний артеріонекроз (медіакальциноз) до артеріосклерозу (атеросклерозу).

Менкеберг, однак, не згоден з таким тлумаченням експериментальних даних. Він зазначає, що ще в 1903 році вказував на те, що в медіакальцинозі артерій кінцівок необхідно вбачати самостійний процес (*sui generis*) і його не можна з будь-якої точки зору зараховувати до артеріосклерозу, оскільки в тих самих артеріях можна спостерігати, хоча й істотно рідше, справжній артеріосклероз (атеросклероз), тобто хворобу, що розпочинається і розігрується в інтимі. Не може бути й мови про те, що артеріосклероз артерій еластичного типу і чистий медіакальциноз артерій м'язових мають однакову етіологію. Менкеберг із задоволенням зазначає, що такий знавець артеріосклерозу, як Жорес, в одній зі своїх відомих робіт написав, що *"з точкою зору Менкеберга про медіакальциноз як про окрему форму хвороб артерій необхідно погодитися"*, а звідси з великою вірогідністю випливає, що цей тип уражень артерій має особливий патогенез та етіологію.

Значне місце в статті Менкеберга посідає огляд експериментальних робіт, які поклали початок т. зв. холестериновій епосі у вивченні атеросклерозу. Автор, зокрема, зазначає, що, крім досліджень "артеріонекрозу", проводяться досліді і в іншому напрямі. Їхнім результатом стало отримання у тварин картини, яка значно більшою мірою відповідає атеросклерозу в людини. Вдалося через зміну проведення дослідів перетворити *"адреналіновий" тип уражень аорти в "холестериновий"*, іншими словами, викликати *"не медіакальциноз, а багато в чому схожі на людський артеріосклероз зміни, а саме, тяжку жирову дегенерацію та інфільтрацію інтими"*.

У цьому сенсі Менкеберг зупиняється і на дослідях російських дослідників *Халатова* та *Анічкова* і згадує роботу *Ігнатовського*, яка їм передувала. Так, Халатов і Анічков довели, що атеросклеротичні зміни в аорті кролів можна викликати додаванням до їжі чистого холестерину. На цій підставі було зроблено висновок, що в основі атеросклерозу лежать порушення обміну речовин, які ведуть до підвищення рівня холестерину в крові. За даними Анічкова, розвитку "холестеринового" атеросклерозу сприяє підвищення артеріального тиску. При одночасному вве-

денні тваринам адреналіну і холестерину "адреналіновий" тип уражень судин перетворюється в "холестериновий".

Підбиваючи підсумки огляду експериментальних робіт, Менкеберг пише: "З усіх наведених результатів експериментальних досліджень, особливо т. зв. холестеринового типу уражень артерій, постає питання про значення порушень холестеринового обміну, з одного боку, і механічних чинників, зокрема підвищеного кров'яного тиску, з другого, для розвитку атеросклерозу в людини. Відображенням порушеного обміну холестерину можна вважати відкладання ліпідів в артеріальній стінці, а віддзеркаленням дії механічних чинників – інші прояви "комплексного процесу", які виявляють себе потовщенням інтими. У зв'язку з цим постає центральне питання: чи можуть ці два компоненти (ліпідна інфільтрація і гіперплазія інтими) розвиватися самостійно, ізольовано, незалежно один від одного; або ж вони пов'язані між собою таким чином, що ліпідна інфільтрація відображає початок атеросклерозу і завжди має своїм наслідком гіперплазію інтими".

Обговорюючи клінічні аспекти атеросклерозу, Менкеберг наводить один випадок, описаний в дерматологічній клініці Тюбінгена в часи, коли він працював в університеті цього міста (1919-1922). 66-річному хворому на рак шкіри (*Lupus carcinom*) внутрішньовенно вводили відносно великі кількості розчиненого в спирті холестерину. При цьому розвивався ксантоматоз шкіри, а після смерті хворого, що настала від повітряної емболії, виявилось, що в аорті та її гілках, на клапанах серця мають місце відкладання ліпідів – такі ж, як і в зовсім молодих осіб. Виявлену ліпідну інфільтрацію можна було трактувати як початкову стадію атеросклерозу. З наведеного випадку випливало, що і в людини холестеринемія може призводити до розвитку "холестеринового" типу уражень артеріальних судин.

Далі Менкеберг обговорює питання, чому і в яких місцях судинної стінки відбувається відкладання ліпідів. Чи той ліпоїдоз, який виявляють у дітей і осіб до 20 років, є фізіологічним, чи його слід розглядати як початкову стадію атеросклерозу і т. д. Взагалі, чи має чистий ліпоїдоз інтими стосунок до атеросклерозу. Свого часу Вірхов чітко розрізняв жирову дистрофію аорти і артеріосклероз. Менкеберг наводить деякі дані літератури, які підтверджують цю точку зору.

Автор докладно аналізує роботи, у яких потовщення інтими розглядається як фізіологічний процес пристосування структури судинної стінки до умов кровообігу, що змінюються після народження дитини. Він зупиняється на основних положеннях гістомеханічної теорії Тома і протиставляє їй концепцію Жореса, відповідно до якої атеросклероз є комплексним процесом, у якому поєднуються, з одного боку, дегенеративні зміни, а з другого – регенеративно-компенсаторна гіперплазія інтими судинної стінки.

На думку Менкеберга, центральним у вченні про атеросклероз є питання про те, чи жирова дегенерація та гіперплазія інтими у який-небудь спосіб пов'язані між собою, чи вони є незалежними один від одного процесами. Що відбувається: жирова дегенерація чи імпрегнація нормальної тканини компонентами плазми крові, що містять жир? Яка роль загальних і місцевих чинників у розвитку змін при атеросклерозі? Усі ці питання не втратили своєї актуальності і в ХХІ ст. і перебувають нині в центрі уваги дослідників.

Завершує Менкеберг свій огляд таким висновком. Хоча більшість авторів сходяться на тому, що атеросклероз являє собою "комплексний процес", який поєднує в собі два компоненти: (1) дегенеративні зміни судинної стінки з відкладанням жирів (ліпоїдоз) і (2) регенеративно-компенсаторну гіперплазію (проліферацію) інтими, проте, на думку Менкеберга, ці два процеси взаємно не пов'язані між собою, вони розвиваються незалежно один від одного і мають різні причини та механізми. Той факт, що їх часто виявляють одночасно, ще не свідчить про їхню взаємозумовленість. У багатьох випадках ліпідна дегенерація інтими розвивається без проявів її гіперплазії і, навпаки, проліферативні процеси у внутрішній оболонці артерій не супроводжуються ліпоїдозом... І тут Менкеберг знову виявився послідовним у відстоюванні поглядів Рудольфа Вірхова!

Таким чином, якщо проаналізувати біографію і науковий шлях Менкеберга, то можна дійти кількох висновків.

По-перше, немає сумніву, що науковий світогляд Менкеберга був сформований під впливом учення Рудольфа Вірхова. Про

це свідчить і сам факт долучення молодого Менкеберга до вивчення проблеми медіакальцинозу (що спонукало недосвідченого вченого досліджувати саме цю проблему? З великою ймовірністю таку ідею було запозичено з "Целюлярної патології" Вірхова, див. вище.), абсолютна тотожність поглядів Вірхова і Менкеберга на даний процес, відстоювання спільної позиції щодо різної сутності, причин і механізмів розвитку медіакальцинозу і артеріосклерозу. На цій підставі Менкеберга можна сміливо вважати учнем Вірхова, хоча сам він про це ніде й ніколи не писав.

По-друге, Менкеберг, безумовно, не є першовідкривачем медіакальцинозу, а тому термін "артеріосклероз Менкеберга" не зовсім відповідає усталеним критеріям. Проте відмовлятися від нього немає жодного сенсу, оскільки Менкеберг, отримавши в молодості великий аванс на майбутнє (яку гордість має відчувати вчений, коли за життя його ім'ям називають хворобу!), зробив усе, щоб увійти в історію як дослідник, який до кінця своїх днів послідовно відстоював і розвивав учення про медіакальциноз, ставши, по суті, його фундатором.

Розділ 4

Розвиток учення Менкеберга в Росії й Україні

Початок ХХ століття ознаменував себе бурхливим розвитком досліджень, присвячених артеріосклерозу. На той час центральною була проблема сутності артеріосклеротичних уражень – що, власне, вони являють собою: дегенеративно-склеротичні зміни в судинах чи інфільтративно-проліферативний процес. Відповідь на це питання шукали у двох напрямках: (1) патолого-анатомічному, досліджуючи морфологічну картину уражень артерій у людей, і (2) експериментальному, намагаючись відтворити у тварин основні риси людського артеріосклерозу.

Основним осередком розвитку першого з цих напрямів можна вважати Німеччину, де працювали такі знані патологи, як *Орт*, *Маршан*, *Ашофф*, *Менкеберг*, *Рібберт* та інші. Як зазначалося в попередніх розділах, у цей період особливої гостроти набула дискусія щодо існування особливого різновиду артеріосклерозу – медіакальцинозу, тобто артеріосклерозу Менкеберга.

Другим важливим центром вивчення артеріосклерозу стала Росія. Але тут основна увага вчених була прикута до експериментального дослідження цього процесу і, зокрема, до його моделювання.

Слід зазначити, що першою загально визнаною моделлю артеріосклерозу стала модель адреналінових уражень кровоносних судин.

Ідея отримати в судинах зміни при часто повторюваних підвищеннях кров'яного тиску у собак і кролів належала *Жоресу* (*Jores*). З цією метою він вводив тваринам витяжку з надниркових залоз, але жодних змін в артеріях не виявив.

Цю ж саму ідею, але на цей раз успішно, реалізував *Josué*⁵¹ в 1903 році. Після внутрішньовенних ін'єкцій речовини надниркових залоз, адреналіну, він виявив в аорті кролів бляшки, які,

⁵¹ Josué O. Atherome aortique experimental par injections repetees d'adrenaline dans les veines // Compt. rend. de la Soc. de Biol. – V. 55. – P. 1374.

