

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Здобутки клінічної і експериментальної медицини

Науково-практичний журнал

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Achievements of Clinical and Experimental Medicine

Scientific and Practical Journal

1(37)/2019

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР – Бабінець Л. С.
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР – Коцаба Ю. Я.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Андрейчин С. М. (Тернопіль)
Булик Р. Є. (Чернівці)
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)
Вакуленко Д. В. (Тернопіль)
Воробець З. Д. (Львів)
Воробець Н. М. (Львів)
Воскобойник О. Ю. (Запоріжжя)
Гарбузова В. Ю. (Суми)
Гнатишина Л. Л. (Тернопіль)
Дорікевич К. І. (Львів)
Журавель І. О. (Харків)
Кліщ І. М. (Тернопіль)
Коваленко С. М. (Харків)
Коробко Д. Б. (Тернопіль)
Лихацький П. Г. (Тернопіль)
Логойда Л. С. (Тернопіль)
Максимюк Г. В. (Львів)
Небесна З. М. (Тернопіль)
Олійник О. В. (Польща)
Сидорчук Л. П. (Чернівці)
Сидорчук Р. І. (Чернівці)
Фальфушинська Г. І. (Тернопіль)
Фафула Р. В. (Львів)
Федорців О. Є. (Тернопіль)
Хворост О. П. (Харків)
Хімїон Л. В. (Київ)
Шамсієв А. М. (Узбекистан)
Швед М. І. (Тернопіль)
Шкробот С. І. (Тернопіль)
Юсупов Ш. А. (Узбекистан)
Turkan Svetlana (Republic of Moldova)
Anna Boguska-Kocka (Poland)
Ladny Jersy (Poland)
Andrzej Kubler (Poland)
Wojciech Barg (Poland)

ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ (науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.

Виходить 4 рази на рік.

Журнал «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» включено до переліку наукових фахових видань ВАК України.

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB № 16983-5753ПР від 29.06.2010 р.; Наказ МОН України від 13.07.2015 р., додаток 17 щодо включення періодичних видань до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки).

Журнал включено до міжнародних наукометричних баз CrossRef, Google Scholar, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine).

Засновник і видавець:

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Адреса редакції:

Журнал «Здобутки клінічної і експериментальної медицини»

Майдан Волі, 1

м. Тернопіль,

46001 УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956; (0352) 431133

Факс: (0352) 524183

e-mail: journaltdmy@gmail.com

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 3 від 26.02.2019 р.)
Рукописи рецензуються.

Редколегія залишає за собою право редагування. За істинність наведених результатів і реклами відповідальність несуть автори і рекламодавці.

У разі передруку матеріалів посилення на журнал обов'язкове.

ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Редагування і коректура

Л. П. Капкаєва

Комп'ютерна верстка

С. В. Левченко

Оформлення обкладинки

П. С. Кушик

Підписано до друку 27.02.2019. Формат 60×84/8.

Гарнітура Ubuntu. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 23,72. Обл.-вид. арк. 27,36.

Наклад 600 пр. Зам. № 117.

Видавець і виготовник

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

ЗМІСТ

<i>Яценко К. В.</i> СИМПТОМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ <i>Yatsenko K. V.</i> SYMPTOMATIC EPILEPSY: CAUSES AND PERSPECTIVE METHODS OF TREATMENT.....	7
<i>Babinets L. S., Kotsaba Yu. Ya., Halabitska I. M.</i> THE ROLE OF PANCREAS EXOCRINE FUNCTION AND OTHER PARAMETERS ON THE TROPHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS <i>Бабінець Л. С., Коцаба Ю. Я., Галабіцька І. М.</i> ВПЛИВ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНШИХ ПАРАМЕТРІВ НА ТРОФОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	14
<i>Levytska L. V.</i> FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT DISEASES OF PERIPHERAL ARTERIES AND PECULIARITIES OF APPROACHES TO THEIR REHABILITATION TREATMENT <i>Левицька Л. В.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМИ ЗАХВОРУВАННЯМИ ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДІВ ДО ЇХ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ.....	17
<i>Volotovska N. V., Nhokwara T. Cliff, Zhulkevych I. V.</i> CHANGES IN THE GLUTATHIONE SYSTEM'S ACTIVITY OF INTERNAL ORGANS IN THE FIRST HOURS OF EXPERIMENTAL LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME, COMBINED WITH BLOOD LOSS AND MECHANICAL INJURY <i>Волотовська Н. В., Нхоквара Т. Кліфф, Жулкевич І. В.</i> ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ПЕРШІ ГОДИНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ КІНЦІВКИ, ПОЄДНАНОГО З КРОВОВТРАТОЮ ТА МЕХАНІЧНОЮ ТРАВМОЮ	23
<i>Архій Е. Й., Прилипко Л. Б., Галай Б. М.</i> РОЗЛАДИ СИСТЕМИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ <i>Arkhij E. J., Prilipko L. B., Halay B. M.</i> DISORDERS OF THE SYSTEM OF MICROELEMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION.....	28
<i>Вацеба М. О.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ МЕЛЬДОНИУ ДИГІДРАТУ ПРИ КОМОРБІДНИХ СТАНАХ – АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ОЖИРІННІ ТА ПОДАГРІ <i>Vatseba M. O.</i> EFFECTIVENESS OF METABOLIC ACTION OF MELDONIUM DIHYDRATE IN A COMORBID STATE – ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND GOUT.....	34
<i>Гапонов К. Д.</i> ОСОБЛИВОСТІ АДДИКТИВНИХ І АФЕКТИВНИХ СТАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З РОЗЛАДАМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ ІЗ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ, У ХВОРИХ З РІЗНИМ РІВНЕМ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ <i>Гапонов К. Д.</i> FEATURES OF ADDICTIVE AND AFFECTIVE STATES ASSOCIATED WITH DISORDERS RELATED TO ALCOHOL CONSUMPTION, IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL STRESS	40
<i>Денефіль О. В., Ординський Ю. М., Рябоконт М. О., Рябоконт С. С.</i> МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ДО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В НИЗЬКОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ <i>Denefil O. V., Ordynskiy Yu. M., Riabokon M. O., Ryabokon S. S.</i> MECHANISMS OF IMMOBILIZATION STRESS ADAPTATION IN LOW-RESISTANT TO HYPOXIA RATS OF DIFFERENT GENDER	53
<i>Дзецюх Т. І.</i> ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ І СПЕЦИФІЧНОЇ ЛАНОК ІМУННОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ <i>Dzetsiukh T. I.</i> FEATURES OF NON-SPECIFIC AND SPECIFIC LINKS OF IMMUNE PROTECTION IN RATS WITH ACUTE PERIODONTITIS WITH HYPOTHYROIDISM.....	58

<i>Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г.</i> СТАН КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ РІВНОВАГИ ТА В'ЯЗКОСТІ КРОВІ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПЕЧІНКИ І НИРОК <i>Klantsa M. P., Herasymyuk I. Ye., Korytskyy A. G.</i> STATUS OF ACID-BASED EQUALITY AND BLOOD VISCOSITY OF RATS AT ACUTE AND CHRONIC POISONING BY ACETYLSALICYLIC ACID AND THEIR INFLUENCE ON STRUCTURAL ORGANIZATION OF LIVER AND KIDNEYS	68
<i>Коваленко О. Є., Притико Н. Г.</i> ХРОНІЧНА ЦЕРЕБРАЛЬНА ВЕНОЗНА ДИСФУНКЦІЯ: ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ <i>Kovalenko O. Ye., Prityko N. G.</i> CHRONIC CEREBRAL VENOUS DYSFUNCTION: PREVALENCE AND RISK FACTORS	74
<i>Коршняк В. О., Коршняк О. В.</i> АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОЇ ТА ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ДІЄЮ ВИБУХОВОЇ ХВИЛІ <i>Korshniak V. O., Korshniak O. V.</i> ACTUALITY AND FOUNDATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL AND PHYSIOTHERAPEUTIC REHABILITATION IN PATIENTS WITH CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY CAUSED BY ACTION OF THE EXPLOSIVE WAVE.....	80
<i>Кузнєцова Л. П., Богослав Т. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ – В ФОКУСІ СТАТИНИ <i>Kuznetsova L. P., Bogoslav T. V.</i> EATURES OF THE CLINICAL COURSE OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ELDERLY PATIENTS, IN THE FOCUS OF STATINS	86
<i>Кузовкова С. Д., Ліскіна І. В., Хмель О. В., Загаба Л. М.</i> ІМУНОКОМПЕТЕНТНІ КЛІТИНИ ТА ЛОКАЛЬНИЙ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНИЙ ІНДЕКС УРАЖЕНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОМІ ЛЕГЕНЬ З ОЗНАКАМИ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ <i>Kuzovkova S. D., Liskina I. V., Khmel O. V., Zagaba L. M.</i> IMMUNOCOMPETENT CELLS AND LOCAL IMMUNOREGULATORY INDEX IN TISSUE LESIONS AT PULMONARY TUBERCULOMA WITH ACTIVITY OF A SPECIFIC PROCESS	92
<i>Лучко О. Р.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ КАНЕФРОНУ Н У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СУБКЛІНІЧНИХ ОЗНАК УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ <i>Luchko O. R.</i> EFFICIENCY OF CANEPHRON N IN THE COMPLEX TREATMENT OF SUBCLINICAL SIGNS OF VASCULAR DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC PYELONEPHRITIS	100
<i>Любович О. Є., Кліщ І. М.</i> СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ <i>Liubovych O. Ye., Klishch I. M.</i> THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE DYNAMICS OF IMMOBILIZATIONAL STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM	106
<i>Пасечко Н. В., Радецька Л. В., Ярема Н. І., Боб А. О., Смачило І. В., Хоміцька А. І.</i> КОМПЛАЄНС ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ <i>Pasyechko N. V., Radetska L. V., Yarema N. I., Bob A. O., Smatchylo I. V., Homitska A. I.</i> COMPLIANCE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE IN OUTPATIENT CARE	112
<i>Пелих В. Є., Свередюк Ю. А.</i> ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ТА ЗАСТОСУВАННІ L-КАРНІТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДАНОГО СТАНУ <i>Pelykh V. Ye., Sverediuk Yu. A.</i> PECULIARITIES OF CHOLINERGIC REGULATION OF THE HEART OF DIFFERENT SEX RATS IN THE DAMAGE OF MYOCARDIUM BY DEXAMETAZON AND USING OF L-CARNITINE FOR CORRECTION.....	117
<i>Сірчак Є. С., Опаленик С. М., Курчак Н. Ю.</i> ОСОБЛИВОСТІ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ <i>Sirchak Ye. S., Opalenyk S. M., Kurchak N. Yu.</i> FEATURES OF BIOIMPEDANSOMETRY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND ATHEROSCLEROSIS.....	121

<i>Сірчак Є. С., Пацкун С. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ КИСЛОТУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ <i>Sirchak Ye. S., Patskun S. V.</i> FEATURES OF ACID-PRODUCTION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND DIABETES MELLITUS TYPE 2	125
<i>Скибчик В. А., Пелешко О. С.</i> ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ <i>Skybchik V. A., Peleshko O. S.</i> DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE AND COGNITIVE DISTURBANCE	129
<i>Слабий О. Б., Татарчук Л. В., Гнатюк М. С.</i> КІЛЬКІСНА МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУР М'ЯЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНЬОЇ КИШКИ ПРИ ПОРТАЛЬНІЙ ТА ЛЕГЕНЕВІЙ ГІПЕРТЕНЗІЯХ <i>Slabyu O. B., Tatarchuk L. V., Hnatiuk M. S.</i> QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE FEATURES REMODELING OF JEJUNUM MUSCULAR MEMBRANE STRUCTURE WHEN POSTRESECTION PORTAL AND PULMONARY HYPERTENSION	132
<i>Ференц І. М., Бичков М. А.</i> КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ <i>Ferenz I. M., Bychkov M. A.</i> CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF THE IRRITABLE INTESTINE SYNDROME IN PATIENTS WITH OBESITY	139
<i>Хухліна О. С., Антофійчук Т. М., Антофійчук М. П., Каушанська О. В.</i> ЗМІНИ ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЧЕРВОНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ <i>Khukhlina O. S., Antofiichuk T. M., Antofiichuk M. P., Kaushanska O. V.</i> CHANGES OF MAIN INDICATORS OF RED BLOOD IN PATIENTS WITH STEATONHEPATITIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES.....	144
<i>Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Мандрик О. Є., Каушанська О. В., Смандич В. С.</i> ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ <i>Khukhlina O. S., Hryniuk O. Ye., Mandryk O. Ye., Kaushanska O. V., Smandych V. S.</i> THE INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE DEFICIENCY ON PATHOGENETIC MECHANISMS FOR PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND NON-ALCOHOLIC STEATONHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY	149
<i>Черначук С. В., Буздиган О. Г., Шкробот С. І.</i> ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ГЕНДЕРНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ <i>Chernachuk S. V., Buzdyhan O. H., Shkrobot S. I.</i> FEATURES OF MODERN GENDER DIFFERENTIATION OF PARANOID SCHIZOPHRENIA	155
<i>Четайкіна А. В., Дутка Р. Я., Склярів Є. Я.</i> РІВНІ TNF- α У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГАСТРОПАТІЯМИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ДАНОЇ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ <i>Chetaykina A. V., Dutka R. Y., Sklyarov E. Y.</i> TNF- α LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CONNECTION WITH GASTROPATHY AFTER TREATMENT OF THIS COMORBID PATHOLOGY	160
<i>Чоренька Г. М.</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЗВИВИСТИХ АРТЕРІЙ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ФОРМУВАННІ СУДИННОГО КОМПОНЕНТУ ФІБРОВАСКУЛЯРНОГО ЯДРА ПОЛІПІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ <i>Chornenka G. M.</i> FEATURES OF THE REMODELING OF ENDOMETRIUM TORTUOUS ARTERIES DURING THE FORMATION OF THE VASCULAR COMPONENT OF FIBROVASCULAR NUCLEI ENDOMETRIAL POLYPS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.....	166
<i>Швед М. І., Цуглевич Л. В., Геряк С. М., Ковбаса Н. М., Прокопович О. О., Ястремська І. О.</i> ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ (ІНФАРКТ МІОКАРДА), ЯКИМ ПРОВЕДЕНО БАЛОННУ АНГІОПЛАСТИКУ ТА СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ <i>Shved M. I., Tsuglevich L. V., Heryak S. M., Kovbasa N. M., Prokopovich O. O., Jastremska I. O.</i> WAYS FOR IMPROVEMENT OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE	

CORONARY SYNDROME (MYOCARDIAL INFARCTION), WHO UNDERWENT BALLOON ANGIOPLASTY AND STENTING OF THE CORONARY ARTERY	173
<i>Шейко С. О., Колб Н. О.</i>	
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	
<i>Sheiko S. O., Kolb N. O.</i>	
COMPREHENSIVE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC DISEASE AND HEART RHYTHM DISORDERS	182
<i>Шкільна М. І.</i>	
ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНІ ІЗ ХВОРОБОЮ ЛАЙМА, У МЕШКАНЦІВ ТЕРНОПІЛЬЩИНИ	
<i>Shkilna M. I.</i>	
SOME SPECIFIC FEATURES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM DAMAGE, ASSOCIATED WITH LYME DISEASE IN THE INHABITANTS OF TERNOPIL REGION	190
<i>Яхницька М.</i>	
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЛЬВІВСЬКОМУ РЕГІОНІ	
<i>Yakhnytska M.</i>	
FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN THE LVIV REGION.....	195

СИМПТОМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

©К. В. Яценко

*Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ
Неврологічна клініка доктора Яценко, Київ*

РЕЗЮМЕ. Епілепсія – один із найпоширеніших психоневрологічних розладів функціонування ЦНС, що характеризується повторюваними спонтанними епілептичними нападами. Міжнародна протиепілептична ліга визначає епілепсію як хронічний стан мозку, який характеризується стійкою схильністю викликати епілептичні напади і нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками, а також визначення епілепсії вимагає виникнення хоча б одного епілептичного нападу. Поліетіологічність та незвичайна різноманітність клінічних проявів епілепсії визначають труднощі в створенні її класифікації. Незважаючи на значні наукові досягнення в неврології, епілепсія залишається значною медико-соціальною проблемою та досі немає відповідей на ключові питання про механізми епілептичних нападів. Триває пошук оптимального лікування, яке б покращувало загальний стан хворого на епілепсію, а також допомогло мінімізувати інші, часто шкідливі, наслідки для соціальної адаптації такої людини.

Мета – проаналізувати сучасні погляди на проблему симптоматичної епілепсії та перспективні стратегії її лікування.

Висновок. Результати сучасних досліджень симптоматичної епілепсії розкривають низку напрямків і можливостей для корекції та лікування цієї патології. Одним з перспективних та ефективних методів зниження частоти судомних нападів і покращення електроенцефалографічної картини у хворих на симптоматичну епілепсію може бути така терапевтична технологія, як транскраніальна мікрополяризація. Додавання методу мікрополяризації у комплексне лікування хворих на епілепсію сприяє покращенню електроенцефалографічної картини і, відповідно, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання. Подальші дослідження необхідні для визначення безпечних та ефективних терапевтичних засобів, які застосовуються для лікування симптоматичної епілепсії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: симптоматична епілепсія; транскраніальна мікрополяризація.

Вступ. Епілепсія характеризується виникненням ненормальної електричної активності в головному мозку. Вона достатньо часто трапляється в дитячому та підлітковому віці. Епілептичні напади у дитячому віці приблизно в 30 % випадків призводять до розвитку хронічної епілепсії [30].

Погляди на природу епілепсії еволюціонували від сприйняття її як «демонічної», «священної» «божественної» хвороби до затвердження епілепсії як окремої нозологічної одиниці [14]. Досить тривалий час епілепсію вважали психічним захворюванням з прогредієнтним перебігом і наростаючими змінами психіки [24, 36]. У 1985 р. епілепсія вже характеризувалася як складний комплекс симптомів, при якому психічні розлади тісно переплітаються з неврологічними і соматичними проявами [36]. У 2005 році Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy – ILAE) дала визначення епілепсії: «Хронічний стан мозку, який характеризується стійкою схильністю викликати епілептичні напади і нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками. Визначення епілепсії вимагає виникнення хоча б 1 епілептичного нападу» [13, 33]. І лише в 2014 р. епілепсія визнана не розладом, а хворобою головного мозку, тобто затверджено її нозологічну сутність [2].

Основна частина. Загальноприйнятим критерієм епілепсії є повторювані епілептичні напади, що виникають у результаті порушення процесів гальмування і збудження в нейронах головного мозку [13]. Одиночні, або випадкові, епілептичні напади не розглядаються як епілепсія, а є різновидом реакції мозку при зниженні порога судомної готовності. Основною причиною виникнення епілепсії є наявність патологічного вогнища активності нейронів головного мозку з пароксизмальними розрядами. За локалізацією епілептичні напади поділяють на фокальні та генералізовані. Фокальний епілептичний напад визначається як напад, що виходить із ділянки нейронних мереж, обмеженої однією півкулею; ця зона може бути локальною або займати більшу площу. Можливе поширення на сусідні зони або перехід на контралатеральну півкулю [9]. Генералізований епілептичний напад визначається як напад, що виходить із деякої ділянки головного мозку, з швидким поширенням і білатеральним захопленням нейронних мереж [13].

Різні типи епілепсії зумовлені різними причинами. Залежно від причини, розрізняють такі види епілепсії: 1) симптоматична, що спричинена наявністю органічного пошкодження нервової тканини внаслідок первинного захворювання; 2) ідіо-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

патична, яка виникає без явних причин у певному віці і найчастіше має спадковий характер; 3) криптогенна, що має нез'ясований характер.

До XIX століття симптоматичну епілепсію (раніше відому як органічна епілепсія) взагалі не вважали "справжньою епілепсією". З середини XX століття всі або майже всі епілепсії відносили до симптоматичних – у тому сенсі, що епілепсію вважали симптомом захворювання, навіть якщо причину захворювання не завжди можна було визначити [36].

До основних причин симптоматичної епілепсії належать черепно-мозкові травми, цереброваскулярні захворювання, нейроінфекції, перинатальні ураження головного мозку, хромосомні синдроми, метаболічно-гіпоксичні розлади, нейродегенеративні захворювання і пухлини мозку [29]. Поліетіологічність та незвичайна різноманітність клінічних проявів епілепсії визначають труднощі в створенні класифікації. Залежно від причин виникнення симптоматичної епілепсії пропонується така класифікація (табл. 1).

Таблиця 1. Етіологічна класифікація симптоматичної епілепсії*

Етіологія	Підкатегорія	Приклади
Переважаючі генетичні причини або вади розвитку	Епілептичні синдроми у дітей	Синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто
	Прогресуючі міоклонічні епілепсії	Хвороба Унферріхта–Лундборга, дентато-рубродо-паллідоло-люїсова атрофія, хвороба тілець Лафора, мітохондріальна цитопатія, сіалідоз, нейрональний цероїдний ліпофусциноз
	Нейрокутанні синдроми	Туберозний склероз, нейрофіброматоз, синдром Стерджа–Вебера
	Інші моногенні неврологічні захворювання	Синдром Ангельмана, лізосомні хвороби, нейроакантоцитоз, органічні ацидури та пероксисомні хвороби, синдром Ретта, хвороба Вільсона
	Хромосомні захворювання	Синдром Дауна, синдром хромосоми 4р-, синдром кільцевої хромосоми 20
Уроджені вади розвитку мозку	Гемімегаленцефалія, фокальна кортикальна дисплазія, агірія, пахігірія, агенезія мозолистого тіла, полімікрогірія	
Переважаючі набуті причини	Склероз гіпокампа	Склероз гіпокампа
	Перинатальні ураження головного мозку	Неонатальні судоми, постнеонатальні судоми, дитячий церебральний параліч
	Черепно-мозкова травма мозку	Відкрита травма голови, закрита травма голови, випадкові травми голови у немовлят
	Пухлина мозку	Гліома, гангліогліома і гамартома, дизембріопластична нейроепітеліальна пухлина, гіпоталамічна гамартома, менингіома
	Нейроінфекції	Вірусний менінгіт та енцефаліт, бактеріальний менінгіт і абсцес, малярія, нейроцистицеркоз, туберкульоз, ВІЛ
	Цереброваскулярні захворювання	Крововилив у мозок або субарахноїдальний простір, артеріовенозна мальформація, кавернозна гемангіома
	Імунологічні захворювання	Енцефаліт Расмуссена, лімбічний енцефаліт
Нейродегенеративні захворювання	Хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз та демієлінізуючі захворювання; гідроцефалія і поренцефалія	

Примітка. * – модифіковано за [29].

Згідно з діагностичними стандартами Міжнародної протиепілептичної ліги, електроенцефалограма (ЕЕГ) є обов'язковим методом обстеження при епілепсії [9]. У діагностиці також використовується магнітно-резонансна томографія (МРТ), хоча під час проведення МРТ структурні зміни нервової тканини майже в половині випадків у хворих з чітко фокальними формами епілепсії не візуалізуються [19]. Такі ж труднощі у діагностиці можуть виникати і під час обстеження за допомогою ЕЕГ. Епілептиформні порушення не спостерігаються на електроенцефалограмі у 40–50 % хво-

рих після першого епілептичного нападу, а в 10 % вони взагалі можуть не реєструватись впродовж хвороби [3, 15]. Незважаючи на це, ЕЕГ залишається основним методом у діагностиці епілепсії та моніторингу ефективності її лікування [21].

Для встановлення характеру нападу (епілептичний чи неепілептичний) у хворих пропонується проведення таких досліджень з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій [23]:

1. ЕЕГ-дослідження, яке повинно відповідати мінімальним стандартам Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE).

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

2. Нейровізуалізація (МРТ головного мозку) для виявлення структурних змін нервової тканини. При негативному результаті МРТ-дослідження повинні проводитися в динаміці.

3. Ультразвукова доплерографія для диференціювання деяких пароксизмальних станів, а також скринінгу патології судинного русла.

4. Моніторинг артеріального тиску.

5. Електрокардіографія при підозрі на кардіогенні пароксизми.

6. Оцінка даних отоневрологічного обстеження для діагностики низки неепілептичних нападів.

7. Ендокринологічне обстеження за наявності показань.

8. Нейропсихологічне та психодіагностичне дослідження.

Незважаючи на значні досягнення у дослідженні цієї патології і розробці методів її лікування, епілепсія, тим не менше, лишається значною медичною та соціальною проблемою [25]. Дві третини хворих з активною формою епілепсії контролюють свій стан за допомогою протиепілептичних препаратів (ПЕП), які мають широкий спектр побічних ефектів. Крім того, ПЕП лише пригнічують виникнення епілептичних нападів, а не лікують епілепсію як захворювання [5]. Усі ПЕП можна поділити на препарати першої і другої генерації (або традиційні) та третього покоління (або нові препарати), синтезовані після 1990 р. [4]. До традиційних ПЕП належать барбітурати – фенобарбітал, гексамідин, бензобарбітал, а також карбамазепін, фенітоїн, препарати вальпроєвої кислоти. До ПЕП третього покоління, які зареєстровані в Україні, належать ламотриджин, габапентин, леветирацетам, окскарбазепін, топірамат та інші. Нові ПЕП входять до групи ліків першої лінії вибору відповідно до певних типів епілептичних нападів і вважаються більш безпечними та з меншою кількістю побічних явищ [27].

Незважаючи на лікування навіть ПЕП нового покоління, приблизно у третини хворих на епілепсію є неконтрольовані напади, тобто фармакорезистентне захворювання [26]. Лише незначній кількості пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією можна рекомендувати оперативне втручання, яке бажано застосовувати не пізніше ніж через два роки від встановлення діагнозу з метою запобігання фармакорезистентності захворювання [12]. Більшості пацієнтів із симптоматичною фармакорезистентною епілепсією показане тривале, іноді довічне, використання ПЕП [7]. Досі дискутується питання, чи властива фармакорезистентність захворювання пацієнтам із самого початку, чи вона генетично детермінована, чи набута внаслідок тривалої неправильної терапії [17].

Останнім часом триває пошук методів лікування, які усувають причину патологічних нейронних розрядів і допомогли б прогнозувати можливий розвиток епілепсії після первинного пошкодження головного мозку [28]. Інші підходи у лікуванні епілепсії (стимуляція блукаючого нерва, кетогенна дієта, нейрохірургічні втручання) також здебільшого мають негативні наслідки [35].

Тому досі триває пошук оптимального лікування, яке б покращувало загальний стан хворого на епілепсію, а також допомогло мінімізувати інші, часто шкідливі, наслідки для соціальної адаптації такої дитини.

Перспективним та ефективним методом зниження частоти судомних нападів і покращення електроенцефалографічної картини у хворих на епілепсію може бути така терапевтична технологія, як транскраніальна мікрополяризація з використанням постійного струму малої сили (до 1 мА) [8, 32].

Дослідження механізмів, що лежать в основі впливу транскраніальної мікрополяризації на ЦНС, проведені за допомогою електрофізіологічних, електронно-мікроскопічних та інших методів, підтвердили можливість управління функціональним станом глибоких структур мозку (мигдалеподібного тіла та хвостатого ядра), які відіграють роль модуляторів його цілісної діяльності (судомної готовності мозку, рівня емоційної напруги або уваги тощо) [8].

Також було показано, що застосування транскраніальної мікрополяризації значно зменшувало спонтанні та епілептичні збуджувальні постсинаптичні струми на бікукуліновій *in vitro* моделі у мишей [10].

У своїй попередній роботі ми показали, що застосування транскраніальної мікрополяризації у дітей із симптоматичною епілепсією сприяло вираженому покращенню електроенцефалографічної картини: відзначалося зменшення вираженості епілептиформних змін, реєструвалося збільшення частоти та амплітуди альфа- та бета-ритмів, а також зменшення амплітуди і частоти дельта- і тета-ритмів [1]. Отримані нами дані свідчать про те, що додавання методу мікрополяризації у комплексне лікування хворих на епілепсію сприяє покращенню електроенцефалографічної картини і, відповідно, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

Було також показано, що під час процедури транскраніальної мікрополяризації підвищується нейронна активність як у зонах дії постійного струму, так і в ділянках, які безпосередньо не піддавалися впливу струму [34]. Підвищення нейронної активності супроводжується збільшенням збудливості в цих ділянках мозку і відповідними

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

змiнами їх метаболiчної активностi. Продемон-
стровано, що мiкрополяризацiя позитивно впли-
ває на ультраструктуру як самих нейронiв, так i
синаптичного апарату та глiальних клiтин [6]. Вiд-
значено також прискорення процесiв регенерацiї
та вiдновлення нейронної архiтектури [34]. Було
також показано, що транскранiальна мiкрополяри-
зацiя здатна суттєво впливати на обмiн йонiв каль-
цiю, а також генерацiю i акумуляцiю цАМФ, якi вiдi-
грають важливу роль в епилептогенезi [16, 22].

Незважаючи на значнi успiхи в дослiдженнях
щодо створення нових засобiв у лiкуванні сим-
птоматичної епилепсiї, досi iснують прогалини у
знаннях щодо патофiзиологiї епилепсiї, а також
нейрогенеративних механiзмiв i ендогенних ней-
ропротекторiв. Iснує також потреба в дослiдженнi
бiомаркерiв при епилепсiї, якi можуть бути вико-
ристанi на рiвнi з методами нейровiзуалiзацiї го-
ловного мозку [11]. Значнi досягнення вiдбулися
в дослiдженнi нейропластичностi, i важливим

завданням є втiлення цих результатiв у клiнiчну
практику. В основi пластичностi головного мозку
лежить здатнiсть нервової системи реагувати на
фiзиологiчнi i патологiчнi змiни зовнiшнього або/i
внутрiшнього середовища шляхом активацiї ней-
рогенезу, синаптогенезу, змiни нейрональних
зв'язкiв та глiальних елементiв [18, 20]. Усе бiль-
шої популярностi набувають пiдходи у лiкуванні
симптоматичної епилепсiї, спрямованi на макси-
мально можливе вiдновлення порушених функ-
цiй завдяки використанню потенцiалу нейропла-
стичностi мозку [31, 34].

Висновки. Результати сучасних дослiджень
симптоматичної епилепсiї розкривають багато
перспективних напрямкiв i можливостей для ко-
рекцiї та лiкування цiєї патологiї.

Перспективи подальших дослiджень поля-
гають у визначеннi безпечних та ефективних те-
рапевтичних засобiв, якi застосовуються для лiку-
вання симптоматичної епилепсiї.

ЛІТЕРАТУРА

1. Яценко К. В. Вплив комплексної терапії з використанням мiкрополяризацiї на електроенцефалографiчнi показники у дiтей, хворих на симптоматичну епилепсiю / К. В. Яценко // Український неврологiчний журнал. – 2017. – № 3. – С. 21–25.
2. A practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, No. 4. – P. 475–482.
3. Abou-Khalil B. Atlas of EEG & seizure semiology / B. Abou-Khalil, K. E. Misulis. – Elsevier, 2006. – 213 p.
4. Abraham S. Innovations in epilepsy management – an overview / S. Abraham, M. Shaju // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 16, No. 4. – P. 564–576.
5. Adult epilepsy / J. S. Duncan, J. W. Sander, S. M. Sisodiya, M. C. Walker // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, No. 9516. – P. 1087–1100.
6. Akimova I. M. Ultrastructural changes in the cerebral cortex after transcranial micropolarization / I. M. Akimova, T. A. Novikova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 1978. – Vol. 86, No. 6. – P. 1669–1672.
7. Alexopoulos A. V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation / A. V. Alexopoulos // *Epileptology*. – 2013. – Vol. 1, No. 1. – P. 38–42.
8. Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics / G. N. Rivera-Urbina, M. A. Nitsche, C. M. Vicario [et al.] // *Rev. Neurosci.* – 2017. – Vol. 28, No. 2. – P. 173–184.
9. Berg A. T. New concepts in classification of the epilepsies: entering 21st century / A. T. Berg, I. E. Scheffer // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, No. 6. – P. 1058–1062.
10. Chang W. P. Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model / W. P. Chang, H. C. Lu, B. C. Shyu // *Exp. Neurol.* – 2015. – Vol. 265. – P. 180–192.
11. Diagnostic biomarkers of epilepsy / C. Sueri, S. Gasparini, S. Balestrini, A. Labate [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19, No. 6. – P. 440–450.
12. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial / J. Jr. Engel, M. P. McDermott, S. Wiebe [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, No. 9. – P. 922–930.
13. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, W. V. Boas, W. T. Blume [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, No. 4. – P. 470–472.
14. Foldvary-Schaefer N. Textbook of clinical neurology (third edition) / N. Foldvary-Schaefer, E. Wyllie. – Elsevier Inc., 2007, P. 1213–1244.
15. Idiopathic generalized epilepsy: Phenotypic and electroencephalographic observations in a large cohort from South India / S. Sinha, M. N. Pramod, S. Dilipkumar, P. Satishchandra // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2013. – Vol. 16, No. 2. – P. 163–168.
16. Impact of transcranial direct current stimulation (tdcs) on neuronal functions / S. Das, P. Holland, M. A. Frens, O. Donchin // *Front Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 550.
17. In vitro and in vivo experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for pharmacoresistant epilepsy / G. Campos, A. Fortuna, A. Falcão, G. Alves // *Epilepsy Res.* – 2018. – Vol. 146. – P. 63–86.
18. Johansson B. B. Brain plasticity in health and disease / B. B. Johansson // *Keio J. Med.* – 2004. – Vol. 53, No. 4. – P. 231–246.
19. Koepp M. Neuroimaging: how far could it take us? / M. Koepp // *Go for zero: International Epilepsy Summit, 25–26 May, 2012 : abstracts*. – Madrid, 2012. – P. 19.
20. Mansvelder H. D. Synaptic plasticity in human cortical circuits: cellular mechanisms of learning and memory

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

- in the human brain? / H. D. Mansvelter, M. B. Verhoog, N. A. Goriounova // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2018. pii: S0959-4388(18)30069-2.
21. Miller J. W. Solving the dilemma of EEG misinterpretation / J. W. Miller, J. C. Henry // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, No. 1. – P. 13–14.
22. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review / L. F. Medeiros, I. C. de Souza, L. P. Vidor [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2012. – Vol. 28, No. 3. – P. 110.
23. NICE Guideline CG 137 – The Epilepsies: diagnosis and management // 11 January 2012. Pages 99.
24. Novarino G. The sacred disease: the puzzling genetics of epileptic disorders / G. Novarino, S. T. Baek, J. G. Gleason // *Neuron.* – 2013. – Vol. 80, No. 1. – P. 9–11.
25. Perucca E. Commentary: Epilepsy is a global problem / E. Perucca, A. Covanis, T. Dua // *Epilepsia.* – 2014. – Vol. 55, No. 9. – P. 1326–1328.
26. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy / E. Perucca // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, Suppl. 9. – P. 97–104.
27. Perucca P. Adverse effects of antiepileptic drugs / P. Perucca, F. G. Gilliam // *Lancet. Neurology.* – 2012. – Vol. 11, No. 9. – P. 792–802.
28. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / A. M. Kanner, E. Ashman, D. Gloss [et al.] // *Epilepsy Curr.* – 2018. – Vol. 18, No. 4. – P. 260–268.
29. Shorvon S. D. The etiologic classification of epilepsy / S. D. Shorvon // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52, No. 6. – P. 1052–1057.
30. Sirven J. I. Epilepsy: A Spectrum disorder / J. I. Sirven // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – Vol. 5, No. 9. – P. a022848.
31. Sumner M. G. Neuroplasticity, epilepsy and neuroplasticity as a potential treatment for some forms of epilepsy / M. G. Sumner, P. A. Hwang // *Clinical Neurophysiology.* – 2013. – Vol. 124, Issue 6. – Page e3.
32. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis / V. Moliadze, S. Andreas, E. Lyzhko [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2015. – Vol. 119, Pt A. – P. 25–33.
33. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care // Pharmacological update of clinical guideline 20. – 2012. – P. 21–28.
34. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children / M. Q. Hameed, S. C. Dhamne, R. Gersner [et al.] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2017. – Vol. 17, No. 2. – P. 11–26.
35. Williams T. J. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults / T. J. Williams, M. C. Cervenka // *Clinical Neurophysiology Practice.* – 2017. – Vol. 2. – P. 154–160.
36. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification / P. Wolf // *Epileptic Disord.* – 2014. – Vol. 16, No. 3. – P. 261–269.

REFERENCES

1. Yatsenko, K.V. (2017). Vplyv kompleksnoi terapii z vykorystanniam mikropoliaryzatsii na elektroentsefalohrafichni pokaznyky u ditei, khvorykh na symptomatychnu epilepsiiu [Influence of complex treatment using transcranial direct current stimulation on the electroencephalographic parameters in children with symptomatic epilepsy]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal – Ukrainian Neurology Journal*, 3, 21-25 [in Ukrainian].
2. Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J.Jr. et al. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55, (4), 475-482.
3. Abou-Khalil, B., & Misulis, K.E. (2006) Atlas of EEG & seizure semiology. *Elsevier*.
4. Abraham, S., & Shaju, M. (2013). Innovations in epilepsy management – an overview. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 16, (4), 564-576.
5. Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., & Walker, M.C. (2006). Adult epilepsy. *Lancet*, 367, (9516), 1087-1100.
6. Akimova, I.M., & Novikova, T.A. (1978). Ultrastructural changes in the cerebral cortex after transcranial micropolarization. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 86, (6), 1669-1672.
7. Alexopoulos, A.V. (2013). Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology*, 1, (1), 38-42.
8. Rivera-Urbina, G.N., Nitsche, M.A., Vicario, C.M., & Molero-Chamizo, A. (2017). Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics. *Rev. Neurosci.*, 28, (2), 173-184.
9. Berg, A.T., & Scheffer, I.E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering 21st century. *Epilepsia*, 52, (6), 1058-1062.
10. Chang, W.P., Lu, H.C., & Shyu B.C. (2015). Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model. *Exp. Neurol.*, 265, 180-192.
11. Sueri, C., Gasparini, S., Balestrini, S., Labate, A., Gambardella, A., Russo, E., Leo, A. et al. (2018). Diagnostic biomarkers of epilepsy. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 19, (6), 440-450.
12. Engel, J.Jr., McDermott, M.P., Wiebe, S., Langfitt, J.T., Stern, J.M., Dewar, S., Sperling, M.R. et al. (2012). Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA*, 307, (9), 922-930.
13. Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J.Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, (4), 470-472.
14. Foldvary-Schaefer, N., & Wyllie, E. (2007). Textbook of clinical neurology (third edition). *Elsevier Inc.*, 1213-1244.
15. Sinha, S., Pramod, M.N., Dilipkumar, S., & Satishchandra, P. (2013). Idiopathic generalized epilepsy: Phenotypic and electroencephalographic observations in a large cohort from South India. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 16, (2), 163-168.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

16. Das, S., Holland, P., Frens, M.A., & Donchin, O. (2016). Impact of transcranial direct current stimulation (TDCS) on neuronal functions. *Front Neurosci.*, 10, 550.
17. Campos, G., Fortuna, A., Falcão, A., & Alves, G. (2018). In vitro and in vivo experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.*, 146, 63-86.
18. Johansson, B.B. (2004). Brain plasticity in health and disease. *Keio J. Med.*, 53, (4), 231-246.
19. Koepp, M. (2012). Neuroimaging: how far could it take us? *Go for zero: International Epilepsy Summit, 25-26 May, 2012: abstracts*. Madrid.
20. Mansvelter, H.D., Verhoog, M.B., & Goriounova, N.A. (2018). Synaptic plasticity in human cortical circuits: cellular mechanisms of learning and memory in the human brain? *Curr. Opin. Neurobiol.* pii: S0959-4388(18)30069-2.
21. Miller, J.W., & Henry, J.C. (2013). Solving the dilemma of EEG misinterpretation. *Neurology*, 80, (1), 13-14.
22. Medeiros, L.F., de Souza, I.C., Vidor, L.P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M.S., Fregni, F. et al. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry*, 28, (3), 110.
23. NICE Guideline CG 137 (2012). *The Epilepsies: Diagnosis and Management*.
24. Novarino, G., Baek, S.T., & Gleeson, J.G. (2013). The sacred disease: the puzzling genetics of epileptic disorders. *Neuron*, 80, (1), 9-11.
25. Perucca, E., Covanis, A., & Dua, T. (2014). Commentary: Epilepsy is a global problem. *Epilepsia*, 55, (9), 1326-1328.
26. Perucca, E. (2013). Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*, 54, (9), 97-104.
27. Perucca, P., & Gilliam, F.G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet. Neurology*, 11, (9), 792-802.
28. Kanner, A.M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J.F., Abou-Khalil, B. et al. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr.*, 18, (4), 260-268.
29. Shorvon, S.D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52, (6), 1052-1057.
30. Sirven, J.I. (2015). Epilepsy: A Spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 5, (9), a022848.
31. Sumner, M.G., & Hwang, P.A. (2013). Neuroplasticity, epilepsy and neuroplasticity as a potential treatment for some forms of epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 124, (6), e3.
32. Moliadze, V., Andreas, S., Lyzhko, E., Schmanke, T., Gurashvili, T., Freitag, C.M., & Siniatchkin, M. (2015). Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Res. Bull.*, 119, (Pt A), 25-33.
33. (2012). The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Pharmacological Update of Clinical Guideline*, 20, 21-28.
34. Hameed, M.Q., Dhamne, S.C., Gersner, R., Kaye, H.L., Oberman, L.M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2017). Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 17, (2), 11-26.
35. Williams, T.J., & Cervenka, M.C. (2017). The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 154-160.
36. Wolf, P. (2014). History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord.*, 16, (3), 261-269.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

©Е. В. Яценко

*Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, Киев
Неврологическая клиника доктора Яценко, Киев*

РЕЗЮМЕ. Эпилепсия – одно из самых распространенных психоневрологических расстройств функционирования ЦНС, характеризующееся повторяющимися спонтанными эпилептическими припадками. Международная противозепилептическая лига определяет эпилепсию как хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой склонностью вызывать эпилептические припадки и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями, а также определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа. Полиэтиологичность и необыкновенное разнообразие клинических проявлений эпилепсии определяют трудности в создании ее классификации. Несмотря на значительные научные достижения в неврологии, эпилепсия остается значительной медико-социальной проблемой и до сих пор нет ответов на ключевые вопросы о механизмах эпилептических припадков. Продолжается поиск оптимального лечения, которое бы улучшало общее состояние больного эпилепсией, а также помогло минимизировать другие, часто вредные, последствия для социальной адаптации такого человека.

Цель – проанализировать современные взгляды на проблему симптоматической эпилепсии и перспективные стратегии ее лечения.

Вывод. Результаты современных исследований симптоматической эпилепсии раскрывают ряд направлений и возможностей для коррекции и лечения этой патологии. Одним из перспективных и эффективных методов снижения частоты судорожных припадков и улучшения электроэнцефалографической картины у больных симптоматической эпилепсией может быть такая терапевтическая технология, как транскраниальная микрополяриза-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

ция. Добавление метода микрополяризации в комплексное лечение больных эпилепсией способствует улучшению электроэнцефалографической картины, и, соответственно, положительно влияет на клиническое течение заболевания. Дальнейшие исследования необходимы для определения безопасных и эффективных терапевтических средств, применяемых для лечения симптоматической эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: симптоматическая эпилепсия; транскраниальная микрополяризация.

SYMPTOMATIC EPILEPSY: CAUSES AND PERSPECTIVE METHODS OF TREATMENT

©K. V. Yatsenko

*O. Bohomolets Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv
Dr. Yatsenko Neurological Clinic, Kyiv*

SUMMARY. Epilepsy is one of the most common neuropsychiatric disorders of the central nervous system characterized by repeated spontaneous epileptic seizures. The International League against Epilepsy (ILAE) defines epilepsy as a chronic condition of the brain, which is characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition, and the definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure. The polyetiology and the extraordinary diversity of the clinical manifestations of epilepsy determine the difficulties in its classification. Despite significant scientific advances in neurology, epilepsy remains a significant medical and social problem and there are still no answers to key questions about the mechanisms of epileptic seizures. The search for the optimal treatment that would improve the general condition of the patient with epilepsy, and also helped to minimize other, often harmful, consequences for the social adaptation of such a person, is still ongoing.

The aim – to analyze current views on the problem of symptomatic epilepsy and promising strategies for its treatment.

Conclusion. The results of modern studies on symptomatic epilepsy reveal a number of areas and opportunities for the correction and treatment of this pathology. One of the promising and effective methods of reducing the frequency of seizures and improving the electroencephalographic pattern in patients with symptomatic epilepsy may be transcranial direct current stimulation (tDCS). Adding the method of tDCS to the complex treatment of patients with epilepsy contributes to the improvement of the electroencephalographic pattern, and, accordingly, has a positive effect on the clinical course of the disease. Further research is needed to identify safe and effective therapeutic agents used to treat symptomatic epilepsy.

KEY WORDS: symptomatic epilepsy; transcranial direct current stimulation.

Отримано 08.11.2018

THE ROLE OF PANCREAS EXOCRINE FUNCTION AND OTHER PARAMETERS ON THE TROPHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

©L. S. Babinets, Yu. Ya. Kotsaba, I. M. Halabitska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Trophological insufficiency is polynutrient in its composition, i. e. lacking macro components (proteins, fats, carbohydrates) and micro components (vitamins and some chemical elements) in different ratios.

The aim – to evaluate correlations between indicators of trophological status and the main disease characteristics in patients with chronic pancreatitis.

Materials and Methods. 115 patients with chronic pancreatitis were examined comparable to etiological factor and socio-economic conditions and nutrition. There were 75 women and 40 men, the average age of patients was (52.4±3.2) years, the average duration of the disease was (12.8±3.1) years.

Conclusions. According to the data of correlation and regression analysis, it has been proved that the age of patients, disease duration, functional ability of the pancreas in terms of fecal α -elastase and structural state of the pancreas by the criteria of ultrasound in points and by the method of shear wave elastography are predictors of the development and progression of anemia, hypoproteinemia and vitamin deficiencies for the patients with chronic pancreatitis. That should be considered in clinical practice to form the most effective medical complex.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; trophological status; exocrine function of the pancreas; anemia; correlation and regression analysis; shear wave elastography.

Introduction. In the long course of chronic pancreatitis, there is an imbalance between patient's intake of nutrients and their need in them. Trophological insufficiency, which is the lack of nutrients of organic and inorganic origin that a human body needs to live, develops. [1, 2]. Trophological insufficiency is polynutrient in its composition, i. e. lacking macro components (proteins, fats, carbohydrates) and micro components (vitamins and some chemical elements) in different ratios [1]. Trophological insufficiency occurs because of both exogenous agents (inadequate intake of nutrients from food, caused by a sparing diet a patient has to follow due to pain syndrome, as well as irrational diet due to alcohol abuse, socio-economic reasons and low medical awareness) and endogenous agents (malutilization of nutrients in a patient's body) [3, 4].

The aim – to evaluate correlations between indicators of trophological status and the main disease characteristics in patients with chronic pancreatitis.

Material and Methods. 115 patients with chronic pancreatitis were examined comparable to etiological factor and socio-economic conditions and nutrition (normotrophic food 5 times per day without aggressive food (fatty, spicy, sour, fried products)). Also, there was excluded the effect of the alcohol factor. 20 young healthy people were included in the control group. Among patients with chronic pancreatitis there were 75 women and 40 men, the average age of patients was (52.4±3.2) years. The duration of the disease was (12.8±3.1) years.

The diagnosis of chronic pancreatitis was made based on a generally accepted classification in Ukraine suggested by the Research Institute of Medical Science of Ukraine, which corresponds to the Marseille-Cambridge classification according to the "Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis", approved by the Act of Ministry of Healthcare of Ukraine as of 10.09.2014 No. 638).

Results and Discussion. We considered appropriate to analysing possible predictory impact of the following general clinical chronic pancreatitis characteristics (age, duration of the chronic pancreatitis course, level of fecal α -elastase), which would allow to reliably evaluate the functional ability of pancreas as enzyme laboratory of the organism, as well as the structural characteristics of pancreas based on ultrasound points system and by the method of shear wave elastography and the trophological status parameters. The results of the correlations between clinical laboratory parameters of trophological status and main clinical characteristics of the disease are presented in the table.

According to the information received, it was found that there are direct correlation ties of moderate and strong intensity between anemic syndrome levels of total protein, vitamins and age, disease duration, fecal α -elastase indicators, ultrasound data in points and indicators of shear wave elastography. All examined trophological status parameters were direct correlation ties of moderate intensity between fecal

Table – Correlation between trophological status indicators in patients with chronic pancreatitis and the main characteristics of the disease

Pair in regression connection	Age of a patient, years	Duration of chronic pancreatitis, years	Level of α -elastase, mg/g	Ultrasound, points	SWE, kPa
Red blood cells, $\times 10^{12}/l$	-0.670 n=115 $p<0.05$	-0.502 n=115 $p<0.05$	0.517 n=115 $p<0.05$	-0.357 n=115 $p<0.05$	-0.512 n=115 $p<0.05$
Hemoglobin, g/l	-0.502 n=115 $p<0.05$	-0.333 n=115 $p<0.05$	0.302 n=115 $p<0.05$	-0.330 n=115 $p<0.05$	-0.603 n=115 $p<0.05$
Sera iron, mmol/l	-0.613 n=115 $p<0.05$	-0.495 n=115 $p<0.05$	0.375 n=115 $p<0.05$	-0.289 n=115 $p<0.05$	-0.509 n=115 $p<0.05$
Transferrin, mg/dL	0.733 n=115 $p<0.05$	0.640 n=115 $p<0.05$	-0.535 n=115 $p<0.05$	0.434 n=115 $p<0.05$	0.598 n=115 $p<0.05$
Total protein, g/l	-0.569 n=115 $p<0.05$	-0.417 n=115 $p<0.05$	0.570 n=115 $p<0.05$	-0.307 n=115 $p<0.05$	-0.601 n=115 $p<0.05$
Ascorbic acid, mg/l	-0.449 n=115 $p<0.05$	-0.386 n=115 $p<0.05$	0.425 n=115 $p<0.05$	-0.317 n=115 $p<0.05$	-0.511 n=115 $p<0.05$
Retinol, mmol/l	-0.437 n=115 $p<0.05$	-0.429 n=115 $p<0.05$	0.420 n=115 $p<0.05$	-0.286 n=115 $p<0.05$	-0.612 n=115 $p<0.05$
Tocopherol, mmol/l	-0.536 n=115 $p<0.05$	-0.328 n=115 $p<0.05$	0.493 n=115 $p<0.05$	-0.305 n=115 $p<0.05$	-0.498 n=115 $p<0.05$

Note: n – number of pairs in the correlation analysis; p – degree of reliability of correlation.