на думку дослідника, повною мірою відповідали артеріосклеротичним змінам у людей.

Опубліковані *Josué* результати стали приводом для повторення таких дослідів, тільки в різних постановках. У наукових часописах з'явилася була велика кількість робіт (*Erb, Rzentkowsky, Fischer, Külbs, Ziegler* та ін.), у яких підтверджувалося, що внутрішньовенне введення адреналіну дійсно спричиняється до змін в артеріальних судинах, щоправда, характер цих змін дещо інший, ніж при людському артеріосклерозі. Так, зокрема, дослідники відзначали, що у кролів основним місцем уражень є не інтима, а медія артерій. Суть патологічних змін у судинній стінці зводилася в основному до некрозу м'язових волокон, змін еластичних структур, кальцифікації медії, розростання сполучної тканини навколо осередків дегенерації і кальцинозу, утворення аневризматичних вибухань стінки, а інколи і її розриву. Що стосується змін в інтимі, відкладання в ній ліпідів, утворення бляшок, то таких або зовсім не виявляли, або спостерігали дуже рідко в поодиноких випадках.

Звідси поставало питання, наскільки адреналіновий артеріосклероз можна вважати аналогом людського, себто моделлю атеросклерозу за Маршаном. Думки різних дослідників з цього приводу були діаметрально протилежними. Одні вчені вважали, що зміни в аорті експериментальних тварин більшою мірою відповідають картині медіакальцинозу в артеріях кінцівок людей, тобто мають усі основні риси артеріосклерозу Менкеберга. Інші – стверджували, що характер морфологічних змін при адреналінових ураженнях судин відрізняється від картини людського артеріосклерозу тільки тому, що великі артерії людини і кролів мають різну гістологічну будову. Так, аорта людини є судиною еластичного типу, тимчасом як аорта кролів належить до артерій з вираженим розвитком м'язових структур, завдяки чому нагадує артерії кінцівок людини. Оскільки, на думку таких вчених, медіакальциноз – це вияв артеріосклерозу в судинах м'язового типу, то й адреналінові ураження аорти в кролів слід визнати моделлю людського артеріосклерозу.

До дискусії навколо адреналінового артеріосклерозу долучилися були й російські дослідники. Так, 1907 року в Петербурзі дисертацію "Адреналіновий склероз" захищає асистент інституту

патології Дерптського (нині Тартуського) університету Ю.Ю.Широкогоров. Основні положення своєї дисертації Ю.Ю.Широкогоров опублікував у 1908 році у Вірховському архіві⁵² у статті "Склеротична хвороба артерій після ін'єкцій адреналіну. Експериментальне дослідження". Загалом у цій роботі автор ще раз підтверджує, що введення тваринам адреналіну зумовлює некроз м'язових елементів медії, відкладання кальцію, розвиток рубцевої тканини. При цьому він вказує на вторинне потовщення інтими, яке, на його думку, має компенсаторний характер. Завершує Ю.Ю.Широкогоров свою статтю висновком: "Якщо до артеріосклеротичних зараховувати процеси, які виявляють себе розвитком фіброзної тканини частково запального, частково регенеративного характеру і де потовщення інтими являє собою вторинний, компенсаторний процес, а не є суттю патологічного процесу, то ми можемо експериментальний адреналіновий склероз артерій вважати за аналог людського артеріосклерозу".

Таким чином, Ю.Ю.Широкогоров став на бік тих учених, які вбачали в первинних ураженнях середньої оболонки артерій сутність артеріосклерозу, хоча спочатку – у своїй дисертації – схилився до того, що адреналінові ураження артерій більше нагадують сифілітичний мезартеріїт.

Ще один російський дослідник Д.Д.Крилов у дисертації "Експериментальний артеріосклероз" (Петербург, 1910), навпаки, дотримувався думки, що ін'єкції адреналіну відтворюють власне медіакальциноз, а тому адреналіновий артеріосклероз може вважатися моделлю менкебергівського варіанта склерозу.

Кінець дискусії про сутність адреналінового артеріосклерозу несподівано поклали досліди молодих учених з Петербурга, яким удалося відтворити у кролів основні ознаки атеросклеротичного процесу, а саме відкладання ліпідів в інтимі артерій і розвиток проліферативних змін у ній.

Спочатку, у 1908 році, А.І.Ігнатовський, що працював у Петербурзькій військово-медичній академії, спостерігав такі зміни при застосуванні раціону, що містив м'ясо, молоко та яєчні жовтки. С.С.Салтиков отримав був подібні ураження при поєд-

⁵² Schirokogoroff J.J. Die sclerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen. Experimentelle Untersuchung // Virchows Arch. – 1908. – B.191. – S. 482-534.

нанні внутрішньовенного введення стафілококів і згодовування тваринам молока та яєць. У 1910 році *Стуккей* описав результати своїх дослідів, у яких атеросклеротичні ураження в кролів виникали при тривалому згодовуванні їм яєчних жовтків. Нарешті, у 1912 році *М.М.Анічков* і *С.С.Халатов* показали, що причиною розвитку атеросклерозу в наведених вище дослідах був високий вміст холестерину в продуктах, що їх давали кролям. У дослідях, що стали класичними, *М.М.Анічков* і *С.С.Халатов* установили, що згодовування кролям холестерину веде до утворення атеросклеротичних бляшок у стінці аорти. Таким чином, петербурзькими вченими було започатковано нову, "холестеринову", еру у вивченні атеросклерозу, основним гаслом якої стало положення: "без холестерину немає атеросклерозу".

Можливість відтворювати в експерименті "справжні" атеросклеротичні зміни в інтимі артерій за допомогою холестерину, по суті, дала відповідь на питання, чим є насправді адреналіновий артеріосклероз. Стало зрозуміло, що адреналінова модель уражень артерій не є аналогом людського артеріосклерозу, а з повним правом може розглядатися як аналог медіакальцинозу. Це, таким чином, підтверджує думку Менкеберга, що медіакальциноз і атеросклероз є різними за походженням і механізмами розвитку патологічними процесами.

Розвиток "холестеринової" концепції атеросклерозу остаточно розмежував учення про атеросклероз і артеріосклероз Менкеберга.

У 1920 році молодий професор *М.М.Анічков* очолив відділ патологічної анатомії Інституту експериментальної медицини в Петербурзі і сконцентрував зусилля своїх співробітників на вивченні ліпідних (холестеринових) механізмів розвитку власне атеросклеротичних змін. Ці дослідження й принесли йому світову славу. Так, відомий американський учений *Dock* у редакційній статті *Annals of Internal Medicine* (1958) порівнював значення класичних робіт *Аніčkova* зі значенням відкриття *Робертом Кохом* збудника туберкульозу. Авторитетний біохімік *Steinberg* (США) писав: "Якби справжнє значення його знахідок було своєчасно оцінено, ми б зекономили більш ніж 30 років у тривалій боротьбі за

холестеринову теорію атеросклерозу, а сам Анічков міг би бути удостоєний Нобелівської премії"⁵³.

Проте у відділі М.М.Анічкова не припиняли вивчати і менкебергівський тип артеріосклерозу. Цей напрям досліджень очолила *Маргарита Гессе*. У 1924 році вона публікує фундаментальну свою роботу "Порівняльно-гістологічні дослідження медіакальцинозу артерій"⁵⁴, яку можна вважати вагомим внеском у розвиток вчення Менкеберга. З огляду на це є сенс докладніше зупинитися на цій роботі.

У вступній частині статті Гессе зазначає, що "відкладання вапна в медії артерій вже багато разів досліджено, але, незважаючи на це, у літературі щодо цього питання знаходимо дуже суперечливі дані. Особливо, що стосується гістогенезу цього процесу".

Далі Гессе наводить різні погляди щодо сутності медіакальцинозу, згадуючи при цьому, з одного боку, Вірхова і Менкеберга, які відстоювали думку щодо різної природи цих уражень судин, а з другого – Маршана та його послідовників, які вважали обидва варіанти змін артерій різними проявами одного і того ж патологічного процесу. При цьому авторка згадує ще одного російського дослідника *Кузнецовського*, який у своїй дисертації (1919) на основі великого власного матеріалу дійшов був таких самих висновків, що і Менкеберг.

Друга проблема, яка є предметом гострих дискусій, стосується експериментального адреналінового артеріосклерозу у кролів. Гессе зазначає, що описання змін в аорті різними авторами більш-менш збігаються, але коли мова йде про порівняння цих змін зі змінами артерій людини, то погляди дослідників на це часто є діаметрально протилежними (див. вище).

З огляду на це Гессе поставила за мету прояснити питання про медіакальциноз у людей і порівняти його з експериментальним адреналіновим склерозом у кролів, а також зі спонтанним медіакальцинозом у деяких видів тварин.

Крім того, Гессе намагалася дати відповідь на питання, в яких структурах судинної стінки первинно відбувається відкла-

⁵³ Steinberg D. In: J. Lipid Res.- 2004.- V. 45.- P. 1583-1593.

⁵⁴ Hesse M. Vergleichend-histologische Untersuchungen über die Mediaverkalkung der Arterien // Virchows Arch.- 1924.- B. 249.- S. 437-470.

дання солей кальцію. Адже на той час існувало щонайменше три точки зору щодо цього. Одні дослідники (Вірхов, Орт, Менкеберг та ін.) вважали, що такими структурами є змінені і незмінені м'язові клітини, другі (Фабер, Маршан, Хюбшман та ін.) – були переконані, що місцем первинної кальцифікації є еластичні волокна, треті (Нусек) – вказували на те, що солі кальцію відкладаються у проміжній речовині сполучної тканини артерій.

Об'єктом власних досліджень Гессе були (1) артерії людини (трупний матеріал), (2) аорти корів і (3) аорти кролів, яким внутрішньовенно вводили адреналін.

Відповідно до обраних об'єктів результати своїх досліджень Гессе представила трьома частинами, які ми коротко й опишемо.

1. Кальцифікація медії аорти у корів

У цій частині авторка відзначає, що загалом картина спонтанного медіакальцинозу у корів є дуже схожою на таку в людей.

При мікроскопічному дослідженні зернятка вапна виявлялися методом фон Косса в середній третині медії або на межі середньої і внутрішньої її третин. Саме ця зона найчастіше кальцифікується у людей і у тварин при спонтанному чи експериментальному обвапненні.

Авторка зазначає, що на початковій стадії відкладання кальцію ніяк не були пов'язані ні з м'язовими волокнами, ні з еластичними мембранами, а виявлялися в проміжній субстанції між названими вище структурами. На пізніших стадіях процесу більші маси вапна можна було бачити на поверхні еластичних мембран чи м'язових волокон, вони заповнювали увесь простір між цими структурами. У ділянках появи великих вапняних мас еластичні мембрани дещо змінювалися (змінювався їхній хід, вони розтягувалися, випрямлялися), а ядра м'язових волокон зникали. Поза цими ділянками еластичні структури здавалися цілком нормальними. Цю стадію авторка назвала стадією масивних осередків обвапнення. Такі осередки утворюються внаслідок об'єднання маленьких кальцифікатів (зерен) у більші вапняні маси.

Таким чином, на думку Гессе, відкладання солей кальцію у вигляді дрібних зерен спочатку відбувається в проміжній речовині, потім ці зерна збираються на еластичних волокнах, хід яких поступово змінюється. Нарешті, м'язові клітини зазнають атрофії і гинуть, а всередині їх утворюються осередки вапна. На цій стадії обвапнення, як правило, жодної місцевої реакції з боку навкружної тканини немає, усі її елементи, що оточують осередки кальцифікації, здаються нормальними.

Далі кальцифікати "ростуть" у циркулярному і поздовжньому напрямку, значно меншою мірою – у товщину, тобто в бік інтими і адвентиції.

Гессе зазначає, що процес кальцифікації медії в чистому вигляді має місце тільки на ранніх стадіях його розвитку. У виражених випадках обвапнення виникає більш-менш сильна реакція на це з боку довкружних елементів судинної стінки. Ця реакція складається з новоутворення сполучної тканини, яка є то пухкою, багатою на клітини, то фіброзною. У деяких місцях і в деяких випадках можна спостерігати зникнення вапна там, де воно, імовірно, було раніше, тобто йдеться про можливість зворотного розвитку кальцифікації. Гессе вказує на те, що реакція довкружної тканини на відкладання кальцію нагадує реакцію на сторонні тіла. Вона, можливо, зупиняє ріст осередків обвапнення, поширення кальцифікації по судинній стінці і сприяє зворотному розвитку процесу.

Описана Гессе реакція структур судинної стінки на масивні відкладання кальцію отримала пізніше назву *мезенхімної*. Основними її компонентами є новоутворення колагенових волокон і проміжної речовини сполучної тканини, а також клітинна реакція, яка полягає в появі на полюсах осередків кальцинозу більшої чи меншої кількості різної величини клітин округлої, овальної чи поліморфної форми. Ядра цих клітин нагадують ядра м'язових волокон, місцями – полібластів.

Таким чином, на підставі дослідження спонтанного медіа-кальцинозу у корів Гессе припускає таку послідовність подій: (1) відкладання солей кальцію в проміжній речовині у вигляді дрібних зерен; (2) злиття цих зерен на еластичних волокнах з утворенням більших вапняних грудок, останні зливаються між собою і утворюють великі вапняні маси; (3) реакція з боку нав-

кружної тканини, яка зупиняє процес кальцифікації; (4) зворотний процес, резорбція вапняних мас.

У різних ділянках аорти цей процес може перебувати на різних стадіях, а тому й гістологічна його картина у різних місцях може істотно відрізнятись.

II. Медіакальциноз периферичних артерій у людей

Оскільки частота і локалізація кальцифікації різних периферичних артерій у людей вже багато разів обговорювалися в літературі, авторка вважає зайвим знову повертатися до цього. Відкритим, однак, залишається питання про відношення вапняних мас до окремих елементів судинної стінки і точної локалізації відкладень, особливо на ранніх стадіях кальцифікації. Про можливість зворотного розвитку цього процесу в літературі можна зустріти лише поодинокі міркування, але прямих досліджень і описань такого явища до цього часу ще не було. А тому авторка вирішила зосередити свою увагу саме на цих питаннях. Вона поставила за мету прояснити гістогенез процесу кальцифікації на всіх його стадіях і у всіх різновидах.

Гесе відзначає, що медіакальциноз периферичних артерій у людей принципово не відрізняється від медіакальцинозу аорти в корів. Є тільки одна більш-менш суттєва різниця. Вона стосується того, які прошарки медії уражаються. У корів це відбувається в основному на межі середньої і внутрішньої третини медії. У людей загалом теж уражається той самий прошарок, особливо у тяжких випадках. Проте в них інколи досить значні відкладення вапна можна знаходити і у внутрішній частині медії, і на межі з адвентицією. Крім того, досить часто можна виявити кальцифікацію внутрішньої еластичної мембрани, чого авторка в аортах корів ніколи не знаходила.

На внутрішній еластичній мембрані процес кальцифікації має такі самі риси, як і в медії: спочатку виникають маленькі вапняні часточки в оточенні мембрани, потім вони осідають на її поверхні. Хід мембрани поступово втрачає свою звичайну форму і врешті-решт набирає вигляду ламаної лінії. Кальцифікація внутрішньої еластичної мембрани може відбуватися не тільки одночасно з обвапненням медії, а й бути цілком самостійним процесом. Сама інтима при кальцифікації внутрішньої еластичної мембрани мало змінюється.

У людей, на відміну від корів, у випадках важкого кальцинозу виявляють вапняні маси у вигляді кристалів. Кристалізація, як правило, починається на межі між внутрішньою і середньою третинами медії. При нарізанні зрізів ці кристали ламаються, часто випадають. Вони мають різні розміри і форму, більшменш гладку поверхню, погано фарбуються різними барвниками. Таку само кристалізацію можна спостерігати і на внутрішній еластичній мембрані.

Ще одна відмінність між медіакальцинозом у корів і людей полягає в тому, що в останніх реакція довкружної тканини на кальцифікацію або дуже слабка, або, що найчастіше, її зовсім немає. Авторці здається, що в артеріях людини процес кальцифікації завжди прогресує, не зупиняється, сполучна тканина навколо осередків кальцинозу не утворюється і зворотного розвитку таких осередків не відбувається.

Лише в 4 з 17 випадків Гессе виявляла ознаки мезенхімної реакції. У деяких рідких випадках вона знаходила перетворення осередків обвапнення в хрящоподібну тканину з наступною осифікацією.

На думку Гессе, процес кальцифікації периферичних артерій людини може мати два різновиди. (1) У більшості випадків ідеться про прогресуючу кальцифікацію, яка не припиняється і захоплює все нові і нові ділянки судини. (2) В інших рідких випадках кальцифікація спричиняється до мезенхімної реакції, що нагадує реакцію на сторонні тіла, і до часткового зменшення осередку обвапнення. При цьому може відбуватися метапластичне утворення хрящової і кісткової тканини з наявністю кісткового мозку в останній.

III. Кальцифікація медії аорти у кролів

З метою вивчення гістогенезу медіакальцинозу аорти кролів авторка внутрішньовенно вводила тваринам адреналін, оскільки було відомо, що він часто спричиняється до відкладання солей кальцію в аорті.

Перше, на що звернула увагу Гессе, – це вражаюча різноманітність змін, що виникали в судинній стінці. Тільки у двох кролів, яким вводили адреналін, ніяких змін в аорті не виявили.

Основними ознаками адреналінових уражень в артеріях кролів були (1) зникнення м'язових елементів у медії аорти і (2) відкладання в ній солей кальцію.

Що стосується першого процесу, то можна було спостерігати два його різновиди.

В одних випадках виникали в основному малі, повністю позбавлені клітин осередки, що були розкидані без будь-якого порядку по всій медії. Еластичні волокна в цих місцях не зближувалися між собою, зберігали нормальні свої властивості і звивистий хід. Між еластичними волокнами, однак, не було жодних м'язових елементів і уражена ділянка залишалася при всіх використаних методах фарбування блідою. Подібного типу вільні від клітин осередки авторка могла бачити тільки у кролів, яким вводили адреналін, і їх у жодному разі не було в контрольних тварин.

Другий варіант вільних від клітин ділянок, як правило, мав свою локалізацію у внутрішніх шарах медії. У таких місцях еластичні волокна випрямляли свій хід і зближувалися між собою, м'язові елементи між цими волокнами повністю зникали. Така типова картина була описана багатьма авторами і вважалася загальною характерною для експериментального адреналінового артеріосклерозу в кролів. Однак Гессе зазначає, що зустрічала цей вид змін не тільки у дослідних (адреналінових) тварин, а також майже у всіх контрольних (крім одного випадку). Отже, є підстави стверджувати, що подібні зміни можуть розвиватися і спонтанно. Звідси випливало, що в дослідних тварин описана картина могла виникнути ще до початку експерименту (тобто спонтанно). З другого боку, авторка не бачить підстав відкидати те, що в умовах досліду розвиток даного процесу прискорюється.

За даними Гессе, відкладання вапна в медії аорти кролів відбувається також у двох різних формах.

З одного боку, можна бачити осередки обвапнення, які виникають у вільних від клітин некротичних ділянках внутрішніх шарів медії. Вапняні маси, що проникають на всю глибину такої некротичної ділянки, не заповнюють її, однак, повністю, і зовні масивного осередку кальцинозу можна бачити маленькі вапняні часточки між випрямленими і зближеними між собою еластич-

ними волокнами, що лежать в гомогенній або злегка зернистій субстанції. Подібного типу осередки виявляли як у дослідних тварин, яким вводили адреналін, так і в контрольних.