α -elastase indicators. Found data are an evidence of significant predatory influence of age, chronic pancreatitis duration, severeness of exocrine insufficiency of pancreas in terms of fecal α -elastase level and ultrasound points parameter on the onset and severeness of trophological violations.

Comparative relationships analysis between the structural state of the pancreas (according to the ultrasound in points and shear wave elastography) and parameters of the trophological status showed the presence of strong ties with the exocrine insufficiency of pancreas indicators, that demonstrated higher diagnostic value of this method.

Conclusions. According to the data of correlation and regression analysis, it was proved that the age of patients, disease duration, functional ability of the pancreas in terms of fecal α -elastase and structural state of the pancreas by the criteria of ultrasound in points and by the method of shear wave elastography are predictors of the development and progression of anemia, hypoproteinemia and vitamin deficiencies for the patients with chronic pancreatitis. That should be considered in clinical practice to form the most effective medical complex.

LITERATURE

1. Babinets L. S. Patogenetic substantiation of trophologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, K. Yu. Kytsai // Journal of Health Sciences. – 2014. – No. 4 (16). – P. 272–275.
2. Löhr, J.-M. (2008). Pankreas: Anatomie, Histologie, Embriologie, Entwicklungsanomalien. Gastroenterologie / J.-M. Löhr, G. Klöppel, J. F. Riemann, W. Fischbach [et al.]. – Stuttgart, Thieme Verlag. – P. 1777–17780.
3. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in

patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (8). – P. 993–1000.

4. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, Y. Y. Kotsaba [et al.] // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). – 2017. – No. 71 (2 pt 1). – P. 273–276.

REFERENCES

1. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., & Kytsai, K.Yu. (2014). Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis. *Journal of Health Sciences*, 4 (16), 272-275.
2. Löhrl, J.-M., Klöppel, G., Riemann, J.F., Fischbach, W., Galle, J., & Mössner, J. (2008). *Pankreas: Anatomie, Histologie, Embriologie, Entwicklungsanomalien*. Gastroenterologie. Stuttgart, Thieme Verlag.
3. Domínguez-Muñoz, J.E., Iglesias-García, J., Iglesias, Rey M., Figueiras, A., & Vilariño-Insua, M. (2005). Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 21 (8), 993-1000.
4. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., Kotsaba, Y.Y., Borovyk, I.O., & Migenko, B.O. (2017). The effect of the proteolysis' system activity for the trofological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71 (2; 1), 273-276.

ВПЛИВ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНШИХ ПАРАМЕТРІВ НА ТРОФОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

©Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, І. М. Галабіцька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Трофологічна недостатність, що розвивається у хворих на хронічний панкреатит, за своєю природою є поліурієнтною, тобто виникає дефіцит як макро- (білків, жирів, вуглеводів), так і мікрокомпонентів (вітамінів та деяких хімічних елементів) у різних співвідношеннях.

Мета – оцінити взаємозалежність між показниками трофологічного статусу та основними характеристиками захворювання у хворих на хронічний панкреатит.

Матеріал і методи. Обстежено 115 пацієнтів з хронічним панкреатитом. Серед них було 75 жінок і 40 чоловіків, середній вік хворих складав (52,4±3,2) роки, середня тривалість хвороби – (12,8±3,1) роки.

Результати. За даними кореляційно-регресійного аналізу було доведено, що вік пацієнтів, тривалість захворювання, функціональна здатність підшлункової залози за значенням рівня фекальної α-еластази та її структурний стан за результатами УЗД (вираженими в балах) і еластографії є предикторами формування та прогресування анемії, гіпопротеїнемії та вітамінної недостатності у хворих на хронічний панкреатит.

Висновки. Врахування вищеперерахованих факторів у клінічній практиці є важливим і впливає на результат лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; трофологічний статус; зовнішньосекреторна функція підшлункової залози; анемія; кореляційно-регресійний аналіз; еластографія.

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ПАРАМЕТРОВ НА ТРОФОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

©Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, І. М. Галабіцька

ДВНЗ «Тернопольський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Трофологічна недостатність, розвиваючись у хворих на хронічний панкреатит, по природі поліурієнтна, тобто виникає дефіцит як макро- (білків, жирів, вуглеводів), так і мікрокомпонентів (вітамінів та деяких хімічних елементів) у різних співвідношеннях.

Цель – оцінити взаємозалежність між показниками трофологічного статусу та основними характеристиками захворювання у хворих на хронічний панкреатит.

Матеріал і методи. Обстежено 115 пацієнтів з хронічним панкреатитом. Серед них було 75 жінок і 40 чоловіків, середній вік хворих складав (52,4±3,2) роки, середня тривалість хвороби – (12,8±3,1) роки.

Результати. По даним кореляційно-регресійного аналізу було доведено, що вік пацієнтів, тривалість захворювання, функціональне состояние підшлункової залози по значенню рівня фекальної α-еластази та її структурне состояние по результатам УЗД (виражене в балах) і даним еластографії є предикторами формування та прогресування анемії, гіпопротеїнемії та вітамінної недостатності у хворих на хронічний панкреатит.

Выводы. Учитывание вышперечисленных факторов в клинической практике важно и влияет на результат лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронічний панкреатит; трофологічний статус; зовнішньосекреторна функція підшлункової залози; анемія; кореляційно-регресійний аналіз; еластографія.

Отримано 29.01.2019

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT DISEASES OF PERIPHERAL ARTERIES AND PECULIARITIES OF APPROACHES TO THEIR REHABILITATION TREATMENT

©L. V. Levytska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The high prevalence of cardiological diseases and their frequent combination with different comorbid conditions lead to an increase in the number of patients whose therapeutic approaches go beyond the generally accepted standards.

The aim of this study was to analyze the relationship of the comorbid pathology of peripheral arteries with functional characteristics of patients with myocardial infarction.

Material and Methods. We examined 371 patients with acute myocardial infarction with comorbid pathology, including peripheral arterial disease (PAD), who underwent acute phase of rehabilitation. The age of patients was (66.16 ± 10.41) years. Among the surveyed, there were 249 (67.12 %) men and 122 women (32.88 %). The parameters of intracardiac hemodynamics were determined by evaluating the echocardiographic indices measured on the Philips HD11XE device, electrocardiographic cardiac activity values were studied using the ECG of the UTAS device, and the biochemical parameters of blood were determined by commonly used methods using standard test systems (Pliva-Lachema, Czech Republic).

Results and Discussion. In studying the relationship between the concomitant pathology of peripheral arteries in patients with myocardial infarction and numerical functional parameters, there was a direct correlation between the presence of vascular pathology and the duration of anamnesis of arterial hypertension, the magnitude of systolic and diastolic blood pressure, the thickness of the left ventricular walls and the size of the right ventricle, and also between available vascular pathology and comorbidity index. It was proved that PAD is an independent predictor of a worse functional state in patients with MI due to deepening of structural and functional changes in the heart.

Conclusions. Association of myocardial infarction with comorbid peripheral arterial disease is an independent predictor of a worse functional state of the body. Charlson Comorbidity Index can serve as a tool for quantifying the degree of comorbidity in patients with MI with PAD in determining the functional status and planning for rehabilitation.

KEY WORDS: myocardial infarction; peripheral arteries comorbidity; cardiac rehabilitation; Charlson Comorbidity Index.

Introduction. The high prevalence of cardiological diseases and their frequent combination with different comorbid conditions leads to an increase in the number of patients whose therapeutic approaches go beyond the generally accepted standards. Multimorbidity significantly complicates the process of diagnosis and treatment, increases the number of complications, increases the frequency and duration of hospitalization, early disability of patients, and prevents rehabilitation measures in full as well. The special literature also does not adequately cover the problem of the peculiarities of assessing the functional status of patients with myocardial infarction (MI) in conjunction with the comorbid pathology, and the adequate programs for rehabilitation for such patients have not been developed yet [1–3].

The prevalence of peripheral arterial disease (PAD) is increasing worldwide, moreover, patients with PAD have not only lowered life quality but also a high risk of cardiovascular events such as stroke, myocardial infarction and death. The results of recent studies indicate an increase in cases of PAD, especially terminal stages, with critical limb ischemia. Unlike the frequency of large amputations, cardiovascular and total mortality in such patients remains high and almost does not change compared with historical

data. The reasons for the lack of improvement in prognosis in patients with PAD remain unclear [4, 5].

The aim of this study was to analyze the relationship of the comorbid pathology of peripheral arteries with functional characteristics of patients with myocardial infarction.

Material and Methods. We examined 371 patients with acute myocardial infarction with comorbid pathology, including PAD, who underwent acute phase of rehabilitation in the Cardiology Department of the Ternopil University Hospital. Diagnosis, treatment and rehabilitation of patients were performed according to the current protocols [6–9]. The inclusion criteria in the study was a confirmed diagnosis of an acute MI and written informed consent of patients to participate in the study. Exclusion criteria: the presence of hemodynamically significant heart defects, mental illness and diseases of the internal organs in the stage of decompensation. The age of patients was (66.16 ± 10.41) years. Among the surveyed, there were 249 (67.12 %) men and 122 women (32.88 %).

The parameters of intracardiac hemodynamics were determined by evaluating the echocardiographic indices measured on the Philips HD11XE device, electrocardiographic cardiac activity values

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

were studied using the ECG of the UTAS apparatus, and the biochemical parameters of blood were determined by commonly used methods using standard test systems (Pliva-Lachema, Czech Republic).

The statistical processing of the research results was carried out using standard algorithms of variation statistics, for calculations the Excel program (Microsoft Office, USA) with correlation analysis were used. To assess the reliability of the difference between the absolute values of the mean values, the Student t-criterion or the criterion χ^2 was calculated (the difference was considered to be valid at $p < 0.05$). The relationship between two features was studied using the Pearson correlation analysis (r), the connection (association) of two qualitative characteristics was estimated using association and/or

contingency coefficients, qualitative and quantitative characteristics, using the point biserial correlation coefficient [10].

Results and Discussion. In the process of a statistical analysis of the relationship between the PAD and categorical indicators of the body functional state, as well as the frequency of complications of MI, two authentic dependencies were found: the reliability of a direct relationship between the presence of comorbid vascular pathology and mortality, as well as between the presence of vascular pathology and the incidence of left ventricle aneurysm. That is, in the study cohort of patients with MI with PAD the left ventricle aneurysm and mortality are significantly more common than among persons without pathology of peripheral arteries (Table 1).

Table 1. Results of the study of the functional categorical indices relationships in patients with myocardial infarction in combination with the comorbid pathology of the peripheral arteries

Index	Number of patients with MI and PAD	Number of patients with MI without PAD	Association coefficients	χ^2	P
Men	55	194	-0.211	2.981	0.084
Women	37	85			
Paroxysmal atrial fibrillation	15	33	0.184	1.231	0.267
No paroxysmal atrial fibrillation	77	246			
Chronic atrial fibrillation	8	26	-0.04	0.036	0.85
No chronic atrial fibrillation	84	252			
1st-2nd degree atrioventricular block	7	13	0.255	1.18	0.277
No 1st-2nd degree atrioventricular block	85	266			
Cardiac asthma	23	53	0.174	1.531	0.216
No cardiac asthma	69	226			
Pulmonary edema	7	15	0.183	0.618	0.432
No pulmonary edema	85	264			
Supraventricular arrhythmia	19	66	-0.087	0.353	0.552
No supraventricular arrhythmia	73	213			
Ventricular arrhythmia	15	43	0.033	0.042	0.838
No ventricular arrhythmia	77	236			
Blocks	24	67	0.055	0.161	0.689
No blocks	68	212			
Left ventricular aneurysm	32	60	0.321	6.54	0.011
No left ventricular aneurysm	60	219			
Dressler syndrome	5	9	0.266	0.93	0.335
No Dressler syndrome	87	270			
Epistonic pericarditis	17	65	-0.145	0.933	0.334
No epistonic pericarditis	75	214			
Diastolic dysfunction	45	133	0.03	0.059	0.808
No diastolic dysfunction	44	138			
Mitral regurgitation	35	104	0.022	0.032	0.857
No mitral regurgitation	56	174			
Tricuspid regurgitation	30	97	-0.049	0.143	0.705
No tricuspid regurgitation	61	179			
Died	8	10	0.439	3.916	0.048
Discharged	84	269			

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

In studying the relationship between the concomitant pathology of peripheral arteries in patients with myocardial infarction and numerical functional parameters, there was a direct correlation between the presence of vascular pathology and the duration of anamnesis of arterial hypertension, the magnitude of systolic and diastolic blood pressure, the thickness of the left ventricular walls and the size of the right ventricle, and also between

available vascular pathology and comorbidity index (Table 2). That is, in people with myocardial infarction on the background of PAD, long-term arterial hypertension with high indicators of both systolic and diastolic blood pressure, leads to structural changes in the myocardium, which in turn, deepen the systemic hemodynamic disturbances, promote development and deepening of the vascular pathology.

Table 2. Interrelations of functional numerical indices in patients with MI with comorbidity of peripheral arteries

Index	Mean value for patients with PAD	Mean value for patients without PAD	Standard deviation	The share of patients with PAD	The share of patients without PAD	Point biserial correlation coefficient	t ²	P
Age, years	67.511	65.717	10.407	0.248	0.752	0.075	2.062	0.152
Smoking, years	1.97	4.074	9.706	0.262	0.738	-0.096	2.336	0.128
Daily duality of cigarettes, pcs.	2.239	2.926	7.741	0.262	0.738	-0.039	0.389	0.533
AH anamnesis duration, years	14.04	10.902	7.668	0.302	0.698	0.188	9.05	0.003
RR /min	20.859	20.167	3.505	0.251	0.749	0.086	2.695	0.102
HR in acute period of MI, bpm	84.587	84.369	25.733	0.248	0.752	0.004	0.005	0.944
SBP in acute period of MI, mm Hg	143.91	130.18	30.174	0.248	0.752	0.197	14.878	<0.0001
DBP in acute period of MI, mm Hg	87.446	80.466	15.874	0.248	0.752	0.19	13.84	<0.001
SpO ₂ , %	93.864	94.418	4.092	0.253	0.747	-0,059	1.11	0.293
LV wall thickness, cm	1.15	1.107	0.159	0.241	0.759	0.117	4.165	0.042
RV, cm	3.195	2.162	3.223	0.276	0.724	0.143	5.818	0.017
Comorbidity index	5.132	4.383	1.829	0.248	0.752	0.177	11.919	0.001

Note: PAD – peripheral arterial disease; AH – arterial hypertension; RR – respiratory rate; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MI – myocardial infarction; LV – left ventricle; RV – right ventricle; SpO₂ – blood oxygen saturation.

The obtained results completely coincide with the data of other researchers regarding the mutual burden of various forms of PAD, including myocardial infarction, and diseases of the peripheral arteries [4, 11, 12]. In the largest meta-analysis, which examined the peripheral arterial disease and its effects after myocardial infarction in 28 771 patients undergone CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT studies, the prevalence of peripheral arterial disease and the relation between PAD and cardiovascular diseases were analyzed in patients with left ventricle systolic dysfunction and heart failure after acute MI [13]. As a result, it was found that peripheral artery disease was an independent predictor for all fatal and nonfatal cardiovascular events, with the exception of a stroke.

It was proved that PAD is an independent predictor of a worse functional state in patients with MI due to deepening of structural and functional chan-

ges in the heart, deterioration of central and peripheral hemodynamics parameters due to structural changes in the heart and peripheral vessels, metabolic-functional disorders in internal organs accompanied by more frequent development of complications of a myocardial infarction. These patients are an important group for the individual rehabilitation regime, which requires careful control of arterial hypertension and intracardiac hemodynamics.

The obtained data on the high contingency between myocardial infarction, its complications and vascular pathology of peripheral localization testify to their close or common pathogenetic mechanisms of development and progression, as well as the need to consider the presence of comorbid peripheral vascular pathology in patients with MI when prescribing such patients an individualized rehabilitation program. The comorbidity index in this case reflects the degree of systemic changes, therefore,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

can act as an integral indicator that significantly affects the functional state of the body, and therefore can be used to predict the tolerance (adequacy) of rehabilitation measures in such comorbid patients.

Conclusions. 1. Association of myocardial infarction with comorbid peripheral arterial disease is an independent predictor of a worse functional state of the body in such patients, often leads to complications of MI, increases mortality, and therefore requires an individual regimen of rehabilitation measures.

LITERATURE

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України. – К., 2018. – 516 с.

2. Nobili A. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium / A. Nobili, S. Garattini, P. M. Mannucci // *J. Comorbidity*. – 2011. – Vol. 1. – P. 28–44.

3. Lower mortality and cardiovascular event rates in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) as compared with type 2 diabetes and insulin deficient diabetes: A Cohort Study of 4,368 Patients / M. Wod, R. W. Thomsen, L. Pedersen [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. pii: S0168-8227(17)32005-3.

4. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time / M. Roffi, D. Radovanovic, J. F. Iglesias [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2018. doi:10.1177/2048872618814708.

5. Malyar N. Peripheral arterial disease – trends in morbidity and mortality / N. Malyar, E. Freisinger, H. Reinecke // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2018. – Vol. 143 (11). – P. 66–770. doi: 10.1055/s-0044-100859.

6. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Issue 2. – P. 119–177. – Mode access : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

7. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet [et al.] // *European Heart Journal*. –

2. Charlson Comorbidity Index can serve as a tool for quantifying the degree of comorbidity in patients with MI with PAD in determining the functional status and planning for rehabilitation.

Prospects for further research. The study of markers prognosis for reduced exercise tolerance in patients with myocardial infarction with comorbid pathology and modification of rehab programs, depending on the type and degree of comorbidity is promising.

Vol. 37, Issue 3. – 2016. – P. 267–315. – Mode access : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

8. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23. – P. NP1–NP96.

9. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries / Victor Aboyans Jean-Baptiste, Ricco Marie-Louise, E. L. Bartelink [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Issue 9. – P. 763–816. Mode access : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

10. Уткин В. А. Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных. Часть 2. Атрибутивная статистика в медицинских исследованиях / В. А. Уткин // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2009. – № 3 (15). – С. 70–75.

11. Швед М. І. Сучасні стратегії лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда / М. І. Швед, Л. В. Левицька 3-тє вид., допов. – К. : Медкнига, 2015. – 148 с.

12. Швед М. І. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом / М. І. Швед, Л. В. Левицька. – К. : Видавничий дім Медкнига, 2018. – 176 с.

13. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESESUS, OPTIMAAL and VALIANT / S. C. Inglis, J. Bechuk, S. A. Al-Suhaim [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168 (2). – P. 1094–1101. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.033.

REFERENCES

1. МОЗ України (2018). *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2017 rik [Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2017]*. Kyiv [in Ukrainian].

2. Nobili, A., Garattini, S., & Mannucci, P.M. (2011). Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J. Comorbidity*, 1, 28-44.

3. Wod, M., Thomsen, R.W., Pedersen, L., Yderstraede, K.B., Beck-Nielsen, H., & Højlund, K. (2018). Lower mortality and cardiovascular event rates in patients with

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

latent autoimmune diabetes in adults (LADA) as compared with type 2 diabetes and insulin deficient diabetes: A Cohort Study of 4,368 Patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, pii: S0168-8227(17)32005-3.

4. Roffi, M., Radovanovic, D., Iglesias, J.F., Eberli, F.R., Urban, P., Pedrazzini, G.B., ... & Rickli, H. (2018). Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. doi:10.1177/2048872618814708.

5. Malyar, N., Freisinger, E., & Reinecke, H. (2018). Peripheral arterial disease – trends in morbidity and mortality. *Dtsch. Med. Wochenschr*, 143 (11), 66-770. doi: 10.1055/s-0044-100859.

6. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M.J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ... & Widimsky, P. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39, 2, 119-177. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

7. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, Ch., Valgimigli, M., Andreotti, F., ... & Windecker, S. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37, 3, 267-315. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

8. Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., ... van Dis, I. (2016). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts).

Developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (AACPR). *Eur. J. Prev. Cardiol*, 23, NP1-NP96.

9. Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L.E.L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., ... & Desormais, I. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *European Heart Journal*, 39, 9, 763-816. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

10. Utkin, V.A. (2009). Metodicheskiye aspekty matematiko-statisticheskogo analiza meditsinskikh dannykh (Ch. 2). Atributivnaya statistika v meditsinskikh issledovaniyakh [Methodological aspects of the mathematical-statistical analysis of medical data Part 2. Attributive statistics in medical research]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Journal of the North Caucasus*, 3 (15), 70-75 [in Russian].

11. Shved, M.I., & Levytska, L.V. (2015). *Suchasni stratehii likuvannia ta reabilitatsii khvorykh na infarkt miokarda (Vydannia tretie, dopovnene) [Modern strategies for treatment and rehabilitation of patients with myocardial infarction (Third edition, completed)]*. Kyiv: Medknyha [in Ukrainian].

12. Shved, M.I., & Levytska, L.V. (2018). Suchasni tekhnologii vidnovnoho likuvannia khvorykh iz hostryim koronarnym syndromom [Modern technologies of restorative treatment of patients with acute coronary syndrome]. Kyiv: Vydavnychi dim Medknyha [in Ukrainian].

13. Inglis, S.C., Bebachuk, J., Al-Suhaim, S.A., Case, J., Pfeffer, M.A., Solomon, S.D., ... & McMurray, J.J. (2013). Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int. J. Cardiol.*, 168 (2), 1094-1101. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.033.

ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДІВ ДО ЇХ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ

©Л. В. Левицька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Висока поширеність кардіологічних захворювань і їх часте поєднання з різними коморбідними станами спричиняють ріст кількості пацієнтів, у яких лікувальні підходи виходять за межі загальноприйнятих стандартів. Поширеність захворювань периферійних артерій (ЗПА) зростає у всьому світі, причому пацієнти із ЗПА мають не тільки знижену якість життя, але й високий ризик таких серцево-судинних подій, як інсульт, інфаркт міокарда і смерть внаслідок серцево-судинних захворювань.

Мета – аналіз взаємозв'язків між наявністю коморбідної патології периферійних артерій і функціональними показниками хворих на інфаркт міокарда.

Матеріал і методи. Обстежено 371 хворого на гострий інфаркт міокарда з коморбідною патологією, в тому числі ЗПА, які проходили гостру фазу реабілітації. Вік пацієнтів становив (66,16±10,41) року. Серед обстежених було 249 (67,12 %) чоловіків і 122 жінки (32,88 %). Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки визначали, оцінюючи ехокардіоскопічні показники, виміряні на апараті Philips HD11XE, електрокардіографічні показники серцевої діяльності вивчали за допомогою ЕКГ апарата «ЮТАС», біохімічні показники крові визначали загальноприйнятими методами, використовуючи стандартні тестові системи (Пліва-Лахема, Чехія).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Результати. При вивченні зв'язків між супутньою патологією периферійних артерій у хворих на ІМ і числовими функціональними показниками було зафіксовано пряму кореляцію між наявністю судинної патології та тривалістю анамнезу артеріальної гіпертензії, величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску, товщиною стінок лівого шлуночка та розміром правого шлуночка, а також між наявністю судинної патології і індексом коморбідності. Доведено, що ЗПА є незалежним предиктором гіршого функціонального стану в пацієнтів із ІМ внаслідок поглиблення структурно-функціональних змін серця.

Висновки. Асоціація інфаркту міокарда з коморбідним захворюванням периферійних артерій є незалежним предиктором гіршого функціонального стану організму. Індекс коморбідності Чарльсона може слугувати інструментом кількісної оцінки ступеня коморбідності у хворих на ІМ із ЗПА при визначенні функціонального статусу та плануванні реабілітації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда; коморбідне захворювання периферійних судин; кардіореабілітація; індекс коморбідності Чарльсона.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ И ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДОВ К ИХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

©Л. В. Левицкая

*ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
МОЗ Украины»*

РЕЗЮМЕ. Высокая распространенность кардиологических заболеваний и их частое сочетание с различными коморбидными состояниями вызывают рост количества пациентов, у которых лечебные подходы выходят за рамки общепринятых стандартов. Распространенность заболеваний периферических артерий (ЗПА) растет во всем мире, причем пациенты с ЗПА имеют не только сниженное качество жизни, но и высокий риск таких сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда и смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель – анализ взаимосвязей между наличием коморбидной патологии периферических артерий и функциональными показателями больных инфарктом миокарда.

Материал и методы. Обследовано 371 больного с острым инфарктом миокарда с коморбидной патологией, в том числе ЗПА, которые проходили острую фазу реабилитации. Возраст пациентов составлял (66,16±10,41) года. Среди обследованных было 249 (67,12 %) мужчин и 122 женщины (32,88 %). Параметры внутрисердечной гемодинамики определяли, оценивая эхокардиоскопические показатели, измеренные на аппарате Philips HD11XE, электрокардиографические показатели сердечной деятельности изучали с помощью ЭКГ аппарата «ЮТАС», биохимические показатели крови определяли общепринятыми методами, используя стандартные тестовые системы (Плива-Лахема, Чехия).

Результаты. При изучении связей между сопутствующей патологией периферических артерий у больных ИМ и числовыми функциональными показателями было зафиксировано прямую корреляцию между наличием сосудистой патологии и продолжительностью анамнеза артериальной гипертензии, величиной систолического и диастолического артериального давления, толщиной стенок левого желудочка и размером правого желудочка, а также между наличием сосудистой патологии и индексом коморбидности. Доказано, что ЗПА является независимым предиктором худшего функционального состояния у пациентов с ИМ вследствие углубления структурно-функциональных изменений сердца.

Выводы. Ассоциация инфаркта миокарда с коморбидным заболеванием периферических артерий является независимым предиктором худшего функционального состояния организма. Индекс коморбидности Чарльсона может служить инструментом количественной оценки степени коморбидности у больных ИМ с ЗПА при определении функционального статуса и планировании реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; коморбидное заболевание периферических сосудов; кардиореабілітація; индекс коморбідності Чарльсона.

Отримано 12.02.2019

CHANGES IN THE GLUTATHIONE SYSTEM'S ACTIVITY OF INTERNAL ORGANS IN THE FIRST HOURS OF EXPERIMENTAL LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME, COMBINED WITH BLOOD LOSS AND MECHANICAL INJURY

©N. V. Volotovska, T. Cliff Nhokwara, I. V. Zhulkevych

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Blood loss of various genesis irreversibly leads to hypoxia, which in turn triggers the activation of lipid peroxidation and, as a result, cell membranes are damaged. The use of a hemostatic tourniquet, which can complicate the course of traumatic illness under these pathological conditions, has not been fully studied.

The aim of the study – to investigate the features of the response of glutathione system's enzymes of internal organs on the pathogenetic stimulation from modifications of ischemic-reperfusion syndrome in the first hours after its application.

Materials and methods. The determination of the content of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and reduced glutathione (RG) in homogenates of internal organs of rats on the base of experimental acute ischemia-reperfusion (IR); IR, associated with mechanical trauma (MT); IR, combined with blood loss (IR+B), and IR combined with blood loss and mechanical trauma (IR+MT) and comparison of results with only blood loss. The acquired exponents are processed statistically.

Results and Discussion. It has been experimentally established that the greatest reduction in the activity of the glutathione system's enzymes – its exhaustion – occurs on the background of ischemia-reperfusion syndrome, combined with blood loss and mechanical trauma of the limb. Already in the first hours in the liver, kidney, heart and lung, a decrease of recovered glutathione was found at 28.8, 30.6, 31.0 and 19.8 times reatably.

Conclusions. An active response for all of examined parameters was found. Towards the activity of enzymes, the following pattern was established: in the first hours, the isolated overlay of the tourniquet led to compensatory changes. The tourniquet, combined with blood loss, has reduced the activity slightly lower than the blood loss itself, which in our opinion, can be explained by the fact that a large circle of blood flow has received a significant concentration of pathogenic factors – due to ischemia, but at the first hour they still managed to evoke, obviously only local damage, whereas hypoxic processes activated by proper blood loss occurred on its background at the system level.

KEY WORDS: ischemia-reperfusion; tourniquet; bleeding; experiment; ischemia; mechanical trauma; glutathione system.

Introduction. The use of a hemostatic tourniquet can be the cause of complications, united under the name "ischemia-reperfusion syndrome" [1]. IRS has been studied a long time ago as a pathological manifestation of the post-operative period associated with the necessity to stop blood supply of operated organ [2-4]. By itself, the application of a tourniquet for therapeutic purposes has been used since the seventeenth century [5], but there are many questions without answers concerning the duration and conditions of the tourniquet in the first medical care, in anticipation of hospitalization before the complications associated with ischemia-reperfusion (I-P), will cause complications [6]. In particular, the cause of even more severe bleeding can be incorrect use of the tourniquet, which leads to bleeding of the destroyed distal veins or increase in hematoma, if the veins are pressed under the tourniquet, but the flowing of arterial blood is not blocked [7]. Acute bleeding leads to tissue hypoxia [8]. However, use of tourniquet can potentiate the effects of circular hypoxia. In addition, the active release of metabolic and lipid-peroxidation products into the general blood flow from the damaged area after release

from the tourniquet can actively affect the bloodless exhausted organism of the wounded. Nowadays, the increased attention to this topic shows that the processes of post-traumatic reperfusion on the background of already existing injuries can trigger an additional chain of damage [9-11] much earlier than the "safe" 2 hours of application the tourniquet. Nevertheless, the use of wrists to stop the bleeding of extremities may be the first measure taken on the battlefield under fire, in conditions of darkness, or in the case of massive human casualties [12, 13]. This examination (experiment) is intended to establish a connection between pathological mechanisms that are launched not only against the background of bleeding as such, but also by the supplying of a hemostatic tourniquet, which can also cause damage or exacerbate violations in the body.

The aim of the study – to impose a tourniquet on a time interval admitted as not causing damage to the organism (2 hours) to detect pathogenic or sanogenic reactions triggered on this background in the body; determining the state of the glutathione system in the nearest (after 1 hour after the removal of the tourniquet) post-tourniquet period.

Materials and Methods. Experiments were performed on non-linear white male rats with weight 250–270 g. Animals were divided into the following groups: control, which were only entered into thiopental-sodium anesthesia (40 mg/kg), 1 experimental group (tourniquet was applied to the thigh for 2 hours, reperfusion lasted for 1 hour, after that animals were eliminated from experiment), 2 experimental group (blood loss in volume of 40 % from volume of circulating blood was simulated; after 1 hour animals were eliminated), 3 experimental group (tourniquet on thigh was combined with 40 % blood loss from vena femoralis on another lower limb), 4 experimental group (tourniquet on thigh was combined with fracture of femoral bone of another lower limb), 5 experimental group (tourniquet on thigh was combined with 40 % blood loss and fracture of femoral bone of another lower limb). Animals were excluded from the experiment by total bleeding from the heart.

Condition of the glutathione system of internal organs was determined by the level of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and reduced glutathione (RG).

Results and Discussion. As it can be seen from Table 1, GP in the liver mostly has no changed on the background G1-G4 – activity of the enzyme has decreased not significantly in the limits of 2.25 % – 22.5 %. Only on the background of G5 – it has been decreased up to 50 %. The activity of the GR has already undergone variations in the first hours: on the background of the G1 - it did not change significantly (decrease by 4.5 %), but on the background of G2-G5 - decreased by 2.8 times, by 2.1 times, by 5, 2 times and by 3.8 times. Concentration of RH on the background of G1 increased by 25.7 %, on the background of G2, G3 and G5 basically unchanged (decrease by 5.8 % and 8.7 %), but on the background of G4 – decreased by 28.8 times.

Table 1. Dynamics of activity of glutathione system of internal organs in the first hours on the background of modifications of ischemic-reperfusion limb syndrome in comparison with isolated blood loss

Index	Control (n=10)	G1(T) (n=10)	G2(B) (n=10)	G3(T+B) (n=10)	G4(T+F) (n=10)	G5(T+B+F) (n=10)
10 % liver homogenate						
GP	0.089±0.002	0.087±0.002	0.078±0.001	0.076±0.001	0.044±0.002	0.069±0.001
GR	0.580±0.002	0.554±0.001	0.204±0.003	0.275±0.001	0.153±0.004	0.111±0.003
RG	4.350±0.009	5.470±0.02	4.098±0.04	3.973±0.02	3.363±0.008	0.151±0.001
10 % kidney homogenate						
GP	0.168±0.01	0.300±0.007	0.120±0.002	0.055±0.002	0.089±0.001	0.094±0.001
GR	0.151±0.002	0.176±0.002	0.105±0.002	0.162±0.002	0.161±0.002	0.098±0.003
RG	5.083±0.002	6.740±0.05	4.065±0.03	4.210±0.05	3.120±0.05	0.166±0.004
10 % heart homogenate						
GP	0.170±0.004	0.112±0.006	0.150±0.002	0.457±0.002	0.147±0.001	0.111±0.002
GR	0.267±0.005	0.202±0.002	0.207±0.005	0.216±0.005	0.164±0.001	0.098±0.003
RG	3.767±0.09	5.270±0.05	2.00±0.05	2.373±0.05	2.133±0.04	0.118±0.02
10 % lung homogenate						
GP	0.187±0.005	0.162±0.002	0.130±0.002	0.069±0.004	-0.070±0.003	0.071±0.001
GR	0.292±0.001	0.302±0.002	0.138±0.004	0.179±0.004	0.166±0.002	0.111±0.007
RG	2.927±0.04	4.670±0.04	2.058±0.04	2.517±0.03	2.000±0.01	0.148±0.005

Note: Difference in reference values $p \leq 0.05$

In the kidneys, the dynamics was different – the activity of the GP on the background of G1 – increased by 78.6 %; and on the background of other models was reduced: against the background of G2-G5 – by 26.8 %, by 67.3 %, by 44 % and 47 %. On the background of G1, G3 and G5, the GR has increased slightly by 16.6 %, 7.3 % and 6.3 %, while on the background of G2 and G4 it has declined to 30.5 % and 35.1 %. Concentration of RH on the background of G1 increased by 32.6 %, while on the background of G1, G3 and G5 – decreased by 20 %, 17 % and 38.7 % appropriately. Expressive decrease in the concentration of RH has fixed on the background of the most

severe trauma, combined with the IR – on the background of G4 – a decrease by 30.6 times.

In the heart, the dynamics was variable: the activity of the GP decreased by 34.1 %, 11.8 % and 13.5 % on the background of G1, G2 and G5 appropriately. However, on the background of G3 – expressed increase in 2.7 times and a slight decrease on the background of G4 – by 34.7 % were fixed. As for GR, its activity has decreased by 24.3 %, 22.5 %, 19.1 % and 38.6 % on the background of G1-G3 and G5 appropriately, while on the background of G4, the changes were the most expressed – by 2.7 times. RH on the background of G1 – has increased by 40 %, but on the

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

background of the G2-G5 – it has decreased by 47 %, by 37 %, by 31.9 times and by 43.4 % appropriately.

In the lungs, GP activity decreased in all examined groups – by 13.4 %, by 30.5 %, by 2.7 times, by 2.6 times and by 2.6 times on the background of G1-G5. The activity of the GR grew insignificantly – by 13.1 % on the background of G1, while on the background of G2-G5 – it decreased by 48.3, 33 %, 58.4 % and 31.7 % appropriately. The concentration of RG on the background of isolated IR (G1) increased by 1.6 times, on the background of G2, G3 and G5 – decreased by 30 %, by 14 % and by 31.7 % appropriately. Finally, the combination of the most severe injury has led to a decrease in concentration of 19.8 times.

Conclusions. Thus, studies have shown that already in the first hours after the very overlay of the tourniquet, the antioxidant protection chain reacts vigorously, manifested by the variable reaction of the glutathione system. At the same time, on the background of the IP, most of the decline in the activity of the enzymes GR and GP were observed, while the concentration of VH increased, with the most active in the lungs. Probably an explanation for this is the full compensation of the condition of ischemia. The condition of modeling hypovolemia led to the expe-

ted decrease in both the activity of anzymes and the concentration of RG – the most reacted liver, where the level of GR decreased by 2.8 times. On the background of blood loss associated with the IR, the depressive dynamics were similar, however, all investigated organs reacted to varying degrees – the most significant result was expressed in the liver (decrease in GR decreased by 2.1times), in the kidneys and heart (GP), and in the lungs (GP decreased by 2.5 times). The most significant changes were recorded on the background of blood loss – a drop in the concentration of RH in the range of 19.8-31.9 times, as well as a significant decrease in HR and GP indicates the destabilization of the compensatory mechanisms of the glutathione system in the first hours after the injury and the IR syndrome, which is very important taking into account the conditions of real traumatic situations and carry out preventive and therapeutic measures.

Prospects for further research. Thus, the continuous two-hour use of a hemostatic tourniquet is, though effective, but probably the factor that complicates the course of an injury. It is advisable to continue the study to study the state of the antioxidant system in the remote reperfusion period, as well as the state of the pro-oxidant link.

LITERATURE

1. New effective tournicets for potential use in the military environment: A serving soldier study / Alastair Beaven, Rob Ballard, Paul Parker // *Military Medicine*. – 2017. – Vol. 182 (7). – P. 1929–1932.

2. Remote ischaemic preconditioning and sevoflurane postconditioning synergistically protect rats from myocardial injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway / J. A. Zhang, J. B. Zhang, P. C. Yu [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – Vol. 41. – P. 22–32.

3. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy / T. Aslan, M. D. Turer, A. Joseph. M. D. Hill // *The American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 106, Issue 3. – P. 360–368.

4. Eltzhig H. K. Vascular ischaemia and reperfusion injury / H. K. Eltzhig, C. D. Collard // *British Medical Bulletin*. – 2004. – Vol. 70 (1). – P. 71–86.

5. Mabry R. L. Tourniquet use on the battlefield // *Mil. Med.* – 2006. – Vol. 171. – P. 352–356.

6. Джон Ф. Крех, Девід Дж. Бає, Томас Джей Уолтерс Тривале (упродовж 16 годин) застосування джгута в умовах бойового поранення: Клінічний випадок та огляд актуальної літератури Інтернет-ресурс «Проект Віктора та Олени Пінчук» 8.11.2014 <http://www.medsanbat.info/16-godinne-vikoristannya-dzhguta/>

7. Bunker T. D. Uncontrollable bleeding under tourniquet / T. D. Bunker, A. H. Ratliff // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. – 1984. – Vol. 288. – P. 1905

8. Генинг Т.П., Ксейко Д.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе «сыворотка крови – эритроцит» при острой циркуляторной гипоксии // *Успехи современного естествознания*. – 2004. – № 4. – С. 17-20

9. Acute limb ischemia: contemporary approach / I. Fukuda, M. Chiyoya, S. Taniguchi, W. Fukuda // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 63 (10). – P. 540–548.

10. Effects of adrenomedullin and vascular endothelial growth factor on ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle in rats / M. Kirisci, G. L. Oktar, C. Ozogul [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2013. – Vol. 185 (1). – P. 56–63.

11. Protective effects of Sonic Hedgehog against ischemia/reperfusion injury in mouse skeletal muscle via AKT/mTOR/p70S6K Signaling / Q. Zeng, Q. Fu, X. Wang [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – Vol. 43 (5). – P. 1813–1828.

12. Погляди на тимчасові методи зупинки кровотечі в умовах бойових дій / В. С. Тарасюк, М. В. Матвійчук, І. В. Паламар [та ін.] // *Вісник вінницького національного медичного університету*. – 2017. – № 1, Ч. 2 (Т. 21). – С. 220–227.

13. Березан С. Тактична медицина для підрозділів спеціального призначення / С. Березан, С. Ротчук // *К. : ПП "МБЦ «Медінформ»*, 2016. – 33 с.

REFERENCES

1. Beaven, A., Ballard, R., & Parker, P. (2017). New effective tournicets for potential use in the military environment: A serving soldier study. *Military Medicine*, 182 (7), 1929-1932.
2. Zhang, J., Zhang, J., Yu, P., Chen, M., Peng, Q., Wang, Z., & Dong, N. (2017). Remote ischaemic preconditioning and sevoflurane postconditioning synergistically protect rats from myocardial injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41, 22-32.
3. Aslan T., Turer, A., & Joseph, H. (2010). Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *The American Journal of Cardiology*, 106 (3), 360-368.
4. Eltzschig, H.K., & Collard, C.D. (2004). Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British Medical Bulletin*, 70 (1), 71-86.
5. Mabry, R.L. (2006). Tourniquet use on the battlefield. *Mil. Med.*, 171, 352-356.
6. Dzhon, F., Krekh, Bae, D.Dzh., Uolters, T. D., Tryvale (uprodovzh 16 hodyn) zastosuvannia dzhhuta v umovakh boiovooho poranennia: Klinichniy vypadok ta ohliad aktualnoi literatury [Prolonged (within 16 hours) use of a tourniquet in the conditions of a wounded wound: Clinical incident and review of actual literature Web-site "Project Victor and Olena Pinchuk"]. Retrieved from: <http://www.medsanbat.info/16-godinne-vikoristannya-dzhguta/> [in Ukrainian].
7. Bunker, T.D., & Ratliff, A.H. (1984). Uncontrollable bleeding under tourniquet. *Br.Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 288, 1905.
8. Gening, T.P., & Kseyko, D.A. (2004). Pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity v sisteme "sivorotka krovi – eritrotsit" pri ostroy tsirkulyatornoy gipoksii [Indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the "blood serum – erythrocyte" system in acute circulatory hypoxia]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya – Advances in Modern Natural Science*, 4, 17-20 [in Russian].
9. Fukuda, I., Chiyoya, M., Taniguchi, S., & Fukuda, W. (2015). Acute limb ischemia: contemporary approach. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 63 (10), 540-548.
10. Kirisci, M., Oktar, G.L., Ozogul, C., Oyar, E.O., Akyol, S.N., Demirtas, C.Y., & Arslan, M. (2013). Effects of adrenomedullin and vascular endothelial growth factor on ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle in rats. *Journal of Surgical Research*, 185 (1), 56-63.
11. Zeng, Q., Fu, Q., Wang, X., Zhao, Y., Liu, H., Li, Z., & Li, F. (2017). Protective effects of Sonic Hedgehog against ischemia/reperfusion injury in mouse skeletal muscle via AKT/mTOR/p70S6K Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43 (5), 1813-1828.
12. Tarasiuk, V.S., Matviichuk, M.V., Palamar, I.V., Korolova, N.D., Poliarush, V.V., Podolian, V.M., ... Chorna, V.V. (2017). Pohliady na tymchasovi metody zupynky krovotochi v umovakh boiovykh dii [Views on temporary methods of stopping bleeding in combat situations]. *Visnyk vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu – Bulletin of Vinnytsia National Medical University*, 1, 2 (21), 220-227 [in Ukrainian].
13. Berezan, S., & Rotchuk, S. (2016). *Taktychna medytsyna dlia pidrozdiliv spetsialnoho pryznachennia [Tactical medicine for special purpose units]*. Kyiv: PP "MVTS "Medinform" [in Ukrainian].

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ПЕРШІ ГОДИНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО СИНДРОМУ КІНЦІВКИ, ПОЄДНАНОГО З КРОВОВТРАТОЮ ТА МЕХАНІЧНОЮ ТРАВМОЮ

©Н. В. Волотовська, Т. Кліфф Нхоквара, І. В. Жулкевич

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Крововтрата різного ґенезу незворотно призводить до гіпоксії, яка, в свою чергу, запускає активацію перекисного окиснення ліпідів і, як результат, ушкоджує мембрани клітин.

Мета – вивчити особливості відповіді ферментів глутатіонової системи внутрішніх органів на патогенетичний поштовх модифікацій ішемічно-реперфузійного синдрому в перші години після його застосування.

Матеріали і методи. Здійснено визначення вмісту глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та відновленого глутатіону (ВГ) в гомогенатах внутрішніх органів щурів за умов експериментальної гострої ішемії-реперфузії (ІР), ІР, що була поєднана з механічною травмою (МТ), ІР, поєднаної з крововтратою (К), та ІР, поєднаної з К та МТ, та порівняння результатів із ізольованою крововтратою (40 % від ОЦК). Отримані показники оброблено статистично.

Результати. Експериментально встановлено, що найбільше зниження активності ферментів глутатіонової системи – її виснаження – відбувається на тлі синдрому ішемії-реперфузії, поєднаного із крововтратою та механічною травмою кінцівки. Уже в перші години в печінці, серці, нирках та легенях виявлено зниження рівня відновленого глутатіону в 28,8, в 30,6, в 31,0 та в 19,8 разів відповідно.

Висновки. Встановлено активну відповідь усіх досліджуваних показників. Що стосується активності ферментів, то встановлено наступну закономірність: у перші години ізольоване накладання джгута призводило до компенсаторних змін. Джгут, поєднаний з крововтратою, дав зниження активності дещо нижче, ніж сама крововтрата, що, на нашу думку, можна пояснити тим, що у велике коло кровообігу поступила значна концентрація патогенних

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

чинників – внаслідок ішемії, однак у першу годину вони встигли викликати, очевидно, тільки локальне ушкодження, тоді як гіпоксичні процеси, активовані власне крововтратою, відбувалися на її тлі на системному рівні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемія-реперфузія; турнікет; кровотеча; експеримент; ішемія; механічна травма; глутатионова система.

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОЙ-РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА КОНЕЧНОСТИ, СОЕДИНЕННЫХ С КРОВОПОТЕРЕЙ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

©Н. В. Волотовская, Т. Клифф Нхоквара, І. В. Жулкевич

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Кровопотеря различного генеза необратимо приводит к гипоксии, которая, в свою очередь, запускает активацию перекисного окисления липидов и, как результат, повреждает мембраны клеток.

Цель – изучить особенности реакции ферментов глутатионовой системы внутренних органов на патогенетический толчок модификаций ишемической-реперфузионного синдрома в первые часы после его применения.

Материалы и методы. Осуществлено определение содержания глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и восстановленного глутатиона (ВГ) в гомогенатах внутренних органов крыс на фоне острой экспериментальной ишемии-реперфузии (ИР), ИР, осложненной механической травмой (МТ), ИР, осложненной кровопотерей (К), и ИР, осложненной К и МТ, и сравнение результатов с изолированной кровопотерей (40 % от ОЦК). Полученные показатели обработаны статистически.

Результаты. Экспериментально установлено, что наибольшее снижение активности ферментов глутатионовой системы – ее истощение – происходит на фоне синдрома ишемии-реперфузии, осложненного кровопотерей и механической травмой конечности. Уже в первые часы в печени, сердце, почках и легких обнаружено снижение уровня восстановленного глутатиона в 28,8, в 30,6, в 31,0 и в 19,8 раз соответственно.

Выводы. Установлен активный ответ всех исследуемых показателей. Что касается активности ферментов, то установлена следующая закономерность: в первые часы изолированное наложение жгута приводило к компенсаторным изменениям. Жгут, сочетанный с кровопотерей, дал снижение активности несколько ниже, чем сама кровопотеря, что, по нашему мнению, можно объяснить тем, что в большой круг кровообращения поступила значительная концентрация патогенных факторов – вследствие ишемии, однако в первый час они еще успели вызвать, очевидно, только локальное повреждение, тогда как гипоксические процессы, активированные собственно кровопотерей происходили на ее фоне на системном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемия-реперфузия; турнікет; кровотечение; експеримент; ішемія; механіческая травма; глутатионовой система.

Отримано 11.02.2019

РОЗЛАДИ СИСТЕМИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

©Е. Й. Архій, Л. Б. Прилипко, Б. М. Галай

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Рівновага у системі мікроелементів є важливою для нормального функціонування усіх органів та систем. Наявність тих чи інших патологічних змін сприяє появі або ж прогресуванню розладів у цій налагодженій системі. Не є винятком і хронічний панкреатит (ХП) та гіпертонічна хвороба (ГХ).

Мета дослідження – визначити зміни мікроелементного складу крові у хворих на ХП у поєднанні з ГХ.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети ми обстежили 102 хворих на ХП та ГХ II стадії (основна група) та 23 практично здорових осіб (контрольна група). Крім загальноклінічного обстеження визначали концентрацію натрію, кальцію, калію, хлору, селену та цинку у плазмі крові та досліджували екзокринну функцію підшлункової залози (ПЗ) за рівнем фекальної еластази-1 (ФЕ-1).

Результати. У пацієнтів основної групи було виявлено зниження концентрації кальцію (до $(2,16 \pm 0,26)$ ммоль/л проти $(2,47 \pm 0,18)$ ммоль/л у групі практично здорових осіб, $p < 0,01$), селену (до $(63,68 \pm 18,47)$ мкг/л на противагу $(88,16 \pm 15,71)$ мкг/л у осіб II групи ($p = 0,61$) та цинку (до $(741,05 \pm 202,47)$ мкг/л проти $(956,24 \pm 172,31)$ мкг/л у обстежених контрольної групи) ($p = 0,20$). Рівні інших досліджуваних нами мікроелементів не виходили за межі референтних величин. При вивченні функціональної спроможності було діагностовано зовнішньосекреторну недостатність ПЗ на межі легкого та помірного ступеня ($(157,82 \pm 17,28)$ мкг/г калу).

Висновки. Діагностовані зміни у складі мікроелементів потребують корекції з метою досягнення гомеостазу в організмі і запобігання прогресуванню та розвитку ускладнень ХП та ГХ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; гіпертонічна хвороба; дисбаланс мікроелементів.

Вступ. Підшлунковій залозі (ПЗ) належить унікальна роль у забезпеченні життєдіяльності організму людини – вона виконує екзокринну та ендокринну функції, беручи участь у забезпеченні гомеостазу всього організму. Дисфункції ПЗ можуть призводити як до порушень травлення (зміна шлунково-кишкової секреції, абсорбції, моторики), так і до генералізованих метаболічних змін [1]. Хронічний панкреатит (ХП) є одним із провідних захворювань ПЗ, яке розглядається сьогодні як прогресуюче поліетіологічне запальне ураження тканини ПЗ, що супроводжується розвитком її зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. ХП характеризується персистенцією запального інфільтрату, прогресуючим руйнуванням ациноцитів та фіброзом, що в кінцевому результаті спричиняє руйнування тканини залози [2].

Зазвичай хронічний запальний процес у тканині ПЗ не є ізольованим, досить частим поєднанням є хронічний панкреатит та гіпертонічна хвороба (ГХ). Поява обох патологічних станів пов'язана не лише із значною поширеністю, а й зумовлена і спільними етіологічними чинниками: куріння, зловживання алкоголем, хронічний стрес, зміна харчування [3]. Поєднання патологій змінює перебіг обох захворювань, що вимагає від усіх учасників медичної наукової спільноти посиленого пошуку можливих етіопатогенетичних механізмів коморбідних станів з подальшою розробкою специфічних та дієвих методів профілактики і лікування.