З другого боку, Гессе нерідко знаходила масивні осередки кальцинозу, які з усіх боків були оточені морфологічно незміненою тканиною судинної стінки. На полюсах таких осередків у проміжній субстанції лежали маленькі вапняні часточки, які досить часто відкладалися на еластичних волокнах. М'язові елементи в цих місцях не виявляли будь-яких видимих ознак відхилення від норми. Така форма кальцинозу також могла зустрічатися як у дослідних, так і контрольних тварин. Вона була повним аналогом прогресуючого медіакальцинозу в людей і корів і, якщо брати до уваги тільки цю форму обвапнення медії аорти у кролів, то можна було б погодитися з тими авторами, хто медіакальциноз у кролів прирівнював до такого ж процесу у людей. Авторка зазначає, що сама вона на трупному матеріалі виявляла тільки такий різновид відкладання солей кальцію і жодного разу не знаходила картину, аналогічну описаній вище першій формі медіакальцинозу у кролів – некроз з наступною кальцифікацією.

Завершуючи цю частину статті, Гессе пише: "... результати проведених досліджень учать нас тому, що викликані в експерименті зміни в аорті кролів необхідно дуже обережно оцінювати і мати на увазі можливість їхнього спонтанного розвитку. У наших дослідях зміни в аорті кролів після ін'єкцій адреналіну за всіма морфологічними ознаками були такими ж, як і у кролів, яким адреналін не вводили".

В обговоренні результатів своїх досліджень Гессе зосереджується на кількох аспектах проблеми.

1. Вона деталізує гістогенез процесу кальцифікації судинної стінки, вказуючи на те, що ранні відкладання вапна відбуваються в проміжній субстанції медії, а вже потім на еластичних волокнах. Первинного відкладання солей кальцію на поверхні чи всередині м'язових волокон авторка жодного разу не спостерігала ні в людей, ні в корів, ні в кролів, і немає підстав думати, що таке взагалі відбувається. Менкеберг, вказуючи на кальцифікацію явно незмінених м'язових волокон, мав, можливо, на увазі кальцієве метастазування, тобто процес, відмінний від дистрофічної кальцифікації. Що стосується еластичних волокон, то

вони в осередках кальцинозу не змінюються ні морфологічно, ні за здатністю фарбуватися. Вже потім, коли вапно утворить компактні футляри навколо еластичних волокон, останні втрачають здатність до контракції. І навіть в цьому разі розпад волокон досить часто не доходить до повного їх некрозу і вони знову добре фарбуються після декальцинації препаратів. Ці результати є однаковими й у людей, і у двох досліджених видів тварин.

2. Що стосується реактивних явищ і зворотного розвитку вапняних осередків при медіакальцинозі у людей, то про них у більшості випадків важко говорити, і в цьому сенсі правий був Менкеберг, коли казав, що процес кальцифікації у людей *"завжди постійно прогресує без упину"*. У корів мезенхімна реакція і зворотний розвиток осередків кальцинозу бувають частіше і вони більш виражені, а тому їх вивчення може сприяти кращому розумінню цих процесів у артеріях людини.

3. Порівняльно-гістологічна картина безсумнівно показує, що сутність кальцифікації артерій у людей і досліджених видів тварин є однаковою. Скрізь кальцифікація починається у внутрішніх шарах, а точніше на межі між внутрішньою і середньою третинами медії (відкладання вапна на внутрішній еластичній мембрані може відбуватися тільки в людей), і виявляє себе відкладанням дрібних вапняних часточок у проміжній субстанції з постійною їх адсорбцією на еластичних волокнах. М'язові елементи в цей процес прямо не втягуються, відкладання вапна відбувається між морфологічно незміненими м'язовими волокнами, що мають добре профарбовані ядра. Своєрідним процесом є тільки обвапнення без'ядерних некротичних (атрофічних) частин медії аорти в кролів. Такої картини Гессе жодного разу не спостерігала ні в корів, ні в людей.

4. Коротко обговорюючи питання етіології медіакальцинозу, Гессе вказує на суперечливість існуючих поглядів на цю проблему. Вона зокрема згадує Менкеберга, який схилився до того, що медіакальциноз пов'язаний з причинами, які викликають розвиток дегенеративних змін у судинній стінці. Для розуміння походження медіакальцинозу, на думку авторки, важливими є три положення, що випливають з результатів її власних досліджень: (1) процес завжди починається в проміжній субстанції і виявляє себе інфільтрацією її солями кальцію, (2) морфологічно

цей процес є однаковим у всіх судинах людини і досліджених видів тварин, (3) спонтанні зміни судинної стінки у кролів не відрізняються від тих, що отримані за допомогою ін'єкцій адреналіну.

Перший пункт вказує на важливу роль проміжної субстанції у відкладанні солей кальцію. Ця субстанція, яка за хімічним складом дуже близька до основної речовини хряща, здатна, як і в більшості інших тканин, адсорбувати солі кальцію. Звідси видається можливим, що явище адсорбції солей кальцію посилюється при перенасиченні організму відповідними сполуками кальцію або при певних хімічно-фізичних змінах проміжної субстанції, точна природа якої у той час ще не була відома. Оскільки кількість проміжної речовини в артеріальній стінці з віком зростає, то, імовірно, збільшується в ній також і кількість хондроїтинсірчаної кислоти. Можливо, що вже цієї однієї обставини достатньо, щоб підвищити здатність проміжної субстанції адсорбувати солі кальцію. З другого боку, не слід забувати, що солі кальцію особливо "охоче" відкладаються в тканинах, у яких відбуваються дегенеративні процеси. Цей зв'язок можна бачити в аортах кролів, де кальцій частково – але не обов'язково – відкладається в атрофічних (некротичних) ділянках судинної стінки. Подібні вторинні осередки кальцифікації утворюються – принаймні у кролів – неодмінно під впливом токсинів (адреналін та інші отрути). Можливо, що і в людей також обвапненню медії передують дегенеративний процес в артеріальній стінці, однак він зачіпає тільки проміжну субстанцію і не торкається м'язових волокон, як у кролів у випадках викликаної в експерименті тяжкої інтоксикації.

5. Завершує свою роботу Гессе таким висновком: *"Процес кальцифікації артеріальної стінки морфологічно сильно відрізняється від атеросклерозу. Усе ж таки можна знайти точки дотику механізмів виникнення цих двох процесів (Анічков). Обидва процеси є інфільтративними; обидва процеси починаються відкладанням речовин у проміжній субстанції, зміни якої відіграють певну роль у виникненні уражень; обидва процеси дають відкладання на еластичних волокнах; обидва процеси викликають реактивні процеси з боку артеріальної стінки. Останні у випадку кальцифікації, можливо, децю менше виражені – особливо у людей, – ніж при атеросклерозі, однак все ж таки розвиваються, про що свідчать порівняльно-гістологічні досліді-*

дження. Такі реактивні процеси є особливо важливими з огляду на те, що вони часто взаємопов'язані зі зворотним розвитком осередків кальцифікації".

Таким чином, останнє положення Гессе ясно показує, що в лабораторії М.М.Анічкова намагалися поширити "інфільтративну" теорію атеросклерозу і на артеріосклероз Менкеберга. Оскільки в самій роботі, крім наведеного вище останнього абзацу, про це жодного слова і, звісно, жодних доказів "інфільтрації" нема, то можна припустити, що кінцівка статті була даниною науковому керівникові, розрахованою на його прихильність у питаннях продовження досліджень медіакальцинозу.

Як би не було, а через два роки (1926) виходить ще одна ґрунтовна стаття Гессе "Про патологічні зміни в артеріях верхніх кінцівок"⁵⁵. У ній представлено результати вперше проведеного системного вивчення артерій верхніх кінцівок людини з огляду на характер патологічних процесів, що розвиваються в них. Оскільки в артеріях верхньої половини тулуба можна простежити перехід від судин еластичного до судин м'язового типу, то цікавим було з'ясувати, чи існує зв'язок між гістологічною будовою судинної стінки і відкладанням у ній ліпідів чи солей кальцію.

Основний висновок, якого дійшла Гессе, полягав у тому, що такий зв'язок дійсно існує. Так, поширені тяжкі прояви атеросклерозу виявлялися переважно в артеріях еластичного типу (*a.subclavia*, *a.axillaris*) і вони майже зникали при переході на *a.brachialis* (м'язовий тип судин). В артеріях м'язового типу загалом мало місце лише незначне відкладання ліпідів, у край рідко процес доходив до утворення атеросклеротичних бляшок.

Натомість поширеність і тяжкість медіакальцинозу в артеріях верхніх кінцівок зростали в напрямку від центра до периферії. Найбільш вираженим цей процес був у *a.radialis* і *a.ulnaris*. У досліджених артеріях еластичного типу відкладань солей кальцію, як правило, не було.

Таким чином, на прикладі досліджених судин було показано, що існує певний антагонізм між атеросклерозом і артеріосклерозом Менкеберга: в артеріях еластичного типу, чутливих

⁵⁵ Hesse M. Über die pathologischen Veränderungen der Arterien der oberen Extremität // Virchows Arch. - 1926. - B. 261. - S. 225-252.

до атеросклерозу, рідко розвивається медіакальциноз; і навпаки, артерії м'язового типу, у яких медіакальциноз є звичним явищем, виявляють відносну стійкість до атеросклеротичних уражень.

На думку Гессе, системне вивчення всіх без винятку гілок цілісної артеріальної системи приводить до висновку, що відкладання ліпідів і кальцієвих солей залежить як від загальних (порушення обміну речовин), так і місцевих (особливості будови судинної стінки) чинників.

У дальших своїх дослідженнях медіакальцинозу Гессе до морфологічних методів долучила ще й хімічні. В опублікованій у 1928 році статті "До питання про вміст кальцію в артеріальній стінці"⁵⁶ Гессе вказує на недосконалість морфологічних методик виявлення солей кальцію в судинах, особливо на початковій стадії процесу кальцифікації. А тому вона провела хімічний аналіз артерій людей, вік яких становив від 2 до 56 років. Вивчалися аорта, як приклад артерій еластичного типу, і стегові артерії, як представники судин м'язового типу. При цьому досліджувалися тільки ті судини, що не мали явних ознак атеросклерозу.

Основний результат роботи полягав у тому, що кількість кальцію, навіть в артеріях, що ще не мають морфологічних змін, з віком значно зростає. Так, в аортальній стінці вміст кальцію у віці 15-26 років подвоюється, у 34-річних людей – потроюється, а після 43 років зростає в 4-6 разів, якщо порівнювати з 2-річним віком. У стегових артеріях вікові зміни вмісту кальцію виражені ще більшою мірою, ніж в аорті. У порівнянні з 2-річним віком вміст кальцію тут збільшується в 20 разів.

Гессе вказує, що перші ознаки кальцифікації в гістологічних препаратах судин можна виявити тільки тоді коли вміст кальцію в судинах збільшується не менше ніж удвічі.

Мабуть, однією з останніх праць Маргарити Гессе загалом і присвячених медіакальцинозу зокрема, була стаття "Тяжка кальцифікація артерій при одночасній гіпнолазії нирок"⁵⁷, у якій вона

⁵⁶ Hesse M. Zur Frage nach dem Kalkgehalt der Arterienwandungen // Virchows Arch.- 1928.- B. 269.- S. 280-288.

⁵⁷ Hesse M. Hochgradige Arterienverkalkung bei gleichzeitiger Nierenhypogenesie // Virchows Arch.- 1934.- B. 294.- S. 1-7.

описала випадок поширеної кальцифікації артерій у 29-річної жінки з тяжкими ураженнями нирок. Це була одна з перших робіт, у якій показано, що порушення ниркових функцій є чинником, що зумовлює розвиток системного медіакальцинозу. Нині, як відомо, хронічна ниркова недостатність вважається однією з трьох основних причин артеріосклерозу Менкеберга (дві інші – старіння і цукровий діабет II типу).

Наведений вище короткий огляд робіт Гессе не залишає сумнівів щодо вагомості її внеску в розвиток учення Менкеберга. А тому й не дивно, що авторів цього історичного нарису стало цікаво ближче познайомитися з особистістю Маргарити Гессе. Ніде не знайшовши інформації про неї, я звернувся з листом до *Інституту експериментальної медицини* (Санкт-Петербург) з проханням допомогти мені знайти портрет Гессе. Так у мене зав'язалося листування з керівником науково-організаційного відділу цього інституту *Ю.А.Мазінгом*.

У першій відповіді на мій лист Юрій Андрійович написав, що про Маргариту Гессе ніколи нічого не чув і не читав, хоча й 15 років пропрацював у відділі патологічної анатомії. Він обіцяв пошукати інформацію про неї в інститутських та міських архівах, але запевнив, що у фототеці інституту й архіві кінофотодокументів Санкт-Петербурга її точно немає. Так що ймовірність знайти її портрет дуже мала, хіба що тільки на групових фотографіях.

Через деякий час я отримав від Юрія Андрійовича ще одного листа з довідкою, що засвідчує тяжку трагічну долю Маргарити Гессе. Згодом він надіслав мені дві групові фотографії (1929-30 рр.), на яких пані Гессе сиділа поруч з Миколою Миколайовичем Анічковим. За словами однієї з найстаріших співробітниць відділу патологічної анатомії (як вона це чула від старших) Маргарита Іванівна завжди сідала праворуч від М.М.Анічкова.

Отже, мені стало відомо, що Маргарита Іванівна Гессе, 1886 року народження, доктор медичних наук, співробітниця відділу патологічної анатомії Інституту експериментальної медицини,

була в 1937 році арештована як член сім'ї зрадника батьківщини, яким вважався її чоловік *Ерік Романович Гессе* (1883-1938).

У довідці йдеться про те, що Е.Р.Гессе був лікарем-хірургом Обухівської лікарні, з 1921 р. – приват-доцентом військово-медичної академії, з 1924 р. – завідувачем кафедри загальної хірургії Державного інституту медичних знань (ДІМЗ), завідувачем нейрохірургічного відділення патолого-рефлексологічного інституту ім. Бехтерева.

У 1930 р. його арештовують за неправдивим обвинуваченням як учасника німецького контрреволюційного угруповання, але справу було припинено.



Сидять зліва направо М.І. Гессе, М.М.Анічков

У 1932 р. за ініціативою Е.Р.Гессе засновується *Науково-практичний інститут переливання крові* (нині Російський НДІ гематології і трансфузіології), першим директором якого він і стає.

У 1937 р. Е.Р.Гессе звинуватили в тому, що він, виконуючи завдання фашистів, навмисне заражає кров, призначену для переливання. В основі звинувачення лежав донос. Дехто з лікарів не вірив, що причиною ускладнень при переливанні крові може бути гемоліз, як це стверджував Гессе. До того ж він застерігав від використання крові універсальних донорів, вважаючи це небезпечним. Деякі лікарі вважали його побоювання безпідставними і такими, що тільки утруднюють широке застосування пе-

реливання крові при травматичних епідеміях – так на мові медицини прийнято було називати війни.

Співзвучність прізвища Гессе з прізвищем Гесса, особистого секретаря Гітлера, стало додатковим аргументом на користь шкідницької діяльності директора Інституту переливання крові. 29 серпня 1938 року його розстріляли.

Після Великої Вітчизняної війни в руки радянської розвідки потрапило багато секретних німецьких документів і серед них список радянських людей, небезпечних для гітлерівського режиму, яких слід було знайти і знищити після окупації. У списку ворогів рейху значився і професор Е.Р.Гессе, який за іронією долі був розстріляний як німецький шпигун.

У 1959 р. його повністю реабілітували. Як з'ясувала перевірка, значну частину матеріалів слідства було сфальсифіковано. Однак, коли в 1999 році постало питання про присвоєння інституту імені його засновника, частина співробітників знову виказала сумнів, чи не був він якось пов'язаний з Гессом. Це свідчить про те, як глибоко в'їлися у свідомість людей пропагандистські штампи сталінських часів.



Е.Р.Гессе
(1883-1938)

Що стосується Маргарити Іванівни Гессе, арештованої у 1937 р., то її, мабуть, спіткала доля більшості таких само, як і вона, жінок – смерть десь у далеких сибірських таборах. Ось так переплелася історія науки з трагічними сторінками російської (радянської) історії!

Необхідно зазначити, що після смерті М.І.Гессе морфологічне вивчення артеріосклерозу Менкеберга в Росії практично обірвалося. І навряд чи можна вважати великим досягненням монографію А.М.Вихерта зі співавт.⁵⁸ (1970), у якій, по суті, лише підтверджувалися деякі, відомі з початку століття, наукові дані. Зокрема, автори монографії констатували, що людській аорті притаманний дифузний медіакальциноз, який після 30 років виявляється майже у

⁵⁸ Вихерт А.М., Седов К.П., Соколова Р.И. Кальциноз артерий (аорты и коронарных сосудов).- М.:Медицина, 1970.- 178с.

всіх людей і з віком прогресує. На думку Віхерта, медіакальциноз і атеросклероз є незалежними один від одного процесами, при цьому медіакальциноз починає розвиватися раніше, ніж атеросклероз. Існує певна пряма залежність тільки між вираженістю медіакальцинозу і кальцифікацією атеросклеротичних бляшок (атерокальцинозом) в аорті. У вінцевих артеріях серця середня оболонка ніколи не обвапнюється, тут можливим є лише кальциноз внутрішньої еластичної мембрани чи атеросклеротичних бляшок. Основну роль у розвитку медіакальцинозу, як вважають автори, відіграють порушення з боку еластичних волокон і мембран.

Починаючи з 30-40-х років минулого століття проблема артеріосклерозу Менкеберга не тільки в Росії, а й за її кордонами поступово відійшла на другий план. Зусилля представників лєнінградської (петербурзької) школи та й багатьох інших відомих у світі лабораторій спрямувалися на вивчення більш значущого, на думку вчених, типу уражень судин – атеросклерозу, який через свою поширеність і фатальні наслідки швидко вийшов на перше місце серед причин смертності людей у цивілізованих країнах.

Сформувалося два напрями досліджень, які відображали дві концепції патогенезу атеросклерозу: (1) вивчення загальних метаболічних змін в організмі, зокрема порушень ліпідного обміну, як патогенетичної основи атерогенезу, і (2) пошук місцевих чинників судинної стінки, від яких залежить розвиток атеросклеротичних уражень.

Атеросклероз із проблеми, якою переймалися в основному патоморфологи, став об'єктом досліджень біохіміків, патофізіологів, генетиків, імунологів, фармакологів, епідеміологів та ін. Завдяки зусиллям вчених різних галузей у повоєнні роки вдалося досягнути значних успіхів у вивченні атеросклерозу і цьому безумовно прислужилася "холестеринова" модель, яка заклала основу цілеспрямованого пошуку причин і механізмів розвитку атеросклеротичного процесу.

Що стосується етіології і патогенезу артеріосклерозу Менкеберга, то в згадуваній вище монографії А.М.Віхерта підкреслювалося, що *"якщо морфологію кальцинозу артерій досить докладно описано в літературі, то причини відкладання кальцію в судинній*

стіни, інтимні механізми цього процесу до теперішнього часу залишаються фактично нерозшифрованими".