Нашу увагу привернули зміни у системі мікроелементів у хворих на ХП та ГХ. Рівновага у роботі цієї системи є однією із важливих ланок підтримки гомеостазу людського організму, оскільки саме мікроелементи є структурними компонентами не менше ніж 2000 ферментів, що каталізують різноманітні життєво важливі хімічні реакції організму [4]. Загалом, надлишок або нестача тих чи інших мікроелементів сприяє зниженню опірності організму, послаблює антиоксидантний захист в умовах "оксидативного стресу", зумовлює виникнення імунодефіцитних станів, що в кінцевому результаті сприяє хронізації патологічних змін. Крім того, зміна мікроелементного гомеостазу погіршує якість життя пацієнтів та знижує ефективність призначених схем терапії [5]. Дисбаланс мікроелементного складу приводить до зміни функціонування на рівні клітини, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування. Тож своєчасна і ефективна корекція мікроелементозів дає можливість істотно змінювати показники здоров'я у сторону позитивної динаміки.

ХП розглядається як фактор, що сприяє появі дисбалансу мікроелементного складу або ж як наслідок існуючого, а ГХ – частіше як результат останнього. Внаслідок наявності зовнішньосекреторної недостатності різного ступеня при ХП з часом розвиваються мальабсорбція, мальдигестія та, у подальшому, мальнутриція. Саме при панкреатичній мальдигестії значних змін зазнає мінеральний обмін: спостерігається зниження рів-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

ня кальцію (Ca), калію (K), натрію (Na), заліза (Fe), цинку (Zn), селену (Se), магнію (Mg) та ряду інших мікроелементів [6]. Існуючий дефіцит мікроелементів сприяє появі дисбалансу у системі антиоксидантного захисту, що призводить до активації переокисного окиснення ліпідів. Наслідком останнього процесу є поява оксидативного стресу, який сприяє виникненню запальних змін на рівні різних органів і систем. Не є винятком і ендотелій судинної стінки.

Так, Макарова Т. П. (2018) зазначає, що одним із важливих механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції, яка відіграє важливу роль у еволюції ГХ, є зміна мікроелементного гомеостазу [7]. Бабінець Л. С. та співавт. (2016) теж вказують на провідну роль у розвитку ХП активації процесів ліпопероксидації, однією із причин якої є мікроелементозис [8].

З огляду на наведені факти наукових досліджень, ми вважаємо за доцільне продовжити вивчення впливу змін гомеостазу мікроелементів на появу та перебіг поєднаної патології ХП та ГХ.

Мета дослідження – виявити особливості мінерального обміну у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення встановленої мети ми сформували основну та контрольну групи. До основної групи було включено 102 хворих на ХП та ГХ II стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Хустської районної лікарні протягом 2017–2018 років. Групу контролю склали 23 практично здорових особи. Усім було проведено загальноклінічне (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження), лабораторне (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, копроскопія, дослідження рівня ФЕ-1) та інструментальне дослідження (ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, електрокардіографія). Середній вік хворих основної групи становив (51 ± 10) років, контрольної – (45 ± 4) роки. В обох групах частка осіб жіночої статі дещо переважала частку обстежених чоловіків (у основній групі – 56 % проти 44 % та у контрольній – 67 % проти 33 %).

Діагноз ХП верифікували відповідно до вимог наказу МОЗ України № 638 від 10.09.2014 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит”. Встановлення діагнозу ГХ базувалося на вимогах клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013 р.) та наказу МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року “Уніфікований клінічний протокол пер-

винної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія”.

Усі пацієнти були поінформовані про комплекс діагностично-лікувальних заходів і дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для визначення показників стану мінерального обміну проводилося дослідження крові. Збір матеріалу здійснювали протягом 24 годин після госпіталізації. При визначенні вмісту мікроелементів у плазмі крові хворих на ХП у поєднанні з ГХ було вжито кілька методик:

- для вимірювання концентрації калію (K) – турбідиметричний метод без депротейнування;
- натрію (Na) – колориметричний метод з фосфоназою III;
- кальцію (Ca) – фотометричний метод з арсеназою III;
- хлору (Cl) – фотометричний метод;
- селену (Se) – спектрофлуориметрія після “микрої” мінералізації проби;
- цинку (Zn) – електротермічна атомно-абсорбційна спектроскопія.

З метою встановлення екзокринної спроможності ПЗ досліджували рівень фекальної еластази-1 (ФЕ-1) за допомогою імуноферментного аналізу ELISA (Pancreatic Elastase 1 Stool Test) із діагностичним тестовим набором (виробник – ScheVo Biotech AG, Німеччина).

Вимірювання артеріального тиску (АТ) здійснювали відповідно до загальноприйнятої методики аускультативної тонів за Н. С. Коротковим.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням комп'ютерної програми “Statistica for Windows” 10,0 версії.

Результати й обговорення. Після первинного обстеження у всіх пацієнтів основної групи було встановлено больовий, диспептичний, астеноневротичний синдроми, синдром зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) та артеріальної гіпертензії (АГ). У 100 % хворих переважали больовий та астеноневротичний синдроми. Такі синдроми як диспептичний, синдром ЗНПЗ та АГ по-різному проявлялися у обстежуваних досліджуваної групи.

При збиранні анамнезу захворювання встановлено, що тривалість ХП становила (7 ± 3) роки, ГХ – (5 ± 2) роки. Частота загострень варіювала від 1 до 4 разів на рік. Так, частка пацієнтів із загостренням ХП 1–2 рази на рік складала 67,6 %, 2–3 рази на рік – 28,4 %, 3–4 рази на рік – 5,9 %. Можна стверджувати, що основу обстеженого контингенту становили пацієнти з клінічним перебігом ХП середнього та легкого ступенів тяжкості. Останні результати відповідали отриманим даним при дослідженні рівня еластази-1 у калі у хворих основної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Рівень фекальної еластази-1

Показник	Основна група (n=102)	Контрольна група (n=23)	Рівень статистичної значимості відмінності між групами (p)
Фекальна еластаза-1 (>200 мкг/г калу)	157,82±17,28	203,47±13,64	< 0,01

Як видно з таблиці, у хворих на ХП у поєднанні з ГХ II стадії спостерігається достовірно зниження функціональної спроможності ПЗ у порівнянні із практично здоровими особами. І рівень екзо-

кринної недостатності у цих пацієнтів знаходиться на межі помірною та легкого ступенів тяжкості.

Досліджуючи мінеральний обмін ми отримали результати, які відтворені у таблиці 2.

Таблиця 2. Рівень мікроелементів у крові хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії

Мікроелементи	Основна група (n=102)	Контрольна група (n=23)	Рівень статистичної значимості відмінності між групами (p)
Na (135–155, ммоль/л)	143,08±3,14	141,94±4,18	0,14
Ca (2,1–2,6, ммоль/л)	2,16±0,26	2,47±0,18	<0,01
K (3,6–5,5, ммоль/л)	4,38±0,38	4,51±0,41	0,15
Cl (95–108, ммоль/л)	101,93±3,11	102,72±4,05	0,30
Zn (543–1130, мкг/л)	741,05±202,47	956,24±172,31	<0,01
Se (23–190, мкг/л)	63,68±18,47	88,16±15,71	<0,01

Аналізуючи отримані результати, ми бачимо, що концентрація Na, K, Cl у крові пацієнтів основної групи не виходить за межі референтних величин та достовірна відмінність із цими ж показниками контрольної групи відсутня. Це дозволяє нам вказувати на відсутність змін у метаболізмі даних мікроелементів при поєднаній патології ХП та ГХ. Щодо вмісту Ca, та багато науковців описують зниження його рівня у крові при ХП. Наші результати вказують на те, що вміст останнього мікроелемента знаходиться на нижній межі норми у пацієнтів основної групи – (2,16±0,26) ммоль/л проти (2,47±0,18) ммоль/л у групі практично здорових осіб (p<0,01). Оскільки у обстежуваних хворих на ХП та ГХ II стадії відповідно до рівня ФЕ-1 встановлено ЗНПЗ легкого та середнього ступенів, то можна припустити, що при прогресуванні захворювання рівень Ca буде й далі знижуватися. Рівновага цього мікроелемента є надзвичайно важливою для злагодженої роботи ПЗ. Адже саме Ca бере участь у синтезі та екскреції ферментів ПЗ. Крім того, він може змінювати функцію панкреатичних клітин, стимулюючи виділення ацетилхоліну з нервових закінчень [9]. Концентрація кальцію відіграє немало роль і у регуляції судинного тону. Доведено, що рівень ендотеліальної NO-синтетази корелює з рівнем Ca, а саме, ендотеліальна NO-синтетаза забезпечує сталий необхідний рівень одного з основних судинорозширювальних чинників – оксиду азоту [10].

Рівень мікроелементів Zn і Se є зниженим, а саме, Se – у основній групі – до (63,68±18,47) мкг/л (у контрольній – (88,16±15,71) мкг/л (p=0,61)); Zn – у I групі – (741,05±202,47) мкг/л (у II – (956,24±172,31) мкг/л (p=0,20)). Важливим елементом дослідження було виявлення сильного позитивного кореляційного зв'язку між концентраціями вказаних мікроелементів у крові хворих на ХП у поєднанні з ГХ II стадії (r=0,63, p<0,01). Крім цього, виявлено помірну позитивну кореляцію між рівнями Se і Ca (r=0,44, p<0,01) та вмістом Zn і Ca (r=0,39, p<0,01), що відповідає результатам інших науковців. Буклис Э. Р. стверджує, що недостатність Zn сприяє пошкодженню ацинарних клітин та гальмує синтез як бікарбонатів, так і панкреатичних протеаз, і цим стимулює прогресування екзокринної недостатності ПЗ [11]. Дисбаланс цинку спричиняє також появу серцево-судинних захворювань, до яких належить і ГХ [12]. А дефіцит Se провокує дегенерацію та фіброз тканини ПЗ й сприяє дистрофії міокарда та розвитку серцевої недостатності.

При аналізі отриманих нами результатів чітко прослідковується збій у гомеостазі певних мікроелементів у крові пацієнтів основної групи. Наслід-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

ком цього є формування так званого "замкненого кола", яке сприяє прогресуванню, хронізації та формуванню ускладнень як для перебігу ХП, так і ГХ.

Висновки. 1. Поєднання захворювань ХП та ГХ характеризується наявністю дисбалансу мікроелементного складу крові.

2. У досліджуваного контингенту пацієнтів виявлено гіпокальціємію, гіпоселенемію та гіпоцинкемію.

3. Зважаючи на те, що дотримання рівноваги цих мікроелементів відіграє важливе значення

для повноцінної роботи підшлункової залози та регуляції судинного тону, вважаємо доречним доповнення базової терапії обох патологій додатковим введенням кальцію, селену та цинку.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення функціональної спроможності підшлункової залози та регуляції артеріального тиску у хворих на ХП у поєднанні з ГХ після досягнення референтних величин досліджуваних нами мікроелементів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа : учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 637 с.

2. Yang D. Chronic pancreatitis / D. Yang, C. E. Forsmark // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 33, No. 5. – P. 396–403.

3. Пасієшвілі Л. М. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби / Л. М. Пасієшвілі, Т. І. В'юн, О. А. Лазуткіна // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2018. – № 2. – С. 81–85.

4. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Мир, 2004. – 216 с.

5. Канжигалина З. К. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека / З. К. Канжигалина, Р. К. Касенова, А. Ш. Орадова // *Вестник КазНМУ.* – 2013. – № 5 (2). – С. 88–90.

6. Губергриц Н. Б. Панкреатология и "скелет в шкафу" / Н. Б. Губергриц., П. Г. Фоменко // *Новини медицини та фармації. Гастроентерологія.* – 2012. – № 434.

7. Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у

детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2018. – № 63 (2). – С. 48–52.

8. Бабінець Л. С. Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу / Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька // *Здоров'я України.* – 2016. – № 1 (39). – С. 49–51.

9. Пасієшвілі Л. М. Роль кальцію у формуванні клініко-лабораторних синдромів при різних варіантах хронічного панкреатиту / Л. М. Пасієшвілі, М. В. Моргуліс // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – № 4 (30). – С. 31–34.

10. Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія / С. В. Білецький, В. В. Бойко, О. А. Петринич, Т. В. Казанцева // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2017. – № 1 (59). Т. XVI. – С. 160–163.

11. Буклис Э. Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения / Э. Р. Буклис // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2004. – № 2. – С. 10–15.

12. Kim J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women / J. Kim // *Nutrition Research and Practice.* – 2013. – No. 7(5). – P. 380–384.

REFERENCES

1. Roytberg, G.E., & Strutynskiy, A.V. (2016). *Vnutrennye bolezni. Pechen, zhelcheyvodyashchye puti, podzheludochnaya zheleza: ucheb. posobyie* [Internal illnesses. Liver, biliary tract, pancreas: guide]. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].

2. Yang, D., & Forsmark, C.E. (2017). Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 5, 396-403.

3. Pasiieshvili, L.M., Viun, T.I., & Lazutkina, O.A. (2018). Asotsiatsiia metabolichnykh i henetychnykh markeriv ryzyku rozvytku osteopenichnykh staniv pry poiednanni khronichnoho pankreatytu i hipertnichnoi khvoroby [Association of metabolic and genetic markers of the risk of developing osteopenic states in combination of chronic pancreatitis and hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – The Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 81-85 [in Ukrainian].

4. Skalnyy, A.V. (2004). *Khimicheskiye elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow: Mir [in Russian].

5. Kanzygalina, Z.K., Kasenova, Z.K., & Oradova, A.Sh. (2013). Biologicheskaya rol i znachenye mikroelementov v zhyznedeyatelnosti cheloveka [The biological role and importance of microelements in human life]. *Vestnik KazNMU – Journal of KazNMU*, 5 (2), 88-90 [in Russian].

6. Gubergrits, N.B., & Fomenko, P.G. (2012). Pankreatologiya i "skelet v shkafu" [Pancreatology and the "skeleton in the closet"]. *Novyny medytsyny ta farmatsii. Gastroenterologhiia – News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology*, 434. Retrived from <http://www.mif-ua.com/archive/article/34349> [in Russian].

7. Makarova, T.P., & Melnykova, Yu.S. (2018). Endotelialnaya dysfunktsiya i elementnyy status pri khroniches-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

koy bolezni pochek u detey [Endothelial dysfunction and elemental status in chronic kidney disease in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 63 (2), 48-52 [in Ukrainian].

8. Babinets, L.S., & Halabitska, I.M. (2016). Patohenychni aspekty klinichnoho perebihu khronichnoho pankreatytu: rol pro- i antyoksydantnoho statusu [Pathogenetic aspects of the clinical course of chronic pancreatitis: the role of pro- and antioxidant status]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 1 (39), 49-51 [in Ukrainian].

9. Pasiieshvili, L.M., & Morhulis, M.V. (2006). Rol kaltsiu u formuvanni kliniko-laboratornykh syndromiv pry riznykh variantakh khronichnoho pankreatytu [The role of calcium in the formation of clinical and laboratory syndromes in various variants of chronic pancreatitis]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 4 (30),

31-34 [in Ukrainian].

10. Biletskyi, S.V., Boiko, V.V., Petrynych, O.A., & Kazantseva, T.V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta arterialna hipertenziia [Endothelial dysfunction and arterial hypertension]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 1 (59), 160-163 [in Ukrainian].

11. Buklis, E.R. (2004). Trofologicheskaya nedostatochnost pri boleznyakh organov pishchevareniya [Trophological deficiency in diseases of the digestive system]. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii – Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*, 2, 10-15 [in Russian].

12. Kim, J. (2013). Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women. *Nutrition Research and Practice*, 7 (5), 380-384.

РАССТРОЙСТВА СИСТЕМЫ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

©Э. Й. Архий, Л. Б. Прилипко, Б. М. Галай

ГУВЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Равновесие в системе микроэлементов является важным элементом нормального функционирования всех органов и систем. Наличие тех или иных патологических изменений способствует появлению или прогрессированию расстройств в этой отлаженной системе. Не являются исключением хронический панкреатит (ХП) и гипертоническая болезнь (ГБ).

Цель исследования – определить изменения микроэлементного состава крови у больных ХП в сочетании с ГБ.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели мы обследовали 102 больных ХП и ГБ II стадии (основная группа) и 23 практически здоровых лиц (контрольная группа). Кроме общеклинического обследования, определяли концентрацию натрия, кальция, калия, хлора, селена и цинка в плазме крови и исследовали экзокринную функцию поджелудочной железы (ПЖ) по уровню фекальной эластазы-1 (ФЕ-1).

Результаты. У пациентов основной группы было выявлено снижение концентрации кальция (до $(2,16 \pm 0,26)$ ммоль/л против $(2,47 \pm 0,18)$ ммоль/л в группе практически здоровых лиц, $p < 0,01$), селена (до $(63,68 \pm 18,47)$ мкг/л в противовес $(88,16 \pm 15,71)$ мкг/л у лиц II группы ($p = 0,61$) и цинка (до $(741,05 \pm 202,47)$ мкг/л против $(956,24 \pm 172,31)$ мкг/л у обследованных контрольной группы ($p = 0,20$). Уровни других исследуемых нами микроэлементов не выходили за пределы референтных величин. При исследовании функциональной способности ПЖ была диагностирована ее внешнесекреторная недостаточность на грани легкой и умеренной степени ($(157,82 \pm 17,28)$ мкг/г кала).

Выводы. Диагностированные изменения в составе микроэлементов требуют коррекции с целью достижения гомеостаза в организме и предупреждения прогрессирования и развития осложнений ХП и ГБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит; гипертоническая болезнь; дисбаланс микроэлементов.

DISORDERS OF THE SYSTEM OF MICROELEMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

©E. J. Arkhij, L. B. Prilipko, B. M. Halay

Uzhhorod National University

SUMMARY. Equilibrium in the system of microelements is an important element of the normal functioning of all organs and systems. Of course, the presence of certain pathological changes contributes to the emergence or progression of disorders in this well-established system. Chronic pancreatitis (CP) and hypertonic disease (HD) are not exception.

The aim of the study – to determine the changes in the microelement composition of blood of patients with CP in conjunction with HD.

Material and Methods. To achieve this goal, we examined 102 patients with CP and HD (main group) and 23 practically healthy patients (control group). In addition to the general clinical trial, the concentration of sodium, calcium,

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

kalium, chlorine, selenium and zincum in blood plasma was determined and the exocrine function of the pancreas (P) was measured for fecal elastase-1 (FE-1) levels.

Results. The patients of the main group had decreased calcium concentration to (2.16 ± 0.26) mmol/l against (2.47 ± 0.18) mmol/l in the group of practically healthy persons, $p < 0.01$), selenium – up to (63.68 ± 18.47) mcg/l, as opposed to (88.16 ± 15.71) mcg/l in group II ($p = 0.61$) zincum – up to (741.05 ± 202.47) mcg/l versus (956.24 ± 172.31) mcg/l in the examined control group ($p = 0.20$). The levels of other microelements studied by us did not go beyond the reference values. In the study of functional capacity, external-secretion insufficiency of the pancreas at the border of the lung and moderate degree was diagnosed ((157.82 ± 17.28) mcg/g faeces).

Conclusions. Diagnosed changes in the composition of microelements require correction in order to achieve homeostasis in the body and prevent the progression and development of complications of CP and HD.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; hypertonic disease; imbalance of microelements.

Отримано 21.11.2018

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ МЕЛЬДОНІУ ДИГІДРАТУ ПРИ КОМОРБІДНИХ СТАНАХ – АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ОЖИРІННІ ТА ПОДАГРИ

©М. О. Вацеба

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

РЕЗЮМЕ. Артеріальна гіпертензія є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я України з огляду на її поширеність серед різних вікових категорій, несприятливу прогностичну значущість як чинника, що має істотний вплив на показники серцево-судинної захворюваності та смертності.

Мета – оцінити ефективність впливу мельдоніу дигідрату на показники ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням та подагрою.

Матеріал і методи. У дослідження включено 80 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії 2 ступеня в поєднанні з ожирінням та подагрою. 1 підгрупа – 20 хворих, які отримували стандартну терапію: блокатори кальцієвих каналів – амлодипін 5–10 мг/добу, статин – аторвастатин 10–20 мг/добу, нетіазидний діуретик – індапамід 2,5 мг зранку, алопуринол 100–300 мг/добу. 2 підгрупа – 20 хворих, які, крім стандартної терапії, отримували мельдоній дигідрат («Метамакс», Дарниця, Україна) – 5 мл 10 % розчину розводили в 15 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно струминно протягом 10 днів з подальшим переходом на капсульну форму – 250 мг 3 рази на день протягом 1 місяця всередину. Здійснили клінічне обстеження хворих та визначили ендотеліальну вазодилатацію (ЕЗВД), ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД), товщину інтимо-медійного комплексу (ТІМК), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), САVI, індекс жорсткості аорти (ІЖА), рівень ET-1 в крові.

Результати. Через 1 місяць спостерігали позитивну динаміку ЕЗВД на 68,92 % ($p < 0,001$), а через 6 місяців лікування – на 70,81 % ($p < 0,001$). Через місяць застосування мельдоніу дигідрату рівень ET-1 знизився на 36,47 % ($p < 0,001$), а через 6 місяців – на 36,69 % ($p < 0,001$). Достовірні зміни ІЖА були відсутні ($p > 0,05$). САVI знизився вже через 1 місяць лікування – на 6,32 % ($p < 0,05$), а через 6 місяців – на 8,24 % ($p < 0,05$). Зменшилась ТІМК після 1 місяця лікування на 13,46 % ($p < 0,05$), а після 6 місяців – на 16,34 % ($p < 0,01$). ШППХ також достовірно зменшувалась через 1 місяць лікування на 12,54 % ($p < 0,01$), а через 6 місяців – на 18,31 % ($p < 0,001$).

Висновки. Включення до стандартної терапії мельдоніу дигідрату сприяє ефективності не тільки антигіпертензивної, але й вазопротективної дій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мельдоній дигідрат; артеріальна гіпертензія; ожиріння; подагра.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я України з огляду на її поширеність серед осіб різних вікових категорій, несприятливу прогностичну значущість як чинника, що має істотний вплив на показники серцево-судинної захворюваності (ССЗ) та смертності [1, 2, 3, 4]. Коморбідність АГ з іншими захворюваннями залишається важливою, але недостатньо вивченою проблемою [5]. На тлі значної поширеності АГ одночасно спостерігається збільшення кількості осіб з поєднанням АГ та ожиріння [6]. В останні роки зріс інтерес до поєднання АГ з подагрою в зв'язку з появою нових даних щодо впливу сечової кислоти на патогенез АГ: підвищення рівня сечової кислоти призводить до розвитку АГ за рахунок прямого її впливу на гладкі м'язи та ендотелій судин, а також стимулює активацію ренін-ангіотензинової системи, оксидативний стрес і посилює дисфункцію ендотелію [7]. Доведено, що основною причиною смерті пацієнтів із подагрою є ССЗ. На даний час спостерігається трансформація уявлень про подагру як про захворювання, обов'язковою ознакою якого є тільки типові ураження суглобів [8, 9]. Поєднання АГ, ожиріння та

подагри погіршує перебіг кожного із цих захворювань. Сучасні наукові дослідження спрямовані на вдосконалення вивчення складних відношень між захворюваннями, які найчастіше поєднуються в одного хворого [10]. При цьому важливо знайти спільні патогенетичні механізми, які б об'єднували розвиток та прогресування АГ, ожиріння й подагри. Одними з таких є розвиток артеріальної жорсткості та ендотеліальної дисфункції [10]. Відносно новим напрямком корекції системних метаболічних порушень при ССЗ та коморбідних станах може стати використання парціальних інгібіторів окиснення жирних кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors), які найбільш фізіологічно пригнічують їх окиснення. P-FOX інгібітори, за визнанням FDA (США), є єдиним новим класом антиангіональних лікарських засобів, створеним за останні 25 років. Представником цього класу є мельдоній дигідрат. Особливий інтерес до нього визначається багатогранністю фармакологічного впливу і багатоцільовими клінічними ефектами. У трактуванні питань доцільності метаболічної цитопротекції в теорії та практиці клінічної медицини включення до складу комбінованої терапії мета-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

болічних цитопротекторів, зокрема мельдонію, є обґрунтованим та раціональним з метою підвищення ефективності лікувальних програм.

Мета дослідження – оцінити ефективність впливу мельдонію дигідрату на показники ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) в поєднанні з ожирінням та подагрою.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження включено 80 хворих на ЕАГ II стадії 2 ступеня в поєднанні з ожирінням та подагрою. Дослідження проводили на базі ревматологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та відділення артеріальної гіпертензії Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. 1 підгрупа – 20 хворих, які отримували стандартну терапію: блокатори кальцієвих каналів – амлодипін 5–10 мг/добу, статин – аторвастатин 10–20 мг/добу, нетіазидний діуретик – індапамід 2,5 мг зранку, алопуринол 100–300 мг/добу. 2 підгрупа – 20 хворих, котрі, крім стандартної терапії, отримували мельдоній дигідрат («Метамакс», Дарниця, Україна) – 5 мл 10 % розчину розводили в 15 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно струминно протягом 10 днів, з подальшим переходом на капсульну форму – 250 мг 3 рази на день протягом 1 місяця всередину.

Здійснили клінічне обстеження пацієнтів. З метою дослідження ЕЗВД та ЕНЗВД проводили доплерографію плечової артерії (тест D. Celermajer, 1992 у модифікації О. В. Іванової, 1998). Ендотеліальну функцію оцінювали за вмістом ET-1 у крові імуноферментним методом.

Товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМК) визначали методом доплерографії на приладі «Logiq 500» (Kranzbuhler, Німеччина). Визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом реоплетизмографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової та гомілкової артерій на комп'ютерному реографі.

Для розрахунку плечогомілкового судинного індексу визначали показник ШППХ за формулою:

$ШППХ = L (м) / T (с)$; де L – віддаль у метрах (м) на магістралі «плече – гомілка», ділили на різницю між початком наповнення плечової і гомілкової артерій (T, с).

Відтак, значення L/T (м/с) вносили у формулу для визначення CAVI :

$CAVI = 2\rho \times \ln Ps/Pd \times PVW/\Delta P$; де PWV – ШППХ, Ps – САТ, Pd – ДАТ, ΔP – ПАТ, ρ – в'язкість крові (величина стабільна – 1,03).

Визначення індексу жорсткості аорти (ІЖА) проводили розрахунковим методом за відношенням ПАТ мм рт. ст. до ударного об'єму (УО, мл) EchoКС [145]:

$ІЖА = ПАТ (мм рт. ст.) / УО (мл)$,

де ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм рт. ст./мл), ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм рт. ст.), УО – ударний об'єм (мл).

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica v.6.0» (StatSoft, USA). Для груп обчислювали середні значення показників та їхні стандартні похибки ($M \pm m$, де M – середня величина, m – її стандартна похибка). Вірогідність розходження середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Згідно з поданими в таблиці 1 даними, через 1 місяць спостерігали позитивну динаміку ЕЗВД на 68,92 % ($p < 0,001$), а через 6 місяців лікування – на 70,81 % ($p < 0,001$). Достовірних змін щодо зростання ЕНЗВД не спостерігали.

Через місяць застосування мельдонію дигідрату на фоні стандартної терапії рівень ET-1 в сироватці крові знизився на 36,47 % ($p < 0,001$), при цьому досягнутий ефект утримувався й через 6 місяців лікування – на 36,69 % ($p < 0,001$).

Таким чином, застосування мельдонію дигідрату достовірно знижує рівень ET-1, що свідчить про його позитивний вплив на функціональний стан ендотелію судинної стінки. Мельдоній дигідрат активує синтез оксиду азоту, тим самим нормалізуючи процеси мікроциркуляції.

Таблиця 1. Динаміка показників ЕЗВД та ЕНЗВД під впливом стандартної терапії в поєднанні з мельдонієм дигідратом ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Час спостереження			
	до лікування (n=20)	після лікування 10 днів (n=20)	після лікування 1 міс. (n=20)	після лікування 6 міс. (n=20)
ЕЗВД, %	5,31±0,45	5,41±0,43*	8,97±0,92**	9,07±0,85**
Δ, %		+1,88	+68,92	+70,81
ЕНЗВД, %	14,00±0,73	14,20±0,71*	14,45±0,69*	15,90±0,59*
Δ, %		+1,35	+3,21	+15,57

Примітка. p – достовірність різниці даних порівняно з величинами до лікування (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,001$); Δ – різниця показника порівняно з величинами до лікування, %.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Аналіз показників артеріальної жорсткості (табл. 2) свідчить про відсутність достовірних змін ІЖА при використанні мельдонію ($p > 0,05$). САVI знизився вже через 1 місяць лікування на 6,32 % ($p < 0,05$), а через 6 місяців – на 8,24 % ($p < 0,05$).

Зменшилась ТІМК після 1 місяця лікування на 13,46 % ($p < 0,05$), а після 6 місяців – на 16,34 % ($p < 0,01$). ШППХ також достовірно зменшувалась через 1 місяць лікування на 12,54 % ($p < 0,01$), а через 6 місяців – на 18,31 % ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Динаміка показників артеріальної жорсткості судин під впливом стандартної терапії в поєднанні з мельдонієм дигідратом ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Час спостереження			
	до лікування (n=20)	через 10 днів (n=20)	через 1 міс. (n=20)	через 6 міс. (n=20)
ІЖА, мм рт. ст./мл	1,01±0,03	1,00±1,45*	0,99±1,32*	0,94±1,09*
Δ, %		0	-1,98	-6,93
САVI, Од	10,91±0,31	10,55±0,89*	10,22±0,14**	10,01±0,21**
Δ, %		-3,2	-6,32	-8,24
ТІМК, мм	1,04±0,05	0,98±0,11*	0,90±0,04**	0,87±0,03***
Δ, %		-5,76	-13,46	-16,34
ШППХ, м/с	13,71±0,37	13,59±0,36*	11,99±0,37***	11,20±0,44#
Δ, %		-0,87	-12,54	-18,31

Примітка. p – достовірність різниці даних порівняно з величинами до лікування (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$); Δ – різниця показника порівняно з величинами до лікування, %.

Антигіпертензивна дія мельдонію дигідрату пов'язана з його властивостями зменшувати периферійний опір судин, усувати ангіоспазм шляхом покращення функції ендотелію та вивільнення оксиду азоту. Дисфункція та апоптоз ендотелію, які, насамперед, є наслідком активації процесів вільнорадикального окиснення і порушення внутрішньоклітинного енергообміну, відіграють важливу роль у прогресуванні АГ та виникненні асоційованих ССЗ.

Одним із механізмів дії мельдонію є сприяння накопиченню γ-бутиробетаїну, який стимулює рецептори до ацетилхоліну, що поліпшує стан ендотеліоцитів, активує синтез оксиду азоту, що зумовлює ангіопротективний, вазодилатуючий та антиоксидантний ефекти мельдонію. Це дозволяє ефективно використовувати даний лікарський засіб при лікуванні хворих на АГ [12]. Отримані нами результати дозволяють погодитись із зазначеними твердженнями.

Згідно з результатами рандомізованого дослідження ефективності цитопротекторної терапії у хворих на АГ II стадії, приймання мельдонію в комплексі з гіпотензивними ліками дозволяє прискорити нормалізацію артеріального тиску, покращити його добовий профіль, зменшити прояви ендотеліальної дисфункції, поліпшити систоло-діастолічну функцію лівого шлуночка, сповільнити його ремоделювання, зменшити морфологічні прояви гіпертензивної ангіопатії, знизити інтенсивність вільнорадикальних процесів [13–15]. Все це та отримані нами результати дозволяють рекомендувати мельдоній як ефективний компонент вторинної профілактики АГ і пов'язаних з нею ускладнень.

Таким чином, особливо важливе значення у перебігу АГ в поєднанні з ожирінням та подагрою має розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості з послідовними функціональними та морфологічними змінами стінки судин. Ці процеси ініціюються гіперурикемією, адипокінами, прозапальними цитокінами, білками гострої фази, які, в свою чергу, залучають лейкоцити у вогнище запалення та запускають імунну відповідь. Отже, гіперурикемія, прозапальні цитокіни, адипокіни, СІА призводять до зниження пружноеластичних властивостей судин, а збільшення ригідності їх закономірно призводить до підвищення АТ.

Системне ураження артеріальних судин у хворих з коморбідною патологією – есенціальною артеріальною гіпертензією, ожирінням та подагрою має негативний вплив на перебіг кожної складової даного коморбідного стану. Тому рекомендовано проводити оцінку стану судин не лише перед початком лікування, але й впродовж усього терміну для стратифікації ризику можливих кардіоваскулярних подій.

Висновки. 1. Внаслідок використання мельдонію поліпшується стан ендотеліоцитів, активується синтез оксиду азоту, що зумовлює ангіопротективний, вазодилатуючий та антиоксидантний ефекти.

2. Застосування мельдонію дигідрату в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та подагрою дає можливість підвищити ефективність лікування даної коморбідної патології, а саме покращити ендотеліальну функцію судинної стінки, зменшити жорсткість судин.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

3. Включення до стандартної терапії мельдо-
нію дигідрату сприяє ефективності не тільки ан-
тигіпертензивної, але й вазопротективної дії.

Перспективи подальших досліджень. Роз-
робка нових підходів до лікування хворих із да-

ною коморбідною патологією потребує уточнен-
ня прогностичних критеріїв ризику виникнення
повторних кардіоваскулярних подій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптова-
на клінічна постанова, заснована на доказах (2014 рік) /
Робоча група з артеріальної гіпертензії української асо-
ціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2014. –
№ 1(21). – С. 96–152.

2. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні
проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та ана-
ліз: аналітично-статистичний посібник / В. М. Ковален-
ко, В. М. Корнацький. – К., 2013. – 234 с.

3. Соломенчук Т. М. Стратегія ангіопротекції при
лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого
кардіоваскулярного ризику / Т. М. Соломенчук // Україн-
ський медичний часопис. – 2013. – № 4 (90). – С. 103–106.

4. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management
of arterial hypertension: The Task Force for the manage-
ment of arterial hypertension of the European Society of
Hypertension (ESH) and of the European Society of Car-
diology (ESC) / G. Mancia, K. Fagard, K. Narkiewicz // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

5. Коломоєць М. Ю. Коморбідність і поліморбід-
ність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоєць,
О. О. Вашеняк // Український медичний часопис. –
2012. – № 5 (91). – С. 140–143.

6. Склярів Є. Я. Особливості перебігу артеріальної
гіпертензії на тлі ожиріння та неалкогольної жирової
хвороби печінки / Є. Я. Склярів, О. М. Бочар // *Практич-
на медицина*. – 2013. – № 1. – С. 9–14.

7. Амосова К. М. Показники артеріальної жорстко-
сті, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної вза-
ємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою
недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією
викиду лівого шлуночка / К. М. Амосова, Н. В. Шишкіна,

Ю. В. Руденко // Український кардіологічний журнал. –
2017. – № 5. – С. 13–17.

8. Шуба Н. М. Гиперурикемия – мультиморбидная
патология в ревматологи / Н. М. Шуба // Український
ревматологічний журнал. – 2013. – № 2 (52). – С. 14–22.

9. Takayama S. Uric acid is an independent risk factor
for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population
without metabolic syndrome / S. Takayama, R. Kawamoto,
T. Kusunoki // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 2–11.

10. Шуба Н. М. Механізми розвитку кардіоваску-
лярних поразень при ревматических болезнях и
пути их коррекции / Н. М. Шуба // *Здоров'я України*. –
2015. – № 1. – С. 72–73.

11. Стаднік С. М. Значення маркерів запалення у
патогенезі кардіо- та цереброваскулярної патології /
С. М. Стаднік // *Ліки України*. – 2013. – № 9–10 (175–
176). – С. 30–34.

12. Соломенчук Т. М. Сучасна міокардіальна цито-
протекція при ішемічній хворобі серця: раціональний ви-
бір лікарського засобу / Т. М. Соломенчук, Х. В. Семен-
Бодак // *Мистецтво лікування*. – 2011. – № 4. – С. 56–61.

13. Хомазюк Т. А. Актуальные вопросы метаболи-
ческой терапии в общей врачебной практике / Т. А. Хо-
мазюк // *Ліки України*. – 2013. – № 7 (173). – С. 54–59.

14. Тактические подходы при артериальной ги-
пертензии у взрослых: руководство, основанное на до-
казательствах (2014) / Р. А. James, S. Oparil, B. L. Carter
[et al.] // *Здоров'я України*. – 2014 (лютий). – С. 26–31.

15. Скрипник Н. В. Метаболічна терапія – перспек-
тивний патогенетичний напрям лікування цукрового
діабету / Н. В. Скрипник // *Ліки України*. – 2013. –
№ 4 (170). – С. 32–36.

REFERENCES

1. (2014). Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adap-
tovana klinichna postanovna, zasnovana na dokazakh (2014
rik) [Arterial hypertension. Updated and Adapted Clinical
Decision Based on Evidence (2014)]. Working Group on
Arterial Hypertension of the Ukrainian Association of Car-
diologists *Arterialna hipertenzija – Arterial Hypertension*, 1
(21), 96-152 [in Ukrainian].

2. Kovalenko, V.M., & Kornatskyi, K. (2013). *Rehionalni
medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihu.
Dynamika ta analiz: analitychno-statystychnyi posibnyk
[Regional medical and social problems of circulatory system
diseases. Dynamics and analysis (analytical and statistical
manual)]*. Kyiv [in Ukrainian].

3. Solomenchuk T.M. (2013). Stratehiia anhiopro-
tektzii pry likuvanni khvorykh na arterialnu hipertenziiu
vysokoho kardiovaskuliarnoho ryzyku [Angioprotection
strategy in the treatment of patients with high cardio-
vascular arterial hypertension]. *Ukrainskyi medychnyi
chasopys – Ukrainian Medical Herald*, 4 (90). 103-106 [in
Ukrainian].

4. Mancia, G., Fagard, K., & Narkiewicz, K. (2013). ESH/
ESC Guidelines for the management of arterial hyperten-
sion: The Task Force for the management of arterial hy-
pertension of the European Society of Hypertension (ESH)
and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal
of Hypertension*, 31, 1281-1357.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

5. Kolomoiets, M.Yu., & Vasheniak, O.O. (2012). Komorbidnist i polimorbidnist u terapevtychnii praktytsi [Comorbidity and polymorbidity in therapeutic practice]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Herald*, 5 (91), 140-143 [in Ukrainian].
6. Skliarov, Ye.Ya., & Bochar, O.M. (2013). Osoblyvosti perebihu arterialnoi hipertenzii na tli ozhyrinnia ta nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky [Features of the course of arterial hypertension on the background of obesity and non-alcoholic fatty liver disease]. *Praktychna medytsyna – Practical Medicine*, 1, 9-14 [in Ukrainian].
7. Amosova, K.M., & Shishkina, N.V., & Rudenko, Yu.V. (2017). Pokaznyky arterialnoi zhorstkosti, khvyl vidobrazhennia y shlunochkovo-arterialnoi vzaiemodii v patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu i sertsevoiu nedostatnistiu zi zberezenoiu ta znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka [Indicators of arterial rigidity, reflection waves and ventricular-arterial interaction in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, 5, 13-17 [in Ukrainian].
8. Shuba, N.M. (2013). Giperurikemiya – multimorbidnaya patologiya v revmatologii [Hyperuricemia – multimorbid pathology in rheumatology]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal – Ukrainian Rheumatological Journal*, 2 (52), 14-22 [in Russian].
9. Takayama, S., Kawamoto, R., & Kusunoki, T. (2012). Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.*, 10, 2-11.
10. Shuba N.M. (2015). Mekhanizmy rozvitiya kardiovaskulyarnykh porazheniy pri revmaticsikh boleznyakh i puti ikh korrektsii [Mechanisms of development of cardiovascular lesions in rheumatic diseases and ways of their correction]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 1, 72-73 [in Russian].
11. Stadnik S.M. (2013). Znachennia markeriv zapalennia u patohenezi kardio- ta tserebrovaskuliarnoi patolohii [The significance of inflammation markers in the pathogenesis of cardiopulmonary and cerebrovascular pathology]. *Liky Ukrainy – Drugs of Ukraine*, 9-10 (175-176), 30-34 [in Ukrainian].
12. Solomenchuk, T.M., & Semehen-Bodak, H.V. (2011). Suchasna miokardialna tsytoprotektsiia pry ishemichnii khvorobi sertsia: ratsionalnyi vybir likarskoho zasobu [Modern myocardial cytoprotection at ischemic heart disease: rational choice of medication]. *Mystetstvo likuvannia – Art of Treatment*, 4, 56-61 [in Ukrainian].
13. Homazyuk, T.A. (2013). Aktualnyye voprosy metabolicheskoy terapii v obshchey vrachebnoy praktike [Topical issues of metabolic therapy in general medical practice]. *Liky Ukrainy – Drugs of Ukraine*, 7 (173), 54-59 [in Russian].
14. James, P.A., Oparil, S., & Carter, B.L. (2014). Taktycheskiye podkhody pri arterialnoy gipertenzii u vzroslykh: rukovodstvo, osnovannoe na dokazatelstvakh [Tactical approaches to arterial hypertension in adults: A guide based on evidence]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 26-31 [in Russian].
15. Skripnik, N.V. (2013). Metabolichna terapiia – perspektyvnyi napriam likuvannia tsukrovoho diabetu [Metabolic therapy is a promising pathogenetic trend in the treatment of diabetes mellitus]. *Liky Ukrainy – Drugs of Ukraine*, 4 (170), 32-36 [in Ukrainian].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛЬДОНИЯ ДИГИДРАТА ПРИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЯХ – АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОЖИРЕНИИ И ПОДАГРЕ

©М. О. Вацеба

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

РЕЗЮМЕ. Артериальная гипертензия является актуальной проблемой современной охраны здоровья Украины в связи с ее распространенностью среди лиц разных возрастных категорий, неблагоприятной прогностической значимостью как фактора, имеющего существенное влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Цель исследования – оценить эффективность влияния мельдония дигидрата на показатели эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и подагрой.

Материал и методы. В исследование включено 80 больных ЭАГ II стадии 2 степени в сочетании с ожирением и подагрой. 1 подгруппа – 20 больных, получавших стандартную терапию: блокаторы кальциевых каналов – амлодипин 5–10 мг/сут., статины – аторвастатин 10–20 мг/сут., нетиазидный диуретик – индапамид 2,5 мг утром, аллопуринол 100–300 мг/сут. 2 подгруппа – 20 больных, которые, кроме стандартной терапии, получали мельдоний дигидрат («Метамакс», Дарница, Украина) – 5 мл 10 % раствора разводили в 15 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, вводили внутривенно струйно в течение 10 дней, с последующим переходом на капсульную форму – 250 мг 3 раза в день в течение 1 месяца внутрь. Осуществили клиническое обследование больных и определили эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД), толщину интимо-медийного комплекса (ТИМК), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), САVI, индекс жесткости аорты (ИЖА), уровень ЭТ-1 в крови.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Результаты. Через 1 місяць спостерігалась позитивна динаміка ЕЗВД на 68,92 % ($p < 0,001$), а через 6 місяців лікування – на 70,81 % ($p < 0,001$). Через місяць застосування мелдонію дигідрата рівень ЕТ-1 знизився на 36,47 % ($p < 0,001$), а через 6 місяців – на 36,69 % ($p < 0,001$). Надійні зміни ІЖА відсутні ($p > 0,05$). САВІ знизився вже через 1 місяць лікування на 6,32 % ($p < 0,05$), а через 6 місяців – на 8,24 % ($p < 0,05$). Зменшилась ТІМК після 1 місяця лікування на 13,46 % ($p < 0,05$), а після 6 місяців – на 16,34 % ($p < 0,01$). СРПВ також надійно зменшалась через 1 місяць лікування на 12,54 % ($p < 0,01$), а через 6 місяців – на 18,31 % ($p < 0,001$).

Выводы. Включення в стандартну терапію мелдонію дигідрата призводить до ефективності не тільки антигіпертензивного, але і вазопротекторного дій.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: мелдоній дигідрат; артеріальна гіпертензія; ожиріння; подагра.

EFFECTIVENESS OF METABOLIC ACTION OF MELDONIUM DIHYDRATE IN A COMORBID STATE – ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND GOUT

©M. O. Vatsaba

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. Arterial hypertension is a topical issue of modern health care in Ukraine due to its prevalence among different age groups, adverse prognostic significance as a factor that has a significant impact on cardiovascular morbidity and mortality.

The aim of the study – to evaluate the efficacy of meldonium dihydrate on endothelial dysfunction indices and arterial stiffness in patients with arterial hypertension combined with obesity and gout.

Materials and Methods. The study included 80 patients with EAG stage II degree 2, in combination with obesity and gout. Subgroup 1 – 20 patients receiving standard therapy: calcium channel blockers – amlodipine 5–10 mg/day, statin – atorvastatin 10–20 mg/day, netiazidic diuretic – indapamide 2.5 mg in the morning, allopurinol 100–300 mg/day. Subgroup 2 – 20 patients who, in addition to standard therapy, received Meldonium dihydrate (Metamax, Darnytsia, Ukraine) – 5 ml of 10 % solution was diluted in 15 ml of 0.9 % sodium chloride solution, injected intravenously over 10 days, followed by transfer on the capsule form – 250 mg 3 times a day for 1 month per os. We performed a clinical examination of patients and identified endothelium-dependent vasodilation (EDVD), endothelial-independent vasodilation (EIVD), thickness of the intima-media complex (IMCT), pulse wave propagation velocity (PWPV), CAVI, aortic rigidity index (ARI), ET-1 level in the blood.

Results. After 1 month, positive dynamics of EDVD was observed in 68.92 % ($p < 0.001$), and after 6 months of treatment – by 70.81 % ($p < 0.001$). After a month of application of meldonium dihydrate, the level of ET-1 decreased by 36.47 % ($p < 0.001$), and after 6 months – by 36.69 % ($p < 0.001$). Reliable changes were absent ($p > 0.05$). CAVI declined already after 1 month of treatment – by 6.32 % ($p < 0.05$), and after 6 months – by 8.24 % ($p < 0.05$). After 1 month of treatment, IMCT decreased by 13.46 % ($p < 0.05$), and after 6 months – by 16.34 % ($p < 0.01$). PWPV also significantly decreased after 12 months (12.54 %) ($p < 0.01$), and 6 months at 18.31 % ($p < 0.001$).

Conclusions. Inclusion in standard therapy meldonium dihydrate leads to effective not only antihypertensive, but also anti-inflammatory and vasoprotective action.

KEY WORDS: meldonium digitratis; arterial hypertension; obesity; gout.

Отримано 28.01.2019

ОСОБЛИВОСТІ АДДИКТИВНИХ І АФЕКТИВНИХ СТАНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З РОЗЛАДАМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ ІЗ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ, У ХВОРИХ З РІЗНИМ РІВНЕМ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

©К. Д. Гапонов

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. 4,2 % українців мають проблеми, пов'язані зі вживанням алкоголю, що суттєво більше, ніж у більшості розвинених країн Європи. Це пов'язано зі значним підвищенням довготривалого стресового навантаження, в умовах якого живе зараз населення України, що породжує зростання рівня вживання алкоголю.

Мета дослідження – вивчення особливостей вираження та проявів аддиктивних і афективних станів, асоційованих з розладами, пов'язаними із вживанням алкоголю, у хворих з різним рівнем психосоціального стресу.

Матеріал і методи. Дослідження було здійснено на базі КНПХОР «Обласний наркологічний диспансер» протягом 2014–2018 рр., де за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики і деонтології було обстежено 312 чоловіків, хворих на алкогольну залежність (АЗ): 107 комбатантів, які мали досвід участі у бойових діях на Сході України як учасники Антитерористичної операції та Операції об'єднаних сил; 89 вимушено переміщених осіб із тимчасово окупованих районів Донецької та Луганської областей; 116 осіб – мешканців м. Харкова і Харківської області, які не були комбатантами або вимушено переміщеними особами. Дослідження містило використання клінічного, клініко-психопатологічного, психодіагностичного й статистичного методів.

Результати. Встановлено, що вираження і клінічна варіативність розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, асоційовані з вираженням психосоціального стресу, який випробовують хворі: зі збільшенням дезадаптивного стресового навантаження відбувається потягання клінічної симптоматики АЗ.

Аддиктивний статус хворих на АЗ демонструє напруженість за низкою аддиктивних об'єктів хімічного і нехімічного походження, вираження якої прямо або обернено асоційоване з вираженням АЗ та психосоціального стресу. Серед об'єктів хімічного походження (крім алкоголю), прямий кореляційний зв'язок встановлено для тютюну, психостимуляторів і кави/чаю, нехімічного походження – комп'ютерних ігор, а обернений зв'язок – для таких об'єктів нехімічної аддикції, як спорт і секс. Вираженість тютюнокуріння ($r_s=0,760$) і схильності до надмірного захоплення комп'ютерними іграми ($r_s=0,703$) більш тісно пов'язано з вираженням АЗ і психосоціального стресу, ніж аддиктивна напруженість за іншими аддиктивними об'єктами.

Вираження афективних феноменів у хворих на АЗ також виявилось конгруентним до динаміки вираження психосоціального стресу: зі збільшенням рівня психосоціального стресу спостерігали зростання тяжкості депресивних і тривожних проявів. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок встановлено між тяжкістю АЗ та психосоціального стресу і психічною тривогою ($r_s=0,844$) як складовою клінічної картини афективних розладів, притаманних обстеженим, хоча тіснота кореляційних зв'язків із вираженням як проявів патологічної тривоги, так і депресії була на рівні високої в обох випадках ($r_s=0,797$ і $r_s=0,731$ відповідно).

Висновки. Перспективою подальших досліджень є створення системи таргетно персоніфікованих лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів, диференційованих залежно від рівня патологічного стресового навантаження, випробовуваного пацієнтами, і впровадження її в існуючу комплексну систему надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на АЗ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкогольна залежність; психосоціальний стрес; аддиктивний статус; афективні розлади; депресія; тривога.

Вступ. За даними світового дослідження, 4,2 % українців мають проблеми, пов'язані зі вживанням алкоголю [1]. Це суттєво більше, ніж у більшості розвинених країн Європи, і, на думку фахівців, цьому становищу є декілька пояснень. По-перше, це доступність алкогольних виробів через відносно низьку ціну та відсутність обмежень при покупці [2], по-друге, це суспільно-економічні трансформації, що відбуваються внаслідок гібридної війни проти України, через які значна кількість населення зустрічається з економічними труднощами, тоді як науково доведеним є факт взаємозв'язку між бідністю і зловживанням алкоголем [3], по-третє, це значна кількість соціально зумовлених стресогенних чинників, наслідком чого є

значне підвищення довготривалого стресового навантаження, в умовах якого живе населення України, що породжує зростання рівня вживання алкоголю, яке виникає як несприятливий механізм компенсації нервово-психічної напруги та варіант хронізації різноманітних постстресових розладів, доходючи іноді до їх клінічно окресленої коморбідності [4, 5].