Такий стан речей пояснювався, зокрема, тим, що не існувало експериментальної моделі медіакальцинозу, яка б давала ключ чи визначала підходи (як, наприклад, "холестеринова" модель атеросклерозу) до розв'язання проблеми виникнення і розвитку менкебергівського типу уражень судин. Відома з 1903 року "адреналінова" модель артеріосклерозу (див. вище) не стала такою, бо механізми токсичної дії адреналіну на судинну стінку й до цього часу, тобто більш як через 100 років, залишаються нез'ясованими.

Складність аналізу етіологічних і патогенетичних чинників медіакальцинозу полягає ще й у тому, що схожі ураження судинної стінки можуть виникати під дією абсолютно різних за походженням і механізмами впливу хімічних агентів. Ще в 1924 році Менкеберг у своєму огляді "Артеріосклероз" (див. посилання 50) наводить великий перелік авторів, яким вдалося відтворити у тварин ознаки медіакальцинозу за допомогою різних токсичних речовин органічної і неорганічної природи, серед яких адреналін, адреналін+амілінітрил, дигіталін, дигален, хлорид ба-



М.Н.Зайко
(1908-1991)

рію, каломель, кремнієвокислий натрон, гемостазин, фізостигмін, флоризин, епіренан, паранефрин, параганглін, йодистий калій, супраренін+йодистий калій, настій тютюну, ріжки жита (*Secale cornutum*), щавлева кислота, витяжки з отруйних грибів та іспанського перцю, індол, молочна кислота, молочнокислий натрій, сечовокислий натрон, куріння тютюну та ін. Пізніше до цього переліку додалися токсичні дози вітаміну D, паратгормон, нікотин, хронічна ниркова недостатність, варфарин та ін.

З огляду на це вагомим внеском в експериментальне вивчення артеріосклерозу Менкеберга слід визнати роботи української школи патофізіологів на чолі з М.Н. Зайком і Ю.В.Бицем. Завдяки цим роботам було зроблено істотний крок щодо розуміння можливих патогенетичних механізмів медіакальцинозу,

запропоновано новий цілеспрямований підхід до моделювання дистрофічно-склеротичних уражень судин.

Микола Никифорович Зайко (1908-1991), пройшовши чудову наукову школу у згаданому вище Інституті експериментальної медицини в Ленінграді (1933-1949), де його вчителями були Ю.С.Лондон, М.М.Анічков, Л.Р.Перельман, переймався переважно проблемами проникності гістогематичних бар'єрів і нейрогенного дистрофічного процесу. Працюючи в Києві (з 1960 р. до кінця свого життя), він велику увагу приділяв і кровоносним судинам, про що свідчить низка дисертацій його учнів (Ю.В.Биць, О.І.Смикодуба, О.В.Атамана).

Так, в експериментальних роботах О.І.Смикодуба⁵⁹ і О.В.Атамана⁶⁰ уперше було встановлено, що денервація кровоносних судин веде до розвитку в них нейродистрофічного процесу, який виявляє себе порушеннями енергопостачання судинної стінки і може бути патогенетичною основою структурних змін, характерних для початкових стадій артеріосклерозу Менкеберга. У світлі нових даних про роль порушень іннервації у розвитку дистрофічно-склеротичних уражень судин зазначені роботи слід вважати одними з перших у цьому напрямі.

Важливими для розуміння патогенетичних основ менкебергівського артеріосклерозу стали дослідження Юрія Вікторовича Биць (1938-2008), учня М.Н.Зайка, завідувача кафедри патологічної фізіології Київського медичного інституту (1986-2008).

У своїй докторській дисертації "Роль порушень метаболізму судинної стінки в процесі її склерозування" (Київ, 1973) Ю.В.Биць уперше довів значення розладів енергопостачання кровоносних судин у розвитку артеріосклерозу Менкеберга і запропонував "енергодефіцитну" модель цього типу уражень артерій.



Ю.В.Биць
(1938-2008)

⁵⁹ Смикодуб А.И. Экспериментальные данные о нарушении энергообеспечения артериальной стенки при ее денервации. Дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1976.

⁶⁰ Атаман А.В. Экспериментальные данные об энергообеспечении артерий и вен с нарушенной иннервацией. Дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1980.

Дослідженням Ю.В.Биця передувало розпочате в 40-х роках минулого століття вивчення обміну речовин у судинній стінці, яке досягнуло своєї вершини в 60-ті роки і ознаменувалося появою одразу трьох фундаментальних праць: "*Metabolismus parietis vasorum*", Praha, 1962; T.Zempenyi "*Enzyme biochemistry of the arterial wall*", 1968; J.E.Kirk "*Enzymes of the arterial wall*", 1969.

У схематичній формі досягнення в цій галузі можна було представити кількома положеннями:

1) судинна стінка має дуже складний власний метаболізм; по суті, у ній представлено всі основні шляхи обміну, які є і в інших органах та тканинах;

2) процеси метаболізму стінки судин хоча й тісно пов'язані з загальним обміном речовин, проте характеризуються істотними особливостями. Основна з них полягає в низькій ефективності енергетичного обміну артеріальної стінки навіть у звичайних фізіологічних умовах, що пов'язано перш за все з низькою активністю тканинного дихання і високою – гліколізу;

3) якою б не була справжня природа судинних хвороб, безперечно, що метаболічні порушення відіграють в їх патогенезі значну роль.

Аналізуючи в загальній формі значення особливостей енергетичного обміну артеріальної стінки для її життєдіяльності, Ю.В.Биць зробив припущення щодо можливості щонайменше двох важливих наслідків.

З одного боку, низькі енергетичні витрати артеріальної стінки слід визнати доцільним явищем, якщо виходити з позицій "принципу економії", відповідно до якого рівень енергетичного обміну тканин визначається особливостями та інтенсивністю функціонування відповідних структур. Більше того, їх необхідно розглядати як важливий засіб підтримання власного гомеостазу стінки артерій, особливо на тлі коливань в артеріальній крові рівня напруги кисню та деяких субстратів, що має місце в умовах норми і патології.

З другого боку, зважаючи на важливе значення енергетичного обміну у підтриманні функціональної активності і структурної цілісності тканин, є підстави вважати, що особливості енергозабезпечення артеріальної стінки в певних умовах можуть виявляти свої тіньові риси і навіть ознаки справжньої неповно-

цінності. Проявом такої неповноцінності може бути своєрідна втрата "запасу міцності" під впливом деяких несприятливих чинників зовнішнього середовища, унаслідок чого ефективність енергетичного обміну артеріальної стінки в певний момент може досягнути настільки низького рівня, що, пройшовши цей рівень, виявиться вже неможливим підтримувати метаболічну і функціональну активність та структурну цілісність судинної стінки. У зв'язку з цим можна було чекати, що "обмінні ураження" і, ймовірно, пов'язані з ними дистрофічно-склеротичні зміни можуть виникати тут навіть легше, ніж в інших органах.

Таким чином, Ю.В.Биць сформулював гіпотезу, відповідно до якої одним з механізмів, що ведуть до виникнення дегенеративних змін у судинах та їх склерозування як наслідку, є дальше падіння ефективності енергетичного обміну, своєрідна втрата "запасу міцності".

Для перевірки гіпотези й отримання прямих доказів на її користь Ю.В.Биць застосував введення тваринам (кролям) метаболічних отрут, що є інгібіторами енергетичного обміну з високою специфічністю дії. Такими виявилися *моноіодоцтова кислота*, *пропіловий ефір галової кислоти* (пропілгалат), *фтористий натрій* і *етилмеркурхлорид*.

Використовуючи гостру, підгостру і хронічну інтоксикацію зазначеними отрутами, Ю.В.Биць дійшов був двох основних висновків.

1. Усі застосовані хімічні агенти *in vivo* та *in vitro* викликають зниження енергетичних резервів у артеріальній стінці, інтегральним показником чого може бути зменшення в стінці аорти вмісту високоенергетичних сполук, і в першу чергу АТФ. Провідним механізмом зниження ефективності енергетичного обміну стінки аорти кролів при інтоксикації метаболічними отрутами є зменшення інтенсивності тканинного дихання і гліколітичного розщеплення глюкози.

2. Наслідком відтвореного первинного ефекту зниження ефективності енергетичного обміну артеріальної стінки є розвиток в ній цілої низки змін, які вкладаються в картину *медіанекрозу*, *медіакальцинозу* і *медіасклерозу*. За вказаними ознаками отримана модель склерозу артеріальних судин відповідає артеріосклерозу Менкеберга, а також адреналіновому склерозу. У своє-

му розвитку артеріосклеротичні зміни аорти в дослідних тварин проходять кілька стадій: (1) первинних дистрофічних змін; (2) мезенхімної реакції і (3) власне склерозу.

Таким чином, з роботи Ю.В.Биця випливало, що пригнічення процесів енергетичного обміну артеріальної стінки може відігравати важливу роль у патогенезі артеріосклерозу менкебергівського типу.

Використання методу "біохімічного ушкодження тканин" для отримання експериментального медіакальцинозу стало основою для формування "енергодефіцитної" теорії дистрофічно-склеротичних уражень судин, основні положення якої відображено в монографії Ю.В.Биця зі співавт. "Порівняльно-патофізіологічні аспекти енергозабезпечення судинної стінки"⁶¹.

Порівнюючи високу чутливість артерій і практично абсолютну стійкість венозних судин до дії багатьох ушкоджувальних агентів, автори висловили припущення, що існує тісний зв'язок між рівнем енергетичного обміну судин і їхньою резистентністю до ушкодження, а отже, і до артеріосклеротичних уражень.

Дослідження венозних судин, проведені в лабораторії Ю.В.Биця⁶², показали, що за ефективністю енергетичного обміну венозна стінка значно переважає артеріальну. Про це, зокрема, свідчить той факт, що у венозних судинах кролів, щурів, собак, великої рогатої худоби інтенсивність споживання кисню залежно від субстрату окиснення в 2-6 разів перевищує відповідний показник аортальної стінки.

Пригнічення енергозабезпечення венозних судин, що настає під впливом метаболічних отрут (моноіодацетату, етилмеркурхлориду), позбавляє венозну стінку високої стійкості до дії токсичних доз вітаміну D і адреналіну. За цих обставин зазначені хімічні агенти зумовлюють розвиток у венах типових для склерозу Менкеберга змін: дегенерації гладких м'язових клітин, значних відкладань солей кальцію – тобто уражень, до яких нормальна венозна стінка була абсолютно резистентною як в

⁶¹ Биць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. – Киев-Черновцы: Прут, 1999. – 330с.

⁶² Атаман А.В. Энергообеспечение артерий и вен в связи с их разной устойчивостью к действию повреждающих факторов. Дис. ... докт. мед. наук.– Киев, 1990.

умовах "чистого" гіпервітамінозу D, так і при гіперадреналінемії.

Започаткувавши метод аналізу "від зворотного", Ю.В.Биць та його учні виділили ряд метаболічних чинників, що можуть мати стосунок до патогенезу артеріосклерозу Менкеберга і сукупність яких становить суть "енергодефіцитної" теорії. Основними елементами цієї теорії є ряд положень.

1. Низький рівень енергетичного обміну в артеріях робить ці судини досить уразливими до дії багатьох ушкоджувальних чинників.

2. Висока чутливість артеріальних судин до дії факторів ушкодження може бути зумовлена обмеженими можливостями механізмів активної резистентності у зв'язку з незадовільним їх енергозабезпеченням.

3. Існує певна залежність між вихідним рівнем енергозабезпечення кровоносних судин та їхньою резистентністю до ушкодження. Судинам з більш високою інтенсивністю енергетичного обміну відповідає більш висока стійкість до дії ушкоджувальних чинників, і навпаки. Ця закономірність зокрема пояснює, чому вени стійкіші до ушкодження, ніж артерії; артерії одних видів тварин (щури, собаки) більш резистентні до уражень, ніж артерії інших видів тварин (кролі, морські свинки, голуби); чому судини старих тварин уразливіші, якщо порівнювати з судинами молодих, і, нарешті, чому існують регіонарні відмінності у чутливості артерій одного і того самого виду тварин до ушкодження.

4. Пригнічення енергетичного обміну судинної стінки є одним з універсальних патогенетичних механізмів ушкодження судин під впливом численних патогенних агентів.

5. Цілеспрямовані впливи на енергозабезпечення судинної стінки можуть бути використані як один з підходів до моделювання судинних уражень в експерименті. Запропоновані "енергодефіцитні" моделі дистрофічно-склеротичних уражень артеріальних і венозних судин доводять патогенетичну роль порушень енергозабезпечення судинної стінки в розвитку її склеротичних змін.

6. Підвищенню стійкості судин до ушкодження можуть сприяти заходи, спрямовані на посилення механізмів активної

резистентності, а саме: підвищення функціональної активності судин (тренування), попередня адаптація до слабких і помірних ушкоджувальних впливів, створення необхідних умов для ефективного енергозабезпечення судинної стінки.

7. Корекція порушеного енергетичного обміну судинної стінки має бути спрямована як на поліпшення умов енергозабезпечення (доставку субстратів і коферментів, постачання кисню, підвищення активності ферментів, збільшення ефективності використання енергії), так і на нормалізацію порушеного внутрішньоклітинного і тканинного гомеостазу. Останнє досягається шляхом цілеспрямованих впливів на ключові патогенетичні механізми ушкодження клітин.

Розвиваючи започаткований Ю.В.Бицем "патохімічний" напрям досліджень, його учні й послідовники вивчали роль еластази та її інгібіторів (В.Є.Досенко), ушкодження ендотелію (О.В.Голдобіна), внутрішньоклітинних структур, що депонують іони кальцію (М.О.Дудко), у розвитку артеріосклерозу менкебергівського типу.

Нині дослідження у цьому напрямі продовжуються в Сумському державному університеті, де вивчається взаємозв'язок пероксидних, кальцієвих і енергодефіцитних механізмів у процесі ушкодження судинної стінки (В.Ю.Гарбузова, Р.Ф.Наулко, Ю.О.Атаман), встановлюється роль поліморфізму про- і антикальциногенних генів у виникненні менкебергівського артеріосклерозу у людей.

Таким чином, навіть наведений у цьому нарисі матеріал, який, звісно, не відображає всієї повноти і глибини досліджень, дає всі підстави стверджувати, що російські й українські вчені зробили вагомий внесок у розвиток учення Менкеберга. І поза сумнівом, їхня праця має бути належним чином поцінована – хоча б для торжества історичної справедливості й збереження світлої пам'яті про наших співвітчизників продовжувачами їхньої справи.

ПІСЛЯМОВА

Сьогодні дослідження сутності й механізмів кальцифікації кровоносних судин проводяться в багатьох лабораторіях світу і охоплюють велику кількість проблем, прямо й опосередковано пов'язаних з артеріосклерозом Менкеберга.

Так, поглиблене вивчення *структурних характеристик* судин на різних стадіях розвитку кальцифікації здійснюють за допомогою сучасних гістологічних методів і методів електронної мікроскопії в Німеччині, Ульм (*W.Mohr, E.Görz*); Франції, Париж (*T.Drueke*); Бельгії, Антверпен (*E.Neven et al.*); Японії, Токіо (*Y. Muraoka et al.*); США, Лос-Анджелес (*R.Micheletti et al.*), Нешвілл (*R.Guzman*), Канзас-Сіті (*H.Hsu et al.*); Австралії, Сідней (*Y.Bobryshev*).

Клінічні та діагностичні аспекти артеріосклерозу Менкеберга, його зв'язок з іншими хворобами організму досліджуються в Німеччині, Косвіг (*P.Lanzer*); Кореї, Сеул (*Chan-Nam-Son et al.*); Туреччині, Стамбул (*C.Top et al.*); Ірані, Ісфахан (*H.Karimzadeh et al.*); Бразилії, Сан-Паулу (*C.Couri et al.*), Порто-Алегре (*E. Lichtenfels et al.*).

Роль *старіння* у розвитку артеріосклерозу Менкеберга є предметом досліджень в Італії, Мессіна (*V.Nicita-Mauro et al.*); Франції, Нансі (*J.Atkinson*); Канаді, Монреаль (*H.Dao et al.*).

Медіакальциноз як *діабетичну макроангіопатію*, що має важливе прогностичне і патогенетичне значення для розвитку ускладнень цукрового діабету, вивчають сьогодні у Великій Британії, Лондон (*M.Edmonds*), Манчестер (*M.Young*), Ноттінгем (*W.Jeffcoate*); Італії, Неаполь (*S.Gentle*); Данії, Орхус (*P.Olesen et al.*); США, Індіанаполіс (*S.Moe*), Сент-Луїс (*M.Hayden et al.*); Росії, Москва (*Д.Е.Шилін*).

На вивчення кальцифікації артерій, що розвивається у хворих на *хронічну ниркову недостатність* і особливо в процесі гемо-

діалізу, спрямовані дослідження вчених у Німеччині, Ерланген (K.Amman); Японії, Осака (S.Jono), Токіо (Y.Ikari); США, Сент-Луїс (K.Hruska et al.).

Зв'язок артеріосклерозу Менкеберга з розвитком *остеопорозу* та інших уражень кісток привертає увагу вчених Німеччини, Марбург (L.Hofbauer), Франції, Тулуза (M.Laroche et al.); Австрії, Грац (C.Brueck); Македонії, Скоп'є (G.Spasovski); США, Лос-Анджелес (L.Demer), Бостон (J.Reddy et al.).

Зовсім новий напрям досліджень кальцифікації судин виник у зв'язку з відкриттям генетичних програм мінералізації м'яких тканин і білків, що запобігають зазначеному процесу (*антикальциногенні протеїни*). Вагомих успіхів на цих теренах досягнуто у Великій Британії, Кембридж (C.Shanahan, D.Proudfoot); Німеччині, Марбург (M.Schoppet et al.); США, Сіетл (C.Giachelli); Корея, Сеул (Hyun-Ju Cho et al.). У Німеччині, Аахен (W.Jahnen-Dechent) і Канаді, Монреаль (M.McKee) вивчається роль *мінеральних шаперонів* у патологічній кальцифікації.

На якісно новий рівень піднялося *експериментальне моделювання* медіакальцинозу. За допомогою методики "генетичного нокауту" отримано цілий ряд моделей, що відтворюють основні риси менкебергівського артеріосклерозу в мишей – тварин, що є стійкими до його розвитку у природних умовах. Загальною ознакою стала і варфарінова модель медіакальцинозу у щурів, яку широко застосовують сьогодні для вивчення ролі антикальциногенних білків у патогенезі патологічної мінералізації судин. Великий внесок у цю галузь досліджень роблять учені Японії, Хіросіма (Y.Orita et al.); США, Сан-Дієго (P.Price), Вінстон-Сейлем (R.Wallin et al.); Нідерландів, Маастрихт (L.Schurgers); група дослідників з Китаю, Ухань.

Кальцифікацію клітин судинної стінки *in vitro* вивчають в Іспанії, Сарагоса (R.Villa-Bellosta), роль у цьому процесі кальцифікуючих нанобактерій – у США, Рочестер (M.Schwarz et al.).

В Україні дослідження артеріосклерозу Менкеберга продовжуються в Києві і Сумах. На кафедрі патофізіології Національного медичного університету (Київ) вивчається роль протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у розвитку дистрофічних уражень судин (В.Є.Досенко, І.М.Трофимова). У Сумському державному університеті досліджуються механізми ушкодження

клітин судинної стінки при різних моделях відтворення медіа-кальцинозу (О.В.Атаман, В.Ю.Гарбузова, Р.Ф.Наулко, Ю.О.Атаман, Я.В.Хижня).