Враховуючи системний взаємовплив двох зазначених феноменів, підходи до лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, із коморбідними постстресовими афективними та/або аддиктивними станами, мають базуватися на біопсихосоціальних засадах, а існуючі терапевтичні й реабілітаційні стратегії повинні бути суттєво мо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

дифіковані з урахуванням вектора дії стресу на формування й перебіг алкогольної залежності (АЗ).

Мета дослідження – вивчення особливостей вираження та проявів аддиктивних і афективних станів, асоційованих з розладами, пов'язаними із вживанням алкоголю, у хворих із різним рівнем психосоціального стресу для розуміння шляхів модифікації існуючих терапевтичних і реабілітаційних стратегій з урахуванням обтяжуючої дії стресу та коморбідних феноменів на їх формування й перебіг.

Матеріал і методи дослідження. На базі КНПХОП «Обласний наркологічний диспансер» протягом 2014–2018 рр. за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики і деонтології було обстежено 312 чоловіків, хворих на АЗ: 107 комбатантів, які мали досвід участі у бойових діях на Сході України як учасники Антитерористичної операції та Операції об'єднаних сил; 89 вимушено переміщених осіб із тимчасово окупованих районів Донецької та Луганської областей; 116 осіб – мешканців м. Харкова і Харківської області, які не були комбатантами або вимушено переміщеними особами.

Дослідження містило використання клінічного, клініко-психопатологічного й психодіагностичного методів. Діагностику АЗ здійснювали за допомогою клініко-психопатологічного методу, що був доповнений використанням, окрім клінічного структурованого інтерв'ю згідно з діагностичними критеріями МКХ-10 [6], психодіагностичним дослідженням з використанням тесту AUDIT (для виявлення розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголем та визначення ступеня небезпечності його вживання) [7] і шкали оцінки стану відміни алкоголю SADQ-C [8]. Вимір тяжкості психосоціального стресу здійснювали за однойменною шкалою Л. Рідера [9] й шкалою психологічного стресу Lemur-Tessier-Fillion в адаптації Н. Є. Водопьянкової (PSM-25) [10]. Аддиктивний статус досліджували за допомогою батареї AUDIT-подібних тестів, розроблених колективом авторів під керівництвом І. В. Лінського [11], а також «Тесту для виявлення розладів, пов'язаних з захопленістю спортом (фітнесом) SPORT-UDIT (версія «самозвіт») для непрофесіоналів» [12]. Оцінку стану афективної сфери проводили з використанням шкал депресії та тривоги М. Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression – HRDS та Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) [13]. Статистико-математичний аналіз включав формування описової статистики та аналіз розбіжностей з використанням непараметричних методів: тесту Манна–Уїтні та точного критерію Фішера.

Результати й обговорення. За критерієм тяжкості переживання психосоціального стресу (за шкалою Л. Рідера) обстежені були розподілені на

три групи за критерієм тяжкості переживання психосоціального стресу: з низьким рівнем – 35 осіб (показник за шкалою до 0,99 балів), з помірним рівнем – 84 особи (показник від 1,00 до 1,99 балів) та з високим рівнем – 193 особи (показник понад 2,00 бали).

Відносно низький рівень психосоціального стресу зустрічався у 2 (1,9 %) комбатантів (група К1), 9 (10,1 %) переселенців (група П1) і 24 (20,7 %) місцевих мешканців (група М1) (середній показник по групі $0,62 \pm 0,21$ балів). Помірний рівень стресу було виявлено у 29 (27,1 %) комбатантів (група К2), 22 (24,7 %) переселенців (група П2) й 33 (28,4 %) місцевих мешканців (група М2) (середній показник $1,39 \pm 0,30$ бала). Тяжкий рівень стресового навантаження встановлено у 76 (71,0 %) комбатантів (група К3), 58 (65,2 %) переселенців (група П3) та 59 (50,9 %) міських мешканців (група М3) (середній показник $2,47 \pm 0,38$ бала). Розбіжності при порівнянні середнього вираження психосоціального стресу в даних групах були статистично значущими ($p < 0,01$).

Середні показники вираження психосоціального стресу в осіб різних соціальних груп склали: серед комбатантів – $2,24 \pm 0,63$ бала; переселенців – $2,03 \pm 0,72$ бала; місцевих мешканців – $1,68 \pm 0,78$ бала (розбіжності були статистично значущі при порівнянні груп комбатантів і місцевих та переселенців і місцевих, $p < 0,01$).

Схожа тенденція була виявлена стосовно вразливості до психологічного стресу (методика PSM-25): у комбатантів середнє його вираження становило $151,62 \pm 25,82$ бала, у переселенців – $143,56 \pm 31,20$ бала, місцевих мешканців – $131,09 \pm 36,04$ бала (розбіжності при порівнянні комбатантів і переселенців $p > 0,05$, комбатантів і місцевих $p < 0,01$, переселенців і місцевих $p < 0,01$).

Середній показник у групі осіб з легким рівнем реагування на психосоціальний стрес був $72,46 \pm 9,37$ бала, помірним реагуванням – $123,30 \pm 19,97$ бала, тяжким – $162,25 \pm 9,43$ бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою, $p < 0,01$).

За клінічним вираженням і змістовним наповненням симптомів АЗ, оцінених із застосуванням дослідницьких діагностичних критеріїв МКХ-10, у хворих різних соціальних груп були виявлені деякі розбіжності, а саме [14]:

– сильне бажання або непереборне прагнення вживати алкоголь («спрага»), а також психологічна або соматична шкода були наявні в усіх обстежених (при порівнянні комбатантів з переселенцями $p > 0,05$; комбатантів з місцевими $p > 0,05$, переселенців з місцевими $p > 0,05$);

– порушена здатність контролювати вживання алкоголю («втрата контролю») та фізіологічна,

поведінкова або психологічна толерантність були виявлені в усіх комбатантів і переселенців та у 97,4 і 95,7 % місцевих жителів відповідно ($p > 0,05$, $p < 0,05$ та $p < 0,05$);

– уживання алкоголю з метою зм'якшення або запобігання симптомам абстиненції було виявлено у 72,9 % комбатантів, 69,7 % переселенців і 57,8 % місцевих ($p > 0,05$, $p < 0,05$, $p > 0,05$);

– стан абстиненції – відповідно, у 79,4, 71,9 та 62,1 % ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$);

– звуження асортименту спиртних напоїв, які вживаються – у 68,2, 64,0 та 50,9 % відповідно ($p > 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$);

– прогресивне звуження спектра альтернативних задовольень, форм поведінки або інтересів – відповідно, у 41,1, 36,0 та 23,3 % ($p > 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$);

– постійне вживання алкоголю, незважаючи на очевидні докази його шкідливих наслідків – у 48,6, 43,8 та 41,4 % відповідно ($p > 0,05$, $p > 0,05$, $p > 0,05$).

Натомість суттєво більш виражені відмінності були виявлені під час аналізу клінічної симптоматики АЗ з урахуванням рівня психосоціального стресу, що дозволило вважати цей фактор провідним у визначенні поширеності тих або інших симптомів АЗ [14]:

– сильне бажання або непереборне прагнення вживати алкоголь («спрага») та психологічна або соматична шкода були виявлені в усіх обстежених ($p > 0,05$);

– порушена здатність контролювати вживання алкоголю («втрата контролю») – у 91,4 % хворих із легким рівнем стресового реагування і у всіх пацієнтів із помірним і високим стресовим навантаженням ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p > 0,05$);

– толерантність (фізіологічна, поведінкова або психологічна) – у 85,7 % хворих із легким стресом і у всіх обстежених із помірним та тяжким рівнями переживання стресу ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p > 0,05$);

– уживання алкоголю з метою пом'якшення або запобігання симптомам абстиненції не виявлено в осіб із легким рівнем і відзначено у 20,2 % пацієнтів із помірним та у 98,4 % – із тяжким стресом ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$);

– стан абстиненції не виявлений у хворих із легким рівнем переживання стресу, натомість, виявлено у 33,0 % обстежених із помірним та у всіх – із тяжким рівнем стресового навантаження ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$);

– звуження асортименту спиртних напоїв, які вживаються, не виявлено у хворих з легкою та помірною формами стресового реагування, і було наявне у 97,9 % пацієнтів із високим рівнем стресової дезадаптації ($p > 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$);

– прогресивне звуження спектра альтернативних задовольень, форм поведінки або інте-

ресів не виявлено в обстежених із легким та помірним рівнями психосоціального стресу, і було наявне у 53,4 % хворих із високим рівнем стресового навантаження ($p > 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$);

– постійне вживання алкоголю, незважаючи на очевидні докази його шкідливих наслідків, було виявлено у 2,9 % хворих з легким, у 38,1 % – з помірним і у 54,9 % – із високим рівнем випробуваного стресу ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$).

Вираження клінічних проявів АЗ (за AUDIT) серед комбатантів становило (30,43±7,31) бала, переселенців – (28,60±7,78) бала, місцевих мешканців – (25,43±8,19) бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні комбатантів і місцевих $p < 0,01$, переселенців і місцевих $p < 0,01$).

Серед осіб із легким стресом середній показник за AUDIT склав (15,17±2,3) бала, з помірним реагуванням на стрес – (21,53±1,99) бала, тяжким – (31,51±6,35) бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою $p < 0,01$).

Розбіжності за вираженням та клінічною варіативністю стану відміни (шкала SADQ-C) також мали суттєві відмінності у розрізі вираження психосоціального стресу: середній показник у хворих з легким рівнем психосоціального стресу склав (9,14±6,03) бала, з помірним рівнем – (36,89±5,40) бала, з високим рівнем – (46,65±7,62) бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп $p < 0,01$), тоді як між пацієнтами різних соціальних груп розбіжності здебільшого не мали статистичної значущості (комбатанти – (43,48±9,17) бала, переселенці – (41,04±13,18) бала, $p > 0,05$; місцеві – (35,49±16,02) бала, $p < 0,01$).

Оцінка напруженості аддиктивного статусу обстежених за іншими об'єктами хімічного та нехімічного походження, довела наявність більших розбіжностей між хворими з різним рівнем психосоціального стресу, ніж між особами різних соціальних груп (табл. 1–4).

Треба зазначити, що обраний нами психодіагностичний інструментарій, а саме система AUDIT-подібних тестів, дозволяє в єдиному вимірювальному масштабі оцінити тяжкість розладів, пов'язаних із різними об'єктами вживання: з наркотиками, тютюном, кавою або чаєм, їжею, а також із сексуальною активністю, з трудовою діяльністю, з переглядом телепередач, з використанням Інтернету, з азартними іграми (карти, рулетка і т. ін.), з іграми на телеприставці і комп'ютерними іграми, з шопінгом та читанням, а також дослідити взаємні впливи зазначених розладів один на одного. За висловлюванням авторів методики, у випадку визначення відношення до видів аддикції нехімічного походження, термін «вживання» використовується з певною часткою умовності, оскільки мовні традиції не передбачають поєднань на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

кшталт «вживання» стосовно гри в карти або «вживання» телепередач, але єдиний підхід до вимірювання пристрастей і залежностей різного походження, реалізований в концепції аддиктивного статусу, вимагає єдності термінології [15].

Отже, у хворих на АЗ із легким рівнем психосоціального стресу, незалежно від належності до соціальної групи, встановлено схильність до вживання зі шкідливими наслідками таких аддиктивних об'єктів нехімічного походження, як спорт і секс. Пацієнтам із тяжким стресовим навантаженням були притаманні схильності на рівні вживання зі шкідливими наслідками як за об'єктами хімічного походження (кава/чай та психостимулятори), так і нехімічного походження (комп'ютерні ігри). Загальною закономірністю для усіх хворих на АЗ із помірним і тяжким рівнями психосоціального стресу була також наявність клінічно окресленої тютюнової залежності (переселенці та місцеві мешканці з легким рівнем стресу продемонстрували небезпечний рівень вживання тютюну).

Разом з тим, серед особливостей аддиктивної реалізації на рівні соціальних груп, що мали підтвердження за достовірністю розбіжностей з іншими групами, виділено такі:

– для комбатантів – за таким аддиктивним об'єктом, як комп'ютерні ігри: висока напруже-

ність при легкому рівні стресу зменшувалася із збільшенням його тяжкості, проте при подальшому зростанні тяжкості стресу знову зростала, тоді як в інших осіб із АЗ спостерігали тенденцію до збільшення аддиктивної напруженості паралельно зі зростанням інтенсивності стресу;

– для місцевих мешканців – за таким об'єктом, як телебачення: схильність до його надмірного перегляду зростала серед них зі збільшенням вираження психосоціального стресу, доходячи в осіб із тяжким стресовим навантаженням до небезпечного рівня вживання, тоді як серед комбатантів і переселенців зафіксовано протилежну закономірність: будучи на початку незначною, вона ще більше зменшувалася зі збільшенням тяжкості стресу.

Таким чином, суттєві розбіжності в аддиктивному статусі комбатантів, переселенців і місцевих мешканців, хворих на АЗ, встановлені за аддиктивними об'єктами нехімічного походження, а саме комп'ютерними іграми та переглядом телебачення; разом з тим, при порівнянні аддиктивного статусу осіб із різним рівнем психосоціального стресу виявлено суттєві розбіжності за об'єктами як хімічного (тютюн, психостимулятори, кава/чай), так і нехімічного походження (спорт, секс, комп'ютерні ігри).

Таблиця 1. Середні показники напруженості аддиктивного статусу за різними об'єктами у комбатантів із АЗ та різним вираженням психосоціального стресу

Аддиктивний об'єкт	Групи			p		
	K1	K2	K3	K1 vs K2	K1 vs K3	K2 vs K3
Спорт	14,50±6,36	9,48±6,34	6,26±6,85	<0,05	<0,05	<0,05
Їжа	6,00±1,41	12,10±2,76	13,36±2,41	<0,05	<0,05	<0,05
Секс	13,50±4,95	9,21±10,35	7,16±11,17	<0,05	<0,05	<0,05
Робота	8,50±0,71	9,59±9,32	15,08±10,41	>0,05	<0,05	<0,05
Телебачення	10,50±0,71	9,72±10,08	7,26±11,04	<0,05	<0,05	<0,05
Інтернет	11,50±0,71	10,66±8,91	8,71±9,87	<0,05	<0,05	<0,05
Азартні ігри	5,50±2,12	7,62±8,42	9,43±11,72	>0,05	>0,05	>0,05
Комп'ютерні ігри	16,00±1,41	12,66±2,02	14,67±4,21	<0,05	>0,05	<0,05
Шопінг	4,50±0,71	5,41±4,98	6,17±7,27	>0,05	>0,05	>0,05
Читання	1,50±0,71	2,97±2,23	5,36±3,52	>0,05	>0,05	>0,05
Куріння тютюну	20,00±1,41	24,21±1,80	26,82±9,36	<0,05	<0,05	<0,05
Кава та чай	7,50±0,71	11,34±3,18	13,82±4,12	<0,05	<0,05	<0,05
Канабіноїди	5,00±1,41	5,38±3,70	6,11±6,18	>0,05	>0,05	>0,05
Леткі органічні сполуки	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Седативні та снодійні засоби	6,50±3,54	7,55±5,25	9,47±5,72	>0,05	<0,05	<0,05
Психостимулятори	7,00±0,00	8,00±3,27	11,00±6,85	>0,05	>0,05	>0,05
Опіати	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Психоделічні засоби	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05

Результати дослідження показників за AUDIT-подібними тестами у переселенців із АЗ та різним вираженням стресу наведено у таблиці 2.

У таблиці 3 наведено середні показники за AUDIT-подібними тестами у місцевих мешканців із АЗ та різним вираженням стресу.

Таблиця 2. Середні показники напруженості аддиктивного статусу за різними об'єктами у переселенців із АЗ та різним вираженням психосоціального стресу

Аддиктивний об'єкт	Групи			p		
	П1	П2	П3	П1 vs П2	П1 vs П3	П2 vs П3
Спорт	14,78±4,15	9,27±7,34	6,29±6,02	<0,05	<0,01	>0,05
Їжа	5,56±1,88	8,32±2,48	9,84±2,50	<0,05	<0,01	<0,05
Секс	13,56±14,75	8,05±15,16	7,12±7,60	<0,05	<0,05	<0,05
Робота	8,89±7,34	10,14±8,74	13,69±11,21	>0,05	>0,05	>0,05
Телебачення	14,11±14,74	8,18±15,19	7,71±7,51	<0,05	<0,05	<0,05
Інтернет	14,67±13,12	9,23±13,64	9,31±6,75	<0,05	<0,05	<0,05
Азартні ігри	5,33±4,33	7,09±8,87	9,12±8,24	>0,05	>0,05	>0,05
Комп'ютерні ігри	9,89±0,93	11,45±1,92	12,98±5,81	<0,05	<0,01	<0,05
Шопінг	3,56±2,35	4,95±4,97	5,12±5,16	>0,05	>0,05	>0,05
Читання	1,78±1,79	3,73±2,78	5,48±3,88	>0,05	<0,01	<0,05
Куріння тютюну	19,33±1,87	23,50±1,74	26,47±15,94	<0,01	<0,05	<0,01
Кава та чай	7,00±1,66	10,14±5,37	13,36±7,02	<0,05	0,001	<0,05
Канабіоїди	4,22±1,72	4,86±3,92	5,84±3,77	>0,05	>0,05	>0,05
Леткі органічні сполуки	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Седативні та снодійні засоби	6,56±1,81	8,50±4,68	9,66±4,93	<0,05	<0,01	>0,05
Психостимулятори	8,22±2,59	8,59±3,96	10,40±7,47	>0,05	>0,05	>0,05
Опіати	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Психоделічні засоби	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3. Середні показники напруженості аддиктивного статусу за різними об'єктами у місцевих мешканців із АЗ та різним рівнем психосоціального стресу

Аддиктивний об'єкт	Групи			p		
	М1	М2	М3	М1 vs М2	М1 vs М3	М2 vs М3
Спорт	12,29±5,32	8,06±6,75	4,93±5,83	<0,05	<0,01	<0,05
Їжа	6,08±2,38	7,61±2,44	8,66±1,86	<0,05	<0,01	<0,05
Секс	11,58±12,80	9,42±14,23	7,25±5,25	<0,05	<0,05	<0,05
Робота	10,17±5,88	10,82±8,87	11,47±9,36	>0,05	>0,05	>0,05
Телебачення	11,08±6,49	14,36±10,44	16,63±11,41	>0,05	<0,05	>0,05
Інтернет	6,54±2,81	10,15±7,31	12,83±7,83	<0,05	<0,01	<0,05
Азартні ігри	5,04±7,49	6,91±8,86	8,92±10,28	>0,05	>0,05	>0,05
Комп'ютерні ігри	9,88±0,80	9,79±5,45	10,59±6,40	<0,05	<0,05	<0,05
Шопінг	4,88±5,24	4,70±4,84	6,76±6,88	>0,05	>0,05	>0,05
Читання	2,17±2,39	4,00±3,98	7,07±5,60	>0,05	<0,01	<0,01
Куріння тютюну	17,42±5,79	23,36±4,49	24,10±16,20	<0,01	<0,01	<0,01
Кава та чай	6,54±2,38	7,85±5,36	10,54±9,48	<0,05	<0,05	<0,05
Канабіоїди	4,96±3,56	4,79±4,08	6,34±5,26	>0,05	>0,05	>0,05
Леткі органічні сполуки	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Седативні та снодійні засоби	3,79±1,47	4,67±5,54	5,15±3,92	>0,05	>0,05	>0,05
Психостимулятори	8,29±2,91	8,85±5,46	11,56±4,78	>0,05	<0,01	<0,01
Опіати	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05
Психоделічні засоби	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05	>0,05	>0,05

Результати аналізу статистичної значущості на АЗ за різними аддиктивними об'єктами наведено у таблиці 4. розбіжностей при порівнянні різних груп хворих

Таблиця 4. Рівні статистичної значущості розбіжностей при порівнянні напруженості аддиктивного статусу у групах досліджених хворих із АЗ за різними аддиктивними об'єктами

Аддиктивні фактори	Рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні груп								
	K1 vs П1	K1 vs M1	П1 vs M1	K1 vs П1	K1 vs M1	П1 vs M1	K1 vs П1	K1 vs M1	П1 vs M1
Спорт	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Їжа	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01
Секс	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Робота	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Телебачення	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Інтернет	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
Азартні ігри	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Комп'ютерні ігри	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Шопінг	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Читання	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Куріння тютюну	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05
Кава та чай	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Канабіноїди	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Леткі органічні сполуки	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Седативні та снодійні засоби	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01
Психостимулятори	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Опіати	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Психоделічні засоби	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз кореляційних зв'язків між вираженням АЗ та напруженістю аддиктивного статусу щодо інших об'єктів залежності за результатами непараметричного кореляційного аналізу довів таке (рис. 1): найбільш тісно АЗ виявилась пов'язаною з тютюнокурінням ($r_s=0,760$), комп'ютерними іграми ($r_s=0,703$) – для цих аддиктивних об'єктів коефіцієнт рангової кореляції перевищував 0,7, що інтерпретувалося нами як сильний прямий кореляційний зв'язок. Менш тісний, на рівні помірного (коефіцієнт кореляції в межах 0,3–0,7), прямий кореляційний зв'язок було виявлено між алкоголізацією та вживанням кави або чаю ($r_s=0,657$), переїданням ($r_s=0,656$), читанням ($r_s=0,447$), вживанням седативних та снодійних засобів ($r_s=0,423$), вживанням психостимуляторів ($r_s=0,411$), вживанням канабіноїдів ($r_s=0,370$) та азартними іграми ($r_s=0,354$). Слабкий прямий кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції менше 0,3) було виявлено з шопінгом ($r_s=0,292$) та роботою або навчанням ($r_s=0,216$). Обернений слабкий кореляційний зв'язок виявлено між вираженням алкоголізації та переглядом телевізійних програм ($r_s=-0,243$) і заняттям спортом ($r_s=-0,119$).

У результаті дослідження особливостей афективного статусу хворих на АЗ було виявлено тенденцію до збільшення показників депресії і тривоги з наростанням тяжкості психосоціального стресу; при цьому чинник участі в бойових діях та

вимушеного переселення мали другорядне значення.

Так, середні показники депресії (рис. 2) у групі обстежених із легким рівнем психосоціального стресу в комбатантів, вимушених переселенців та місцевих жителів значуще не відрізнялися ($p>0,05$), хоча у комбатантів цей показник був найвищим ($(6,50\pm 0,71)$ бала), у вимушених переселенців дещо меншим ($(5,33\pm 3,50)$ бала), а в місцевих жителів – найнижчим ($(4,79\pm 2,55)$ бала).

У групі з помірним психосоціальним стресом зазначені закономірності зберігалися: найбільш високі показники виявлено в комбатантів ($(13,07\pm 3,86)$ бала), дещо менші – у вимушених переселенців ($(12,73\pm 3,55)$ бала), найнижчі – у місцевих жителів ($(9,52\pm 3,87)$ бала); значущі розбіжності було виявлено при порівнянні груп комбатантів із місцевими жителями і вимушених переселенців із місцевими жителями ($p<0,01$).

Аналогічно, в осіб із ознаками тяжкого психосоціального стресу серед комбатантів середній показник депресії склав $(17,20\pm 2,50)$ бала, у вимушених переселенців – $(16,81\pm 3,31)$ бала, у місцевих мешканців – $(16,27\pm 3,11)$ бала. При цьому показники депресії значуще відрізнялися при порівнянні між собою груп із різним рівнем психосоціального стресу всередині груп комбатантів, вимушених переселенців та місцевих мешканців.

Схожі закономірності виявлено й для тривоги (рис. 3): вираження і варіативність патологічних тривожних проявів значно більшою мірою залежали від рівня психосоціального стресу, ніж від належності до певної соціальної групи. В цілому, в групах помірного та важкого стресу комбатанти виявили вищі рівні тривоги (відповідно (13,45±2,34) бала та (22,76±4,98) бала), ніж вимушені переселенці (відповідно (13,27±1,98) бала та (21,86±4,48) бала) та місцеві мешканці (відповідно (11,91±1,31) бала та (20,63±3,07) бала).

У групі з легким рівнем психосоціального стресу найвищі показники тривоги виявлено у вимушених переселенців ((7,11±1,27) бала), дещо нижчі – у комбатантів ((6,50±0,71) бала) і найнижчі – у місцевих мешканців ((6,08±2,43) бала). При цьому показники тривоги у комбатантів, переселенців та місцевих мешканців у межах кожної з груп (легкий, помірний та важкий психосоціальний стрес) значуще не відрізнялися ($p > 0,05$), за винятком порівняння груп комбатантів і переселенців із помірним стресом з відповідною групою місцевих мешканців ($p < 0,01$ та $p < 0,05$) і комбатантів та місцевих мешканців із важким стресом ($p < 0,05$); а при порівнянні комбатантів, переселенців та місцевих мешканців із різними рівнями стресу – статистично значущі ($p < 0,05$ і менше).

При аналізі показників психічної тривоги виявлені закономірності зберігалися: найбільші показники психічної тривоги виявлено у комбатантів (з легким рівнем психосоціального стресу – (4,50±0,71) бала, помірним – (8,34±3,07) бала, з важким – (14,82±3,88) бала), дещо менші – у вимушених переселенців (відповідно (3,56±2,13), (7,77±2,51) та (14,16±3,99) бала), а найменші – у місцевих мешканців (відповідно (2,08±1,82), (6,24±2,49) та (12,90±3,67) бала).

Натомість, показники соматичної тривоги в групах легкого та помірного стресу були найвищими у вимушених переселенців (відповідно (3,56±1,94) та (5,41±2,20) бала), дещо меншими – у комбатантів (відповідно (2,00±0,00) та (4,90±2,45) бала), а найменшими – у місцевих мешканців (відповідно (4,00±1,91) та (5,67±2,23) бала). У групі з важким психосоціальним стресом найвищі показники соматичної тривоги було виявлено у комбатантів ((7,76±3,41) бала), дещо менші – у вимушених переселенців ((7,53±3,63) бала), а найменші – у місцевих мешканців ((7,42±3,43) бала). При цьому розбіжності у показниках при порівнянні комбатантів, переселенців та місцевих у межах кожної з груп (легкого, помірного та важкого стресу) виявились статистично незначущими ($p > 0,05$), а при порівнянні однорідних соціальних груп із різним рівнем психосоціального стресу – статистично значущими ($p < 0,05$ і менше).

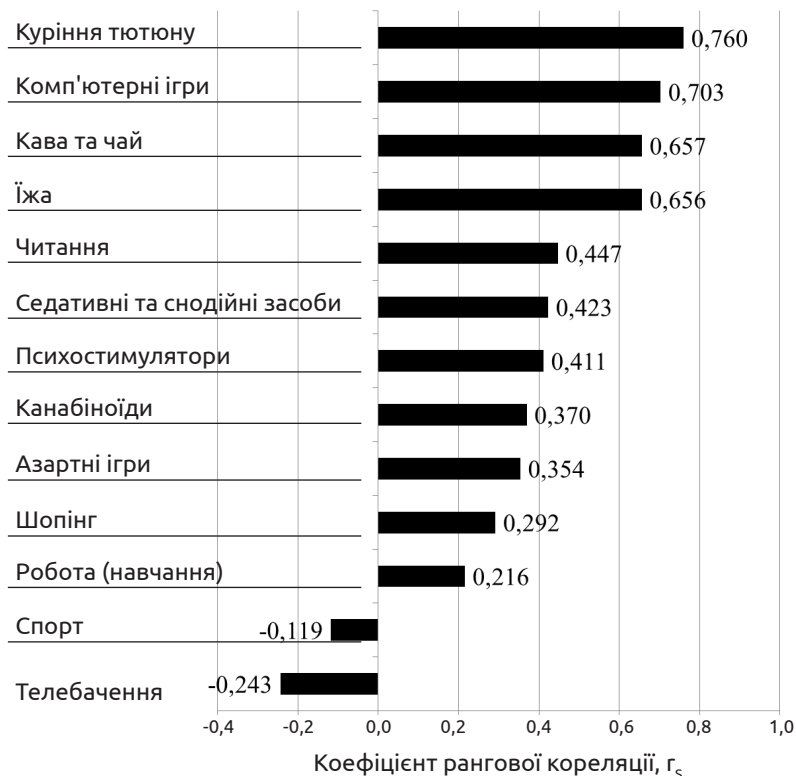


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між вираженням АЗ та іншими аддиктивними об'єктами (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена).

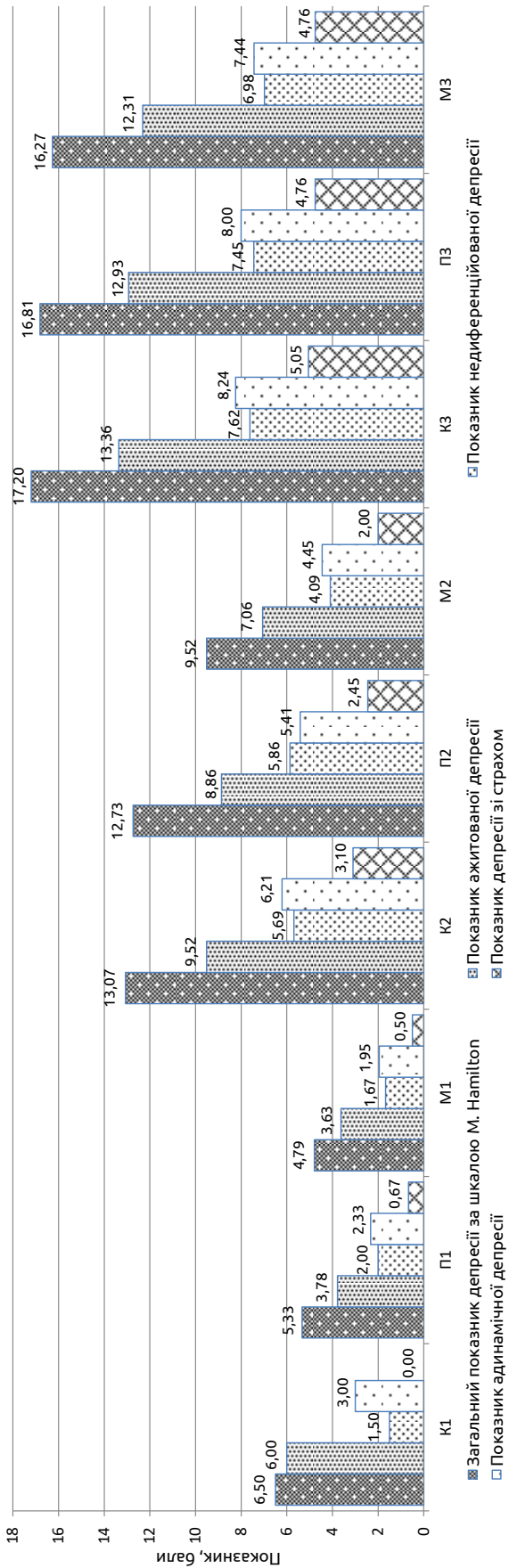


Рис. 2. Усереднені показники вираження і структури депресивних проявів (за шкалою М. Hamilton) у хворих на АЗ різних соціальних груп із різним рівнем психосоціального стресу.

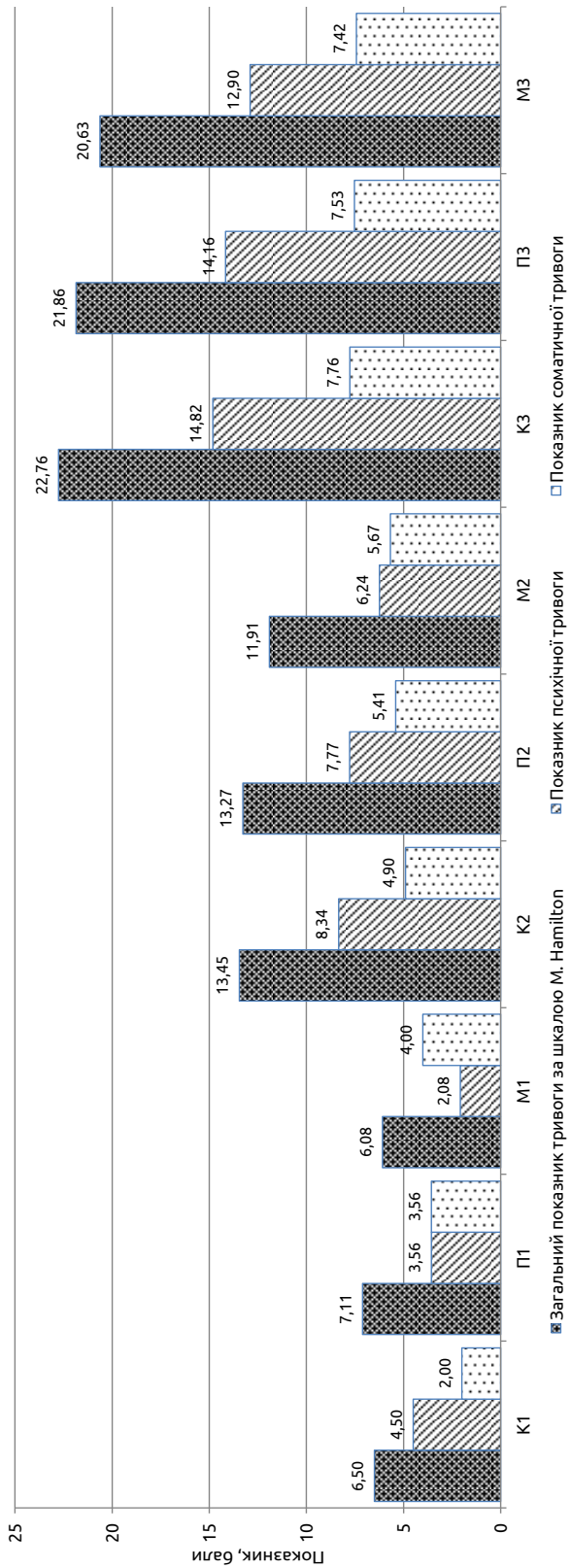


Рис. 3. Усереднені показники вираження і структури патологічної тривоги (за шкалою М. Hamilton) у хворих на АЗ різних соціальних груп із різним рівнем психосоціального стресу.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Аналіз кореляційних зв'язків між вираженням АЗ та показниками афективного статусу, насамперед вираженням патологічних тривожних і

депресивних феноменів за результатами однофакторного непараметричного кореляційного аналізу, продемонстрував таке (рис. 4, 5).

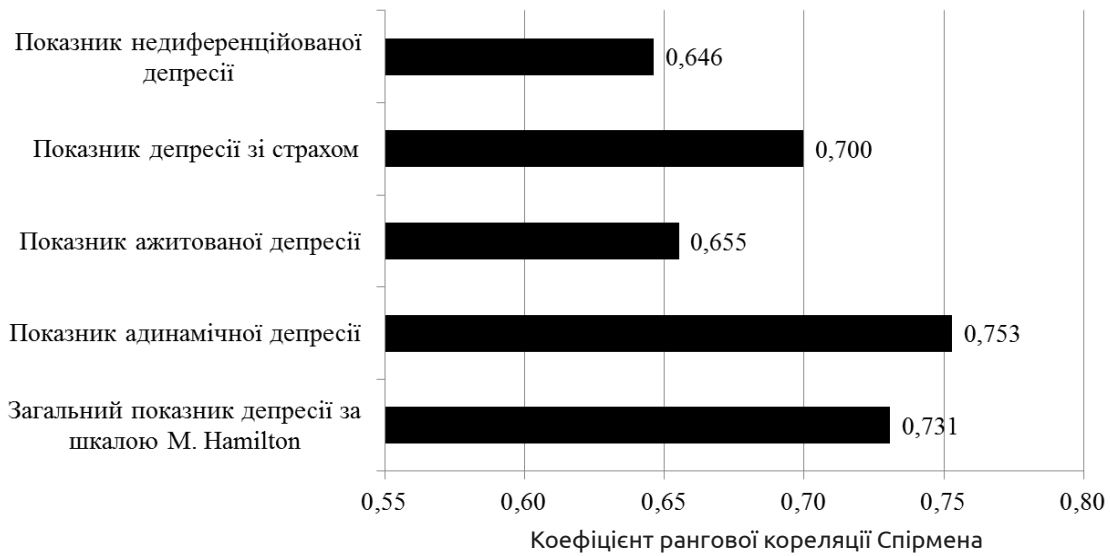


Рис. 4. Кореляційні зв'язки між вираженням АЗ та провідних депресивних феноменів (наведено значущі $(p < 0,01)$ коефіцієнти рангової кореляції Спірмена).

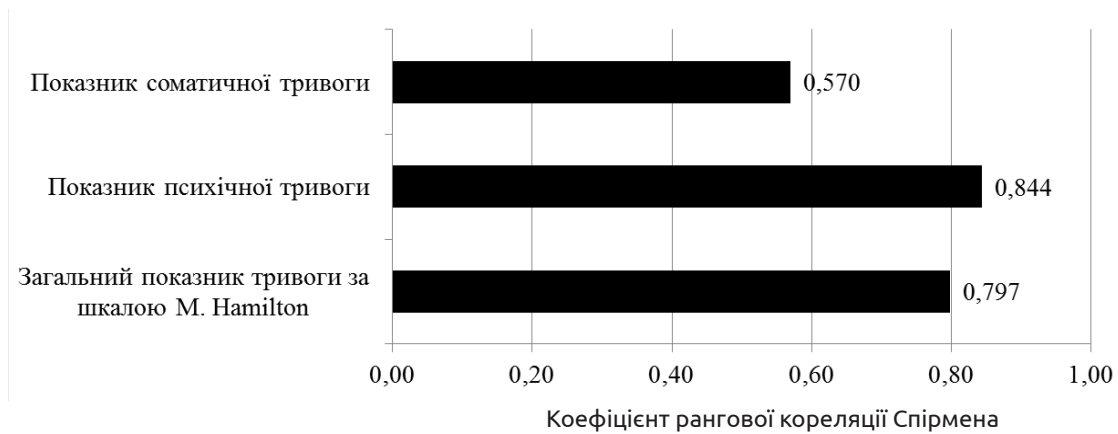


Рис. 5. Кореляційні зв'язки між вираженням АЗ та провідних феноменів патологічної тривоги (наведено значущі $(p < 0,01)$ коефіцієнти рангової кореляції Спірмена).

При порівняльному аналізі тісноти кореляційних зв'язків між АЗ та провідними психопатологічними асоційованими з нею феноменами більш вагомими взаємозв'язками встановлено між вираженням АЗ та патологічної тривоги ($r_s = 0,797$), ніж між АЗ і депресивними проявами ($r_s = 0,731$) (хоча і він був на рівні тісного). Ці результати є цілком логічними, бо існування патологічного кола потенціюючих взаємозв'язків «стрес–тривога–вживання алкоголю–тривога–стрес–вживання алкоголю» доведено на рівні сучасних досліджень епігенетики: наприклад, ферменти, відповідальні за ремоделювання хроматину (тобто, гістонові деацетилази і метилтрансферази, ДНК-метилтрансферази), були ідентифіковані як загальні молеку-

лярні механізми для взаємодії стресу й алкоголю, і на сьогодні розглядаються як перспективні терапевтичні мішені для лікування або запобігання АЗ та асоційованих з нею емоційних розладів [16–19].

Відповідно, найтісніший кореляційний зв'язок, що свідчив про сильну пряму взаємодію двох феноменів, виявлено між вираженням АЗ і психічної тривоги ($r_s = 0,844$), тоді як для соматичної тривоги він виявився найнижчим з усіх встановлених показників, що характеризували афективний статус обстежених ($r_s = 0,570$, помірний кореляційний зв'язок). Коефіцієнти кореляції між вираженням АЗ і проявами адинамічної депресії ($r_s = 0,753$) або депресії зі страхом ($r_s = 0,700$) свідчили про наявність тісного прямого зв'язку, а з про-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

явами ажитованої ($r_s=0,655$) та недиференційованої депресії ($r_s=0,646$) – помірного зв'язку.

Висновки. 1. Вираження і клінічна варіативність розладів, пов'язаних зі вживанням алкоголю, асоційована з вираженням психосоціального стресу, який відчувають хворі: зі збільшенням дезадаптивного стресового навантаження відбувається потягання клінічної симптоматики АЗ.

2. У пацієнтів із АЗ встановлено схильність до аддиктивної реалізації за деякими об'єктами хімічного та/або нехімічного походження, яка в більшості випадків доходить до рівня вживання зі шкідливими наслідками (нехімічні аддикції) або залежності/небезпечного вживання (хімічні аддикції).

3. Аддиктивний статус хворих на АЗ демонструє напруженість за низкою аддиктивних об'єктів хімічного і нехімічного походження, вираження якої прямо або обернено асоційоване з вираженням АЗ та психосоціального стресу. Серед об'єктів хімічного походження (крім алкоголю), прямий кореляційний зв'язок встановлено для тютюну, психостимуляторів і кави/чаю, нехімічного походження – комп'ютерних ігор, а обернений зв'язок – для таких об'єктів нехімічної аддикції, як спорт і секс.

4. Вираження тютюнокуріння ($r_s=0,760$) і схильності до надмірного захоплення комп'ютер-

ними іграми ($r_s=0,703$) найбільш тісно пов'язано з вираженням АЗ і психосоціального стресу, ніж аддиктивна напруженість за іншими аддиктивними об'єктами.

5. Вираження афективних (депресивних і тривожних) феноменів у хворих на АЗ також виявилось резонансним до динаміки вираження психосоціального стресу: зі збільшенням рівня психосоціального стресу спостерігали зростання тяжкості депресивних і тривожних проявів.

6. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок встановлено між тяжкістю АЗ та психосоціального стресу і психічною тривогою ($r_s=0,844$) як складовою клінічної картини афективних розладів, притаманних обстеженим, хоча тіснота кореляційних зв'язків з вираженням як проявів патологічної тривоги, так і депресії, була на рівні високої в обох випадках ($r_s=0,797$ і $r_s=0,731$ відповідно).

Перспективи подальших досліджень. Створення системи таргетно персоніфікованих лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів, диференційованих залежно від рівня патологічного стресового навантаження, випробовуваного пацієнтами, і впровадження її в існуючу комплексну систему надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на АЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / L. Degenhardt, F. Charlson, A. Ferrari [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2018. pii: S2215-0366(18)30337-7. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.

2. Life course socioeconomic position, alcohol drinking patterns in midlife, and cardiovascular mortality: Analysis of Norwegian population-based health surveys / E. Degerud, I. Ariansen, E. Ystrom [et al.] // *PLOS*. – 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002476>

3. Jones L. (2016). Understanding the relationship between poverty and alcohol misuse / L. Jones, H. Sumnall. Centre for Public Health, Faculty of Education, Health and Community, Liverpool John Moores University, Henry Cotton Campus.

4. Palmisano M. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders / M. Palmisano, S. C. Pandey // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 7–18.

5. Гапонов К. Д. До проблеми патологічного взаємозв'язку посттравматичних стресових розладів та алкогольної залежності / К. Д. Гапонов // *Український вісник психоневрології*. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 120–121.

6. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими кри-

териями) / сост. Дж. Э. Купер ; под ред. Дж. Э. Купера ; пер. с англ. Д. Полтавца. – К. : Сфера, 2000. – 416 с.

7. AUDIT. Alcohol use disorders identification test / Th. F. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders, M. G. Monteiro // *WHO/MSD/MSB/01.6a Original: English Distribution: General*. – 2001. – 28 p.

8. Stockwell T. The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples / T. Stockwell, T. Sithavan, D. McGrath // *Addiction*. – 1994. – Vol. 89. – P. 167–174.

9. Спосіб діагностики клінічної специфіки і прогнозу перебігу алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом і рівнем психосоціального стресу / К. Д. Гапонов, І. К. Сосін, О. Ю. Гончарова, М. В. Маркова // *Інформаційний лист МОЗ України № 249-2018*. – 4 с.

10. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса / Н. Е. Водопьянова. – СПб. : Питер, 2009. – 336 с.

11. Метод комплексной оценки аддиктивного статуса индивида и популяции с помощью системы AUDIT-подобных тестов / И. В. Линский, А. И. Минко, А. Ф. Артемчук [и др.] // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. – 2009. – № 2 (16). – С. 56–70.

12. Маркова М. В. Тест для виявлення розладів, пов'язаних з захопленістю спортом (фітнесом) SPORT-UDIT (версія «самозвіт») для непрофесіоналів / М. В. Маркова, М. В. Савіна // *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 70682 від 24.02.2017 р.*

13. Подкорытов В. С. Депрессии (Современная терапия) / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка. – Х. : Торнадо, 2003. – 350 с.
14. Гапонов К. Д. Особливості клінічного аранжування алкогольної залежності у осіб з різним рівнем психосоціального стресу / К. Д. Гапонов // Психіатрія, неврологія, медична психологія. – 2018. – Т. 5, № 9. – С. 41–52.
15. Линский И. В. Аддиктивный статус больных, зависимых от алкоголя / И. В. Линский, О. В. Выглазова // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 1 (78). – С. 107–113.
16. Becker H. C. Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption / H. C. Becker // *Alcohol Research*. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 448–458.
17. Koob G. F. The dark side of emotion: the addiction perspective / G. F. Koob // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 753. – P. 73–87.
18. Shorter D. Pharmacological management of comorbid post-traumatic stress disorder and addictions / D. Shorter, J. Hsieh, T. R. Kosten // *American Journal of Addiction*. – 2015. – Vol. 24 (8). – P. 705–712.
19. Cadet J. L. Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications / J. L. Cadet // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53 (1). – P. 545–560.

REFERENCES

1. Degenhardt, L., Charlson, F., Ferrari, A., Santomauro, D., Erskine, H., Mantilla-Herrera, A., ... & Vos, T. (2018). The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*, Nov 1. pii: S2215-0366(18)30337-7. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.
2. Degerud, E., Ariansen, I., Ystrom, E., Graff-Iversen, S., Høiseith, G., Mørland, J., ... & Næss, Ø. (2018). Life course socioeconomic position, alcohol drinking patterns in midlife, and cardiovascular mortality: Analysis of Norwegian population-based health surveys. *PLOS*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002476>
3. Jones, L., & Sumnall, H. (2016). *Understanding the relationship between poverty and alcohol misuse*. Centre for Public Health, Faculty of Education, Health and Community, Liverpool John Moores University, Henry Cotton Campus.
4. Palmisano, M., & Pandey, S.C. (2017). Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*, 60, 7-18.
5. Haponov, K.D. (2015). Do problemy patolohichnoho vziaemozviazku posttravmatychnykh stresovykh rozladiv ta alkoholnoi zalezhnosti [On the problem of the pathological relationship of post-traumatic stress disorders and alcohol dependence]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, 23, 3 (84), 120-121 [in Ukrainian].
6. Kuper, Dzh.E. (Ed.) (2000). *Karmannoe rukovodstvo k MKB-10: Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv (s glossaryem i issledovatel'skimi diagnostyckimi kriteriyami)* [Pocket Guide to ICD-10: Classification of mental and behavioral disorders (with a glossary and research diagnostic criteria)]. Kuper, Dzh.E. (Comp.). Transl. from English by D. Poltavets. Kyiv: Sfera [in Russian].
7. Babor, Th.F., Higgins-Biddle, J.C., Saunders, J.B., & Monteiro, M.G. (2001). AUDIT. Alcohol Use Disorders Identification Test. WHO/MSD/MSB/01.6a Original: English Distribution: General, p. 28.
8. Stockwell, T., Sithavan, T., & McGrath, D. (1994). The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples. *Addiction*, 89, 167-174.
9. Haponov, K.D., Sosin, I.K., Honcharova, O.Yu., & Markova, M.V. (2018). Sposib diahnostryky klinichnoi spetsyfyky i prohnozu perebihu alkoholnoi zalezhnosti u osob z riznym psykhotravmatychnym dosvidom i rivnem psykhosotsialnoho stresu [Method of diagnostics of clinical specificity and prognosis of alcohol dependence in people with different psychotraumatic experiences and levels of psychosocial stress]. *Informatsiyni lyst MOZ Ukrainy – Information letter of the Ministry of Health Ukraine*, No. 249-2018, p. 4 [in Ukrainian].
10. Vodopyanova, N.E. (2009). *Psykhodiagnostika stressa [Psychological diagnosis of stress]*. Saint-Petersburg: Piter [in Russian].
11. Lynskiy, I.V., Minko, A.I., Artemchuk, A.F., Grynevych, E.G., & Markova, M.V. (2009). Metod kompleksnoy otsenki addyktivnogo statusa individa i populyatsii s pomoshchyu sistemy AUDIT-podobnykh testov [The method of comprehensive assessment of the addictive status of an individual and the population using the system of AUDIT-like tests]. *Visnyk psykhiiatrii ta psykhofarmakoterapii – Bulletin of Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 2 (16), 56-70 [in Ukrainian].
12. Markova, M.V., & Savina, M.V. (2017). *Test dlia vyivlennia rozladiv, poviazanykh z zaxopenistiю sportom (fitnessom) SPORT-UDIT (versiia "samozvit") dlia neprofesionaliv [Test for the detection of disorders associated with sports sport (fitness) SPORT-UDIT (version "self-report") for non-professionals]*. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir № 70682 vid 24.02.2017 – Certificate of registration of copyright rights to the work No. 70682 from 02/24/2017 [in Ukrainian].
13. Podkorytov, V.S., & Chayka, Yu.Yu. (2003). *Depresii (Sovremennaya terapiya) [Depression. Modern therapy]*. Kharkiv: Tornado [in Russian].
14. Haponov, K.D. (2018). Osoblyvosti klinichnoho aranzhuvannia alkoholnoi zalezhnosti u osob z riznym rivnem psykhosotsialnoho stresu [Features of clinical arrangement of alcohol dependence in people with different levels of psychosocial stress]. *Psykhiiatriia, nevrolohiia, medychna psykholojiia – Psychiatry, Neurology, Medical Psychology*, 5, 9, 41-52 [in Ukrainian].
15. Lynskiy, I.V., & Vyglazova, O.V. (2014). Addyktivnyy status bolnykh, zavisimykh ot alkogolya [Addictive status of patients dependent on alcohol]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii – Ukrainian Herald of Psychoneurology*, 22, 1 (78), 107-113 [in Ukrainian].
16. Becker, H.C. (2012). Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Research*, 34 (4), 448-458.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

17. Koob, G.F. (2015). The dark side of emotion: the addiction perspective. *European Journal of Pharmacology*, 753, 73-87.

18. Shorter, D., Hsieh, J., & Kosten, T.R. (2015). Pharmacological management of co-morbid post-traumatic

stress disorder and addictions. *American Journal of Addiction*, 24 (8), 705-712.

19. Cadet, J.L. (2016). Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*, 53 (1), 545-560.

ОСОБЕННОСТИ АДДИКТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ, СВЯЗАННЫМИ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ, У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

©К. Д. Гапонов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕЗЮМЕ. 4,2 % украинцев испытывают проблемы, связанные с употреблением алкоголя, что существенно больше, чем в большинстве развитых стран. Это связано со значительным повышением стрессовой нагрузки, в условиях которой живет сейчас население Украины, что порождает рост уровня употребления алкоголя.

Цель исследования – изучение особенностей выраженности и проявлений аддиктивных и аффективных состояний, ассоциированных с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, у больных с различным уровнем психосоциального стресса.

Материал и методы. В течение 2014–2018 гг. обследовано 312 мужчин, больных алкогольной зависимостью (АЗ): 107 комбатантов, которые имели опыт участия в боевых действиях на Востоке Украины в качестве участников Антитеррористической операции и Операции объединенных сил; 89 вынужденно перемещенных лиц с временно оккупированных районов Донецкой и Луганской областей; 116 человек – жителей г. Харькова и Харьковской области, которые не были комбатантами или вынужденно перемещенными лицами. Исследование включало использование клинического, клинико-психопатологического, психодиагностического и статистического методов.

Результаты. Установлено, что выраженность и клиническая вариативность расстройств, связанных с употреблением алкоголя, ассоциированы с выраженностью психосоциального стресса, который испытывают больные: с увеличением дезадаптивной стрессовой нагрузки происходит утяжеление клинической симптоматики АЗ.

Аддиктивный статус больных АЗ демонстрирует напряженность по ряду аддиктивных объектов химического и нехимического происхождения, выраженность которой прямо или обратно ассоциирована с выраженностью АЗ и психосоциального стресса. Среди объектов химического происхождения (кроме алкоголя), прямая корреляционная связь установлена для табака, психостимуляторов и кофе/чая, нехимического происхождения – компьютерных игр, а обратная связь – для таких объектов нехимической аддикции, как спорт и секс. Выраженность курения ($r_s = 0,760$) и склонности к чрезмерной увлеченности компьютерными играми ($r_s = 0,703$) более тесно связана с выраженностью АЗ и психосоциального стресса, чем аддиктивная напряженность по другим аддиктивным объектам.

Выраженность аффективных феноменов у больных АЗ также оказалась конгруэнтной к динамике выраженности психосоциального стресса: с увеличением уровня психосоциального стресса наблюдался рост тяжести депрессивных и тревожных проявлений. Наиболее выраженная прямая корреляционная связь установлена между тяжестью АЗ, психосоциального стресса и психической тревогой ($r_s = 0,844$), как составляющей клинической картины аффективных расстройств, присущих обследованным, хотя теснота корреляционных связей с выраженностью как проявлений патологической тревоги, так и депрессии, была на уровне высокой в обоих случаях ($r_s=0,797$ и $r_s=0,731$ соответственно).

Выводы. Перспективой дальнейших исследований является создание системы таргетных персонализированных лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий, дифференцированных в зависимости от уровня патологической стрессовой нагрузки, испытываемой пациентами, и внедрение ее в существующую комплексную систему оказания специализированной медицинской помощи больным АЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость; психосоциальный стресс; аддиктивный статус; аффективные расстройства; депрессия; тревога.

FEATURES OF ADDICTIVE AND AFFECTIVE STATES ASSOCIATED WITH DISORDERS RELATED TO ALCOHOL CONSUMPTION, IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL STRESS

©K. D. Gaponov

Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

SUMMARY. Introduction. 4.2 % of Ukrainians have alcohol-related problems, which is significantly higher than in most developed European countries. This is due to a significant increase in the long-term stress load, which the population of Ukraine has now, which generates an increase in the level of alcohol consumption.

The aim of the study – to learn the peculiarities of severity and manifestations of addictive and affective states associated with alcohol-related disorders in patients with different levels of psychosocial stress.

Material and Methods. The study was carried out on the basis of the Municipal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Narcological Dispensary" during the period from 2014 to 2018, where upon condition of informed consent, being committed to the principle of bio-ethics and deontology, 312 men with alcohol dependence were examined: 107 combatants who had the experience of engaging in military actions on the East of Ukraine as participants in the Anti-Terrorist Operation and Operation of the Joint Forces; 89 forcibly displaced persons from temporarily occupied districts of Donetsk and Luhansk region; and 116 residents of the city of Kharkiv and Kharkiv region who were not combatants or forcibly displaced persons. The study included the use of clinical, clinical-psychopathological, psychodiagnostic and statistical methods.

Results. It is established that the severity and clinical variability of alcohol-related disorders are associated with the severity of psychosocial stress experienced by the patients: with an increase in the maladaptive stress load, there is a decline of the clinical symptoms of alcohol dependence.

The addictive status of patients with alcohol dependence demonstrates the tension of a number of addictive objects of chemical and non-chemical origin, the severity of which is directly or inversely associated with the severity of alcohol dependence and psychosocial stress. Among objects of chemical origin (except for alcohol), the direct correlation is established for tobacco, psychostimulants and coffee / tea, and among objects of non-chemical origin – for computer games, and feedback – for such non-chemical objects of addiction as sport and sex. The severity of tobacco smoking ($r_s = .760$) and the propensity to excessive seizure of computer games ($r_s = 0.703$) is most closely related to the severity of alcohol dependence and psychosocial stress, as well as the addictive tension for other addictive objects.

The severity of affective phenomena in patients with alcohol dependence also turned out to be congruent to the dynamics of the severity of psychosocial stress: with an increase in the level of psychosocial stress, an increase in the severity of depressive and anxiety manifestations was observed. The most severe direct correlation was established between the severity of alcohol dependence and psychosocial stress, and psychological anxiety ($r_s = 0.844$) as a component of the clinical image of affective disorders, which are characteristic for the surveyed, although the tightness of correlations with severity as manifestations of pathological anxiety and depression was at a high level in both cases ($r_s = 0.779$ and $r_s = 0.731$, respectively).

Conclusions. The prospect of further research is the creation of a system of target-personified treatment and rehabilitation and preventive measures, differentiated depending on the level of pathological stress experienced by the patients, and its introduction into the existing integrated system of providing specialized medical care to patients with alcohol dependence.

KEY WORDS: alcohol dependence; psychosocial stress; addictive status; affective disorders; depression; anxiety.

Отримано 22.01.2019

МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ДО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В НИЗЬКОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

©О. В. Денефіль, Ю. М. Ординський, М. О. Рябоконт, С. С. Рябоконт

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Гіпоксія є одним із провідних факторів розвитку багатьох хвороб. Гіподинамія також призводить до розвитку захворювань серцево-судинної системи. Визначення механізмів, які забезпечують пристосування до малорухомого способу життя в осіб із різною реактивністю, може сприяти розробці індивідуальних методів профілактики і корекції виявлених порушень.

Мета – визначити показники антиоксидантної системи та стан автономної нервової системи у щурів різної статі з низькою стійкістю до гіпоксії при іммобілізаційному стресі.

Матеріал і методи. Стрес моделювали 4 рази годинною іммобілізацією щурів спинкою донизу з інтервалом 24 години. У серці визначали активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, концентрацію відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), у крові – пероксидазну активність. Тваринам проводили кардіоінтервалографію.

Результати. В інтактних щурів-самців порівняно із самицями спостерігається більша активність антиоксидантів. При стресі відмічено зростання СОД і каталази, зменшення пероксидазної активності крові у тварин незалежно від статі. Виявлені зміни активності ферментів були достовірно більшими у самиць. При стресі відмічено зростання відновленого глутатіону, зменшення ГП і ГР, у самиць – зниження відновленого глутатіону, збільшення ГП і ГР. При проведенні кардіоінтервалографії виявлено, що в інтактних самців більші адренергічні впливи на серце. При стресі зменшуються симпатичні впливи у всіх щурів, у самців зменшуються регуляторні впливи на серце, а в самиць збільшується виділення адреналіну гуморальними каналами.

Висновки. В інтактних низькостійких до гіпоксії щурів-самців порівняно із самицями більша активність антиоксидантів, що може бути зумовлено вищим рівнем обмінних процесів у серці. Інтервальна іммобілізація низькостійких до гіпоксії щурів призводить до активації антиоксидантів, що більше виражено у самиць. В інтактних самців переважають адренергічні впливи на серце. Інтервальна іммобілізація низькостійких до гіпоксії щурів призводить до зниження тону симпатичного відділу автономної нервової системи, що має кисеньзберігаючий ефект, спричинює зниження регуляторних механізмів на серце тільки у самців.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: іммобілізаційний стрес; щури; резистентність до гіпоксії; антиоксидантна система; кардіоінтервалографія.

Вступ. Реакція на стрес може залежати від віку, статі, особливостей автономної регуляції, стану центральної нервової, ендокринної системи, вищої нервової діяльності тощо [9]. Стреси є невід'ємними супутниками нашого життя [10]. Вони можуть приводити як до адаптації, так і до її зриву, розвитку різноманітних захворювань [11]. Гіподинамія, нестача часу для виконання роботи, безробіття призводять до розвитку дистресу. При надмірному стресі страждає робота внутрішніх органів, зокрема серцево-судинної системи [8]. У популяціях є особини з різною стійкістю до стресу, гіпоксії тощо. До механізмів, які забезпечують підвищену стійкість до гіпоксії, належать антиоксидантна система та підвищені холінергічні впливи на серце [9]. Визначення адаптаційних механізмів, які забезпечують пристосування в осіб із низькою резистентністю до гіпоксії, може сприяти розробці індивідуальних методів профілактики та корекції при розвитку патологічних процесів.

Мета – визначити показники антиоксидантної системи та стан автономної нервової системи у щурів різної статі з низькою стійкістю до гіпоксії при іммобілізаційному стресі.

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконано на 72 безпородних низькостійких до гіпоксії щурах віком 5,5–6 місяців. Тварин поділено на три групи – контрольну та дві дослідних (які зазнали різних режимів іммобілізаційного стресу). У кожній із груп було по 12 самців і 12 самиць. Виділення із загальної когорти тварин особин із різною стійкістю до гіпоксії проводили за методикою В. Я. Березовського (1978) [1]. Стрес моделювали шляхом чотириразової одноденної іммобілізації щурів спинкою донизу з інтервалом у 24 години між окремими стресовими епізодами [3].

Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

пентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньочеревно). Для подальшого експериментального дослідження у гомогенаті серця визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [7], каталази [4, 6], пероксидазну активність крові (ПАК) [5, 6], відновлений глутатіон (GSH) [12], глутатіонпероксидазу (ГП), глутатіонредуктазу (ГР) [2]. Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії. Для реєстрації використовували пристрій «Кардіолаб» (Харків, Україна). Проводили запис 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R.

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою непараметричних методів.

Результати й обговорення. З метою дослідження механізмів захисту при окисному стресі досліджували зміни показників антиоксидантної системи (табл. 1).

Таблиця 1. Зміни показників антиоксидантного стану, викликані стресом, у серці та крові самців і самиць щурів, $M \pm m$ (n=12)

Група	Показник		
	супероксиддисмутаза, м. од. · мг ⁻¹	каталаза, мкат/кг	пероксидазна активність крові, мг/л
Самці			
Контроль	0,71±0,01	1,26±0,06	322,48±3,38
Стрес	1,35±0,02*	1,48±0,08*	151,33±0,91*
Самиці			
Контроль	0,65±0,01#	1,09±0,01#	270,38±3,76#
Стрес	2,39±0,30*,#	4,73±0,22*,#	159,24±5,44*

Примітка: * – показники достовірні, порівняно з контролем; # – показники достовірні, порівняно з самцями.

При стресі у самців активність СОД збільшилася на 89,42 % (p<0,001), аналогічно змінилася й активність каталази – зросла на 17,43 % (p<0,05), ПАК зменшилася на 53,07 % (p<0,001). При стресі у самиць зросла активність СОД в 3,70 раза (p<0,001), активність каталази в 4,34 раза (p<0,001). ПАК зменшилася на 41,11 % (p<0,001).

В інтактних самців порівняно з самицями були вищі активності СОД на 9,32 % (p<0,001), каталази – на 13,72 % (p<0,01), ПАК – на 16,15 % (p<0,001). При порівнянні результатів при стресі у самиць порівняно із самцями виявлено більшу активність СОД (на 77,08 %, p<0,001) та каталази (у 3,19 раза, p<0,001).

Антиоксидантні системи протидіють прооксидантним системам, які генерують активні форми кисню (АФК). Первинні АФК інактивуються супероксиддисмутазою (СОД), каталазою та пероксидазами. СОД каталізує реакцію дисмутації двох молекул супероксиданіону з утворенням перекису водню та кисню. H₂O₂ є субстратом для каталази та пероксидази, які знешкоджують його з утворенням води та кисню. Пероксидаза також каталізує редукцію гідроперекисів жирних кислот. Спорідненість її до перекису водню вища, ніж у каталази, і вона більше знешкоджує H₂O₂ за низьких концентрацій, а при окиснювальному стресі ключова роль в захисті клітин від H₂O₂ належить каталазі [12]. У наших досліджах у контролі інтенсивність метаболічних процесів у тканинах

вища у самців. При стресі у самців і самиць відбувається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і швидке знешкодження цих продуктів. На це вказують зростання СОД, каталази і зниження ПАК. У самиць при стресі відмічено більшу активацію антиоксидантів, що, можливо, пов'язано із інтенсивнішим утворенням АФК у результаті більшої чутливості до іммобілізаційного стресу.

При вивченні показників системи глутатіону виявлено таке (табл. 2). При стресі у самців зросло значення GSH на 49,30 % (p<0,001), знизилася активність ГП (на 17,62 %, p<0,001) і ГР (на 56,37 %, p<0,001).

При стресі у самиць зменшилося значення GSH на 72,11 % (p<0,001), активність ГП зросла на 70,85 % (p<0,001), ГР – на 24,31 % (p<0,001).

При порівнянні результатів самців і самиць виявлено таке. У контролі у самців були більші показники ГР на 54,36 % (p<0,001). При стресі у самців були більші показники GSH на 80,75 % (p<0,001), значення ГП були менші в 2,1 раза (p<0,001), ГР – на 30,06 % (p<0,001).

Суттєву роль у підтриманні редокс-потенціалу клітин крові, який визначає ефективність їх функціонування, відіграють SH-групи протеїнів і відновлений глутатіон. Вони виконують роль акцепторів гідроксильного радикала (HO•) і синглетного кисню, знижуючи деструктивну і цитотоксичну дію активних форм кисню. Оскільки у

Таблиця 2. Зміни показників системи глутатіону, викликані стресом у серці низькостійких до гіпоксії тварин різної статі, $M \pm m$ (n=12)

Група	Показник		
	відновлений глутатіон, мкмоль/г	глутатіон-пероксидаза, ммоль/хв·кг	глутатіон-редуктаза, ммоль/хв·кг
Самці			
Контроль	625,73±25,31	0,226±0,004	0,616±0,004
Стрес	934,21±20,39*	0,186±0,009*	0,269±0,004*
Самиці			
Контроль	644,74±12,05	0,228±0,002	0,281±0,003#
Стрес	179,82±6,87*#	0,390±0,026*#	0,349±0,007*#

Примітка: * – показники достовірні, порівняно з контролем; # – показники достовірні, порівняно із самцями відповідної групи.

самців відмічено зростання концентрації відновленого глутатіону, а у самиць – його зниження, то можна думати, що такі протилежно направлені зміни у роботі системи глутатіону самців і самиць вказують на різні механізми антиоксидантного захисту.

При дослідженні показників кардіоінтервалографії (табл. 3) виявлено, що у самців при стресі

порівняно з контролем зменшилися значення амплітуди моди (АМо) на 31,67 % ($p < 0,001$) та індексу напруження (ІН) на 38,90 % ($p < 0,05$). У самиць при стресі відмічено такі зміни показників кардіоінтервалографії: зменшилася мода (Мо) на 9,54 % ($p < 0,01$), АМо – на 24,54 % ($p < 0,05$), збільшилася частота серцевих скорочень (ЧСС) на 10,33 % ($p < 0,01$).

Таблиця 3. Зміни показників кардіоінтервалографії, викликані стресом, у низькостійких до гіпоксії тварин різної статі ($M \pm m$)

Група	Показник			
	Мо, с	АМо, %	ВР, $\times 10^{-2}$, с	ІН, $\times 10^2$, ум. од.
Самці				
Контроль (n=12)	0,129±0,002	48,17±2,27	0,80±0,03	453,64±54,74
Стрес (n=9)	0,130±0,002	32,91±2,77*	0,60±0,10	277,18±44,37*
Самиці				
Контроль (n=10)	0,147±0,003#	45,27±2,80	0,53±0,06	341,88±53,27
Стрес (n=10)	0,133±0,003*	34,16±3,53*	0,55±0,07	311,19±61,21

Примітка: * – показники достовірні, порівняно з контролем; # – показники достовірні, порівняно із самцями відповідної групи.

При порівнянні показників між самцями і самицями виявлено у контрольних самців менші значення Мо (на 13,94 %, $p < 0,001$). При стресі змін показників у тварин різної статі не було.

Отже, у контролі у самиць порівняно із самцями менші адренергічні впливи на серце. При стресі у тварин, незалежно від статі, зменшуються адренергічні впливи на серце нервовими терміналями. Очевидно, це сприяє меншому споживанню кисню серцем в умовах стресу, спричинює зменшення оксидативних процесів. У самців дане пригнічення виділення норадреналіну спричинює зменшення регуляторних процесів на серце, що може мати як пристосувальний ефект, так і призводити до розвитку аритмій. У самиць регуляторні механізми не порушуються, оскільки надниркові залози виділяють більше адреналіну. Можна думати, що у самиць спрацьовують адекватні регуляторні механізми у відповідь на стрес, тобто для них дана модель адаптації до стресу є адаптивною.

Висновки. 1. В інтактних низькостійких до гіпоксії щурів-самців порівняно із самицями більша активність антиоксидантів, що може бути зумовлено вищим рівнем обмінних процесів у серці. Інтервальна іммобілізація низькостійких до гіпоксії щурів призводить до активації антиоксидантів, що більше виражено у самиць.

2. В інтактних самців переважають адренергічні впливи на серце. Інтервальна іммобілізація низькостійких до гіпоксії щурів призводить до зниження тону симпатичного відділу автономної нервової системи, що має кисеньзберігаючий ефект, спричинює зниження регуляторних механізмів на серце тільки у самців.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити механізми забезпечення підвищеної стійкості до гіпоксії у тварин різної статі, які зазнали іммобілізаційного стресу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березовский В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В. А. Березовский. – К. : Наукова думка, 1978. – 216 с.
2. Круглікова Г. О. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію / Г. О. Круглікова, І. М. Штутман // Укр. біохім. журн. – 1976. – № 2. – С. 227–233.
3. Кулинский В. И. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях: резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В. И. Кулинский, И. А. Ольховский // Успехи современной биологии. – 1992. – Т. 112. – С. 697–711.
4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковская // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89–93.
6. Ракитянський В. М. Пероксидазна та каталазна активність крові у голштинської худоби за дії гідрогумату і мікроелементів // В. М. Ракитянський, В. Г. Єфімов / Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. – 2010. – Т. 12, № 2 (44). – Ч. 2. – С. 250–255.
7. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
8. Angina and mental stress-induced myocardial ischemia / P. Pimple, A. J. Shah, C. Rooks [et al.] // J. Psychosom. Res. – 2015. – Vol. 78 (5). – P. 433–437.
9. Crea F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease / F. Crea, I. Battipaglia, F. Andreotti // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241 (1). – P. 157–168.
10. Expressive flexibility in combat veterans with post-traumatic stress disorder and depression / R. Rodin, G. A. Bonanno, N. Rahman [et al.] // J. Affect. Disord. – 2016. – Vol. 207. – P. 236–241.
11. Kötter T. Resource-oriented coaching for reduction of examination-related stress in medical students: an exploratory randomized controlled trial / T. Kötter, F. Niebuhr // Adv. Med. Educ. Pract. – 2016. – Vol. 7. – P. 497–504.
12. Moffat J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, No. 10. – P. 1261–1266.

REFERENCES

1. Berezovskiy, V.A. (1978). *Gipoksiya i individualnye osobennosti reaktivnosti* [Hypoxia and individual peculiarities of reactivity]. Kyiv: Naukova dumka [in Russian].
2. Kruhlikova, H.O. & Shtutman, I.M. (1976). Hlutati-onperoksydazna ta hlutationreduktazna aktyvnist pechinky shchuriv pislia vvedennia selenitu natriiu [Glutathionperoxidase and glutathionreductase activity of rats liver after the introduction of selenite of sodium]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal – Ukrainian Biochemical Journal*, 2, 227-233 [in Ukrainian].
3. Kulynskyy, V.I. & Olkhovskyy, I.A. (1992). Dve adaptatsionnie strategii v neblagopriyatnykh usloviyakh: rezistentnaya i tolerantnaya. Rol gormonov i retseptorov [Two adaptation strategies in adverse conditions: resistant and tolerant. The role of hormones and receptors]. *Uspekhi sovremennoy biologii – Advances of Modern Biology*, 112, 697-711 [in Russian].
4. Koroliuk, M.A., Ivanova, L.I., Mayorova, I.G., & Tokarev, V.E. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 1, 16-19 [in Russian].
5. Popov, T. & Neikovska, L. (1971). Metod opredeleniya peroksidaznoy aktivnosti krovi [Method for determination of blood peroxidase activity] *Gigiya i sanitariya – Hygiene and Sanitation*, 10, 89-93 [in Russian].
6. Rakytianskiy, V.M., & Yefimov, V.H. (2010). Peroksydazna ta katalazna aktyvnist krovi u holshtynskoi khudoby za dii hidrohumatu i mikroelementiv [Peroxidase and catalase activity of blood in Holstein cattle for the effects of hydrogum and microelements]. *Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Hzhyskoho – Scientific Herald of LNUVMBT named after S.Z. Hzhyskiy*, 12, 250-255 [in Ukrainian].
7. Chevary, S., Chaba, Y., & Sokey, Y. (1985). Rol superoksididysmutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialakh [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method for its determination in biological materials]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 11, 678-681 [in Russian].
8. Pimple, P., Shah, A.J., Rooks, C., Bremner, J.D., Nye, J., Ibeanu, I., Raggi P., & Vaccarino, V. (2015). Angina and mental stress-induced myocardial ischemia. *J. Psychosom. Res.* 78 (5), 433-437.
9. Crea, F., Battipaglia, I., & Andreotti, F. (2015). Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*, 241 (1), 157-168.
10. Rodin, R., Bonanno, G.A., Rahman, N., Kouri, N.A., Bryant, R.A., Marmar, C.R., & Brown, A.D. (2016). Expressive flexibility in combat veterans with posttraumatic stress disorder and depression. *J. Affect. Disord.*, 207, 236-241.
11. Kötter, T. & Niebuhr, F. (2016). Resource-oriented coaching for reduction of examination-related stress in medical students: an exploratory randomized controlled trial. *Adv. Med. Educ. Pract.*, 7, 497-504.
12. Moffat, J.A., Armstrong, P.W., & Marks, G.S. (1982). Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 60 (10), 1261-1266.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К ИММОБИЛИЗАЦИОННОМУ СТРЕССУ У НИЗКОУСТОЙЧИВЫХ К ГИПОКСИИ КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

©О. В. Денефил, Ю. Н. Ордынский, М. А. Рябоконе, С. С. Рябоконе

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Гипоксия является одним из ведущих факторов развития многих заболеваний. Гиподинамия также приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Определение механизмов, обеспечивающих приспособление к малоподвижному образу жизни у лиц с разной реактивностью, может способствовать разработке индивидуальных методов профилактики и коррекции выявленных нарушений.

Цель – определить показатели антиоксидантной системы и состояние вегетативной нервной системы у крыс разного пола с низкой устойчивостью к гипоксии при иммобилизационном стрессе.

Материал и методы. Стресс моделировали 4 раза путем часовой иммобилизации крыс спинкой вниз с интервалом 24 часа. В сердце определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, концентрацию восстановленного глутатиона, активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), в крови – пероксидазную активность. Животным проводили кардиоинтервалографию.

Результаты. У интактных крыс-самцов по сравнению с самками наблюдается большая активность антиоксидантов. При стрессе отмечен рост СОД и каталазы, уменьшение пероксидазной активности крови у животных независимо от пола. Обнаруженные изменения активности ферментов были достоверно большими у самок. При стрессе отмечен рост восстановленного глутатиона, уменьшение ГП и ГР, у самок – снижение восстановленного глутатиона, увеличение ГП и ГР. При проведении кардиоинтервалографии обнаружено, что у интактных самцов большие адренергические влияния на сердце. При стрессе уменьшаются симпатические влияния у всех крыс, у самцов уменьшаются регуляторные влияния на сердце, а у самок увеличивается выделение адреналина гуморальными каналами.

Выводы. У интактных низкоустойчивых к гипоксии крыс-самцов по сравнению с самками большая активность антиоксидантов, что может быть обусловлено более высоким уровнем обменных процессов в сердце. Интервальная иммобилизация низкоустойчивых к гипоксии крыс приводит к активации антиоксидантов, что больше выражено у самок. В интактных самцов преобладают адренергические влияния на сердце. Интервальная иммобилизация низкоустойчивых к гипоксии крыс приводит к снижению тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, имеющей кислородосохраняющий эффект, вызывает снижение регуляторных механизмов на сердце только у самцов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммобилизационный стресс; крысы; резистентность к гипоксии; антиоксидантная система; кардиоинтервалография.

MECHANISMS OF IMMOBILIZATION STRESS ADAPTATION IN LOW-RESISTANT TO HYPOXIA RATS OF DIFFERENT GENDER

©O. V. Denefil, Yu. M. Ordynskyi, M. O. Riabokon, S. S. Ryabokon

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Hypoxia is one of the leading factors in development of many diseases. Hypodynamia also leads to development of diseases of cardiovascular system. Identification of mechanisms that provide adaptation to sedentary lifestyle in people with different reactivity can contribute to development of individual methods of prevention and correction of identified violations.

The aim of the study – to determine parameters of the antioxidant system and condition of the autonomous nervous system in rats of different gender with a low-resistance to hypoxia immobilization stress.

Material and Methods. Stress was modeled 4 times by an hour-long immobilization of rats back down with an interval each 24 hours. In the heart, the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, the concentration of reduced glutathione, activity of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), and peroxidase activity in blood were determined. Animals underwent cardiointervalography.

Results. In intact male rats, compared with females, there was higher activity of antioxidants. Under stress we noted the growth of SOD and catalase, decreased peroxidase activity of blood in animals, regardless of sex. Detected changes of activity of enzymes were significantly higher in females. Under stress we noted the growth of reduced glutathione, decreased GP and GR, and in females – reduction of reduced glutathione, increase in GP and GR. In cardiointervalography study was found that in intact males, higher adrenergic effects on the heart. Under stress decreased sympathetic effects in all rats, in males reduce regulatory effects on the heart, and in females, the allocation of adrenaline is increased by humoral channels.

Conclusions. In intact low-resistance to hypoxia male rats, compared with females, higher antioxidant activity, which may be due to a higher level of metabolic processes in the heart. Interval immobilization of low-resistance to hypoxia rats leads to activation of antioxidants, which is more pronounced in females. In intact males adrenergic effects on the heart prevail. Interval immobilization of low-resistance to hypoxia rats leads to decrease tone of the sympathetic portion of the autonomic nervous system, which has an oxygen-retaining effect, causes the reduction of regulatory mechanisms on the heart only in males.

KEY WORDS: immobilization stress; rats; resistance to hypoxia; antioxidant system; cardiointervalography.

Отримано 11.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ І СПЕЦИФІЧНОЇ ЛАНОК ІМУННОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

©Т. І. Дзецюх

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Для вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан неспецифічної і специфічної ланок імунного захисту у щурів з гострою травмою м'яких тканин ясен було проведено НСТ-тест, визначено показники клітинної ланки імунної системи (CD4, CD8), а також досліджено вміст IgG, IgM і IgA у сироватці крові на аналізаторі Stat FAX (USA).

Мета – вивчити особливості неспецифічної і специфічної ланок імунного захисту у щурів з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Матеріал і методи. Гіпотиреоз у щурів викликали уведенням мерказолілу в дозі 25 мг/кг протягом 21 доби. Контроль здійснювали за рівнями тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння входили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при пародонтиті вивчали на моделі запалення, викликаного гострою травмою м'яких тканин ясен. Тваринам під тіопенталовим наркозом (30 мг/кг) з губної сторони до тканин пародонта нижнього рідця підводили робочу головку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Великобританія), і здійснювали однократний направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при наступних параметрах впливу: частота коливань 50 кГц, потужність випромінювання 1,2 Вт·см² при експозиції впливу 60 с. Операцію проводили на 14 добу після першого введення мерказолілу. Через 1 і 8 діб після операції щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння були тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен. Контролем служив матеріал від інтактних тварин.

Результати. Запалення у щурів з гострою травмою ясен на тлі гіпотиреозу призводило до збільшення вмісту активних нейтрофілів у периферійній крові, зниження CD-4-лімфоцитів, порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD-4 і CD-8), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індексу, пригніченням секреції IgG, IgM і IgA на системному рівні.

Висновки. В еутиреоїдних щурів спостерігали нормальний перебіг запального процесу із переважанням зростання Т-хелперів над рівнем цитотоксичних Т-лімфоцитів і, відповідно, зростанням імунорегуляторного індексу. Виявлена недостатність клітинної ланки імунної відповіді відображає посилення взаємного негативного впливу запального процесу в пародонті і системних порушень імунного захисту за умов супутнього дефіциту гормонів щитоподібної залози. За умови модельованого гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу вже на 1 добу відмічалось пригнічення гуморальної ланки імунної системи, яке характеризувалось достовірним зниженням імунoglobulinів усіх класів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: запалення пародонта; гіпотиреоз; неспецифічна і специфічна ланки імунного захисту.

Вступ. Останнім часом порушення функціонального стану щитоподібної залози набули значного поширення. Дані літератури свідчать про часте ураження тканин організму, в тому числі пародонта, при дисфункції щитоподібної залози, а ступінь і вираженість патологічного процесу залежать від тяжкості та тривалості гіпотиреозу [1, 4, 7]. Недостатньо вивчена роль гормонів щитоподібної залози в реалізації функціональної активності клітин імунної системи визначила актуальність вивчення особливостей перебігу запалення на фоні гіпотиреозу [6, 9, 11]. Запальний процес, що триває на тлі гіпотиреозу, як системна відповідь організму, має певні особливості формування і перебігу. Ці зміни зумовлені зниженням функціональної активності клітин, що беруть участь у формуванні запальної відповіді [2, 3]. З метою вивчення стану неспецифічної і специфічної ланок імунного захисту ми використали модель запаль-

ного процесу пародонта на тлі експериментального гіпотиреозу.

Мета – дослідження впливу зниженої продукції тиреоїдних гормонів на стан неспецифічної і специфічної ланок імунного захисту в організмі тварин з гострим експериментальним пародонтитом.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–200 г, отриманих з віварію ТДМУ, відповідно до вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» [5, 8]. Тварини перебували на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням рег ос за допомогою спеціального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу («Акрихин», Росія) у дозі 25 мг/кг протягом 21 доби [10]. Контроль здійснювали за рівнями тироксину, трийодтироніну і

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння увійшли тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при пародонтиті вивчали на моделі запалення, викликаного гострою травмою м'яких тканин ясен [8]. Тваринам під тіопенталовим наркозом (30 мг/кг) з губної сторони до тканин пародонта нижнього різця підводили робочу голівку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Великобританія), і здійснювали однократний направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при наступних параметрах впливу: частота коливань 50 кГц, потужність випромінювання 1,2 Вт·см² при експозиції впливу 60 с. Операцію проводили на 14 добу після першого введення мерказолілу. Через 1 і 8 діб після операції щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння служили тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен. Контролем служив матеріал від інтактних тварин.

Показники клітинного імунітету визначали за методом M. Bunders, який ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл (МКАт), мічених флуоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів [13]. У кожену пробірку вносили 20 мкл антитіл (CD4/CD8) і ЕДТА, не торкаючись наконечником стінок пробірки. Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темному місці 15–30 хв при кімнатній температурі. Рекомендована кількість лейкоцитів – 3,5–9,4 Г/л. Для лізису еритроцитів у кожену пробірку вносили по 500 мкл лізуючого

розчину, струшували на вортексі й інкубували 10–15 хв при кімнатній температурі. Додавали до пробірок по 500 мкл буферного розчину. Зразки аналізували на проточному цитофлуориметрі Epics-XL виробництва «Beckman Coulter» (США) [14].

Вміст імуноглобулінів сироватки крові вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «eBioscience, Inc» (США) згідно з інструкціями фірми-виробника на аналізаторі STATFAX. Кількість імуноглобулінів виражали у грамах на літр (г/л).

Результати й обговорення. Аналіз параметрів імунної системи у тварин з гострим пародонтитом на тлі індукованого гіпотиреозу здійснювали за допомогою порівняльного дослідження імунологічних показників здорових тварин, тварин з гіпотиреозом, тварин з гострим пародонтитом без гіпотиреозу і тварин, яким пародонтит моделювали на тлі гіпотиреозу. Для оцінки стану імунної системи у тварин цих груп досліджували імунологічні показники, які відображають функціональну активність фагоцитарної, клітинної і гуморальної ланок, а також цитокіновий статус.

З метою аналізу функціональної активності фагоцитарної ланки ми проводили тест з нітросинім тетразолієм. Порівняльне дослідження функціональної активності нейтрофілів (табл. 1) не виявило суттєвих відмінностей у показниках сНСТ-тесту у щурів з експериментальним гіпотиреозом і інтактних тварин, однак при стимуляції пірогенами кількість диформазан-позитивних нейтрофілів підвищилась меншою мірою у щурів зі зниженою продукцією тиреоїдних гормонів.

Таблиця 1. Показники НСТ-тесту у щурів з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, M±m

Показник	Група тварин					
	інтактні тварини, n=10	гіпотиреоз, n=10	гострий пародонтит		гострий пародонтит + гіпотиреоз	
			1 доба n=7	8 доба n=7	1 доба n=7	8 доба n=7
сНСТ-тест, %	15,53±1,57	18,15±0,71 p>0,05	27,59±1,12 p ₁ <0,001	18,13±0,75 p ₁ >0,05	21,61±0,89 p ₁ <0,01 p ₂ <0,002	13,11±0,41 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
іНСТ-тест, %	25,96±1,01	27,04±1,09 p>0,05	38,67±0,74 p ₁ <0,001	27,95±0,68 p ₁ >0,05	29,62±0,95 p ₁ <0,02 p ₂ <0,001	17,24±0,54 p ₁ <0,001 p ₂ <0,002
ПР	1,65±0,11	1,49±0,12 p>0,05	1,40±0,08 p ₁ >0,05	1,54±0,09 p ₁ >0,05	1,37±0,09 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,31±0,06 p ₁ <0,02 p ₂ >0,05
K _{акт}	0,401±0,014	0,329±0,012 p<0,02	0,277±0,009 p ₁ <0,001	0,351±0,011 p ₁ <0,02	0,270±0,008 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,239±0,007 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Показник резерву у щурів з гіпотиреозом був на 11 % нижчим, ніж у контролі. Більш суттєвих

змін зазнав коефіцієнт активації нейтрофілів – знизився на 21,9 % (p<0,02).

Розвиток запалення в яснах характеризувався збільшенням вмісту активних нейтрофілів у периферійній крові. На 1 добу від початку експерименту показники сНСТ-тесту були вищі на 78 % ($p < 0,001$), порівняно з контролем (рис. 1). У меншій мірі, на 49 % ($p < 0,001$) змінилися показники індукованого НСТ-тесту, показник резерву склав ($1,40 \pm 0,08$), що на 18 % менше, ніж у контролі. Зменшення показника резерву відображає зниження функціональних резервів нейтрофілів, характерне для запалення.

На це ж вказує і суттєве зниження коефіцієнта метаболічної активації нейтрофілів (69 % від рівня здорових тварин). На 8 добу з моменту нанесення травми показники сНСТ-тесту й іНСТ-тесту знизилися майже до рівня інтактних щурів. ПР на 8-му добу з моменту нанесення ушкодження залишався нижчим контрольних значень ($1,54 \pm 0,09$, $p > 0,05$), а коефіцієнт резерву також дещо збільшився порівняно з 1-ю добою, однак був достовірно нижчим, ніж у контрольних тварин (87 % від норми).

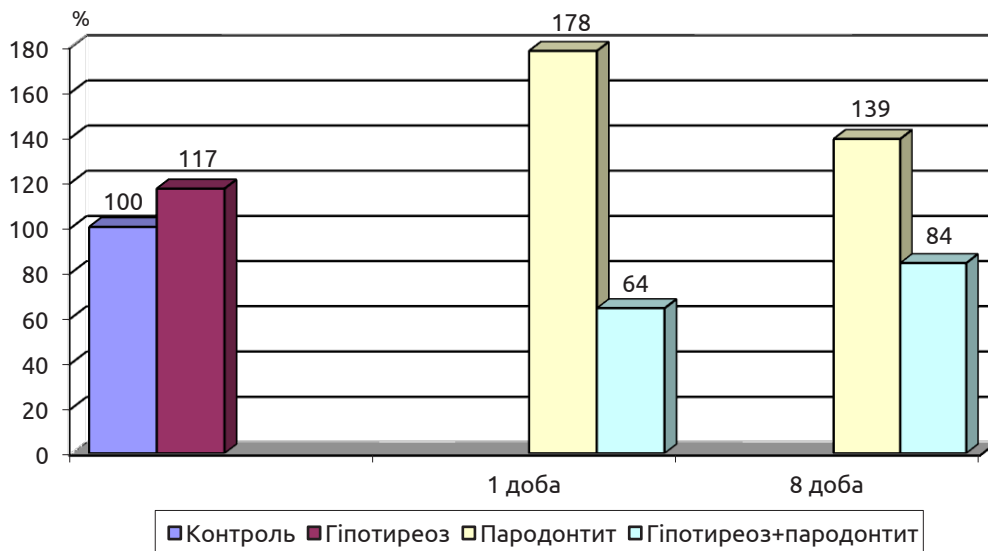


Рис. 1. Показники спонтанного НСТ-тесту у тварин з гострим пародонтитом та на тлі гіпотиреозу.

В експериментах *in vivo* та *in vitro* показано зниження продукції супероксидного аніон-радикала на фоні гіпотиреозу, що відповідає отриманим нами результатам [15]. Дослідження функціональної активності нейтрофілів периферійної крові у щурів із запаленням, що триває на тлі гіпотиреозу, показало зниження інтенсивності дихального вибуху в поліморфноядерних лейкоцитах. На всіх термінах експерименту значення як спонтанного, так і стимульованого НСТ-тесту (див. табл. 1) були нижчими, ніж у тварин, у яких запальний процес перебігав без зміни гормонального фону. На першу добу експерименту у щурів з гіпотиреозом показники сНСТ-тесту та іНСТ-тесту були достовірно нижчими, в 1,38 раза і 1,31 раза відповідно. Показник резерву, а також коефіцієнт активації нейтрофілів через добу від моменту нанесення травми в порівнюваних групах суттєво не відрізнялись. Через 8 днів з моменту ушкодження ясен у щурів з гіпотиреозом показники НСТ-тесту знизилися, що супроводжувалося зменшенням показника резерву до ($1,31 \pm 0,06$) і $K_{акт}$ до ($0,239 \pm 0,007$). У цей термін експерименту значення сНСТ-тесту й іНСТ-тесту були нижчими в 1,39 раза і 1,64 раза, порівняно з тваринами, у

яких запалення перебігало без порушень гормонального фону.

Зниження оксигензалежної біоцидності нейтрофілів супроводжувалося посттравматичними нагноєннями, відсоток яких до 8 доби в групі щурів з незмінним гормональним фоном склав 56,4 %. Більш низькі показники НСТ-тесту і рівня продуктів ліпідної пероксидації у щурів з гіпотиреозом супроводжувалися зменшенням посттравматичних нагноєнь в 1,5 раза.

Аналіз показників клітинного імунітету у досліджуваних групах вказує на суттєві відмінності між досліджуваними групами тварин (рис. 2). У тварин з гіпотиреозом показник CD-4 лімфоцитів був на 39 % нижчим, ніж у здорових тварин. Дещо менше знизився показник CD-8 лімфоцитів – на 14 % від норми, що призвело до зниження імунорегуляторного індексу з ($1,51 \pm 0,04$) до ($1,23 \pm 0,05$). На сьогодні рівень імунорегуляторного індексу оцінюють у зіставленні з фазою імунної відповіді. У період розпаду клінічних проявів запального процесу імунорегуляторний індекс сягає високих значень за рахунок великого відсоткового вмісту Т-хелперів ($CD4^+$ Т-клітин). У період реконвалесценції значення показника зменшується у зв'язку

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

з наростанням рівня CD8⁺ Т-клітин (кілерів). Порушення такої закономірності свідчить про неадек-

ватність імунної реакції та про можливість хронізації процесу через неповну ерадикацію збудника.

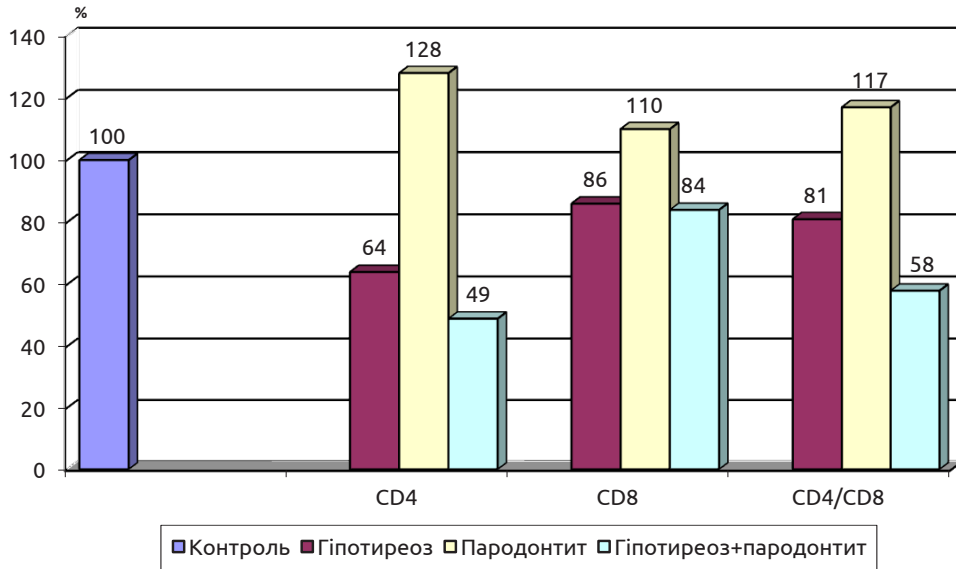


Рис. 2. Показники клітинної ланки імунної системи у тварин з гострим пародонтитом та на тлі гіпотиреозу (1 доба).

Моделювання нами гострого пародонтиту супроводжувалося різноспрямованими змінами показників клітинного імунітету. Зокрема, на 1 добу в еутиреоїдних тварин показник CD-4 склав 128 % від рівня здорових, а CD-8 – 110 %, що спричинило зростання імунорегуляторного індексу в 1,17 раза. Достовірні зміни ми відмітили і на 8 добу – CD-4 склав 121 % від норми, CD-8 – 105 %. Такі зміни виражалися у дещо меншому зростанні співвідношення CD-4/CD-8, яке становило (1,74±0,04). Отже, в еутиреоїдних щурів спостерігається нормальний перебіг запального процесу із переважанням зростання Т-хелперів над рівнем цитотоксичних

Т-лімфоцитів і, відповідно, зростанням імунорегуляторного індексу. У тварин, яким гострий пародонтит моделювали на тлі гіпотиреозу, зміни мали протилежний напрямок. Вміст CD-4 лімфоцитів на 1 добу, порівняно зі здоровими тваринами, вірогідно знизився і склав 55 % від їх рівня, що спричинило значне зниження імунорегуляторного індексу – відповідно до (0,96±0,03), що склало 63 % від показника здорових тварин. На 8 добу експерименту показник CD-4-клітин був ще меншим, становлячи 49 % від норми, а CD-8 – 81 %. Імунорегуляторний індекс знизився ще більше і склав (0,87±0,02), що на 74 % менше, ніж у інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету у тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, M±m

Показник	Група тварин					
	інтактні тварини, n=10	гіпотиреоз, n=10	гострий пародонтит		гострий пародонтит + гіпотиреоз	
			1 доба n=7	8 доба n=7	1 доба n=7	8 доба n=7
1	2	3	4	5	6	7
CD-4, %	39,43±1,26	28,32±0,81 p<0,001	50,49±0,87 p<0,001 p ₁ <0,001	47,73±1,39 p<0,05 p ₂ <0,001	21,61±0,90 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	19,51±1,07 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
CD-8, %	26,03±1,43	22,85±1,10 p<0,01	28,59±0,86 p>0,05 p ₁ >0,05	27,33±0,68 p<0,001 p ₂ <0,001	22,31±0,77 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	21,21±0,50 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05

1	2	3	4	5	6	7
Імунорегуляторний індекс CD-4/CD-8	1,51±0,04	1,23±0,05 p<0,001	1,77±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001	1,74±0,04 p<0,001 p ₂ >0,05	0,96±0,03 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₃ <0,001	0,87±0,02 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001

Таким чином, у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу виявляється суттєве зниження CD-4-лімфоцитів, порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD-4 і CD-8), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індексу. Виявлена недостатність клітинної ланки імунної відповіді відображає посилення взаємного негативного впливу запального процесу в пародонті і системних порушень імунного захисту за умов супутнього дефіциту гормонів щитоподібної залози.

З метою оцінки стану гуморального імунітету щитоподібної залози при моделюванні гіпотиреозу було визначено вміст IgG, IgM і IgA у сироватці

крові за допомогою біохімічного аналізатора STAT FAX (USA). Встановлено (табл. 3) статистично значиме зниження рівня досліджуваних показників у тварин, яким протягом 14 діб вводили мерказоліл, зокрема рівень IgG зменшився в 1,8 раза, IgM – в 1,6 раза і IgA – в 1,7 раза (p<0,01). Враховуючи дані про регуляторну роль тиреоїдних гормонів в імуногенезі, вважаємо, що власне порушення функціонального стану щитоподібної залози зумовлює зниження гуморальної імунної відповіді при антигенній стимуляції. Це підтверджує існуючі дані про те, що гіпотиреоз супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитів [16].

Таблиця 3. Показники гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, M±m

Показник, г/л	Група тварин					
	інтактні тварини, n=10	гіпотиреоз, n=10	гострий пародонтит		гострий пародонтит + гіпотиреоз	
			1 доба n=7	8 доба n=7	1 доба n=7	8 доба n=7
IgG	6,75±0,14	3,85±0,08 p<0,001	8,50±0,16 p<0,001 p ₁ <0,001	7,25±0,13 p<0,05 p ₂ <0,001	5,13±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	5,42±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
IgM	3,02±0,17	1,90±0,11 p<0,01	6,08±0,15 p<0,001 p ₁ <0,001	3,65±0,11 p<0,001 p ₂ <0,001	2,82±0,12 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	3,50±0,22 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
IgA	1,77±0,06	1,03±0,05 p<0,001	2,50±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001	2,33±0,11 p<0,001 p ₂ >0,05	1,30±0,09 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₃ <0,001	1,23±0,06 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001

Примітка. Тут і в попередніх таблицях: p – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин; p₁ – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно гіпотиреоїдних тварин; p₂ – достовірність різниці показників у відповідні доби дослідження в межах однієї експериментальної моделі; p₃ – достовірність різниці еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин з гострим пародонтитом у відповідні доби дослідження.

Як показали наші дослідження, у тварин з гострим пародонтитом на 1 добу рівень IgG був вищий на 25,9 %, IgM – на 101,3 % і IgA – на 41,2 %, порівняно з контрольною групою. Активізація гуморального імунітету з надлишковим синтезом всіх імуноглобулінів у крові свідчить про ендотоксемию й антигенемію за умови експеримен-

тального гострого пародонтиту. Через 7 діб після гострої механічної травми м'яких тканин ясен спостерігалось зниження рівнів IgG на 27,6 %, IgM – на 40,0 % при практично незмінному показнику IgA відносно даних на 1 добу. Варто зазначити, що вміст IgG у сироватці крові щурів з гострим пародонтитом на 8 добу був вищий, ніж в

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

інтактних тварин, на 7,4 %, IgM – на 20,8 % й IgG – на 31,6 % ($p < 0,05-0,001$) (рис. 3). Отримані показники гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим пародонтитом свідчать про те, що на 1 добу відбувалася активація мобілізації імунно-

глобулінів з кровоносного русла з наступним зривом адаптаційних механізмів, що проявлялось пригніченням секреції IgG, IgM і IgA на системному рівні, вміст яких, проте, не досягав показників інтактних тварин.

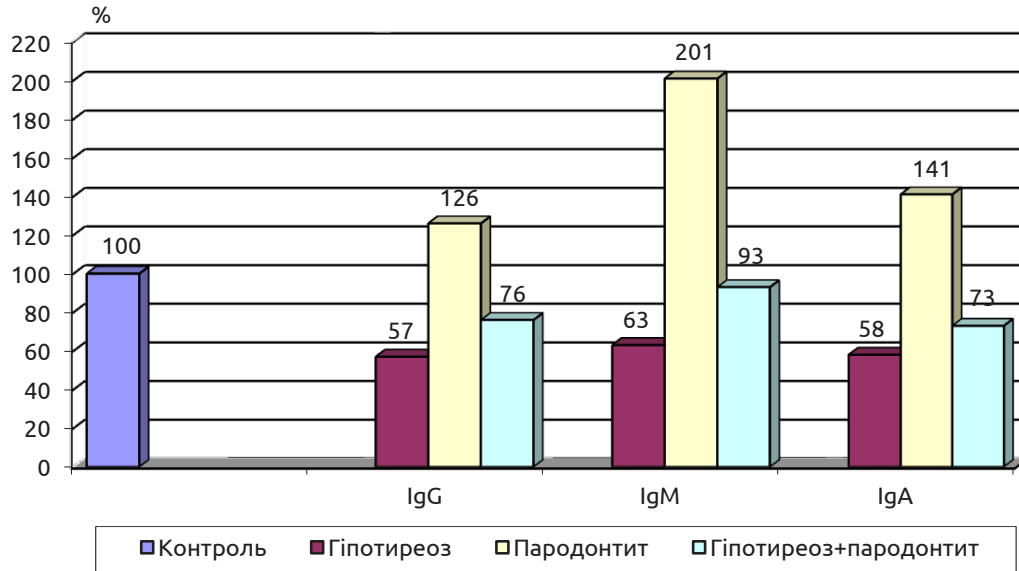


Рис. 3. Показники гуморальної ланки імунної системи у тварин з гострим пародонтитом та на тлі гіпотиреозу (8 доба).