Одного лише наведеного переліку країн, де здійснюється сьогодні вивчення менкебергівського склерозу, цілком достатньо, щоб зробити висновок про високу актуальність проблеми та її практичне значення.

Останні досягнення в цій галузі систематизовано і проаналізовано в літературних оглядах, з якими читач може за бажанням ознайомитися:

Abedin M. et al. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2004.- V.24.- P. 1161-1170.

Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences // J. Appl. Physiol.- 2008.- V.105.- P. 1643-1651.

Dao H.H.et al. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension // Cardiovasc. Res.- 2005.- V.66.- P. 307-317.

Doherty T.M. et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // Endocrine Rev.- 2004.- V.25.- P. 629-672.

Guzman R.J. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification // J. Vasc. Surg.- 2007.- V.45 (Suppl A).- P. A57-A63.

Hayden M.R. et al. Vascular ossification – calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis – calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate // Cardiovascular. Diabetology.- 2005.- V.4.- P. 4-20.

Jayalath R.W. et al. Aortic calcification // Eur. J. Endovasc. Surg.- 2005.- V.30.- P. 476-488.

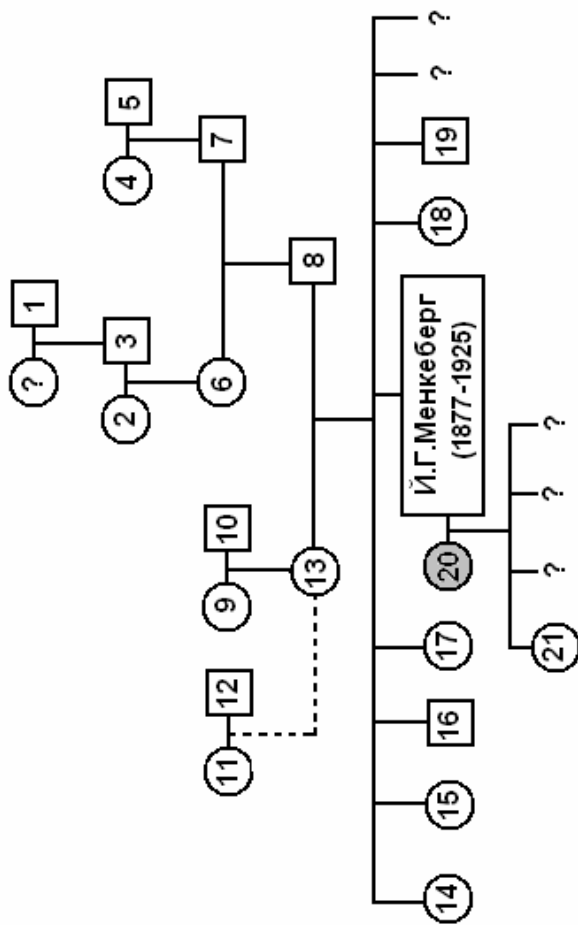
Johnson R.C. et al. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications // Circ. Res.- 2006.- V.99.- P. 1044-1059.

Moe S.M., Chen N.X. Calciphylaxis and vascular calcification: a continuum of extra-skeletal osteogenesis // Pediatr. Nephrol.- 2003.- V.18.- P. 969-975.

Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // Nephrology (Carlton).- 2006.- V.11.- P. 455-461.

Shao J.S. et al. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2006.- V.26, N7.- P. 1423-1430.

Додаток. Родовід Менкебергів



- 1** Christian Matthias Schröder (1742-1821), купець і бургомістр Гамбурга
- 2** Marie Elisabeth Gabe (1785-1834)
- 3** Anton Diederich Schröder (1779-1855), купець і старійшина в Гамбургу
- 4** Catharina Magdalene Graepel (1767-1835)
- 5** Johann Georg Mönskeberg (1767-1842), адвокат і сенатор Гамбурга
- 6** Johanna Louise Schröder (1812-1897)
- 7** Carl Mönskeberg (1807-1886), доктор теології, пастор у церкві Св.Миколая в Гамбургу
- 8** Johann Georg Mönskeberg (1839-1908), сенатор і перший бургомістр Гамбурга
- 9** Susette Reithardt (?)
- 10** Carl Friedrich Borberg (1800-1850), професор кантону Сент-Галлен в Швейцарії
- 11** Therese Mönk (1817-1888), прийомна мати
- 12** Adolf Tesdorpf (1811-1887), прийомний батько, купець і сенатор Гамбурга
- 13** Mathilde (1846-1923)
- 14** Susanne (1868-1959), одружена з Johannes Semler (1858-1914), адвокатом, депутатом рейхстагу
- 15** Marie (1870-1921), одружена з Richard Berckemeuer (1867-1946), купцем з Гамбурга
- 16** Carl (1873-1939), правник і письменник, член парламенту Гамбурга
- 17** Therese (1875-1968), одружена з Otto Frhr. von Ledebur (1869-1943)
- 18** Mathilde (1879-1958), одружена з Andre Jolles (1874-1946), мово- і літературознавцем
- 19** Adolf (1881-1914), правник і філософ, одружений з Vilma Prall (1892-1985), акторкою
- 20** Clotilde Riegel (1883-?), дочка Franz Michael Riegel (1843-1904), ординарного професора внутрішньої медицини університету Гіссена
- 21** Agnete (1908-?)

РЕЗЮМЕ

Книга посвящена немецкому патологу Иоганну Георгу Менкебергу и его учению о болезни кровеносных сосудов, известной как артериосклероз Менкеберга.

В предисловии представлены краткие сведения о сущности артериосклероза Менкеберга, о возрастающем интересе ученых и врачей к этой проблеме.

В главе 1 "*Иоганн Георг Менкеберг (жизнеописание)*" представлены собранные автором сведения о жизни и творческом пути Менкеберга, об известной в Германии династии Менкебергов, представители которой вошли в историю свободного города Гамбурга.

Глава 2 "*О чистом медиакальцинозе артерий конечностей и его отношении к артериосклерозу*" посвящена первой работе Менкеберга с таким же названием, опубликованной в 1903 году. Именно она положила начало системному изучению медиакальциноза и увековечила имя ученого в названии болезни.

В главе 3 "*Медиакальциноз и атеросклероз*" представлена история научных дискуссий, в которых Менкеберг в начале прошлого века отстаивал положение о том, что медиакальциноз и атеросклероз – это разные по своей сущности, причинам и механизмам развития виды поражений артерий.

В главе 4 "*Развитие учения Менкеберга в России и Украине*" изложен материал о мало известных работах и трагической судьбе Маргариты Гессе из Ленинграда, о вкладе киевского ученого Ю.В. Быця и его учеников в развитие экспериментальных исследований поражений сосудов.

В послесловии перечислены основные направления, в которых развиваются сегодня исследования по медиакальцинозу.

Автор приносит благодарность всем, кто помог в сборе информации и написании книги: *Рenate Хаушильд-Тиссен* из Гамбурга, *Фалько Фенду* из Тюбингена, *Вальтеру Бруххаузену* из Бонна, *Юрию Мазингу* из Санкт-Петербурга, *Виктору Досенко* из Киева.

SUMMARY

The book is devoted to the German pathologist Johann Georg Monckeberg and his teaching about the disease of the blood vessels, known as Monckeberg's arteriosclerosis.

The preface presents information about the nature of Monckeberg's arteriosclerosis and about the increasing interest of scientists and doctors to this problem.

Chapter 1 "*Johann Georg Monckeberg (biography)*" presents, collected by the author, facts about the life and scientific career of Monckeberg, about the well-known in Germany Monckeberg's dynasty, whose representatives entered the history of the free city of Hamburg.

Chapter 2 "*About the pure medial arterial calcification of extremities and its relation to arteriosclerosis*" is devoted to the first work of Monckeberg, published in 1903 under the same title. It was the work which initiated the systematic study of medial arterial calcification and immortalized this scientist in the name of the disease.

In Chapter 3 "*Medial arterial calcification and atherosclerosis*", the history of scientific discussions at the beginning of the last century is considered. Disagreeing with his opponents, Monckeberg defended the position that medial arterial calcification and atherosclerosis are two different types of the arterial diseases, because they are different in their nature, causes and mechanisms of development.

Chapter 4 "*Developing Monckeberg's teaching in Russia and Ukraine*" contains the material about the little-known works and the tragic fate of Margaret Hesse from Leningrad, about the contributions of scientist from Kiev YV Byts and his pupils in the development of experimental studies of vascular diseases.

In the afterword, the main areas of medial arterial calcification researches, carried out nowadays, are named.

The author is grateful to everyone who helped in collecting information and writing the book: *Renate Hauschild-Thiessen* from Hamburg, *Falco Fend* from Tuebingen, *Walter Bruchhausen* from Bonn, *Yuri Masing* from St. Petersburg, and *Viktor Dosenko* from Kiev.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Передмова | 3 |
| <i>Глава 1</i> | |
| Йоганн Георг Менкеберг (життєпис) | 9 |
| <i>Глава 2</i> | |
| Про чистий медіакальциноз артерій кінцівок і його відношення до артеріосклерозу | 19 |
| <i>Глава 3</i> | |
| Медіакальциноз і атеросклероз | 29 |
| <i>Глава 4</i> | |
| Розвиток учення Менкеберга в Росії й Україні | 53 |
| Післямова | 79 |
| <i>Додаток</i> | |
| Родовід Менкебергів | 82 |
| Резюме | 84 |
| Summary | 85 |

Наукове видання

Атаман Олександр Васильович

**Артеріосклероз Менкеберга
Історичний нарис**

Монографія

Відповідальний за випуск О.В.Атаман
Редактори Н.А.Гавриленко, Н.В. Лисогуб
Художнє оформлення обкладинки М.М.Гончаров
Комп'ютерне верстання О.В.Атаман

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3062 від 17.12. 2007