За умови модельованого гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу відмічалось пригнічення гуморальної ланки імунної системи вже на 1 добу, яке характеризувалось достовірним зниженням імуноглобулінів усіх класів. Так, вміст IgG у сироватці крові був менший в 1,7 раза, IgM – у 2,2 раза й IgA – в 1,9 раза стосовно групи контролю ($p < 0,001$).

В експериментальних тварин при пародонтиті на тлі гіпотиреозу вміст імуноглобулінів усіх класів був достовірно вищим, ніж у групі тварин з модельованим гіпотиреозом, проте значно меншим, ніж вміст IgG, IgM і IgA у групі тварин з гострим пародонтитом на 65,7 %, 166,7 % і 92,3 % відповідно. На 8 добу експерименту на фоні гіпотиреозу і пародонтиту вміст IgM зріс на 24,1 % відносно даних на 1 добу при практично незмінних IgG і IgA. Поєднання гіпотиреозу і пародонтиту зумовлювало зростання на 8 добу імуноглобулінів класу G на 33,8 % й A – на 89,4 % відносно даних групи з гострим пародонтитом на цю ж добу ($p < 0,001$).

При дослідженні взаємозв'язку між гормональним статусом та рівнем імуноглобулінів встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентрацією тиреоїдних гормонів та вмістом IgG, IgM і IgA у групі тварин з гіпотиреозом, який зберігався у щурів за умови гострого пародонтиту на фоні гіпотиреозу на 1 добу (табл. 4).

Потрібно зазначити, що на 8 добу експерименту на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичні чинники – гіпотиреоз і гострий пародонтит, тоді як на 1 добу більший внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози.

У науковій літературі є дані щодо впливу тиреоїдних гормонів на імунну систему організму [6, 14]. Відомо, що зниження концентрації гормонів щитоподібної залози призводить до імунодефіциту, який посилює імунопатологічний вплив на залозу, сприяє прогресуванню аутоімунних процесів і, відповідно, гіпотиреозу. З іншої сторони, численні дослідження показали виражену активацію В-клітинної ланки імунної системи у поєднанні з низькою ефективністю гуморальної відповіді при пародонтиті [14, 15].

Висновки. 1. Поєднання двох досліджуваних патологій поглиблює імунодепресію вже на 1 добу експерименту, при цьому основний вплив на імунологічні показники має гормональний фон, зокрема тироксин, трийодтиронін і тиреотропний гормон. Статистично значиме зростання вмісту імуноглобулінів на 8 добу проти даних 1 доби дослідження може вказувати на гіперергічну реактивність місцевого імунітету, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. Функціону-

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між показниками тиреоїдних гормонів за умови гіпотиреозу й імуноглобулінами класів А, М, G у крові тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу

Кореляційні зв'язки		Дослідні групи	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку, p
IgG, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,73	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,76	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,79	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,71	<0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,79	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,57	>0,05
IgM, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,74	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,54	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,56	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,78	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,72	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,32	>0,05
IgA, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,82	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,71	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,51	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,77	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,75	<0,05
		гострий пародонтит на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,60	>0,05

вання імунної системи у режимі напруження може свідчити про зрив адаптації за умови гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

2. За умови експериментального гострого пародонтиту на фоні гіпотиреозу відбуваються пору-

шення функціонування імунної системи, які характеризуються імунодепресією на 1 добу дослідження та гіперергічною реактивністю місцевого імунітету на 8 добу, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. При гострому пародонтиті на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу на 1 добу експерименту вагомий внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози, тоді як на 8 добу досліджу на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і гострий пародонтит.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адекенов С. М. Современное состояние и перспективы производства фитопрепаратов в Казахстане / С. М. Адекенов // Российские аптеки. – 2003. – № 5. – С. 61–64.
2. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 45–49.
3. Сравнительная оценка иммунологического профиля больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Е. Ю. Гусева, В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, В. Н. Шершнева // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2008. – № 1. – С. 16–19.
4. Клиническая иммунология : учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. В. Караулова. – М. : Медицинское информационное агентство, 1999. – 604 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
6. Москвина Т. С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 47–50.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Патент на корисну модель № 65771: В. Р. Мачоган, О. В. Авдєєв / Спосіб моделювання пародонтиту // Бюлетень № 23. – 2011 р.

REFERENCES

1. Adekenov, S.M. (2003). Sovremennoye sostoyaniye i perspektivy proizvodstva fitopreparatov v Kazakhstane [The current state and prospects for the production of phytopreparations in Kazakhstan]. *Rossiyskiye apteki – Russian Pharmacies*, 5, 61-64 [in Russian].
2. Vetra, Ya.Ya., Ivanova, L.V. & Kreyle, I.E. (2000). Tsitokiny [Cytokines]. *Gematol. i transfuziol. – Hematology and Transfusiology*, 45 (4), 45-49 [in Russian].
3. Guseva, Ye.Yu., Chereshev, V.A., Gusev, Ye.Yu., & Shershev, V.N. (2008). Sravnitel'naya otsenka immunologicheskogo profilya bolnykh s autoimmunnymi zabolovaniyami shchitovidnoy zhelezy [Comparative evaluation of the immunological profile of patients with autoimmune diseases of the thyroid gland]. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy*

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається провести дослідження патоморфологічних змін слизової оболонки ясен щурів за умови експериментального гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

9. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.
10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
11. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 26–29.
12. Шнейдер О. Л. Заболевания пародонта при гипофункции щитовидной железы / О. Л. Шнейдер, В. П. Журавлев // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 31–32.
13. Caruso T. J. Treatment of the common cold with Echinacea: a structured review / T. J. Caruso, J. M. Gwaltney // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 807–810.
14. Differential response of *Porphyromonas gingivalis* to varying levels and duration of hydrogen peroxide-induced oxidative stress / R. M. McKenzie, N. A. Johnson, W. Aruni [et al.] // *Microbiology*. – 2012. – Vol. 158. – P. 2465–2479.
15. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing / A. L. Griffen, C. J. Beall, J. H. Campbell [et al.] // *ISME J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 1176–1185.
16. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 177, No. 3. – P. 471–476.

akademii nauk – Bulletin of the Ural Medical Academy of Sciences, 1, 16-19 [in Russian].

4. Karaulova, A.V. (Ed.) (1999). *Klinicheskaya immunologiya: uchebnyk dlya studentov meditsinskikh vuzov [Clinical immunology: a textbook for students of medical universities]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agenzstvo [in Russian].
5. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., & Babich, P.N. (2000). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv: Morion [in Russian].
6. Moskvin, T.S. (2001). Effektivnost lecheniya parodontita u bolnykh s narusheniyem funktsii shchitovidnoy zhelezy [The effectiveness of the treatment of periodon-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

titis in patients with impaired thyroid function]. *Stomatologiya – Dentistry*, 1, 47-50 [in Russian].

7. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., & Sayfedinova, H.A. (2002). Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymanna laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].

8. Machohan, V.R., & Avdieiev, O.V. (2011). Patent na korysnu model № 65771: Sposib modelivannia parodontytu [Patent for Utility Model No. 65771: Method of Periodontal Modeling]. *Byuleten – Bulletin*, 23 [in Ukrainian].

9. Kovalchuk, L.V., Gankovskaya, L.V., Rogova, M.A., Ivanyushko, T.P., Budanovoy, Ye.V., & Shabanovoy, N.V. (2000). Rol tsitokinov v mekhanizmax razvitiya khronicheskogo vospaleniya v tkanyakh parodonta [The role of cytokines in the mechanisms of development of chronic inflammation in periodontal tissues]. *Immunologiya – Immunology*, 6, 24-26 [in Russian].

10. Rybolovlev, Yu.R., & Rybolovlev, R.S. (1979). Dozirovaniye veshchestv dlya mlekoopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dose of substances for mammals according to the biological activity]. *Doklady Akademii nauk SSSR – Reports of the USSR Academy of Sciences*, 247, 6, 1513-1516 [in Russian].

11. Fadeyev, V.V. (2005). Professionalnyy vzglyad na problemu gipotireoza [Professional view on the problem of hypothyroidism]. *Lechashchiy vrach – Attending Physician*, 5, 26-29 [in Russian].

12. Shnayder, O.L., & Zhuravlev, V.P. (2004). Zabolevaniya parodonta pri gipofunktsii shchitovidnoy zhelezy [Periodontal diseases in thyroid gland hypofunction]. *Ural'skiy stomatologicheskii zhurnal – Ural Dental Journal*, 6, 31-32 [in Russian].

13. Caruso, T.J., & Gwaltney, J.M. (2005). Treatment of the common cold with Echinacea: a structured review. *Clin. Infect. Dis.*, 40, 807-810.

14. McKenzie, R.M.E., Johnson, N.A., Aruni, W., Dou, Yu., Masinde, G., & Fletcher, H.M. (2012). Differential response of *Porphyromonas gingivalis* to varying levels and duration of hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Microbiology*, 158, 2465-2479.

15. Griffen, A.L., Beall, C.J., Campbell, J.H., Firestone, N.D., Kumar, P.S., Yang, Z.K., ... & Leys, E.J. (2012). Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J.*, 6, 1176-1185.

16. Isman, C.A., Yegen, B.C., & Alican, I. (2003). Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J. Endocrinol.*, 177, 3, 471-476.

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

©Т. И. Дзецюх

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Для изучения влияния экспериментального гипотиреоза на состояние неспецифического и специфического звеньев иммунной защиты у крыс с острой травмой мягких тканей десны было проведено определение НСТ-теста, показателей клеточного звена иммунной системы (CD4, CD8), а также исследовано содержание IgG, IgM и IgA в сыворотке крови на анализаторе STAT FAX (USA).

Цель – изучить особенности неспецифического и специфического звеньев иммунной защиты у крыс с острым пародонтитом на фоне гипотиреоза.

Материал и методы. Гипотиреоз у крыс вызывали введением мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21 суток. Контроль осуществляли по уровням тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона, а также по массе животных и их двигательной активности. В группу сравнения входили животные, которым мерказолил не применяли. Влияние гипотиреоза на течение воспалительного процесса при пародонтите изучали на модели воспаления, вызванного острой травмой мягких тканей десен. Животным под тиопенталовым наркозом (30 мг/кг) с губной стороны к тканям пародонта нижнего резца подводили рабочую головку ультразвукового генератора – излучатель от ультразвукового скейлера ART (Великобритания), и осуществляли однократное направленное влияние колебаниями ультразвуковой частоты при следующих параметрах воздействия: частота колебаний 50 кГц, мощность излучения 1,2 Вт·см² при экспозиции воздействия 60 с. Операцию проводили на четырнадцатый день после первого введения мерказолила. Через 1 и 8 суток после операции крыс декапитировали под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг). Группами сравнения служили животные с экспериментальным гипотиреозом и крысы с острой механической травмой мягких тканей десен. Контролем служил материал от интактных животных.

Результаты. Воспаление у крыс с острой травмой десен на фоне гипотиреоза приводило к увеличению содержания активных нейтрофилов в периферической крови, снижению CD-4-лимфоцитов, нарушению соотношения основных субпопуляций лимфоцитов (CD-4 и CD-8), сопровождалось достоверным снижением иммунорегуляторного индекса, угнетением секреции IgG, IgM и IgA на системном уровне.

Выводы. У эутиреоидных крыс наблюдается нормальное течение воспалительного процесса с преобладанием роста Т-хелперов над уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов и, соответственно, ростом иммунорегуляторного индекса. Обнаружена недостаточность клеточного звена иммунного ответа отражает усиление взаимного негативного воздействия воспалительного процесса в пародонте и системных нарушений иммунной защиты в

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

умовляють супутнього дефіциту гормонів щитовидної залози. При моделюванні гострого пародонтиту на фоні гіпотиреозу відзначалося угнетення гуморального звена імунної системи уже на перші дні, що характеризується достовірним зниженням іммуноглобулінів всіх класів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: запалення пародонта; гіпотиреоз; неспецифічні і специфічні ланки імунної захисти.

FEATURES OF NON-SPECIFIC AND SPECIFIC LINKS OF IMMUNE PROTECTION IN RATS WITH ACUTE PERIODONTITIS WITH HYPOTHYROIDISM

©T. I. Dzetsiukh

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. To study the effect of experimental hypothyroidism on the state of nonspecific and specific immune defense in rats with acute soft tissue injury of the gums, we determined the NBT test, indicators of the cellular component of the immune system (CD4, CD8), and studied the content of IgG, IgM and IgA in serum StatFax (USA).

The aim – to study the features of non-specific and specific parts of the immune defense in rats with acute periodontitis with hypothyroidism.

Material and Methods. Hypothyroidism in rats was caused by the administration of mercazolil at a dose of 25 mg/kg for 21 days. Control was carried out on the level of thyroxin, triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone, as well as on the mass of animals and their physical activity. The comparison group included animals that were not used by Mercazolil. The effect of hypothyroidism on the course of the inflammatory process in periodontitis was studied on the model of inflammation caused by acute injury of the soft tissues of the gums. Under the thiopental anesthesia (30 mg/kg) on the labial side, the working head of the ultrasonic generator – radiator from the ART ultrasonic scaler (US) was brought to the periodontal tissues of the lower incisor, and a single directional influence of ultrasonic frequency oscillations was performed for 60 s with the following exposure parameters: the oscillation frequency is 50 kHz, the radiation power is 1.2 W · cm² with an exposure exposure of 60 s. The operation was performed on the fourteenth day after the first injection of mercazolil. After 1 and 8 days after surgery, rats were decapitated under thiopental anesthesia (50 mg/kg). The comparison groups were animals with experimental hypothyroidism and rats with acute mechanical injury of the soft tissues of the gums. Control served material from intact animals.

Results and Discussion. Inflammation in rats with acute gum injury on the background of hypothyroidism led to an increase in the content of active neutrophils in peripheral blood, a decrease in CD-4 lymphocytes, a violation of the ratio of the main lymphocyte subpopulations (CD-4 and CD-8), accompanied by a significant decrease in immunoregulatory index, inhibition of secretion IgG, IgM and IgA at the system level.

Conclusions. In euthyroid rats, the normal course of the inflammatory process is observed with a predominance of T-helper growth over cytotoxic T-lymphocytes and, accordingly, an increase in immunoregulatory index. A deficiency in the cellular level of the immune response was found to reflect the reinforcement of the mutual negative effects of the inflammatory process in the periodontium and systemic disorders of the immune defense in conditions of a concomitant thyroid hormone deficiency. When simulating acute periodontitis on the background of hypothyroidism, depression of the humoral component of the immune system was noted already on the first day, which was characterized by a significant decrease in immunoglobulins of all classes.

KEY WORDS: periodontal inflammation; hypothyroidism; non-specific and specific parts of the immune defense.

Отримано 30.01.2019

СТАН КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ РІВНОВАГИ ТА В'ЯЗКОСТІ КРОВІ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПЕЧІНКИ І НИРОК

©М. П. Кланца, І. Є. Герасимюк, А. Г. Корицький

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Оптимальний рівень кислотно-лужної рівноваги є однією з вагомих складових, що формують гомеостаз організму. Відомо також, що метаболічний ацидоз може розвиватися при передозуванні саліцилових препаратів.

Мета – встановити рівень ацидозу та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на морфологічний стан печінки і нирок.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на білих лабораторних щурах, яким моделювали гостре і хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Дослідження проводили з використанням функціональних (вимірювання рН і в'язкості крові), гістологічних і статистичних методик.

Результати. Встановлено, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у щурів супроводжується суттєвим зниженням рН і в'язкості крові, що призводить до виражених розладів органного кровообігу, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією.

У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираження був значно меншим, порівняно із гострим отруєнням. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація рН. Проте згодом рівень рН знову продовжував прогресивно знижуватися, не сягаючи, однак, рівня, що був до гострого отруєння. На відміну від цього, в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання.

Виявлені тривалі розлади органного кровотоку призводили до дистрофічних змін тканин печінки і нирок, які можуть бути причиною розвитку печінкової та ниркової недостатності.

Висновки. 1. Гостре отруєння великими дозами ацетилсаліцилової кислоти призводить до суттєвого зростання рівня ацидозу з одночасним відчутним зниженням в'язкості крові, які можуть бути важливими ланками патогенезу розвитку несумісних з життям розладів гемодинаміки.

2. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також призводить до поступового розвитку ацидозу, ступінь якого менш виражений, ніж при гострому отруєнні, і впливає на динаміку в'язкості крові.

3. Розлади органного кровотоку, які виникають при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою, менш виражені, ніж при гострому отруєнні, і призводять до дистрофічних змін у печінці й нирках, які можуть бути причиною розвитку печінкової та ниркової недостатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ацетилсаліцилова кислота; ацидоз; в'язкість; печінка; нирки; дистрофія.

Вступ. Кислотно-лужний стан організму, як відомо, регулюється комплексом фізико-хімічних, біохімічних, фізіологічних, клітинних механізмів, які підтримують стабільність активної реакції крові та інших біологічних рідин [1]. Оптимальний рівень кислотно-лужної рівноваги є однією з вагомих складових, що формують гомеостаз організму. Вважається, що величина рН крові є однією з найстабільніших констант і діапазон коливань її значень складає від 6,8 до 8,0. При значеннях рН крові менше за 6,8 та більше за 8,0 в організмі виникають порушення, несумісні з життям [2]. Тому продукти метаболізму, що викликають ацидоз, є реальною небезпекою, оскільки здатні не тільки порушувати функції, а й приводити до морфологічних змін у різних органах і тканинах [3].

Відомо також, що на тлі метаболічного ацидозу розвивається ендогенна інтоксикація. Тому метаболічний ацидоз може використовуватись як маркер ендогенної інтоксикації, яка розвива-

ється у тому числі при передозуванні ліків, зокрема саліцилових препаратів [2, 4–7].

При цьому вплив зрушення рН у кислую сторону на морфологію органів і тканин залишається недостатньо вивченим [8]. Є лише поодинокі роботи, присвячені цьому питанню [9]. Водночас слід враховувати і антикоагулянтні та антиагрегантні властивості ацетилсаліцилової кислоти [10].

Мета – встановити рівень ацидозу та в'язкості крові щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на морфологічний стан печінки і нирок.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведено на 54 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160–180 г і віком 2,5–3 місяці. Першу, контрольну, групу склали 12 тварин. Другу, дослідну, групу склали 12 тварин, яким одноразово внутрішньошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності. Забір матеріалу здійсню-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

вали через 1 добу від початку експерименту. У третій дослідній групі 30 щурів щоденно внутрішньошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації [3, 10]. Забій тварин проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знеболюванням.

В'язкість сироватки крові визначали за допомогою віскозиметра ВК-4. Рівень рН крові визначали за допомогою іономіра універсального ЭВ-74.

Матеріал для гістологічного дослідження (шматочки печінки і нирок) після забору фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за Ван Гізон.

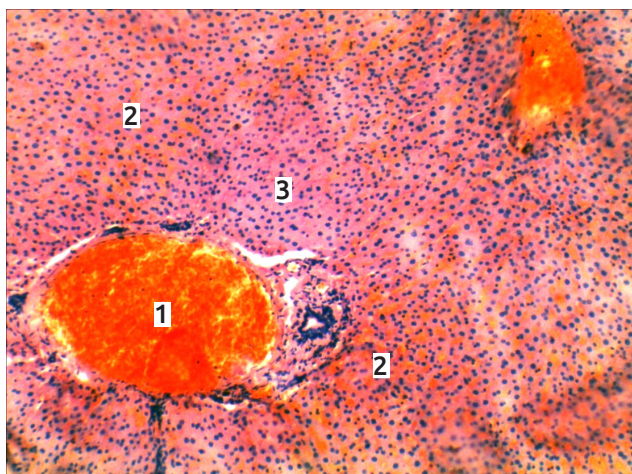
Усі експериментальні дослідження проводили з дотриманням принципів біоетики, що викладені у Гельсинській Декларації та Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009).

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у тва-

рин контрольної групи в'язкість крові була у межах 1,41–1,45 (в середньому $1,42 \pm 0,01$), а рівень рН – у межах 7,24–7,39 (в середньому $7,31 \pm 0,03$).

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою призводило до суттєвого наростання ацидозу з одночасним відчутним зниженням рівня в'язкості крові. Так, рівень рН у експериментальних тварин протягом першої доби достовірно знижувався до $6,67 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), тобто на 8,8 %. При цьому в'язкість крові також знижувалася до $1,36 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Вказані зміни призводили до загибелі тварин вже протягом першої доби. При гістологічному дослідженні органів щурів цієї експериментальної групи виявлялися ознаки суттєвих розладів органного кровотоку застійного характеру. Зокрема, у печінці вони проявлялися капіляростазами і значним розширенням просвіту як печінкових вен, так і галузень ворітної вени за рахунок перерозтягнення їх форменими елементами крові. Поряд з цим виявлялися ішемізовані ділянки (рис. 1).

Подібна картина була характерною і для ниркового кровоносного русла (рис. 2).

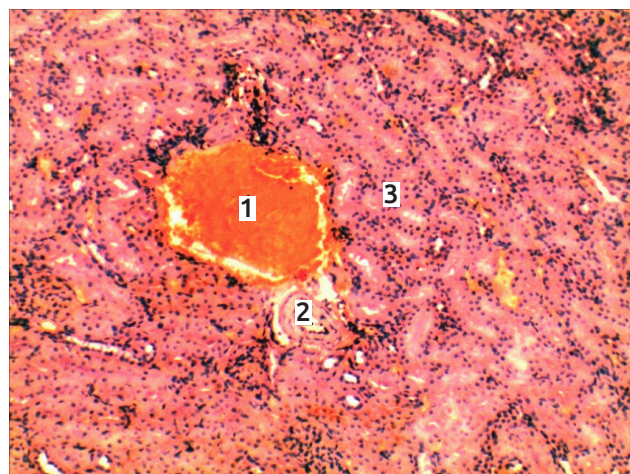


Повнокровна розширена гілка ворітної вени – 1, зони капіляростазів – 2, ішемізована зона – 3.

Рис. 1. Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$.

Хронічна інтоксикація ацетилсаліциловою кислотою також призводила до змін досліджуваних функціональних показників. Однак ступінь їх вираженості був порівняно меншим і для них спостерігалася певна часова динаміка (табл. 1).

Від початку експерименту і до 3-ї доби спостереження відмічалася досить чітка тенденція до поступового зниження в'язкості крові (на 5,0 %, при $p > 0,05$). На 7-у добу процес дещо стабілізувався, після чого спостерігалася інверсія динаміки даного показника з його тенденцією до зро-



Повнокровна розширена гілка ниркової вени – 1, дугова артерія – 2, ниркові канальці – 3.

Рис. 2. Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$.

стання. Тому на завершальній стадії експерименту в'язкість крові вже на 2,1 % перевершувала контрольні показники ($p > 0,05$).

Більш суттєві зміни спостерігалися із показником кислотно-основної рівноваги, тобто з рН крові. Через 1 добу від початку введення ацетилсаліцилової кислоти спостерігалася тенденція до його зниження (на 1,7 %, при $p > 0,05$), на 3-ю добу відбувалося його часткове відновлення, а починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту рівень рН прогресивно достовірно зменшувався, дохо-

Таблиця 1. Рівень в'язкості та рН крові щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою (M±m)

Тривалість спостереження	Параметр	
	в'язкість крові	рН крові
Контроль	1,42±0,01	7,31±0,03
Гостре отруєння	1,36±0,01*	6,67±0,04*
Хронічне отруєння	1 доба	1,39±0,03
	3 доби	1,35±0,02
	7 діб	1,38±0,02
	14 діб	1,42±0,03
	28 діб	1,45±0,02
		6,94±0,03*

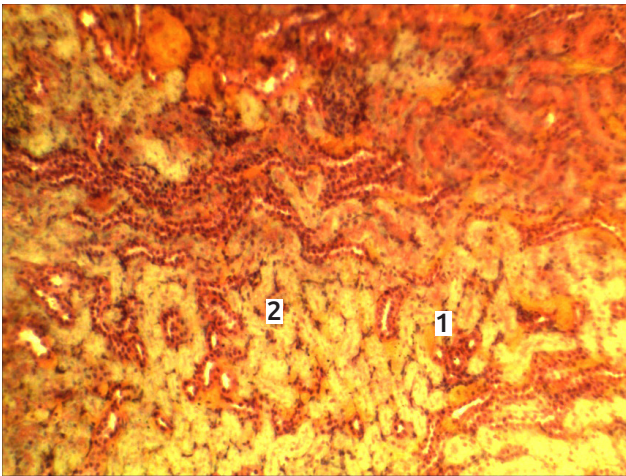
Примітка. * – p<0,05.

дючи на 28-му добу експерименту до 6,94±0,03, тобто ставав на 5,1 % меншим від контрольного показника (p<0,05).

Така динаміка показників в'язкості крові і її кислотно-основної рівноваги супроводжувалася суттєвою перебудовою органних кровоносних русел печінки і нирок, що проявлялося венозним повнокров'ям з реактивною висхідною вазоконстрикцією артерій досліджуваних органів. Тривале порушення кровообігу у кінцевому результаті призводило до дистрофічних змін у їх паренхімі. У

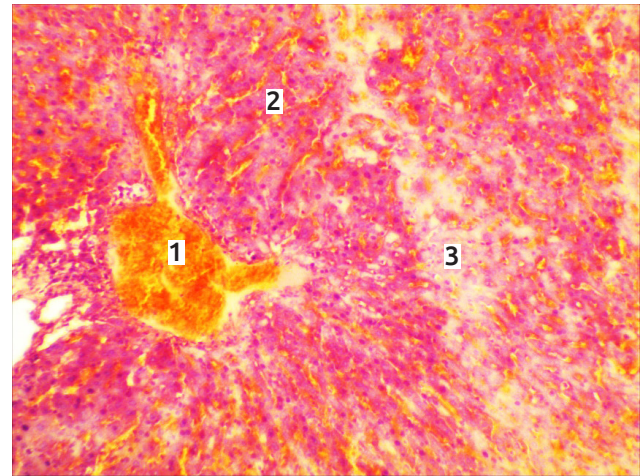
нирках це проявлялося зменшенням розмірів капілярних клубочків аж до їх колапсоїдного стану з одночасним розширенням сечових просторів ниркових тілець, а також набряком і просвітленням цитоплазми епітелію ниркових каналців, особливо у субкапсулярних ділянках кори (рис. 3).

У печінці на тлі застійного венозного повнокров'я і капіляростазів також спостерігалися зміни дистрофічного характеру у гепатоцитах, що проявлялося їх набряком, просвітленням і гомогенізацією цитоплазми та деструкцією ядер (рис. 4).



Артеріоли – 1, дистрофічні зміни із просвітленням і гомогенізацією цитоплазми епітелію ниркових каналців – 2.

Рис. 3. Гістологічний зріз нирки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 28 діб. Забарвлення за Ван Гізон. ×120.



Гілка печінкової вени – 1, капіляростаз – 2, дистрофічні зміни із просвітленням і гомогенізацією цитоплазми гепатоцитів – 3.

Рис. 4. Гістологічний зріз печінки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 28 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×120.

Результати проведеного дослідження свідчать, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у великих токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням рН і в'язкості крові у щурів, що призводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках і печінці, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією артеріального відділу крово-

носного русла нирок із зменшенням його пропускної спроможності, а також застійним венозним повнокров'ям у системі ворітної вени печінки. Ступінь таких гемодинамічних розладів був несумісний із життям піддослідних тварин.

У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вира-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

женості був значно меншим, порівняно із гострим отруєнням, що безпосередньо залежало від дози препарату. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація рН. Проте згодом рівень рН продовжував прогресивно знижуватися, не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього, в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, що могло сприяти погіршенню кровообігу.

Виявлені тривалі розлади органного кровотоку призводили до дистрофічних змін тканин печінки і нирок, які можуть бути причиною розвитку печінкової та ниркової недостатності, що цілком узгоджується із сучасними уявленнями, згідно з якими при ацидозі спостерігається зміна гемостатичних і реологічних властивостей крові, посилюється гіпоксія тканин і зменшується функція енергоутворення внаслідок роз'єднання гліколізу і циклу Кребса. Причому характер і ступінь порушень залежать від рівня ацидозу. Так, при рН крові 7,2–7,0 відбувається гіперкоагуляція, зменшується час згортання крові, знижується її антикоагулянтна активність. Зниження рН крові нижче 7,0 і збільшення тривалості ацидозу супроводжуються гіпокоагуляцією, коагулопатією споживання, значним зниженням фібриногену і появою продуктів деградації фібрину. Для зсуву рН до 7,0–6,5

характерними є агрегація формених елементів, тромби, набряк судинної стінки, десквамація ендотеліоцитів [4, 9, 11, 12]. Негативний вплив ацидозу на стан ендотелію судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул, наслідком чого є розвиток гіпоксії тканин [13, 14].

Висновки. 1. Гостре отруєння великими дозами ацетилсаліцилової кислоти приводить до суттєвого наростання рівня ацидозу з одночасним відчутним зниженням в'язкості крові, які можуть бути важливими ланками патогенезу розвитку несумісних з життям розладів гемодинаміки.

2. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до поступового розвитку ацидозу, ступінь якого менш виражений, ніж при гострому отруєнні, і впливає на динаміку в'язкості крові.

3. Розлади органного кровотоку, які виникають при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою, менш виражені, ніж при гострому отруєнні, і приводять до дистрофічних змін у печінці і нирках, які можуть бути причиною розвитку печінкової та ниркової недостатності.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дозволять дати морфофункціональне обґрунтування патогенетичних методів корекції при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – 464 с.

2. Лисенко О. В. Кислотно-основний стан організму як діагностичний, прогностичний, патогенетичний маркер формування клітинного резерву при патологічних станах / О. В. Лисенко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2016. – № 25. – С. 623–629.

3. Альфонсова Е. В. Структурная организация миокарда при метаболическом ацидозе / Е. В. Альфонсова, Л. А. Забродина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136) – С. 27–30.

4. Альфонсова Е. В. Влияние экспериментального лактат-ацидоза на гемостаз и морфологию печени / Е. В. Альфонсова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12 (часть 3). – С. 417–422.

5. Передерий В. Г. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В. Г. Передерий, Ю. В. Хмелевский. – К. : Здоров'я, 1998. – 192 с.

6. Temple A. R. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment / A. R. Temple // Archives of Internal Medicine. – 1981. – Vol. 141. – P. 364–369.

7. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / P. A. Chyka, A. R. Erdman, G. Christianson [et al.] // Clinical Toxicology Philadelphia. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 95–131.

8. Альфонсов В. В. Структурная организация лимфатических узлов различных регионов при экспериментальном лактат-ацидозе / В. В. Альфонсов, Е. В. Альфонсова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7 (121). – С. 8–13.

9. Behmanech S. Mechanisms of endothelial cell swelling from lactoacidosis studied in vitro / S. Behmanech, O. Kempinski // Am. J. physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 4 (279). – P. 1512–1517.

10. Вікторов О. П. Ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель: раціональність комбінованої фармакотерапії [Електронний ресурс] / О. П. Вікторов // Медицина невідкладних станів. – 2008. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6567>.

11. Кордіяк О. Й. Морфологічна оцінка впливу метаболічного ацидозу та його медикаментозної корекції на стан судин мікроциркуляторного русла ясен щурів / О. Й. Кордіяк // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3 (додаток). – С. 13–14.

12. Альфонсова Е. В. Функциональная морфология селезенки при респираторном ацидозе. [Електронний ресурс] / Е. В. Альфонсова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5911>.

13. Иванова Л. М. Роль перекисного окисления липидов та антиоксидантного захисту в патогенезі синдрому

подразненого кишечника у сполученні з гіпертонічною хворобою / Л. М. Иванова, Т. В. Мироненко. // Укр. ж. клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – №4. – С. 76–78.

14. Гулієва А. В. Определение линейных и объёмных параметров сердца у доношенных новорожден-

ных в неонатальном периоде при гипоксическом ишемическом поражении ЦНС / А. В. Гулієва. // Укр. ж. клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – №4. – С. 108–112.

REFERENCES

1. Kamyshnikov, V.S. (2000). *Spravochnik po kliniko-biokhimičeskoj laboratornoj diagnostike [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics]*. Minsk: MEDpress-inform [in Russian].

2. Lysenko, O.V. (2016). Kyslotno-osnovnyi stan orhanizmu yak diahnostyčnyi, prohnozyčnyi, patohenyčnyi marker formuvannia klitynnoho rezervu pry patolohičnykh stanakh [Acid-base state of the body as a diagnostic, prognostic, nosotropic marker of forming of cellular reserve in case of pathological conditions]. *Zb. nauk. prats spivrobot. NMAPO imeni P.L. Supyka – Collection of Scientific Works of P.L. Shupyk NMAPE workers*, 25, 623-629 [in Ukrainian].

3. Alfonsova, E.V., & Zabrodina, L.A. (2013). Struktur-naya organizatsiya miokarda pri metabolicheskom atsidoze [The structural organization of heart in metabolic acidosis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik – Kuban Scientific Medical Herald*, 1 (136), 27-30 [in Russian].

4. Alfonsova, E.V. (2013). Vliyaniye eksperimentalnogo laktat-atsidoza na gemostaz i morfologiyu pečeni [Influence of experimental lactate acidosis on hemostasis and morphology of the hepar]. *Fundamentalnyye issledovaniya – Fundamental Research*, 7 (121), 417-422 [in Russian].

5. Perederiy, V.G., & Khmelevskiy, Yu.V. (1998). Klinicheskaya otsenka biokhimičeskikh pokazateley pri zabolvaniyakh vnutrennikh organov [Clinical evaluation of biochemical parameters in diseases of internal organs]. Kyiv: Zdorovia [in Russian].

6. Temple, A.R. (1981). Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Archives of Internal Medicine*, 141, 364-369.

7. Chyka, P.A., Erdman, A.R., Christianson, G., Wax, P.M., Booze, L.L., Manoguerra, A.S., & Troutman, W.G. (2007). Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology Philadelphia*, 45 (2), 95-131.

8. Alfonsov, V.V., & Alfonsova, E.V. (2010). Struktur-naya organizatsiya limfatičeskikh uzlov razlichnykh regionov pri eksperimentalnom laktat-atsidoze [The influence of experimental lactate acidosis on the structural organization of lymphatic nodes]. *Kubanskiy nauchnyy meditsin-*

skiy vestnik – Kuban Scientific Medical Herald, 7, 8-13 [in Russian].

9. Behmanech, S., Behmanech, S., & Kempinski, O. (2000). Mechanisms of endothelial cell swelling from lactoacidosis studied in vitro. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 4, 1512-1517.

10. Viktorov, O.P. (2008). Atsetylsalitsylova kyslota ta klopidohrel: ratsionalnist kombinovanoi farmakoterapii [Acetylsalicylic acid and clopidogrel: the rationality of combined pharmacotherapy]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – Emergency Medicine*, (4), 39-44 [in Ukrainian].

11. Kordiiaak, O.Y. (2011). Morfolohichna otsinka vplyvu metabolichnoho atsydozu ta yoho medykamentoznoi korektsii na stan sudyn mikrotsyrukuliatornoho rusla yasen shchuriv [Morphological evaluation of the influence of metabolic acidosis and its drug correction for the state of vessels of the microcirculatory gland of rats]. *Ukrainskyi morfolohichniy almanakh – Ukrainian Morphological Almanac*, 9 (3), 13-14 [in Ukrainian].

12. Alfonsova E.V. (2012). Funktsionalnaya morfologiya selezenki pri respiratornom atsidoze [The functional morphology of spleen at the respiratory acidosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 2, 1-8 [in Russian].

13. Ivanova, L.M., & Myronenko, T.V. (2013). Rol perekysnoho okyslennia lipidiv ta antyoksydantnoho zakhystu v patohenezi syndromu podraznenoho kyshechnyka u spoluchenni z hipertoničnoiu khvoroboiu [The role of systems of lipid peroxidation and antioxidant defence in patients with irritable bowel syndrome combined with arterial hypertension]. *Ukr. zh. klinichnoi ta laboratornoi medytsyny – Journal of Clinical and Experimental Medical Research*, 4, 76-78 [in Ukrainian].

14. Guliyeva, A.V. (2013). Opredeleniye lineynykh i obyemnykh parametrov serdtsa u donoshennykh novorozhdennykh v neonatalnom periode pri gipoksicheskom ishemičeskom porazhenii TsNS [Determination of linear and volumetric cardiac parameters in full-term newborns in neonatal period with hypoxic ischemic involvement of CNS]. *Ukr. zh. klinichnoi ta laboratornoi medytsyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 4, 108-112 [in Russian].

СОСТОЯНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ И ВЯЗКОСТИ КРОВИ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

©Н. П. Кланца, И. Е. Герасимюк, А. Г. Корицкий

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Оптимальный уровень кислотно-щелочного равновесия является одной из весомых составляющих, формирующих гомеостаз организма. Известно также, что метаболический ацидоз может развиваться при передозировке салициловых препаратов.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Цель – установить уровень ацидоза и вязкости крови у крыс при остром и хроническом отравлении ацетилсалициловой кислотой, и их влияние на морфологическое состояние печени и почек.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах, которым моделировали острое и хроническое отравление ацетилсалициловой кислотой. Исследования проводили с использованием функциональных (измерения pH и вязкости крови), гистологических и статистических методик.

Результаты. Установлено, что острое отравление ацетилсалициловой кислотой у крыс сопровождается существенным снижением pH и вязкости крови, приводит к выраженным расстройствам органного кровообращения, проявляющихся в виде застойного венозного полнокровия, капилляростазов с реактивной восходящей вазоконстрикцией.

В процессе хронического отравления ацетилсалициловой кислотой через 1 сутки эксперимента также наблюдалась тенденция к снижению исследуемых показателей крови, однако степень ее выраженности была значительно меньшей, по сравнению с острым отравлением. Через 3 суток от начала хронической интоксикации происходила стабилизация показателей и даже частичная компенсация pH. Однако в дальнейшем уровень pH снова продолжал прогрессивно снижаться, достигая, однако, уровня, определяемого при остром отравлении. В отличие от этого, вязкость крови, наоборот, приобретала тенденцию к возрастанию.

Обнаруженные длительные расстройства органного кровотока приводили к дистрофическим изменениям тканей печени и почек, которые могут быть причиной развития печеночной и почечной недостаточности.

Выводы. 1. Острое отравление большими дозами ацетилсалициловой кислоты приводит к существенному нарастанию уровня ацидоза с одновременным ощутимым снижением вязкости крови, которые могут быть важными звеньями патогенеза развития несовместимых с жизнью нарушений гемодинамики.

2. Хроническое отравление ацетилсалициловой кислотой также приводит к постепенному развитию ацидоза, степень которого менее выражена, чем при остром отравлении, и влияет на динамику вязкости крови.

3. Расстройства органного кровотока, возникающие при хроническом отравлении ацетилсалициловой кислотой, менее выражены, чем при остром отравлении и приводят к дистрофическим изменениям в печени и почках, которые могут быть причиной развития печеночной и почечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота; ацидоз; вязкость; печень; почки; дистрофия.

STATUS OF ACID-BASE EQUALITY AND BLOOD VISCOSITY OF RATS AT ACUTE AND CHRONIC POISONING BY ACETYLSALICYLIC ACID AND THEIR INFLUENCE ON STRUCTURAL ORGANIZATION OF LIVER AND KIDNEYS

©M. P. Klantsa, I. Ye. Herasymiuk, A. G. Korytsky

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The optimal level of acid-base balance is one of the important components that form the body homeostasis. It is also known that metabolic acidosis can develop with overdose of salicylic drugs.

The aim of the study – to determine the level of acidosis and blood viscosity in rats with acute and chronic poisoning with acetylsalicylic acid and their effect on the morphological condition of the liver and kidneys.

Material and Methods. Experiments were carried out on white laboratory rats, which modeled acute and chronic poisoning with acetylsalicylic acid. The studies were conducted by using functional (pH and blood viscosity measurements), histological and statistical methods.

Results. Acute poisoning with acetylsalicylic acid was accompanied by a significant decrease in pH and blood viscosity in rats, resulting in severe organ disorders, which manifested as stagnant venous hypertrophy, capillary stasis with reactive ascending vasoconstriction.

There was also a tendency to decrease the studied blood parameters after 1 day of the experiment in the course of chronic poisoning with acetylsalicylic acid. However, its degree of severity was significantly lower as with acute poisoning. There was stabilization of indicators and even partial compensation of pH after 3 days from the onset of chronic intoxication. However, in the future, the pH level continued to progressively decrease, not reaching the level recorded in acute poisoning. In contrast, the viscosity of blood, on the contrary, gained a tendency to increase.

Detected long-term organ-blood flow disorders led to dystrophic changes in liver and kidney tissues that may be responsible for the development of liver and kidney failure.

Conclusions. 1. Acute poisoning with large doses of acetylsalicylic acid leads to a significant increase in the level of acidosis with at the same time significant decrease in blood viscosity, which may be important links in the pathogenesis of the development of incompatible with life disorders of hemodynamics.

2. Chronic poisoning with acetylsalicylic acid also leads to the gradual development of acidosis, which degree is less pronounced than with acute poisoning and affects the dynamics of blood viscosity.

3. Disorders of organ blood flow that arise from chronic poisoning with acetylsalicylic acid are less pronounced than with acute poisoning and lead to dystrophic changes in the liver and kidneys which may be responsible for the development of liver and kidney insufficiency.

KEY WORDS: acetylsalicylic acid; acidosis; viscosity; liver; kidneys; dystrophy.

Отримано 08.11.2018

ХРОНІЧНА ЦЕРЕБРАЛЬНА ВЕНОЗНА ДИСФУНКЦІЯ: ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

©О. Є. Коваленко, Н. Г. Притико

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами,
Філія № 1. Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр»
Святошинського району м. Києва*

РЕЗЮМЕ. На сьогодні проблема лікування та верифікації діагнозу у хворих із синдромом хронічної венозної церебральної дисфункції (СХВЦД) є одним із важливих питань прийому лікаря-невролога.

Мета – визначити частку хворих із СХВЦД у межах неврологічного амбулаторного прийому невролога та виявити основні чинники ризику патології залежно від гендерних та вікових показників.

Матеріал і методи. Загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження хворих амбулаторного прийому лікаря-невролога міської поліклініки за рік, виділення групи пацієнтів (95 осіб віком від 30 до 65 років) із клінічними ознаками СХВЦД з деталізацією анамнезу та визначенням ймовірних модифікованих та немодифікованих факторів ризику (ФР) появи патології. Хворі були розподілені на 3 вікові групи: 30–44, 45–60, 60–65 років та на 2 гендерні.

Результати. Оцінка кількості та характеру звернень на прийомі невролога поліклініки за 2018 рік показала, що з усієї кількості випадків цереброваскулярної патології дещо більше половини складають хворі із СХВЦД, або майже третину від усієї кількості хворих (33,8 %).

Найбільш значущою причиною, з якою загальний контингент хворих пов'язував появу СХВЦД, було статичне перевантаження, дещо меншою (всього на 2 %) – фізичне перевантаження, майже в рівних частках – черепно-мозкові травми, стрес та спадковість за материнською лінією, наступними майже рівними чинниками були спадковість за батьківською лінією та клімакс.

Спостерігаються певні достовірні гендерні відмінності щодо чинників, з якими хворі пов'язують появу СХВЦД. Статичне перевантаження для чоловіків у 2,6 раза менш значуще, ніж фізичне навантаження, тоді як у жінок – у 1,5 раза частіше, й саме його вказано як основну причину виникнення патології. У чоловіків спадковість за материнською та батьківською лініями достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$), тоді як у жінок лінія матері мала тенденцію до остаточної переваги ($p = 0,1$).

Висновок. Різні вікові періоди хворих мали свої особливості щодо появи модифікованих та немодифікованих ФР: фізичне навантаження переважало у віковий період 45–59 років, статичне навантаження та легка ЧМТ – від 30 до 59 років, в цей же віковий період було виявлено негативну спадковість. У кожній віковій групі достовірна різниця між жінками та чоловіками ($p < 0,05$) мала місце: стосовно фізичного навантаження – в 18–29 років; статичного навантаження – в 45–59; ЧМТ – в 60+; стресу – в 30–44 років. Тенденція $p < 0,1$ стосувалася фактора «клімакс» у період 45–59 років. Перспективним є врахування модифікованих факторів ризику в розробці профілактичних заходів щодо СХВЦД.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цереброваскулярна патологія; синдром хронічної церебральної венозної дисфункції (СХВЦД); гендерні особливості; вік хворих; артеріальний тиск.

Вступ. Судинна патологія мозку – одна із найактуальніших проблем сучасної медицини через характер ускладнень, що супроводжуються високим рівнем інвалідизації, смертності та зниженням якості життя. Зазвичай переважну увагу в клінічній медицині віддають артеріальним змінам церебрального кровотоку. Венозні порушення церебрального кровообігу, що позначаються як синдром хронічної церебральної венозної дисфункції (СХВЦД), на жаль, вивчаються менше, ймовірно, через складнощі об'єктивної верифікації порушень [1, 2, 3, 4].

СХВЦД – одна з найчастіших причин звертання хворих за допомогою до лікаря, перш за все, на амбулаторний прийом невролога та сімейного лікаря. На жаль, патологія значною мірою має не-

специфічні прояви, тому її виявлення та пошук причинних факторів має велике практичне значення.

Мета дослідження – визначити частку хворих із СХВЦД в межах неврологічного амбулаторного прийому невролога та виявити основні чинники ризику патології залежно від гендерних та вікових показників.

Матеріал і методи дослідження. Загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження хворих амбулаторного прийому лікаря-невролога міської поліклініки за рік, виділення групи пацієнтів (95 осіб віком від 30 до 65 років) із клінічними ознаками СХВЦД з деталізацією анамнезу та визначенням ймовірних модифікованих та немодифікованих факторів ризику (ФР) появи патології.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Хворі були розподілені на 3 вікові групи: 30–44, 45–60, 60–65 рр. та на 2 гендерні.

Результати й обговорення. Наш підрахунок кількості нозологій на прийомі невролога поліклініки за 2018 рік показав, що судинні захворювання нервової системи (наслідки інсультів, хронічні порушення мозкового кровообігу) мали місце у близько двох третин від усієї кількості хворих. Натомість, з усієї кількості цереброваскулярної патології дещо більше половини складає СХЦВД (рис. 1). Цікаво, що первинне звернення до невро-

лога часто не виглядає як скарга цереброваскулярного характеру, хворий скаржиться на стійкий головний біль, та/або безсоння, та/або загальну слабкість, та/або запаморочення, що пов'язує або з наслідками навіть нетяжкої черепно-мозкової травми, нерідко пацієнти звертаються до невролога після безуспішної терапії у сімейного лікаря, де венозні порушення хоча й часто зустрічаються, але не розпізнаються через суттєву кількість неспецифічних проявів та недостатній рівень можливостей верифікації патології.

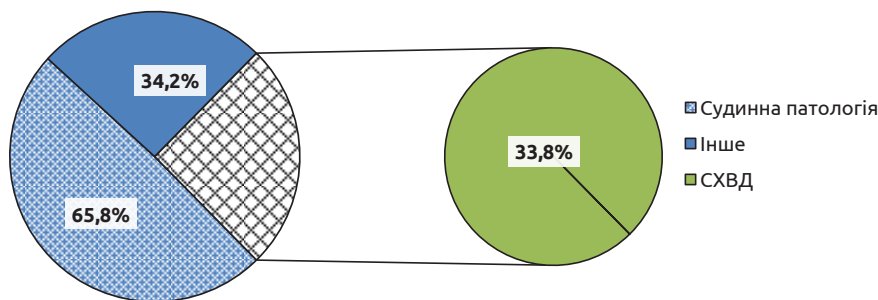


Рис. 1. Розподіл хворих за патологією – причиною звернення до лікаря.

Аналіз головних причин, з якими пацієнти, за нашим опитуванням, пов'язують виникнення СХЦВД – статичне та/або фізичне перевантаження, стрес, легкі черепно-мозкові травми (переважно гіперекстензійного характеру), спадко-

вість, клімактеричний період, пологи (у матері) тощо.

За нашими даними, рейтинг виявлених причин, з якими пацієнт пов'язує виникнення СХЦВД, виглядає таким чином (рис. 2).

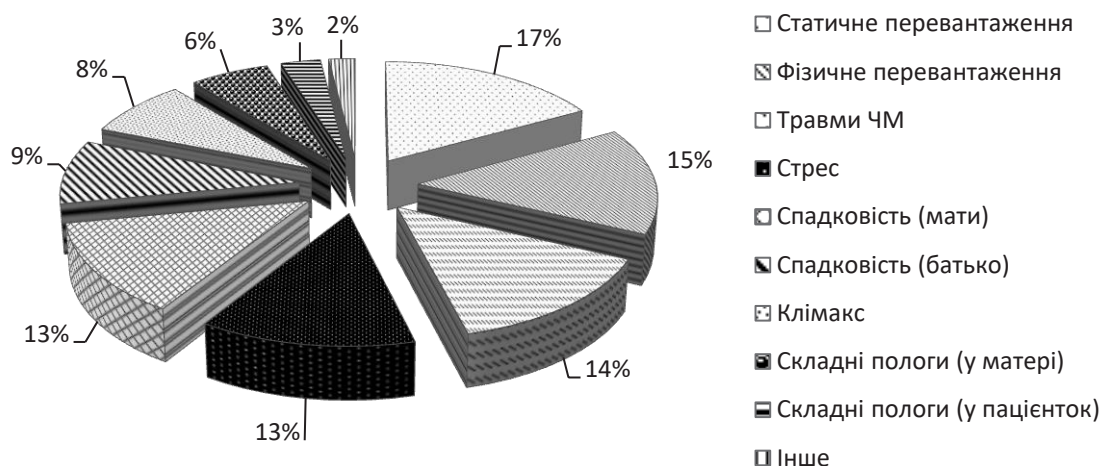


Рис. 2. Основні причини СХЦВД у загального контингенту досліджуваних хворих.

Як показано на діаграмі (рис. 2), найбільш значущою причиною, з якою пацієнт пов'язує появу СХЦВД, у загальному контингенті хворих було статичне перевантаження, що пояснюється характером діяльності людини, дещо меншою (всього на 2 %) – фізичне перевантаження, майже в рівних частках – черепно-мозкові травми, стрес та спадковість за материнською лінією, наступни-

ми майже рівними чинниками були спадковість за батьківською лінією та клімакс.

Стосовно гендерних показників спостерігали відмінності причинних чинників у жінок та чоловіків (рис. 3, 4).

Як видно з діаграми, серед жіночого контингенту так само, як і в загальній групі, переважало статичне перевантаження (майже п'ята частина від

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

усіх досліджуваних жінок), на другому місці – спадковість за материнською лінією, решта – майже в однакових пропорціях (послідовно з різницею в 1%) – фізичне перевантаження, ЧМТ, стрес, а також далі

в порядку спадання спадковість за лінією батька та клімакс, пологи матері, тяжкі особисті пологи та ін.

Показники у чоловіків мали іншу картину (рис. 4).

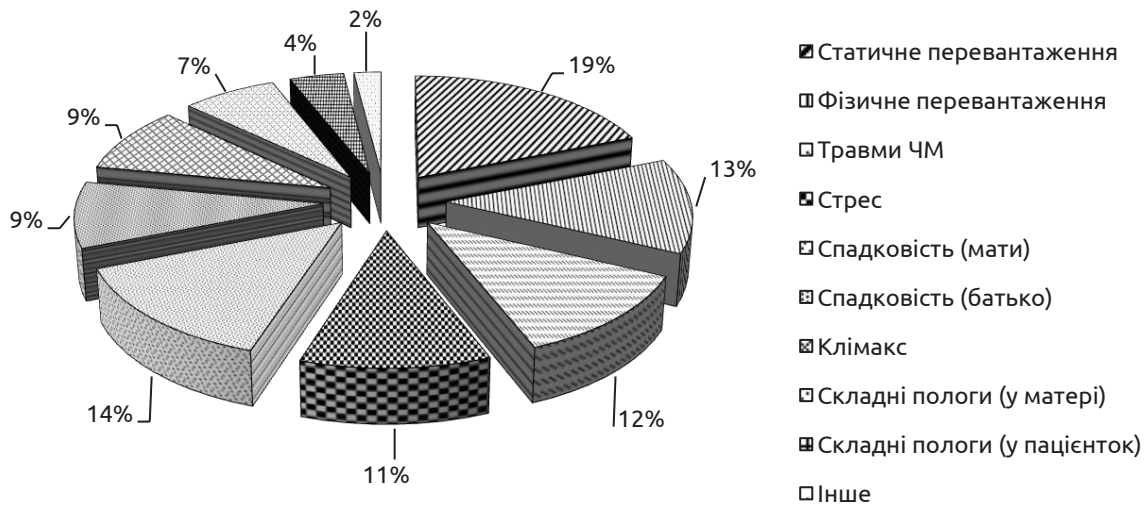


Рис. 3. Основні причини СХЦВД у жіночого контингенту досліджуваних хворих.

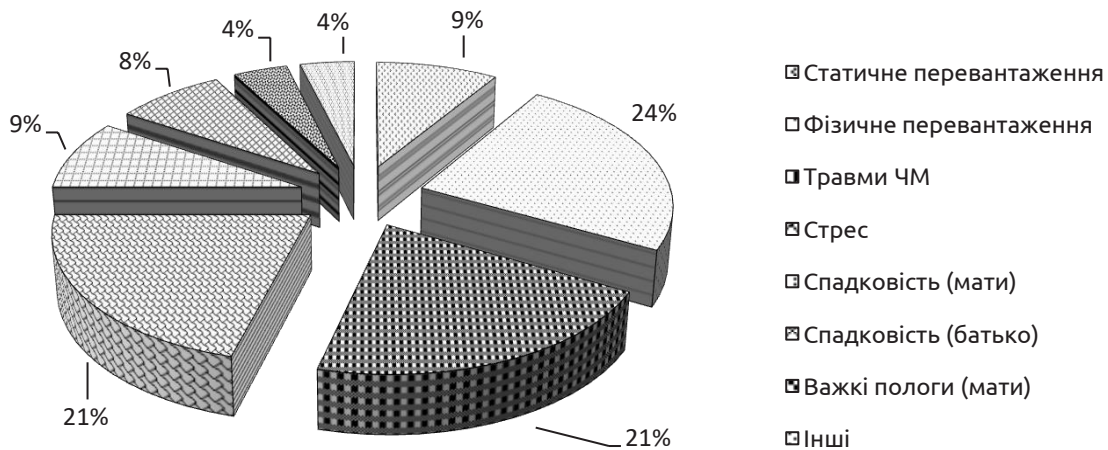


Рис. 4. Основні причини СХЦВД у чоловічого контингенту досліджуваних хворих.

Діаграма відображає факт, що найчастішим чинником, з яким чоловіки пов'язують появу СХЦВД, є нетяжка ЧМТ (нагадаємо, що хворих з наслідками тяжких та середніх ЧМТ у дослідженні не включали) – майже чверть від усіх випадків. У рівних частинах – близько п'ятої частки кожна – стрес та фізичне перенавантаження. Дещо менше десятої частини від загалу займають статичне перевантаження, спадковість по батьківській та материнській лініях.

Цікавим, на наш погляд, є й чинники, притаманні різним віковим періодам (табл. 1).

Отже, достовірну різницю ($p < 0,05$) між жінками та чоловіками спостерігали за наявності таких факторів, як фізичне перевантаження ($p = 0,04$)

та легкі черепно-мозкові травми ($p = 0,045$). На рівні тенденції ($p < 0,1$) різняться статичне навантаження ($p = 0,086$), клімакс ($p = 0,086$) та стрес ($p = 0,078$).

Як відображено в таблиці, фізичне навантаження переважало у віковий період 45–59 років, статичне навантаження та легка ЧМТ – від 30 до 59 років, в цей же віковий період негативна спадковість. У кожній віковій групі початку захворювання достовірна різниця між жінками та чоловіками ($p < 0,05$) мала місце: стосовно фізичного навантаження – в 18–29 років; статичного навантаження – в 45–59; ЧМТ – в 60+; стресу – в 30–44 роки. Тенденція $p < 0,1$ стосувалася фактора «клімакс» у період 45–59 років.

Таблиця 1. Гендерні особливості факторів ризику СХЦВД в різні вікові періоди

%	Вік початку захворювання	Фізичне навантаження	Статичне навантаження	Легка ЧМТ	Тяжкі пологи матері хворого	Спадковість батько	Спадковість матір	Клімакс	Стрес	Тяжкі пологи хворої	Захворювання ГМ	Наслідки нетяжких нейроінфекцій
Жінки	18–29	0,0	2,8	0,9	0,5	1,4	0,9	0,0	2,3	0,5	0,0	0,5
	30–44	2,3	8,8	5,6	3,7	3,7	6,0	1,9	2,3	2,8	0,5	0,5
	45–59	8,8	7,9	4,2	2,3	3,7	6,9	6,5	6,5	0,5	0,5	0,5
	60+	1,9	0,0	0,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0
		13,0	19,4	10,6	6,9	9,3	14,4	8,8	11,6	3,7	0,9	1,4
Чоловіки	18–29	1,9*	1,9	3,8	0,0	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	30–44	5,7	7,5	7,5	1,9	3,8	1,9	0,0	11,3*	0,0	0,0	0,0
	45–59	13,2	0,0*	7,5	1,9	3,8	3,8	0,0**	7,5	0,0	0,0	1,9
	60+	3,8	0,0	1,9*	0,0	0,0	1,9	1,9	1,9	0,0	0,0	0,0
		24,5	9,4	20,8	3,8	7,5	9,4	1,9	20,8	0,0	0,0	1,9
<i>p</i> між Ж і Ч, фактор в цілому		<i>p</i> =0,04	<i>p</i> =0,086	<i>p</i> =0,045	<i>p</i> =0,4	<i>p</i> =0,68	<i>p</i> =0,34	<i>p</i> =0,086	<i>p</i> =0,078	<i>p</i> =0,155	<i>p</i> =0,488	<i>p</i> =0,788

Примітка: * – відмінність між жінками та чоловіками у відповідній віковій групі є статистично значущою, $p < 0,05$; ** – відмінність між жінками та чоловіками у відповідній віковій групі є статистично значущою, $p < 0,1$.

Висновки. 1. Оцінка кількості та характеру звернень до невролога поліклініки за 2018 рік показала, що з усієї кількості випадків цереброваскулярної патології дещо більше половини складають хворі з СХЦВД, або майже третину від усієї кількості пацієнтів (33,8 %).

2. Найбільш значущою причиною, з якою загальний контингент хворих пов'язував появу СХЦВД, було статичне перевантаження, дещо меншою – фізичне перевантаження, майже в рівних частках – черепно-мозкові травми, стрес та спадковість за материнською лінією, наступними майже рівними чинниками були спадковість за батьківською лінією та клімакс.

3. Відзначено певні достовірні гендерні відмінності щодо чинників, з якими хворі пов'язують появу СХЦВД. Статичне перевантаження для чоловіків у 2,6 раза менш значуще, ніж фізичне навантаження, тоді як у жінок статичне навантаження у 1,5 раза частіше, й саме його вказано як ос-

новну причину виникнення патології. У чоловіків спадковість за материнською та батьківською лініями достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$), тоді як у жінок лінія матері мала тенденцію до остаточної переваги ($p = 0,1$).

4. Різні вікові періоди хворих мали свої особливості щодо появи модифікованих та немодифікованих ФР: фізичне навантаження переважало у віковий період 45–59 років, статичне навантаження та легка ЧМТ – від 30 до 59 років, в цей же віковий період було виявлено негативну спадковість. У кожній віковій групі достовірна різниця між жінками та чоловіками ($p < 0,05$) мала місце: стосовно фізичного навантаження – в 18–29 років; статичного навантаження – в 45–59; ЧМТ – в 60+; стресу – в 30–44 роки. Тенденція $p < 0,1$ стосувалася фактора «клімакс» у період 45–59 років.

Перспективи подальших досліджень. Врахування модифікованих факторів ризику в розробці профілактичних заходів щодо СХЦВД.

ЛІТЕРАТУРА

- Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М. Я. Бердичевский. – М. : Медицина, 1989.
- Шемагонов А. В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции / А. В. Шемагонов // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 5 (61). – С. 33–36.
- Приходько В. Ю. Синдром хронической венозной

дисциркуляції головного мозку / В. Ю. Приходько, Д. О. Кашковський. – К. : Семейная медицина, 2013. – № 5. – С. 65–72.

4. Кузнецов В. В. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии / В. В. Кузнецов, Д. В. Шульженко // The Journal of Neuroscience of V. M. Mankovskyi. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 97–104.

REFERENCES

1. Berdichevskiy, M.Ya. (1989). *Venoznaya distsirkulyatornaya patologiya golovnoho mozga [Venous dyscirculatory pathology of the brain]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
2. Shemagonov, A.V. (2007). Sindrom khronicheskoy tserebralnoy venoznoy distsirkulyatsii [Syndrome of chronic cerebral venous discirculation]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 5 (61)-ІКН-КН, 33-36 [in Russian].
3. Prykhodko, V.Yu., & Kashkovskiy, D.O. (2013). *Syndrom khronichnoi venoznoi dystsyrkuliatsii holovnoho mozku [Syndrome of chronic venous circulation of the brain]*. Kyiv: Semeynaya meditsina, 5, 65-72 [in Russian].
4. Kuznetsov, V.V., & Shulzhenko, D.V. (2015). Osobnosti diagnostiki i lecheniya venoznoy entsefalopatii [Features of diagnosis and treatment of venous encephalopathy]. *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskiy*, 3, 1, 97-104 [in Russian].

ХРОНИЧЕСКАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

©А. Е. Коваленко, Н. Г. Притыко

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика
Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической
клинической медицины» Государственного управления делами
Филиал №1. Комунальное некомерческое предприятие «Консультативно-диагностический центр»
Святошинского района г. Киева*

РЕЗЮМЕ. Сегодня проблема лечения и верификации диагноза у пациентов с синдромом хронической церебральной венозной дисфункции является одним из актуальных вопросов приема невролога.

Цель – определить долю пациентов с синдромом хронической венозной церебральной дисфункции (СХЦВД) в пределах амбулаторного приема невропатолога и выявить основные факторы риска возникновения патологии в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы. Общеклиническое и клиничко-неврологическое обследование амбулаторно-поликлинических больных, посещающих невролога городской поликлиники в течение года, выделение группы пациентов (95 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет) с клиническими признаками СХЦВД с детализацией анамнеза и выявлением вероятных модифицированных и немодифицированных факторов риска появления патологии. Пациенты были разделены на 3 возрастные группы: 30–44, 45–60, 60–65 лет и 2 гендерные.

Результаты. Оценка количества и характера обращений на приеме невролога в поликлинике в 2018 году показала, что из общего числа больных цереброваскулярными заболеваниями чуть более половины – это пациенты с СХЦВД, или почти треть всех пациентов (33,8 %).

Наиболее значимой причиной, с которой общий контингент пациентов связывал появление СХЦВД, была статическая перегрузка, несколько меньшей (только 2 %) – физическая перегрузка, почти равные в пропорции – черепно-мозговая травма, стресс и наследственность по материнской линии, следующими почти равными факторами были наследственность по линии отца и климакс.

Существуют некоторые существенные гендерные различия в отношении факторов, с которыми пациенты связывают появление СХЦВД. Статическая перегрузка у мужчин в 2,6 раза менее значительна, чем физическая активность, тогда как у женщин она в 1,5 раза чаще, и это указывается в качестве основной причины патологии. У мужчин наследственность по материнской и отцовской линиям существенно не различалась ($p > 0,05$), тогда как у женщин линия матери имела явное преимущество ($p = 0,1$).

Выводы. Разные возрастные периоды пациентов имели свои особенности в отношении появления модифицированных и немодифицированных ФР: физическая нагрузка была распространена в возрасте 45–59 лет, статическая нагрузка и легкая черепно-мозговая травма – от 30 до 59 лет, в течение того же возрастного периода была выявлена негативная наследственность. В каждой возрастной группе разница между женщинами и мужчинами была достоверной ($p < 0,05$): по отношению к физической нагрузке – 18–29 лет; статической нагрузке – в 45–59; ЧМТ – в 60+; стресс – в 30–44 года. Тенденция $p < 0,1$ была связана с «климаксным» фактором в период 45–59 лет.

Перспективным будет учитывание модифицированных факторов риска при разработке профилактических мер по СХЦВД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цереброваскулярная патология; синдром хронической церебральной венозной дисфункции (СХЦВД); гендерные особенности; возраст больных; артериальное давление.

CHRONIC CEREBRAL VENOUS DYSFUNCTION: PREVALENCE AND RISK FACTORS

©O. Ye. Kovalenko, N. G. Prityko

*P. Shupyk National Medical University of Postgraduate Education
State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine"
of the State Administration
Branch No. 1. Communal non-commercial enterprise "Consultative-diagnostic Center"
of Sviatoshynskiy district of Kyiv*

SUMMARY. Today, the problem of treatment and verification of a diagnosis in patients with chronic venous cerebral dysfunction syndrome is one of the important issues of receiving a neurologist.

The aim of the study – to determine the proportion of patients with chronic cerebral venous dysfunction (CCVD) within the neurological outpatient admission of the neurologist and identify the main risk factors for the pathology, depending on gender and age.

Material and Methods. General Clinical and Clinical and Neurological Survey of Outpatient Patients Receiving the Neurologist of a City Polyclinic for a year, the allocation of a group of patients (95 patients aged 30 to 65 years) with clinical signs of CCVD with a history of anamnesis and the identification of probable modified and unmodified risk factors pathology. The patients were divided into 3 age groups: 30–44, 45–60, 60–65 and 2 gender groups.

Results. Estimation of the number and nature of appeals in the reception of a polyclinic neurologist for 2018 showed that of the total number of cases of cerebrovascular disease, a little more than half are patients with CCVD, or almost one third of all patients (33.8 %). The most significant causes with which the overall contingent of patients associated with the appearance of CCVD was static overload, somewhat less (only 2 %) – physical overload, almost equal in proportion – cranial trauma, stress and heredity in the maternal line, followed by almost equal factors were inheritance for the father's line and climax. There are some significant gender differences regarding the factors with which the patients associate the appearance of the CCVD. Static overload for men is 2.6 times less significant than physical activity, whereas in women it is 1.5 times more often, and it is indicated as the main cause of the pathology. In men, heredity in maternal and parental lines did not differ significantly ($p>0.05$), whereas in women the line of mother tended to a definitive advantage ($p=0.1$). Different age periods of patients had their own peculiarities with regard to the appearance of modified and unmodified FR: physical activity was prevalent in the age of 45–59 years, static loading and TBI – from 30 to 59 years, during the same age period, a negative heredity was realized. In each age group, the difference between women and men was significant ($p<0.05$) in relation to exercise – 18–29 years; static load – in 45–59; TBI – at 60+; stress – in the 30–44 years. The trend of $p<0.1$ was related to the "climax" factor in the period of 45–59 years. It is promising to take into account modified risk factors in the development of preventive measures for the CCVD.

KEY WORDS: cerebrovascular pathology; chronic cerebral venous dysfunction syndrome (CCVD); gender features; patient's age; blood pressure.

Отримано 29.01.2019

АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОЇ ТА ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ДІЄЮ ВИБУХОВОЇ ХВИЛІ

©В. О. Коршняк, О. В. Коршняк

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

РЕЗЮМЕ. Пошкодження центральної нервової системи в учасників бойових дій на Сході України займають друге місце після кульових і осколкових поранень тулуба та кінцівок. Вибухові пошкодження за патогенезом та клініко-морфологічними проявами істотно відрізняються від звичайних механічних закритих черепно-мозкових травм. Цілком очевидно, що проблема віддалених наслідків, їх діагностики, адекватної клініко-патофізіологічної оцінки, лікування, реабілітації в цілому має важливе загальномедичне та соціально-економічне значення.

Мета – вивчення віддалених наслідків бойової черепно-мозкової травми для подальшої обґрунтованості вибору методів терапії та реабілітації.

Матеріал і методи. Обстежено 97 військових із даною нозологією. Патогенез ураження нервової системи при травматичній хворобі головного мозку зумовлений, головним чином, обмінними, токсичними, судинними і рефлекторними розладами. Зсув гомеостазу, як внутрішній стрес-чинник, запускає каскад патологічних механізмів.

Результати. Аналіз динаміки патологічного процесу показав, що не всі його ланки рівнозначні. Окремі ланки є визначальними для подальшого розвитку патологічних процесів. У динаміці хвороби роль окремих ланок, навіть основного патологічного процесу, часто змінюється, а значить, і основна ланка не завжди є постійною впродовж захворювання. На кожному з етапів розвитку хвороби можливі свої основні ланки патогенезу.

Висновки. Передбачаючи структурно-функціональні перебудови структур мозку, можна забезпечувати можливість керування процесами життєдіяльності. Апробовано й доведено результативність і ефективність нейропсихологічних та фізіотерапевтичних заходів реабілітації хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: черепно-мозкова травма; віддалені наслідки черепно-мозкової травми; бойова травма; нейропсихологічна допомога; фізіореабілітаційні заходи; психотерапевтична допомога; вибухова хвиля.

Вступ. З кожним роком у нашій країні зростає частота закритих черепно-мозкових травм (ЗЧМТ), відповідно, збільшується кількість хворих із віддаленими наслідками (ВН) ЗЧМТ і зростає потреба вивчення цієї проблеми. Пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) в учасників бойових дій на Сході України займає друге місце після кульових і осколкових поранень тулуба та кінцівок. Тільки за період з 2014 до 2018 рр. у неврологічний стаціонар Військово-медичного клінічного центру Північного регіону госпіталізовано понад 1300 військовослужбовців із ЗЧМТ [4, 14, 16]. За довгостроковими прогнозами, очікується подальше зростання частоти ЧМТ, а відповідно, і збільшення кількості хворих із віддаленими наслідками (за МКХ-10 – Т 90.5). Однією із форм ЗЧМТ в період бойових дій є травма, зумовлена вибуховою хвилею від снаряда. Така травма – це складне комбіноване ушкодження, яке включає струс мозку, акустичні травми та вібротравми [5, 6, 7]. Вибухові пошкодження за патогенезом та клініко-морфологічними проявами істотно відрізняються від звичайних механічних ЗЧМТ. Однією з провідних причин встановлення динамічного неврологічного і психіатричного спостереження в осіб з екзогенно-органічними захворюваннями головного мозку є психопатологічні наслідки ЧМТ. На-

явність в анамнезі ЗЧМТ у різному проміжку часу по тому проявляється різноманіттям клінічних варіацій віддалених наслідків, що перебігають із частими станами декомпенсації, тимчасової непрацездатності, з подальшою інвалідизацією [3, 10, 13]. Цілком очевидно, що віддалені наслідки ЗЧМТ, а саме: їх діагностика, адекватна клініко-патофізіологічна оцінка, лікування, реабілітація – мають важливе загальномедичне та соціально-економічне значення [8, 12].

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу травматичного ураження мозку внаслідок вибухової ЗЧМТ, щоб розробити критерії діагностики, прогнозу зазначеної нозології, а також заходи нейропсихологічної та фізіотерапевтичної реабілітації у віддаленому періоді вибухової ЗЧМТ.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом вивчення є травматична хвороба головного мозку у віддаленому періоді вибухової ЗЧМТ. Предмет дослідження – клініко-параклінічні, біохімічні, нейропсихологічні показники хворих із травматичною хворобою головного мозку. Методи дослідження: клініко-неврологічні, психоневрологічні, біохімічні, електрофізіологічні, полісомнографічні, статистичні тощо.

Обстежено 97 хворих віком 23–37 років із ЗЧМТ, спричиненою вибуховою хвилею в період

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілей

перебування в зоні збройного конфлікту на Сході України, з давністю травми 1,5–3 роки. З анамнезу відомо, що відстань від місця вибуху снаряда чи міни до постраждалих становила від 4–5 до 10–12 м. Усім хворим проводили клініко-неврологічне, психоневрологічне, біохімічне, електрофізіологічне, полісомнографічне обстеження та оцінювали стан їх вегетативної нервової системи (ВНС): визначали вегетативний тонус, вегетативну реактивність (ВР), вегетативне забезпечення діяльності (ВЗД). Одержані дані статистично обробляли за методом В. С. Генеса.

У дослідження включали постраждалих, які відповідали таким критеріям: а) вік 23–37 років; б) відсутність соматичного і неврологічного обтяженого анамнезу; в) наявність лише легкої ЗЧМТ (без алкогольного сп'яніння, травм грудної клітки, туберкульозу та інших інфекційних захворювань в момент отримання травми). Дані критерії дозволили нам максимально виключити фактори, які б істотно впливали на перебіг хвороби.

Результати й обговорення. Клінічну характеристику віддаленого періоду було вивчено у 97 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (м. Харків) і в неврологічній клініці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» протягом 2014–2018 рр.

Відповідно до патофізіологічних наслідків віддаленої ЗЧМТ, основним напрямком у лікуванні було відновлення збалансованості дії відповідних функціональних систем головного мозку, що можливе тільки при комплексному медикаментозному та немедикаментозному лікуванні.

Патогенез ураження нервової системи при травматичній хворобі головного мозку змовлений, головним чином, обмінними, токсичними, судинними і рефлекторними розладами. Зсув гомеостазу, як внутрішній стрес-чинник, запускає каскад патологічних механізмів [2, 9]. Церебральний гомеостаз – це стабільне функціонування мозку та окремих його систем у фізіологічних межах в період спокою і при дії різних стресорів. Синхронізуючі та десинхронізуючі системи є складовою частиною лімбіко-ретикулярного комплексу, інтегративної системи, що здійснює надсегментарну вегетативну регуляцію [1, 8, 15]. У стані спокою відбувається зниження реактивності гіпоталамуса, а отже, й зниження емоційної збудливості, що приводить до зменшення низхідних кірково-гіпоталамо-соматичних розрядів у системі зворотного зв'язку. Особливості психо-емоційних стресорів полягають у їх тенденції до хронізації та самопосилення. На відміну від гуморальних показників, їх точні значення не підда-

ються чіткому підрахунку і вимірюванню, а використання суб'єктивних опитувальників виявляє значні варіації кінцевого значення показників. Психічним стресорам важче запобігти, ніж фізичним, вони можуть діяти навіть за відсутності подразника, що потребує іншого підходу в терапевтичних та реабілітаційних заходах. Для нормалізації психологічного стану хворих із ВН ЗЧМТ використовували комплексний підхід, який поєднує методи психотерапії, рефлексотерапії, лікувальної фізкультури та фармакотерапії. Стратегія психотерапії була спрямована на усунення внутрішнього психологічного конфлікту, мобілізацію психічних можливостей пацієнта, зміну звичних «больових відчуттів», навчання пацієнтів методам саморегуляції больових відчуттів. Залежно від характеру психопатологічної симптоматики, вираження мотивацій та працездатності пацієнта для лікування можуть бути використані різні психотерапевтичні техніки – підтримувальна психотерапія, сугестивні методики (гіпноз, релаксація, медитація), когнітивно-біхевіоральна психотерапія, динамічна психотерапія, групова психотерапія, біологічний зворотний зв'язок.

Крім використання сучасних фармакологічних засобів, лікар має розпрацювати таку методологію, де головним є не усунення всіх проявів патології, а регулювання ушкоджених ланок патогенезу, сприяння відновленню пристосувально-компенсаторних можливостей організму. Тобто, лікувальні заходи повинні бути спрямовані на забезпечення оптимального розвитку існуючих в організмі захисних реакцій, які сформувалися у процесі еволюції, мають свою структуру та динаміку розвитку.

Серед лікувальних терапевтичних заходів можна виокремити позитивний і обґрунтований вплив транскраніальної електроаналгезії (ТКЕА), краніоцеребральної гіпотермії (КЦГ), мікрохвильової резонансної терапії (МРТ), програмованої сенсорної депривації тощо. Проведені дослідження показали, що під впливом ТКЕА відновлюється функціонування вегетативної нервової системи, нормалізуються гуморальні та імунні показники, швидкість мозкового кровотоку, покращуються біоелектрична активність головного мозку, психологічний статус хворих, нормалізується температурний гомеостаз. Тобто, відзначено суттєвий вплив ТКЕА на регуляторні процеси, що приводять у більшості хворих до зникнення тих порушень, які були викликані черепно-мозковою травмою.

Після сеансу КЦГ поліпшився функціональний стан підкіркових структур: достовірно зменшилася частота сухожилкової анізорефлексії, атаксії, тремору пальців рук та повік, зникли або стали

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

слабовираженими вегето-вісцеральні пароксизми. Нормалізувався артеріальний тиск майже у всіх обстежених (лише в одного пацієнта із 20 осіб зберігалася гіпертензія), причому це стосується випадків як гіпер-, так і гіпотензії. Майже повністю нормалізувався внутрішньочерепний тиск. Функціонування надсегментарних структур ВНС також нормалізувалося за даними коефіцієнта Хільдебранта, показників вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності при проведенні орто-, кліностатичних проб. Разом з тим, у хворих після КЦГ нормалізувалися показники реоенцефалограми: реографічний індекс (РІ), дикротичний індекс (ДКІ), діастолічний індекс (ДСІ), що свідчить про нормалізацію мозкового кровотоку. Наші дані дозволяють стверджувати, що краніоцеребральна гіпотермія, незважаючи на відсутність медикаментозного впливу, позитивно впливає на функціональний стан надсегментарних структур ВНС у хворих із віддаленими наслідками ЗЧМТ, що, вочевидь, відбувається за рахунок зовнішнього біокерування синхронізацією функціональної активності структур, які входять до кортико-гіпоталамічно-ретикулярної осі.

Курс МРТ викликає позитивну динаміку: це проявляється зменшенням або зникненням суб'єктивних проявів страждання, покращенням збалансованості відділів ВНС. Відзначено покращення температурної функції ВНС та когнітивних функцій ЦНС. В цілому можна спостерігати зменшення і (суттєве) дисрегуляційних, і дезадаптивних проявів у даної групи хворих. Метод програмованої сенсорної депривації позитивно вплинув на вегетативні порушення, що мають місце у хворих із ЧМТ, зумовленою дією вибухової хвилі [6, 7].

Результати наших досліджень показали високу позитивну ефективність сенсорної депривації при лікуванні астеноневротичних розладів хворих з бойовою ЗЧМТ. Позитивна результативність методу сенсорної депривації, як ми вважаємо, зумовлена тим, що відбувається відновлення не тільки у психоемоційній сфері пацієнта, але й у збалансованості та синхронності в діяльності надсегментарних структур ВНС, адже зняття надлишкової сенсорної імпульсації зумовлює розділення діяльності функціональних систем мозку і їхню переналаджованість. Отже, сенсорна депривація забезпечує виконання одного з принципів програмованого біокерування.

Висновки. Результати експериментальних досліджень показали, що відновлення функцій ЦНС після ЧМТ відбувається із залученням особливих компенсаторних ресурсів нервової тканини – нейропластичності та нейрогенезу. Відповідно до сучасної концепції хвороби, яка базується

на тривимірній моделі ВООЗ «хвороба – обмеження життєдіяльності – соціальна недостатність», обмеженням життєдіяльності хворого з наслідками ЗЧМТ є відсутність можливості брати участь у повсякденній діяльності в звичайному для здорової людини обсязі. Цей фактор є бар'єром для хворого і соціально дезадаптує його. Основними принципами реабілітації є: 1) комплексність лікувально-відновлювальних заходів; 2) етапність і послідовність лікування; 3) спрямований вплив на особистість хворого з урахуванням преморбідних особливостей. В основі реабілітації пацієнта з наслідками ЧМТ має бути індивідуальна програма, складена з урахуванням реабілітаційного потенціалу, що включає весь комплекс медичних і соціальних заходів і передбачає досягнення максимального рівня реабілітації – повної, часткової або побутової. Суть запропонованої технології полягає в тому, що за допомогою фізіотерапевтичних впливів – ТКЕА, КВЧ-терапії, КЦГ та/або програмованої сенсорної депривації – створюються умови для відновлення синхронної упорядкованої діяльності функціональних систем півкуль мозку, перш за все, надсегментарних утворів вегетативної нервової системи. Корекції дисрегуляційних порушень у структурах півкуль досягають за рахунок різноспрямованої дії вищезгаданих методик.

Отже, передбачаючи структурно-функціональні перебудови структур мозку, можна забезпечувати можливість керування процесами життєдіяльності.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасність, адекватність надання спеціалізованої медичної допомоги значною мірою визначають стан постраждалих у поточний момент, особливості подальшого перебігу травматичного ушкодження мозку, ступінь вираження та тяжкість наслідків ЗЧМТ, інвалідизацію, зумовлену цими наслідками, рівень смертності. Своєрідність клінічної картини вибухової ЗЧМТ змушує шукати нові підходи до діагностики, лікування та реабілітації постраждалих на різних етапах захворювання. З огляду на це, актуальними є виявлення особливостей формування та перебігу травматичної хвороби мозку в постраждалих із вибуховою ЗЧМТ для розробки комплексу нових прогностичних критеріїв з метою оптимізації надання неврологічної, психотерапевтичної та фізіореабілітаційної допомоги. Дослідження віддалених наслідків бойової черепно-мозкової травми та поглиблене вивчення й обґрунтоване вдосконалення процесів нейропсихологічної та фізіотерапевтичної реабілітації значно покращує соціально-адаптаційні можливості цього контингенту хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства / под ред. А. М. Вейна. – М. : МИА, 2003. – 752 с.
2. Живолупов С. А. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 4. – С. 78–85.
3. Кас Ю. В. Особливості закритої черепно-мозкової травми, зумовленої вибуховою хвилею, в учасників бойових дій на Сході України / Ю. В. Кас, В. О. Коршняк, В. Т. Поліщук // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2. – С. 41–44.
4. Коршняк В. О. Клініко-неврологічні особливості гострого періоду легкої черепно-мозкової травми внаслідок дії вибухової хвилі / В. О. Коршняк, Б. А. Насібуллін, Ю. В. Бовт // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 3 (113). – С. 122–123.
5. Коршняк В. О. Сучасні погляди на механізм впливу вибухової хвилі на центральну нервову систему та формування неврологічної симптоматики / В. О. Коршняк, Б. А. Насібуллін // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – № 6 (84). – С. 139–142.
6. Коршняк В. О. Вплив вибухової хвилі на формування неврологічної симптоматики у хворих з бойовою черепно-мозковою травмою / В. О. Коршняк // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – № 5 (83). – С. 83–87.
7. Коршняк В. О. Нейрофізіологічні механізми програмованої сенсорної депривації / В. О. Коршняк // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 4 (69). – С. 94–99.
8. Лихтерман Л. Б. Сотрясение головного мозга / Л. Б. Лихтерман, А. Д. Кравчук, М. М. Филатова. – М., 2008. – 160 с.
9. Клинико-неврологический, электрофизиологический и нейропсихологический аспект острого периода легкой закрытой черепно-мозговой травмы у комбатантов : зб. тез наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів "Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології" / В. И. Сухоруков, Ю. В. Бовт, Н. Н. Привалова, Л. П. Забродина. – Х., 2015. – С. 283–286.
10. Шогам И. И. Экстралемнисковые расстройства чувствительности в клинической неврологии / И. И. Шогам. – К. : Здоров'я, 1988. – 158 с.
11. Blast exposure in rats with body shielding is characterized primarily by diffuse axonal injury / R. H. Garman, L. W. Jenkins, R. C. Switzer R. Bauman // J. Neurotrauma. – 2011. – Vol. 28. – P. 947–959.
12. Ghajar J. Traumatic brain injury / J. Ghajar // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 923–929.
13. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma / L. E. Goldstein, A. M. Fisher, C. A. Tagge [et al.] // Sci. Trans. Med. – 2012. – Vol. 4. – P. 134–160.
14. Korshnyak V. Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute period of mild cranial brain trauma caused by shock wave / V. Korshnyak, V. Sukhorukov // "EUREKA: Health Sciences". – 2016. – Vol. 1. – P. 14–18.
15. Luppino G. The organization of the frontal motor cortex / G. Luppino, G. Rizzolatti // News Physiol. Sci. – 2000. – No. 15. – P. 951–955.
16. Blast-related traumatic brain injury / J. V. Rosenfeld, A. C. McFarlane, P. Bragge [et al.] // Article in the Lancet Neurology. – 2013. – Vol. 12. – P. 882–893.

REFERENCES

1. Veyn, A.M. (Ed.). (2003). *Vegetativnye rasstroystva [Vegetative disorders]*. Moscow: MIA [in Russian].
2. Zhivolupov, S.A., & Samartsev, I.N. (2009). Neuroplasticnost: patofiziologicheskie aspekty i vozmozhnosti terapevticheskoy modulyatsii [Neuroplasticity: pathophysiological aspects and possibilities of therapeutic modulation]. *Zhurn. neurologii i psikiatrii – Journal of Neurology and Psychiatry*, 4, 78-85 [in Russian].
3. Kas, Yu.V., Korshniak, V.O., & Polishchuk, V.T. (2015). Osoblyvosti zakrytoi cherepno-mozkovoї travmy, zumovlenoi vybukhovoї hvyleiu, v uchasykiv boiovykh dii na skhodi Ukrainy [Features of closed craniocerebral trauma caused by an explosive wave in participants of combat operations in the east of Ukraine]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Researches*, 2, 41-44 [in Ukrainian].
4. Korshniak, V.O., Nasibullin, B.A., & Bovt, Yu.V. (2016). Kliniko-nevrolohichni osoblyvosti hostroho periodu lehkoi cherepno-mozkovoї travmy vnaslidok dii vybukhovoї hvyli [Features of closed craniocerebral trauma caused by an explosive wave in participants of combat operations in the east of Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 3 (113), 122-123 [in Ukrainian].
5. Korshniak, V.O., & Nasibullin, B.A. (2016). Suchasni pohlyady na mekhanizm vplyvu vybukhovoї khvyli na tsentralnu nervovu systemu ta formuvannya nevrolohichnoi symptomatyky [Modern views on the mechanism of the impact of an explosive wave on the central nervous system and the formation of neurological symptoms]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal – International Neurological Journal*, 6 (84), 139-142 [in Ukrainian].
6. Korshniak, V.O. (2016). Vplyv vybukhovoї khvyli na formuvannya nevrolohichnoi symptomatyky u khvorykh z boiovoiu cherepno-mozkovoї travmoiu [Influence of an explosive wave on the formation of neurological symptoms in patients with combat craniocerebral trauma]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal – International Neurological Journal*, 5 (83), 83-87 [in Ukrainian].
7. Korshniak, V.O. (2015). Neirofiziologichni mekhanizmy programovanoi sensornoi depriyvatsii [Neurophysiological mechanisms of programmed sensory deprivation]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and Clinical Medicine*, 4 (69), 94-99 [in Ukrainian].
8. Lihterman, L.B., Kravchuk, A.D., & Filatova, M.M. (2008). *Sotryaseniye golovnogo mozga [Concussion of the brain]*. Moscow [in Russian].
9. Suhorukov, V.I., Bovt, Yu.V., Privalova, N.N., & Zabrodina, L.P. (2015). Kliniko-nevrologicheskii, elektrofiziologicheskii i neyropsikhologicheskii aspekt ostrogo perio-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

da legkoy zakrytoy cherepno-mozgovoy travmy u kombatanov [Clinical neurological, electrophysiological and neuropsychological aspects of the acute period of mild closed head injury in combatants]. *Zb. tez nauk. prakt. conf: "Aktualni pytannia suchasnoi psikhiiatrii, narkolohii ta nevrolohii"* – Collection of theses of Scient. and Pract. Conference: "Actual Questions of Modern Psychiatry, Narcology and Neurology" (283-286). Kharkiv [in Russian].

10. Shogam, I.I. (1988). *Ekstralemniskovye rasstroystva chuvstvitelnosti v klinicheskoy nevrologii* [Extralemic sensitivity disorders in clinical neurologists]. Kyiv: Zdorovyie [in Russian].

11. Garman, R.H., Jenkins, L.W., Switzer, R.C., & Bauman, R. (2011). Blast exposure in rats with body shielding is characterized primarily by diffuse axonal injury. *J. Neurotrauma*, 28, 947-959.

12. Ghajar, J. (2000). Traumatic brain injury. *Lancet*, 356, 923-929.

13. Goldstein, L.E., Fisher, A.M., Tagge, C.A., Zhang, X.L., Velisek, L., Sullivan, J.A., ... & McKee, A.C. (2012). Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma. *Sci. Trans. Med.*, 4, 134-160.

14. Korshniak, V., & Sukhorukov, V. (2016). Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute period of mild cranial brain trauma caused by shock wave. *"EUREKA: Health Sciences"*, 1, 14-18.

15. Luppino, G., & Rizzolatti, G. (2000). The organization of the frontal motor cortex. *News Physiol. Sci.*, 15, 951-955.

16. Rosenfeld, J.V., McFarlane, A.C., Bragge, P., Armonda, R.A., Grimes, J.B., & Ling, G.S. (2013). Blast-related traumatic brain injury. *Article in the Lancet Neurology*, 12, 882-893.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕЙСТВИЕМ ВЗРЫВНОЙ ВОЛНЫ

©В. А. Коршняк, Е. В. Коршняк

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологов НАМН Украины», г. Харьков

РЕЗЮМЕ. Повреждения центральной нервной системы у участников боевых действий на Востоке Украины занимают второе место после пулевых и осколочных ранений туловища и конечностей. Повреждения, вызванные взрывной волной, по патогенезу и клинико-морфологическим проявлениям существенно отличаются от обычных механических закрытых черепно-мозговых травм. Совершенно очевидно, что проблема отдаленных последствий, их диагностики, адекватной клинико-патофизиологической оценки, лечения, реабилитации в целом имеет важное общемедицинское и социально-экономическое значение.

Цель – изучение отдаленных последствий боевой черепно-мозговой травмы для дальнейшей обоснованности выбора методов терапии и реабилитации.

Материал и методы. Обследовано 97 военных по данной нозологии. Патогенез поражения нервной системы при травматической болезни головного мозга обусловлен, главным образом, обменными, токсичными, сосудистыми и рефлекторными расстройствами. Сдвиг гомеостаза, как внутренний стресс-фактор, запускает каскад патологических механизмов.

Результаты. Анализ динамики патологического процесса показал, что не все его звенья равнозначны. Отдельные звенья являются определяющими для дальнейшего развития патологических процессов. В динамике болезни роль отдельных звеньев, даже основного патологического процесса, часто меняется, а значит, и основное звено не всегда является постоянным на протяжении болезни. На каждом из этапов развития болезни возможны свои основные звенья патогенеза.

Выводы. Предвидя структурно-функциональные перестройки структур мозга, можно обеспечивать возможность управления процессами жизнедеятельности. Апробирована и доказана результативность и эффективность нейропсихологических и физиотерапевтических мероприятий реабилитации больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: черепно-мозговая травма; отдаленные последствия черепно-мозговой травмы; боевая травма; нейропсихологическая помощь; физиореабилитационные мероприятия; психотерапевтическая помощь; взрывная волна.

ACTUALITY AND FOUNDATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL AND PHYSIOTHERAPEUTIC REHABILITATION IN PATIENTS WITH CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY CAUSED BY ACTION OF THE EXPLOSIVE WAVE

©V. O. Korshniak, O. V. Korshniak

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv

SUMMARY. Damage to the central nervous system among participants in military operations in the east of Ukraine ranks second after bullet and fragmentation wounds to the trunk and extremities. Damages caused by the blast wave, according to pathogenesis and clinical and morphological manifestations, differ significantly from the usual mechanical closed craniocerebral injuries.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

It is quite obvious that this problem of remote consequences, their diagnosis, adequate clinico-pathophysiological evaluation, treatment, rehabilitation in general, have an important general medical and socio-economic significance.

The aim – to study the long-term consequences of a military brain injury for the further validity of the choice of therapy and rehabilitation methods.

Material and Methods. There were examined 97 military men with this nosology. The pathogenesis of damage to the nervous system in traumatic brain disease is mainly due to metabolic, toxic, vascular and reflex disorders. The shift of homeostasis, as an internal stress factor, triggers a cascade of pathological mechanisms.

Results and Discussion. An analysis of the dynamics of pathological processes showed that not all of its links are equivalent. Individual links of pathogenesis are crucial for the further development of pathological processes. In the dynamics of the disease, the role of individual links, even the main pathological process, often changes, and so the main link is not always constant throughout the illness. At each stage of the development of the disease, its main their own links in pathogenesis are possible.

Conclusions. Anticipating the structural and functional rearrangements of the structure of the brain, it is possible to provide the possibility of controlling vital processes. The efficacy and effectiveness of neuropsychological and physiotherapeutic measures of rehabilitation of patients were tested and proved.

KEY WORDS: traumatic brain injury; distant consequences of traumatic brain injury; military traumatic brain injury; neuropsychological assistance; physiotherapy measures; psychotherapeutic assistance; explosive wave.

Отримано 12.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ – В ФОКУСІ СТАТИНИ

©Л. П. Кузнєцова, Т. В. Богослав

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Стабільна ішемічна хвороба серця залишається надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено високим рівнем захворюваності та смертності.

Мета – визначити особливості клінічного перебігу, функціональної та структурно-геометричної перебудови лівих відділів серця у хворих на стабільну ІХС (СІХС) в поєднанні із нетяжкою негоспітальною пневмонією (НП) та ефективність комплексного лікування з додатковим включенням до традиційного протокольного лікування препарату *Розувастатин*, в добовій дозі 40 мг на ніч, на термін перебування в стаціонарі, та надалі – амбулаторно протягом 6 місяців.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 77 пацієнтів, старших 65 років. Хворі були поділені на 3 групи: в 1 увійшли хворі на СІХС із супутньою НП (n=32), у 2 – хворі з ізольованою НП (n=27), в 3 – 18 хворих із ізольованою СІХС, які перебували на лікуванні в терапевтичному відділенні КЗ «ЦЛ Комунарського району» м. Запоріжжя, впродовж 2017 року. Середній вік хворих складав (66,2±7,1) років. Чоловіків було 42, жінок – 35. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження згідно з вітчизняними рекомендаціями. Додатково хворим була проведена ехокардіографія в М- та В-режимах. Діагноз СІХС встановлювали на підставі наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р., діагноз НП – згідно з наказом МОЗ України (№ 128 від 19.03.2007 р.). Хворі на СІХС, як із поєднаним перебігом (СІХС+НП), так і з ізольованою СІХС, отримували лікування згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження» (наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р.), хворі на НП – згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на НП дорослим особам» (наказ України № 128 від 19.03.2007 р.).

До госпіталізації всі хворі з СІХС отримували, згідно з протоколом, статини (розувастатин) в дозі 10–20 мг. Беручи до уваги плейотропну протизапальну дію статинів і їхню здатність поліпшувати функції зовнішнього дихання за рахунок зростання показників ОФВ₁, ФЖЄЛ, хворим 1 і 2 груп на фоні призначення традиційної терапії НП та СІХС ми призначали розувастатин у добовій дозі 40 мг 1 раз на добу на ніч. Пацієнтам 3 групи дозу статинів, яку хворі приймали раніше, не змінювали.

Результати. За об'єктивними, лабораторними та інструментальними даними встановлено, що НП сприяє погіршенню клінічного перебігу СІХС: вірогідно вищими на 23,4 % (p<0,05) були частота серцевих скорочень (ЧСС), на 10,1 % – частота дихальних рухів (ЧДР) (p<0,05); виявлено зниження сатурації кисню на 2,7 % (p<0,05), підвищення показників ШОЕ на 13,7 %, лейкоцитозу – на 26,0 % і показників імунозапальної активації – СРП – на 9,6 % (p<0,05), порівняно із пацієнтами 3 групи (СІХС без НП). Функція зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів 1 групи була незначно порушена, в основному за рестриктивним типом. Хворі 1 групи, яким додатково призначали розувастатин у добовій дозі 40 мг, вже через 10–12 днів відмічали позитивну динаміку: поліпшення загального стану та показників крові. Скоротився також термін перебування цих хворих у стаціонарі – до (14,2±1,1) днів проти (16,62±1,0) (p<0,05) у хворих з ізольованою СІХС, що одержували тільки традиційне лікування. Вплив призначеного комплексного лікування на прогноз СІХС після перенесеної НП вивчався сімейним лікарем амбулаторно впродовж 6 місяців потому.

Висновки. Аналіз результатів дослідження: загальний стан хворих обох груп, показники лабораторних та інструментальних досліджень, вказують на негативний вплив НП на перебіг СІХС у хворих похилого віку, на відміну від хворих з ізольованою СІХС. Комплексне ж протокольне лікування хворих з коморбідним перебігом СІХС із супутньою НП з додатковим призначенням препарату *Розувастатин* (40 мг на добу на ніч) у період стаціонарного лікування, – сприяє швидшому одужанню хворих від НП. Продовження ж прийому *розувастатину* хворими на СІХС після перенесеної НП ще протягом півроку, в тій же самій дозі, вказує на його позитивний вплив на стан кардіогемодинаміки та обумовлює більш сприятливий перебіг захворювання і покращення якості життя хворих, про що свідчить відсутність повторних госпіталізацій серед 32 хворих на СІХС, що перенесли НП, впродовж всього терміну спостереження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стабільна ішемічна хвороба серця; негоспітальна пневмонія; ремоделювання серця; розувастатин.

Вступ. Незважаючи на сучасні досягнення кардіології, стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС) займає провідне місце серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) у більшості розвинутих країн

світу, в тому числі й в Україні, є основною причиною втрати працездатності та смертності, а поширення цієї патології останніми роками невпинно зростає [1, 6–8]. На сьогодні відомо, що на перебіг

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

СІХС впливають супутні захворювання органів дихання, частіше негоспітальна пневмонія (НП), яка належить до групи найпоширеніших інфекційних захворювань легень [4, 5]. Не менш важливою залишається проблема діагностики та лікування коморбідного перебігу СІХС і НП у літніх людей. При цій коморбідній патології НП суттєво ускладнює перебіг СІХС, на тлі якої вона виникла. Вважають, що наявність пневмонії негативно впливає на стан хворих із СІХС за рахунок збільшення потреби міокарда у кисні в умовах інтоксикації, зниженої оксигенації та вентиляційно-перфузійних порушень. За наявності гострого запального процесу в легенях погіршуються зміни гемодинаміки, які викликають порушення функції ендотелію судин, обумовлюють тяжкість перебігу СІХС та несуть загрозу розвитку небезпечних ускладнень з боку саме серцево-судинної системи [3, 5, 7]. Останніми роками в дослідженнях, присвячених даній проблемі, та для оцінки прогнозу хворих з вказаною коморбідною патологією, вивчають структурно-геометричну та функціональну перебудову серця [1, 2, 4]. Грамотна інтерпретація особливостей ехокардіографічних показників пацієнтів з СІХС, поєднаної із НП, дозволяє не тільки оцінити тяжкість перебігу захворювання, а й спрогнозувати ризик ускладнень з боку серцево-судинної системи та оптимізувати лікування, як на етапі перебування хворого в стаціонарі, так і на етапі амбулаторного спостереження після перенесеної НП [1, 5, 9, 10]. Питання щодо віддаленого прогнозу пацієнтів зі СІХС, які перенесли НП, залишаються актуальними, оскільки вимагають від сімейного лікаря (після виписки пацієнта із стаціонару) цілісного підходу до розуміння ведення таких хворих при амбулаторному спостереженні, своєчасного проведення необхідних обстежень, адекватної терапії, що покликана сприяти не тільки поліпшенню стану, а й покращенню та подовженню життя хворих похилого віку.

Мета – визначити особливості клінічного перебігу, функціональної та структурно-геометричної перебудови серця у хворих на ІХС в поєднанні із нетяжкою НП, оптимізувати протокольне комплексне лікування з додатковим включенням розувастатину в добовій дозі 40 мг на ніч на термін перебування в стаціонарі та надалі – амбулаторно протягом 6 місяців.

Матеріал і методи дослідження. Відповідно до мети дослідження було обстежено 77 пацієнтів, старших за 65 років, з них 32 – з НП в поєднанні із СІХС, 27 – із ізольованою нетяжкою НП та 18 – з ізольованою СІХС, які перебували на лікуванні в терапевтичному відділенні КУ «ЦЛ Комунарського р-ну» м. Запоріжжя, протягом 2017 року. Середній вік хворих складав (66,13±7,1) років. Чоло-

віків було 42, жінок – 35. Всім пацієнтам проведено загальноклінічне лабораторне та інструментальне обстеження згідно з вітчизняними рекомендаціями. Діагноз НП у всіх хворих верифіковано рентгенологічно згідно з наказом МОЗ України (№ 128 від 19.03.2007 р.). Діагноз СІХС встановлювали на підставі наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р.). З метою оцінки структурно-функціонального стану лівих відділів серця усім пацієнтам була виконана ехокардіографія в М- та В-режимах з визначенням наступних показників: кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР, мм), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР, мм), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО, мл), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО, мл), фракція викиду (ФВ, %), швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, см/с), швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, см/с), співвідношення Е/А, час сповільнення хвилі (DT в мс), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд, мм), товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд, мм), масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/см²).

Оцінку систолічної функції ЛШ визначали враховуючи збільшення КДО, КСО та зменшення ФВ. ФВ ЛШ >50 % вважали нормою; ФВ ЛШ 40–50 % – проміжною («сірою зоною»), а <40 % – зниженою (згідно з Рекомендаціями діагностики і лікування серцевої недостатності (2016) Європейського кардіологічного товариства [1]). Статистичну обробку виконували за допомогою пакета програм «Statistica 7.0». Застосовували параметричні та непараметричні методи. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Усім хворим на НП призначали стартову антибактеріальну терапію (АБТ) згідно з протоколом надання допомоги хворим на НП, з урахуванням попереднього використання антибіотиків. Призначали також муколітичну та дезінтоксикаційну терапію. Додатково пацієнти 1 та 2 груп з поєднаним перебігом СІХС та НП (n=32) і пацієнти з ізольованою НП (n=27), отримували препарат розувастатин в дозі 40 мг 1 раз на добу на ніч, беручи до уваги плейотропну протизапальну дію статинів та їхню здатність поліпшувати функцію зовнішнього дихання за рахунок зростання показників ОФВ₁, ФЖЄЛ. Ефективність лікування НП оцінювали через (10±1,3) днів. Вплив призначеного комплексного лікування на прогноз СІХС, показники гемодинаміки та ЯЖ хворих із СІХС, що перенесли НП, оцінювали через 6 місяців.

Результати й обговорення. На початку госпіталізації хворі 1 і 2 груп за розподілом скарг не розрізнялися. У пацієнтів 1 основної групи такі

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

скарги як задишка (76,8 %), пастозність гомілок (21,4 %), більш виражена слабкість (54,3 %) траплялися частіше, ніж у пацієнтів з ізольованою СІХС (відповідно 16,9 %, 0 %, 23,4 %, у всіх випадках $p < 0,05$). Також було виявлено різницю між 1 та 3 (хворі на СІХС без НП) групами за показниками частоти серцевих скорочень (ЧСС), відповідно $(86,9 \pm 3,0)$ та $(76,3 \pm 6,4)$ ударів за 1 хв. Частота дихальних рухів (ЧДР) у хворих основної групи складала $(20,5 \pm 0,4)$ за 1 хвилину проти $(17,6 \pm 0,2)$ за 1 хвилину у хворих на ізольовану СІХС. Особливості структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на СІХС, поєднану із НП, характеризувалися достовірно збільшеними лінійними розмірами лівого передсердя у діастолу на 12,8 % ($p < 0,05$), а у систолу – на 25,1 % ($p < 0,05$), порівняно із хворими на СІХС без НП. ФВ була достовірно нижчою у хворих з поєднанням СІХС і НП на 8,4 % ($p < 0,05$). У цій групі хворих також спостерігалось збільшення товщини міжшлуночної перетинки (ТМШП) у систолу на 11,6 % та діастолу – на 12,1 %, а також вірогідне збільшення індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ на 24,0 % ($p < 0,05$), на відміну від пацієнтів з СІХС без супутньої НП ($p < 0,05$).

Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на СІХС, поєднану із НП, і СІХС без НП, були порушені за змішаним типом, але у хворих з поєднаним перебігом більш вираженими були порушення рестриктивного типу.

При аналізі ліпідограми у хворих на СІХС із супутньою НП було відмічено достовірне підвищення вмісту загального холестерину (ЗХ) крові на 40,0 % ($p < 0,05$) більше, ніж у хворих з ізольованою

НП, тригліцеридів – на 19,2 % ($p < 0,05$), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – на 69,3 % ($p < 0,05$), та дуже низької – на 21,1 % ($p < 0,05$) відповідно.

Проаналізовані показники ФЗД у хворих 1 і 2 груп під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням препарату розувастатину в дозі 40 мг на добу вказали на вірогідне збільшення відсотка життєвої ємності легень (ЖЄЛ) вдиху на 10,9 % ($p < 0,05$), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) вдиху – на 15,0 % ($p < 0,05$). Вміст ЗХ у хворих на НП без супутньої СІХС під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням розувастатину зменшився на 6,2 %, а ЛПНЩ – на 11,0 % ($p < 0,05$).

Висновки. 1. Виникнення НП на тлі СІХС сприяє більш тяжкому клінічному перебігу захворювання у осіб похилого віку.

2. У хворих на НП із супутньою СІХС має місце порушення ФЗД за змішаним типом, але з перевагою рестриктивного типу.

3. Для хворих з поєднаним перебігом НП з супутньою СІХС характерні зміни геометрії лівих відділів серця, а саме, збільшення лінійних розмірів лівих камер серця, як у діастолу, так і в систолу, КСР та КДР ЛШ у порівнянні хворими з ізольованою НП.

4. Використання в комплексному протокольному лікуванні хворих з коморбідним перебігом НП і СІХС препарату розувастатину в період лікування в стаціонарі в дозі 40 мг, сприяє покращенню загального стану та поліпшенню ФЗД, і показників центральної гемодинаміки, як у хворих із СІХС після перенесеної НП, так і у пацієнтів з перенесеною ізольованою НП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діденко Д. В. Особливості ремоделювання лівих та правих відділів серця пацієнтів із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень / Д. В. Діденко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – № 3 (31). – С. 57–64.

2. Крахмалова Е. О. Эхокардиография в оценке нарушенной гемодинамики у больных с негоспитальной пневмонией / Е. О. Крахмалова // Вісник морфології. – 2011. – № 3 (17). – С. 555–558.

3. Кузнецова Л. Ф. Рациональная стратегия ведения пациентов с внебольничной пневмонией в пожилом и старческом возрасте / Л. Ф. Кузнецова, Т. В. Богослав, Ю. И. Решетиллов // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 36–38.

4. Курінець Л. О. Особливості центральної гемодинаміки та функцій зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію 3 і 4 групи із супутньою ІХС / Л. О. Курінець // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 21–23.

5. Лебединская М. Н. Внебольничная пневмония у больных с хронической сердечной недостаточностью: трудности диагностики: научный обзор / М. Н. Лебединская, В. И. Березняков // Болезни и антибиотики. – 2012. – № 1. – С. 5–28.

6. Негоспітальна пневмонія: стандарти діагностики, сучасна антибактеріальна терапія / Т. О. Перцева, Р. С. Козлов, С. С. Симонов, В. В. Дмитриченко // Український медичний часопис. – 2011. – № 6 (86).

7. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема XXI века / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 133–142.

8. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik [et al.] // Ann. Med. – 2016. – Vol. 4913. – P. 256–260.

9. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. Incidents, timing, risk factors, and association with short-term mortality / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, G. A. Wells [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 773–781.

REFERENCES

1. Didenko, D.V. (2017). Osoblyvosti remodeliuvannya livykh ta pravykh viddiliv sertsia patsiyentiv iz poiednanyim perebihom ishemičnoi khvoroby sertsia ta khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen [Features of remodeling of the left and right heart departments of patients with a combined course of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (31), 57-64 [in Ukrainian].
2. Krakhmalova, E.O. (2011). Ekhokardiofrafіya v otsenke narusheniі gemodinamiky u bolnykh s negospitalnoy pnevmonіey [Echocardiography in the assessment of hemodynamic disorders in patients with non-hospital pneumonia]. *Visnyk morfolohii – Bulletin of Morphology*, 3 (17), 555-558 [in Russian].
3. Kuznetsova, L.F., Bohoslav, T.V., & Reshetylov, Yu.I. (2014). Ratsyonalnaya strategiya vedeniya patsiyentov s vnebolnichnoy pnevmoniyey v pozhylom i starcheskom vozraste [Rational management strategy for patients with community-acquired pneumonia in the elderly and senile patients]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal*, 2 (83), 36-38 [in Russian].
4. Kurilets, L.O. (2010). Osoblyvosti tsentralnoi hemodinamiky ta funktsii zovnishnoho dykhannya u khvorykh na nehospitalnu pnevmonіiu 3 i 4 hrupy iz suputnioiu IKhS [Features of central hemodynamics and external respiration functions in patients with community-acquired pneumonia of groups 3 and 4 with concomitant coronary artery disease]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal*, 12 (3), 21-23 [in Ukrainian].
5. Lebedinskaya, M.N., & Berezhnyakov, V.I. (2012). Vnebolnichnaya pnevmoniya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: trudnosti diagnostiki: nauchnyy obzor [Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: diagnostic difficulties: a scientific review]. *Bolezni i antibiotiky – Diseases and Antibiotics*, 1, 5-28 [in Russian].
6. Pertseva, T.O., Kozlov, R.S., Symonov, S.S., & Dmytrychenko, V.V. (2011). Nehospitalna pnevmonіia: standarty diahnozyky, suchasna antybakterialna terapiia [Untreated pneumonia: diagnostic standards, modern antibiotic therapy]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Bulletin*, 6 (86) [in Ukrainian].
7. Chuchalyn, A.H. (2015). Pnevmoniya: aktualnaya problema XXI veka [Pneumonia: an actual problem of the XXI century]. *Pulmonologiya – Pulmonology*, 2, 133-142 [in Russian].
8. Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., & Leischik, R. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Med.*, 49 (13), 256-260.
9. Corrales-Medina, V.F., Musher, D.M., & Wells, G.A. (2012). Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. Incidents, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*, 125, 773-781.
10. Townsend, N., Wilson, L., & Bhatnager, P. (2016). Cardiovascular disease in Europe Epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* Retrieved from: [http:// dx.doi.org/ 10.1093/eurheartj/ ehw334](http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА – В ФОКУСЕ СТАТИНЫ

© Л. Ф. Кузнецова, Т. В. Богослав

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»
Запорожский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ. Стабильная ишемическая болезнь сердца остается актуальнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и смертности.

Цель – определить особенности клинического течения, функциональной и структурной перестройки левых отделов сердца у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) в сочетании с негоспитальной пневмонией (НП) и эффективность лечения с дополнительным включением в комплексное традиционное лечение препарата Розувастатин в суточной дозе 40 мг вечером, на весь период лечения в стационаре и, в дальнейшем, амбулаторно в течение 6 месяцев.

Материал и методы. В исследование были включены 77 пациентов в возрасте старше 65 лет. Больные были поделены на 3 группы: в 1 вошли больные СИБС с сопутствующей НП (n=32), во 2 – больные с изолированной НП (n=27), в 3 – 18 больных с изолированной СИБС, которые находились на лечении в терапевтическом отделении КУ «ЦБ Коммунарского района» г. Запорожья на протяжении 2017 года. Средний возраст больных составлял (66,2±7,1) лет. Мужчин было 42, женщин – 35. Всем пациентам проведено клиническое обследование согласно отечественным рекомендациям. Дополнительно больным была проведена эхокардиография в М- и В-режимах. Диагноз СИБС устанавливали на основании приказа МЗ Украины № 152 от 02.03.2016 г., диагноз НП – согласно приказу МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. Больные СИБС, как с совмещенным течением (СИБС + НП), так и с

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

изолированной СИБС, получали лечение согласно «Протоколу оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения» (приказ МЗ Украины №152 от 02.03.2016 г.), больные НП – согласно «Протоколу оказания медицинской помощи больным НП взрослым лицам» (приказ Украины № 128 от 19.03.2007 г.).

До госпитализации все больные с СИБС получали, согласно протоколу, статины (розувастатин) в дозе 10–20 мг. Принимая во внимание плеiotропное противовоспалительное действие статинов и их способность улучшать функции внешнего дыхания за счет роста показателей ОФВ, ФЖЕЛ, больным 1 группы на фоне назначения традиционной терапии НП и СИБС, мы назначали препарат розувастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки на ночь. Пациентам 2 группы дозу статинов, которую больные принимали ранее, не изменяли.

Результаты. По объективным, лабораторным и инструментальным данным установлено, что НП способствует ухудшению клинического течения СИБС: достоверно выше на 23,4 % ($p < 0,05$) была частота сердечных сокращений (ЧСС), на 10,1 % – частота дыхательных движений (ЧДД) ($p < 0,05$); выявлено снижение сатурации кислорода на 2,7 % ($p < 0,05$), повышение показателей СОЭ на 13,7 %, лейкоцитоза – на 26,0 % и показателей иммуновоспалительной активации – СРП – на 9,6 % ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами 2 группы (СИБС без НП). Функция внешнего дыхания (ФВД) у пациентов 1 группы была незначительно нарушена, в основном по рестриктивному типу. Больные 1 группы, которым дополнительно назначался розувастатин в дозе 40 мг, уже через 10–12 дней отмечали положительную динамику: улучшение общего состояния и показателей крови. Сократился также срок пребывания этих больных в стационаре до $(14,2 \pm 1,1)$ дней против $(16,62 \pm 1,0)$ ($p < 0,05$) у больных с изолированной СИБС, получавших только традиционное лечение. Влияние назначенного комплексного лечения на прогноз СИБС после перенесенной НП изучался семейным врачом амбулаторно в течение 6 месяцев спустя.

Выводы. Анализ результатов исследования: общее состояние больных обеих групп, показатели лабораторных и инструментальных исследований, указывают на негативное влияние НП на ход СИБС у больных пожилого возраста, в отличие от больных с изолированной СИБС. Комплексное же протокольное лечение больных с коморбидной СИБС с сопутствующей НП с дополнительным назначением препарата розувастатина (40 мг в сутки на ночь) в период стационарного лечения способствует более быстрому выздоровлению больных от НП. Продолжение же приема розувастатина больными СИБС после перенесенной НП еще в течение полугода, в той же самой дозе, указывает на его положительное влияние на состояние кардиогемодинамики и обуславливает более благоприятное течение заболевания и улучшение качества жизни больных, о чем свидетельствует отсутствие повторных госпитализаций среди 32 больных СИБС, перенесших НП, на протяжении всего срока наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стабильная ишемическая болезнь сердца; внебольничная пневмония; ремоделирование сердца; розувастатин.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ELDERLY PATIENTS, IN THE FOCUS OF STATINS

©L. P. Kuznetsova, T. V. Bogoslav

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education
Zaporizhzhia State Medical University

SUMMARY. Despite modern advances in cardiology, stable ischemic heart disease remains the most urgent medical and social problem, which is caused by a high level of morbidity and mortality.

The aim of the study – to determine the clinical course, functional and structural restructuring of the left heart departments in patients with stable ischemic heart disease in combination with community-acquired pneumonia and the effectiveness of treatment with additional inclusion in the complex traditional treatment of rosuvastatin in a daily dose of 40 mg in the evening, for the entire period of treatment in the hospital and, further, on an outpatient basis for 6 months.

Material and Methods. The study included 77 patients over the age of 65 years. The patients were divided into 3 groups: the group 1 included patients with stable ischemic heart disease with concomitant community-acquired pneumonia ($n = 32$), the group 2 – patients with isolated community-acquired pneumonia ($n = 27$), the group 3 – 18 patients with isolated stable ischemic heart disease who were treated in the therapeutic Department of the Hospital of Communard district, Zaporizhzhia during 2017. The average age of patients was (66.2 ± 7.1) years. There were 42 men and 35 women. All patients had a general-clinical examination according to domestic recommendations. Additionally, patients had echocardiography in M- and B-modes. Diagnosis of stable ischemic heart disease was established on the basis of the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 152 dated 02.03.2016. Diagnosis of emergency situations – according to the order of the Ministry of Health of Ukraine (No. 128 dated March 19, 2007). Patients with stable ischemic heart disease as a combined course (stable ischemic heart disease + community-acquired pneumonia) and with isolated stable ischemic heart disease received treatment in accordance with the "Protocol providing medical care to patients with ischemic heart disease: stable angina tension" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 152 dated 02.03.2016), patients on the state of emergency – according to the "Protocol on the provision of medical care to patients with infectious diseases of adult persons" (Order of Ukraine No. 128 dated March 19, 2007).

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

Prior to hospitalization, all patients with stable ischemic heart disease received, according to the protocol, statins (rosuvastatin) in a dose of 10–20 mg. Taking into account the pleiotropic anti-inflammatory action of statins and their ability to improve the function of external respiration, due to the growth of FEV, forced lung capacity, patients in group 1, against the appointment of traditional therapy community-acquired pneumonia and stable ischemic heart disease, we prescribed rosuvastatin daily dose 40 mg 1 time day by night. Patients in group 2, the dose of statins that patients had taken earlier, did not change.

Results. According to objective, laboratory and instrumental data, it was established that the community-acquired pneumonia contributes to the worsening of the clinical course of stable ischemic heart disease: the heart rate and the frequency of respiratory movements were significantly higher by 23.4 % ($p<0.05$) – by 10.1 % ($p<0.05$), reduction of oxygen saturation by 2.7 % ($p<0.05$), increase in ESR indices by 13.7 %, leukocytosis – by 26.0 %, and indicators of immune activating activation – CRP – on 9.6 % ($p<0.05$) in comparison with patients of the group 2 (stable ischemic heart disease without community-acquired pneumonia). The function of external respiration in patients of the group 1 was slightly violated basically – by the restrictive type. Patients in group 1 who were additionally assigned rosuvastatin in a daily dose of 40 mg, after 10–12 days, positive dynamics was observed: improvement of the general condition and blood parameters. Also, the period of stay of these patients in the hospital was (14.2 ± 1.1) days versus (16.62 ± 1.0) ($p<0.05$) in patients with isolated stable ischemic heart disease who received only traditional treatment. The effect of the intended comprehensive treatment on the prognosis of stable ischemic heart disease, after a postponed community-acquired pneumonia, was studied by a family doctor outpatient for 6 months later.

Conclusions. Analysis of the results of the study: the general condition of patients in both groups, the indicators of laboratory and instrumental studies, indicate the negative impact of community-acquired pneumonia on the flow of stable ischemic heart diseases in patients of the elderly, in contrast to patients with isolated stable ischemic heart disease. Comprehensive protocol treatment for patients with comorbid flow of SIC stable ischemic heart diseases with concomitant community-acquired pneumonia with an additional appointment of the drug rosuvastatin (40 mg per night per night) during inpatient treatment – promotes faster recovery of patients with community-acquired pneumonia. Continuation of the same taking rosuvastatin patients with stable ischemic heart disease after the transferred community-acquired pneumonia for another six months, at the same dose, indicates its positive effect on the state of cardioghemodynamics, and causes a more favorable course of the disease and improve the quality of life of patients, as evidenced by the absence of repeated hospitalizations among 32 patients with stable ischemic heart disease who have undergone community-acquired pneumonia, during the entire period of observation.

KEY WORDS: stable ischemic heart disease; community-acquired pneumonia; heart remodeling; rosuvastatin.

Отримано 12.01.2019

ІМУНОКОМПЕТЕНТНІ КЛІТИНИ ТА ЛОКАЛЬНИЙ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНИЙ ІНДЕКС УРАЖЕНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОМІ ЛЕГЕНЬ З ОЗНАКАМИ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ

©С. Д. Кузовкова, І. В. Ліскіна, О. В. Хмель, Л. М. Загаба

*Державна установа «Національний інститут фізіотрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ*

РЕЗЮМЕ. Туберкульози на сьогодні залишаються досить поширеною формою туберкульозу легень (ТЛ). Прогресування захворювання може свідчити про неналежний контроль туберкульозної інфекції в ураженому органі на локальному рівні за можливої відсутності будь-яких системних змін імунного статусу. Ось чому принципове значення має вивчення місцевих імунних реакцій у ділянці ураження, зокрема в легеневій тканині.

Мета – встановити локальні патерни локалізації та відносну кількість антигенпрезентуючих клітин, клітин з антигенами *M. tuberculosis* та величину локального імунорегуляторного індексу в легеневій тканині при активних туберкульозах.

Матеріал і методи. Проведено імуногістохімічне дослідження серійних зрізів ділянок легеневої тканини на матеріалі 19 резектатів легень хворих із туберкульозом та морфологічними ознаками активності специфічного туберкульозного процесу.

Досліджували ділянки легеневої тканини з мікобактеріями та/або їх антигенами, а саме – грануляційний шар капсули туберкульозу, туберкульозні вогнища та гранульоми. Визначали відносну кількість CD4+ та CD8+ лімфоцитів, CD68+ клітин та клітин з наявністю антигенів *M. Tuberculosis*.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили на AUTOSTAINER 360-2D виробництва компанії Thermo Fisher Scientific (США), для візуалізації клітин застосовано систему Ultra Vision Quanto HRP DAB. У роботі використано такі моноклональні антитіла фірми Thermo Fisher Scientific: мишаче CD4 Clon 4B12, кроляче CD8 Clon SP16, мишаче CD68 Clon KP1 та поліклональне кроляче Mycobacterium tuberculosis antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, США).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

Результати. У легеневій тканині, яку досліджували, капсула туберкульозу була представлена в усіх випадках, гранульоми поза туберкульозами визначені в 13 (68,4 %) випадках, а туберкульозні вогнища – у 10 (52,6 %) випадках. CD68+ клітини та макрофаги з наявністю антигенів МБТ, тобто інфіковані, виявлено у 100 % випадків, але кількість цих клітин у різних ділянках тканини була різною.

CD8+ лімфоцити були визначені у 100,0 % випадків у грануляційному шарі туберкульозу і туберкульозних вогнищах, та в 90,9 % у гранульомах. CD4+ клітини виявлено у 100,0 % випадків у туберкульозних вогнищах, у 89,5 % випадків – у грануляційному шарі туберкульозу та у 72,7 % – у гранульомах. Відносна кількість цих клітин значно коливалася як в окремих гістологічних структурах, так і в окремих спостереженнях.

Обчислені значення локального імунорегуляторного індексу при активних туберкульозах легень були в межах їх фізіологічних коливань (1,1–1,61).

Висновки. У ділянках легеневої тканини з туберкульозом, де існує безпосередній контакт антигенпрезентуючих клітин з мікобактеріями туберкульозу, найбільша кількість макрофагів із різними морфофункціональними властивостями локалізується в грануляційному шарі туберкульозу, при цьому CD4+ та CD8+ клітини мають значну неоднорідність кількісного розподілу незалежно від кількості інфікованих макрофагів.

Поза туберкульозами у легеневій паренхімі визначаються гранульоми різного клітинного типу – переважають епітеліоїдно-лімфоїдні, також є макрофагальні та гігантоклітинні. У більшості з них наявні багатофункціональні макрофаги, а кількість CD4+ та CD8+ лімфоцитів значно варіює, що зумовлює зміни імунорегуляторного індексу.

Найменша відносна кількість CD68+ клітин, які водночас інфіковані мікобактеріями туберкульозу (МБТ), спостерігається в туберкульозних вогнищах, при цьому кількість CD4+ та CD8+ клітин варіює. Імунорегуляторний індекс у цих ділянках тканини вказує на переважання цитотоксичної імунної відповіді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень; антигенпрезентуючі клітини; мікобактеріальні антигени; імуногістохімія.

Вступ. Лімфоїдні клітини й макрофаги (Мф) є ключовими клітинними елементами у розвитку й перебігу туберкульозної інфекції. Їх здатність адекватно реагувати на появу *M. Tuberculosis* та її антигенів (АГ МБТ) в організмі людини значною мірою визначає наслідок захворювання. Прогресування захворювання свідчить про неналежний контроль туберкульозної інфекції в ураженому

органі на локальному рівні при можливій відсутності будь-яких системних змін імунного статусу. Тому принципове значення має вивчення місцевих імунних реакцій у зоні ураження, зокрема в легеневій тканині з наявністю мікобактерій.

Туберкульоз легень (Тб) є однією з форм вторинного туберкульозу, яка являє собою інкапсульоване вогнище казеозного некрозу діамет-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

ром більш ніж 1,2 см [2]. Частіше всього Тб є наслідком інфільтративного, вогнищового, дисемінованого чи інших форм туберкульозу легень. Умовою розвитку Тб є зниження вірулентності і патогенності туберкульозної інфекції та/чи підвищена резистентність організму до збудника туберкульозу. Тб формується в результаті підвищеної активності фібропластичних процесів і гіперергічної реакції клітинних елементів легеневої тканини у зоні туберкульозного запалення.

Головною морфологічною ознакою мікобактеріальної інфекції є формування гранульом – компактно організованих скупчень різних імунних клітин, які включають інфіковані і неінфіковані Мф, піністі та гігантські багатоядерні Мф, епітеліоїдні клітини, а по периферії оточені шаром з лімфоцитів [13].

CD4+ лімфоцити мають принципове значення для контролю мікобактеріальної інфекції у тому сенсі, що з цими керуючими клітинами пов'язане своєчасне формування повноцінних гранульом, як структур, що обмежують розповсюдження інфекції, та цілісність останніх [11].

В експерименті було встановлено, що Т-лімфоцити складають 15–50 % від усіх клітин гранульом. Приблизно 60–70 % цих Т-клітин становлять CD4+ лімфоцити, 15–30 % є CD8+ α/β Т-клітинами та приблизно 2 % складають γ/δ Т-клітини, у мінімальній кількості наявні натуральні кілерні Т-клітини [9]. Медіатори запалення та антигени мікобактерій сприяють дозріванню дендритних клітин у тканині та стимулюють продукцію інтерлейкіну 12 (IL-12), що приводить до активації Т-клітинної відповіді, в основному, Т-хелперів (CD4+клітини) та цитотоксичних лімфоцитів (CD8+клітини), які забезпечують стримування інфекції. Встановлено, що Т-клітини відіграють ключову роль в активації макрофагів шляхом вивільнення таких речовин, як інтерферон гамма (IFN- γ) та фактор некрозу пухлин (TNF- α) [10].

Мф є головною клітиною-нішею організму людини, в якій може перебувати та виживати МБТ. Окрім того, ці клітини відповідають за активацію захисних імунних реакцій як вродженого, так і набутого характеру, які необхідні для контролю та знищення інфекції [1, 7]. Завдяки експресії багатьох рецепторів на їх мембрані, Мф розпізнають, зв'язують та поглинають чужорідні часточки, у тому числі й МБТ. Добре відомим фактом є функціональна плюрипотентність Мф [3]. На сьогодні Мф умовно розподіляють на 4 основні групи, залежно від їх властивостей у культурі *in vivo*, хоча їх реальний спектр набагато ширший. Виділяють Мф типів I та II, альтернативно активовані Мф та неактивні [5–7, 12]. Перші два фенотипи Мф пов'язані з високою бактерицидною активністю, продук-

цією ними прозапальних цитокінів (TNF- α ; IL-1 β ; IL-6), утворенням радикалів кисню, активацією iNOS та синтезом NO. Різниця між Мф I та II типів полягає в різній продукції ними інших цитокінів [7]. Третій фенотип становлять альтернативно активовані Мф, які формуються *in vitro* за присутності цитокінів Th2-типу (IL-4 або IL-13). Також їх утворення стимулюють глюкокортикоїди. Зазначені клітини виробляють деякі протизапальні цитокіни (зокрема, TGF- β) та знижують Th2-імунну реакцію, ймовірно, шляхом регуляції стимуляції певних лімфоцитів. Альтернативно активовані Мф асоціюються із загоєнням тканини та активністю гуморальної ланки імунітету. Фенотип неактивних (дезактивованих) Мф формується в культурі за присутності протизапальних цитокінів IL-10 або TGF- β , простагландину E2 тощо.

Для оцінки загального стану імунної системи, у тому числі при Тб, у клінічній практиці використовують імунорегуляторний індекс, тобто рівень співвідношення Т-хелперних клітин до Т-супресорів у периферійній крові [14]. В нормі значення індексу перебуває в межах 1,5–2,5; коли він більший за 2,5, то стан імунної системи розцінюється як гіперергічний, а нижчий за 1,0 – як імунодефіцит. При тяжкому перебігу запального процесу відношення CD4+/CD8+ може бути нижчим за 1,0. Існують дані про порушення імунорегуляторного індексу при Тб, а саме: його значне зниження у вогнищах специфічного запального інфільтрату до 0,58; а в неактивних гранульомах фіброзної каверни – до 0,75 у легеневої тканині при фіброзно-кавернозному Тб за рахунок підвищення кількості цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів, що свідчить, як вказують автори, про переважання цитотоксичної відповіді, яка супроводжується гальмуванням прозапальної (Т-хелперної) клітинної реакції та подальшим згасанням активної запальної реакції [4]. Дослідження Yin і співавт. [14] виявили значну гетерогенність цього показника в периферійній крові та бронхолегеневому лаважі у хворих з легеневою Тб залежно від активності процесу, форми ураження, тривалості і впливу протитуберкульозної терапії.

Зважаючи на те, що більшість досліджень антигенпрезентуючих клітин при Тб у тканинах виконано в експерименті на тваринах, важливе значення має вивчення ураженої легеневої паренхіми людини при різних формах туберкульозу. З урахуванням того, що на сьогодні досить поширеною формою Тб легень залишаються туберкульозми, доцільним є, на нашу думку, морфологічне дослідження імунокомпетентних клітин при такій формі ураження.

Мета дослідження – встановити локальні патерни локалізації та відносно кількість анти-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

генпрезентуючих клітин, клітин з антигенами *M. tuberculosis* та величину локального імунорегуляторного індексу в легеневій тканині при активних туберкульозах.

Матеріал і методи дослідження. Проведено імуногістохімічне дослідження серійних зрізів ділянок легеневої тканини на матеріалі 19 резектатів легень хворих із туберкульозом. В усіх випадках встановлено морфологічні ознаки активності специфічного туберкульозного процесу.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили на AUTOSTAINER 360-2D виробництва компанії Thermo Fisher Scientific (США), для візуалізації продуктів імуногістохімічної реакції застосовано систему Ultra Vision Quanto HRP DAB. У роботі використано такі моноклональні антитіла фірми Thermo Fisher Scientific (США): мишаче CD4 Clon 4B12, кроляче CD8 Clon SP16, мишаче CD68 Clon KP1 та поліклональне кроляче *Mycobacterium tuberculosis* antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, США).

Досліджували ділянки легеневої тканини з мікобактеріями та/або їх антигенами, а саме – грануляційний шар капсули Тб, туберкульозні вогнища та гранульоми. Мікроскопічне дослідження препаратів здійснювали на мікроскопі Olympus BX51, робоче збільшення 400. Кількість CD68+ клітин та клітин з наявністю антигенів *M. tuberculosis* оцінювали за умовно прийнятими градаціями: 1 – мало (1–5); 2 – помірна кількість (6–15); 3 – багато (16–25); 4 – дуже багато (більше 25) клітин в одному полі зору.

З метою визначення відносної кількості CD4+ та CD8+ лімфоцитів у структурах легеневої тканини проводили морфометричні дослідження. За допомогою цифрової фотокамери мікроскопа Olympus при збільшенні $\times 400$ здійснювали фотографування усіх значущих ділянок тканини з ви-

користанням програми QuickPHOTO MICRO 2.3. У 5 мікрофотографіях підраховували кількість усіх лімфоїдних клітин та позитивно забарвлених лімфоцитів, далі обчислювали усереднений відсоток CD-позитивних клітин до їх загальної кількості.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel). Розбіжності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. У препаратах легень, що досліджувались, капсула Тб була представлена в усіх випадках, гранульоми поза капсулою Тб були визначені у 13 (68,4 %) випадках, а туберкульозні вогнища – у 10 (52,6 %) випадках.

У грануляційному шарі Тб, гранульомах поза капсулою Тб та туберкульозних вогнищах, CD68+ клітини та Мф з наявністю антигенів МБТ, тобто інфіковані, були присутні у 100 % випадків, але кількість цих клітин у різних ділянках тканини була різною. В грануляційному шарі Тб кількість CD68+ клітин була дуже значною, переважали градації «багато» і «дуже багато», у туберкульозних вогнищах переважала градація «помірна кількість», у гранульомах кількість цих клітин значно варіювала, від градації «мало» до «дуже багато».

Лімфоцити субпопуляції CD8 були визначені у 100,0 % випадків у грануляційному шарі Тб і туберкульозних вогнищах та в 90,9 % у гранульомах. CD4+ клітини були визначені у 100,0 % випадків у туберкульозних вогнищах, у 89,5 % випадків у грануляційному шарі Тб та у 72,7 % – у гранульомах.

За допомогою морфометричних досліджень визначено відносну кількість CD4+ та CD8+ клітин у досліджуваних структурах та обчислено локальний імунорегуляторний індекс; отримані дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Середні значення відносної кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів та локальний імунорегуляторний індекс у різних структурах тканини легень (% , $M \pm m$)

Гістологічна структура, кількість спостережень	CD4+ клітини	CD8+ клітини	CD4+/CD8+
Грануляційний шар туберкульозу, n=19	37,9 \pm 3,9	32,5 \pm 3,1	1,2 \pm 0,1
Капсула туберкульозного вогнища, n=10	35,1 \pm 6,8	33,9 \pm 5,2	1,1 \pm 0,1
Гранульоми на відстані від Тб, n=13	42,3 \pm 6,3	29,9 \pm 3,3	1,61 \pm 0,32

Розраховані величини імунорегуляторного індексу показують, що при Тб легень, навіть при загостренні туберкульозного запального процесу, середнє значення індексу перебуває у межах фізіологічних коливань, оскільки, за раніше опублікованими даними, відношення CD4+/CD8+ у групі здорових дорослих осіб перебуває в межах 0,91–3,17 [8]. Певні відхилення імунорегуляторного індексу було виявлено при дослідженні окремих локаль-

них скупчень імунокомпетентних клітин у гістологічних структурах легень з Тб.

Грануляційний шар туберкульозу. У цій ділянці тканини легень у 6 (36,8 %) випадках із 19 всі CD68+ клітини мали на своїй поверхні АГ МБТ, відносна кількість цих клітин у різних полях зору відповідала градаціям «багато» – 5 випадків і «помірна кількість» – 1 випадок. В інших 13 (63,2 %) випадках у тканині були представлені як інфіковані

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

CD68+ клітини, так і CD68+ клітини, вільні від АГ МБТ. Слід зауважити, що в цих 13 випадках у тканині виявлено максимальну кількість CD68+ клітин у полях зору, відповідна градація «дуже багато».

У грануляційному шарі Т6, у випадках, де були представлені тільки інфіковані CD68+ клітини (5 випадків із 19), відносна кількість CD4+ та CD8+ клітин була нижчою від середнього значення в групі (див. табл. 1), хоча це суттєво не впливало на CD4/CD8 співвідношення, величина індексу була в діапазоні від 0,87 до 1,76. В одному випадку кількість CD4+ та CD8+ клітин значно перевищувала середні значення в групі, імунорегуляторний індекс становив 0,97, а кількість CD68+ клітин у цьому випадку відповідала градації «помірна кількість», що загалом було нетиповим для цієї ділянки Т6.

У випадках, в яких водночас з наявністю інфікованих CD68+ клітин визначалися неінфіковані макрофаги (13 (68,4 %) випадків з 19), у 5 (38,5 %) випадках кількість CD4+ і CD8+ клітин була нижчою від середнього значення в групі (див. табл. 1), та імунорегуляторний індекс коливався від 0,68 до 1,47 (відповідно: 0,68; 0,84; 0,87; 0,99 і 1,47, середнє значення – 0,97). В інших 6 (46,2 %) випадках кількість CD4+ і CD8+ клітин була вищою за середнє значення в групі, імунорегуляторний індекс коливався від 0,77 до 1,63 (середнє значення 1,2).

Таким чином, можна зазначити, що в грануляційному шарі Т6 у більшості випадків присутні макрофаги з різною морфологічною активністю, а не тільки макрофаги-фагоцити МБТ. CD4+ та CD8+ клітини мають значну неоднорідність кількісного розподілу, причому незалежно від кількості інфікованих макрофагів. Значення імунорегуляторного індексу було дещо нижчим у випадках поєднання поліфункціональних CD68+ клітин у кількості «дуже багато» і зменшеної відносної кількості CD4+ та CD8+ клітин.

Гранульоми поза туберкульозами. Наявність гранульом із центральним казеозним некрозом є типовою гістологічною ознакою туберкульозу, але при його хронічному перебігу у формі туберкульозу легень в ураженій тканині спостерігаються різні клітинні типи гранульом.

Серед усіх гранульом переважали гранульоми епітеліоїдно-лімфоїдного типу та в незначній кількості визначалися макрофагальні й гігантоклітинні гранульоми. У 5 (38,5 %) випадках з усіх 13 в гранульом спостерігали CD68+ клітини з АГ МБТ, причому кількість цих клітин у гранульомах була невелика, переважала градація «мало». В інших 8 (61,5 %) випадках у гранульомах були визначені як інфіковані макрофаги, так і макрофаги без АГ МБТ; в таких випадках переважали кількісні градації «дуже багато» і «багато» щодо цих клітин.

Стосовно кількісної характеристики субпопуляції Т-лімфоцитів у гранульомах було встановлено таке. Відносна кількість CD8+ клітин у гранульомах у 7 (53,8 %) випадках була більшою, а в 5 (38,5 %) випадках меншою за середній показник групи (див. табл. 1), і в 1 випадку CD8+ клітин у гранульомах взагалі не було. Відносна кількість CD4+ клітин у гранульомах у 6 (46,2 %) випадках була меншою, а у 4 (30,8 %) випадках більшою від середнього значення в групі, тоді як у 3 (23,1 %) випадках взагалі не було виявлено CD4+ клітин.

Епітеліоїдно-лімфоїдні гранульоми з центральним казеозним некрозом були визначені у 4 (30,8 %) випадках. Відносна кількість CD4+ клітин в них була більшою, а CD8+ клітин (у 3 випадках) меншою від середнього значення в групі, що впливало на величину імунорегуляторного індексу – його значення було трохи більшим за 2,3, тобто локальний стан імунної системи у цих випадках можна розцінювати як гіперергічний, інакше кажучи, переважала прозапальна імунологічна реакція. У 3 випадках ці гранульоми містили тільки інфіковані Мф.

В інших випадках, коли у гранульомах були визначені як інфіковані, так і неінфіковані Мф, частіше відмічали зменшення відносної кількості CD4+ та збільшення CD8+ клітин, що позначалося на величині імунорегуляторного індексу – він був дещо знижений (відповідно: 0,5; 0,8; 1,0, середнє значення 0,76), що, ймовірно, вказує на переважання цитотоксичної відповіді, яка супроводжується гальмуванням прозапальної (Т-хелперної) клітинної реакції.

Таким чином, у підсумку можна зазначити, що в гранульомах у більшості випадків (61,5 %) виявлено багатофункціональні CD68+ клітини, їх було «дуже багато», при цьому імунорегуляторний індекс був дещо знижений. Разом з тим, у випадках, коли в гранульомах спостерігали тільки інфіковані макрофаги, значення імунорегуляторного індексу було дещо підвищеним, а за клітинним складом це були переважно епітеліоїдно-лімфоїдні гранульоми з центральним некрозом.

Туберкульозні вогнища поза туберкульозами. У більшості спостережень у легеневій паренхімі було виявлено туберкульозні вогнища. З них у 7 (70,0 %) випадках вони містили CD68+ клітини з АГ МБТ, але, на відміну від кількості цих клітин у грануляційному шарі Т6 та гранульомах, відносна кількість їх була меншою, за шкалою градацій переважала «помірна кількість». У туберкульозних вогнищах, де були виявлені тільки CD68+ з АГ МБТ (4 випадки з 7), відносна кількість CD4+ та CD8+ клітин була вищою від середнього показника в групі, імунорегуляторний індекс коливався від 0,8 до 1,28. У 2 випадках значна відносна кіль-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

кість CD8+ клітин впливала на величину імунорегуляторного індексу – він був знижений (значення – 0,42 та 0,8), що може свідчити про переважання цитотоксичної відповіді, яка супроводжується гальмуванням прозапальної (Т-хелперної) клітинної реакції та приводить до згасання запальної реакції. У туберкульозних вогнищах, де були присутні як інфіковані макрофаги (CD68+ АГ МБТ+ клітини), так і неінфіковані (3 випадки з 10), відносна кількість як CD4+ клітин, так і CD8+ клітин була меншою від середнього показника, а величина імунорегуляторного індексу коливалася в межах 0,88–1,24.

Загалом можна відмітити, що в туберкульозних вогнищах визначено найменшу кількість CD68+ клітин, порівняно з іншими ділянками легень, які досліджували, причому в більшості випадків ці клітини мали АГ МБТ. Невисокий рівень імунорегуляторного індексу в багатьох туберкульозних вогнищах свідчить про згасання активної прозапальної клітинної імунологічної реакції.

Висновки. 1. У ділянках легеневої тканини з туберкульозом, де існує безпосередній контакт антигенпрезентуючих клітин з мікобактеріями туберкульозу та/або їх антигенами, а саме – грануляційному шарі туберкульозу на межі з некрозом, туберкульозних вогнищах і гранульомах, встановлено виражену кількісну гетерогенність CD4+ та CD8+ клітин незалежно від кількості інфікованих макрофагів у цих же гістологічних структурах.

2. Найбільшу відносну кількість багатофункціональних макрофагів спостерігали в грануляційному шарі туберкульозу.

3. У легеневій паренхімі поза туберкульозом визначаються гранульоми різного клітинного типу – переважають епітеліоїдно-лімфоїдні, також є макрофагальні та гігантоклітинні. У складі більшості з них також наявні багатофункціональні макрофаги.

4. Найменша відносна кількість CD68+ клітин характерна для туберкульозних вогнищ, причому в більшості випадків ці клітини містять антигени мікобактерій.

5. Визначення величини імунорегуляторного індексу в різних ділянках тканини легень з туберкульозом демонструє відсутність його суттєвих порушень, що опосередковано свідчить про повноцінний імунний відгук при цій формі патології. У незначній кількості гранульом поза туберкульозом індекс характерний для активації прозапальної реакції, а в туберкульозних вогнищах, навпаки, відповідає цитотоксичній імунній відповіді з пригніченням прозапальної реакції.

Перспективи подальших досліджень. З метою розширення знань щодо контролю туберкульозної інфекції в ураженому органі є доцільним подальше імуногістохімічне дослідження особливостей клітинного розподілу мікобактеріальних антигенів, макрофагів та субпопуляцій Т-лімфоцитів при різних формах легеневого туберкульозу і за різної активності туберкульозного запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горлова Е. Е. Патология иммунитета при туберкулезе : обзор литературы / Е. Е. Горлова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 37–44.

2. Кузик В. П. Патоморфологічні особливості туберкульозу легень (за даними аналізу операційного резекційного матеріалу) / В. П. Кузик // Патологія. – 2015. – № 1. – С. 99–101.

3. Сахно Л. В. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких / Л. В. Сахно, Е. Р. Черных // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 3–9.

4. Сорокина И. В. Особенности экспрессии Т-лимфоцитов и оценка иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в очаге специфического воспаления при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких / И. В. Сорокина, Т. Г. Филоненко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3, ч. 3 (36). – С. 135–139.

5. Flynn J. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis / J. L. Flynn, J. Chan, P. L. Lin // Mucosal Immunol. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 271–278.

6. Gordon S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P. R. Taylor // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 953–964.

7. Guirado E. Macrophages in tuberculosis: friend or foe / E. Guirado, L. S. Schlesinger, G. Kaplan // Semin. Immunopathol. – 2013. – Vol. 35 (5). – P. 563–583.

8. Cd4+, Cd8+, Cd3+ cell counts and Cd4+/cd8+ ratio among patients with mycobacterial diseases (leprosy, Tuberculosis), Hiv infections, and normal healthy adults: a comparative analysis of studies in different regions of India / T. Hussain, K. K. Kulshreshtha, V. S. Yadav, K. Katoch // Journal of Immunoassay and Immunochemistry. – 2015. – Vol. 36, No. 4. – P. 420–443.

9. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? / M. S. Miranda, A. Breiman, S. Allain [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – Vol. 2012. – 14 p. Article ID 139127. – Mode access : doi:10.1155/2012/139127.

10. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with Mycobacterium tuberculosis / J. Y. Phuah, J. T. Mattila, P. L. Lin, Flynn // Am. J. Pathol. – 2012. – Vol. 181. – P. 508–514.

11. Prezemolo T. Functional signatures of human CD4 and CD8T cell responses to Mycobacterium tuberculosis / T. Prezemolo, G. Guggino, M. Pio La Manna // Frontiers in

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

Immunology. – Microbial Immunology. – 2014. – Mode access : doi: 10.3389/fimmu.2014.00180.

12. Macrophage receptors and immune recognition / P. R. Taylor, L. Martinez-Pomares, M. Stacey [et al.] // Annual Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 23. – P. 901–944.

13. Verma S. K. Pulmonary tuberculoma and military tuberculosis in silicosis / S. K. Verma, S Karmakar //

J. of Clinical and Diagnostic Res. – 2013. – No. 7 (2). – P. 361–363.

14. The CD4+/CD8+ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article / Y. Yin, J. Qin, Y. Dai [et al.] // Iran J. Public Health. – 2015. – Vol. 44, No. 2. – P.185–193.

REFERENCES

1. Gorlova, E.E. (2010). Patologiya immuniteta pri tuberkuleze (Obzor literatury) [Pathology of immunity in tuberculosis (Literature review)]. *Byulleten fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin of Physiology and Breath Pathology*, 35, 37-44 [in Russian].

2. Kuzyk, V.P. (2015). Patomorfologichni osoblyvosti tuberkulom lehen (za danymy analizu operatsiinoho rezektsiinoho materialu) [Pathomorphological features of pulmonary tuberculosis (according to the analysis of surgical resection material)]. *Patolohiia – Pathology*, 1, 99-101 [in Ukrainian].

3. Sakhno, L.V., & Chernykh, E.R. (2012). Antigenprezentiruyushchie kletki pri tuberkuleze legkikh [Antigen presenting cells in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Lung Diseases*, 1, 3-9 [in Russian].

4. Sorokina, I.V., & Filonenko, T.H. (2013). Osobennosti ekspressii T-limfotsitov i otsenka immunoregulyatornogo indeksa CD4/CD8 v ochage spetsificheskogo vospaleniya pri fibrozno-kavernoznom tuberkuleze legkikh [Features of T-lymphocyte expression and assessment of the immunoregulatory index CD4 / CD8 in the center of specific inflammation in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik – Tavricheskiy Medical and Biological Herald*, 16, 3 (36), 135-139 [in Russian].

5. Flynn, J.L., Chan, J., & Lin, P.L. (2011). Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunol.*, 4 (3), 271-278.

6. Gordon, S., & Taylor, P.R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 953-964.

7. Guirado, E., Schlesinger, L.S., & Kaplan, G. (2013). Macrophages in Tuberculosis: friend or foe. *Semin. Immunopathol.*, 35 (5), 563-583.

8. Hussain, T., Kulshreshtha, K.K., Yadav, V.S., & Katoch, K. (2015). Cd4+, Cd8+, Cd3+ cell counts and Cd4+/Cd8+ ratio among patients with mycobacterial diseases (leprosy, Tuberculosis), Hiv infections, and normal healthy adults: a comparative analysis of studies in different regions of India. *J of Immunoassay and Immunochem.*, 36 (4), 420-443.

9. Miranda, M.S., Breiman, A., & Allain, S. (2012). The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clinical and Developmental Immunology*. Article ID 139127. Retrieved from: doi:10.1155/2012/139127.

10. Phuah, J.Y., Mattila, J.T., Lin, P.L., & Flynn, J.L. (2012). Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Pathol.*, 181, 508-514.

11. Prezzemolo, T., Guggino, G., & Pio La Manna, M. (2014). Functional signatures of human CD4 and CD8T cell responses to mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Immunology. – Microbial Immunol.* Retrieved from: doi: 10.3389/fimmu.2014.00180.

12. Taylor, P.R., Martinez-Pomares, L., & Stacey, M. (2005). Macrophage receptors and immune recognition. *Annual Rev. Immunol.*, 23, 901-944.

13. Verma, S.K., & Karmakar, S. (2013) Pulmonary tuberculoma and military tuberculosis in silicosis. *J. of Clinical and Diagnostic Res.*, 7 (2), 361-363.

14. Yin, Y., Qin, J., & Dai, Y. (2015). The CD4+/CD8+ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article. *Iran J. Public Health*, 44 (2), 185-193.

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ И ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ИНДЕКС ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕМЕ ЛЕГКИХ С ПРИЗНАКАМИ АКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

©С. Д. Кузовкова, И. В. Лискина, О. В. Хмель, Л. М. Загаба

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

РЕЗЮМЕ. В настоящее время туберкулемы остаются достаточно распространенной формой туберкулеза легких (ТБ). Прогрессирование заболевания может свидетельствовать о ненадлежащем контроле туберкулезной инфекции в пораженном органе на локальном уровне при возможном отсутствии каких либо системных изменений иммунного статуса. Вот почему принципиальное значение имеет изучение местных иммунных реакций в участках поражения, в частности, в легочной ткани.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Цель – установить локальные паттерны локализации и относительное количество антигенпрезентирующих клеток, клеток с антигенами *M. tuberculosis* и величину локального иммунорегуляторного индекса в легочной ткани с активными туберкулемами.

Материал и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование серийных срезов участков легочной ткани на материале 19 резектатов легких больных с туберкулезом и морфологическими признаками активности специфического туберкулезного процесса.

Исследовали участки легочной ткани с микобактериями и/или их антигенами, а именно – грануляционный слой капсулы туберкулемы, туберкулезные очаги и гранулемы. Определяли относительное количество CD4+ та CD8+ лимфоцитов, CD68+ клеток и клеток с наличием антигенов *M. Tuberculosis*.

Имуногистохимическое исследование проводили на AUTOSTAINER 360-2D производства компании Thermo Fisher Scientific (США), для визуализации клеток использована система Ultra Vision Quanto HRP DAB. В работе использованы следующие моноклональные антитела фирмы Thermo Fisher Scientific: мышинное CD4 Clon 4B12, кроличье CD8 Clon SP16, мышинное CD68 Clon KP1 и поликлональное кроличье Mycobacterium tuberculosis antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, США).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением лицензионных программных продуктов, которые входят в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

Результаты. В исследуемой легочной ткани капсула туберкулемы была представлена во всех случаях, гранулемы вне туберкулемы определены в 13 (68,4 %) случаях, а туберкулезные очаги в 10 (52,6 %) случаях. CD68+ клетки и макрофаги с наличием антигенов МБТ, то есть инфицированные, выявлены в 100 % случаев, но количество этих клеток в разных участках ткани было разным.

CD8+ лимфоциты были выявлены в 100,0 % случаев в грануляционном слое туберкулемы и туберкулезных очагах и в 90,9 % в гранулемах. CD4+ клетки наблюдали в 100,0 % случаев в туберкулезных очагах, в 89,5 % случаев – в грануляционном слое туберкулемы и в 72,7 % – в гранулемах. Относительное количество этих клеток значительно варьировало как в отдельных гистологических структурах, так и в отдельных наблюдениях.

Рассчитанные значения локального иммунорегуляторного индекса при активных туберкулемах легких были в пределах их физиологических колебаний (1,1–1,61).

Выводы. В участках легочной ткани с туберкулезом, где существует непосредственный контакт антигенпрезентирующих клеток с микобактериями туберкулеза, наибольшее количество макрофагов с разными морфофункциональными свойствами локализуется в грануляционном слое туберкулемы, при этом CD4+ та CD8+ клетки имеют значительную неоднородность количественного распределения независимо от количества инфицированных макрофагов.

Вне туберкулемы в легочной паренхиме определяются гранулемы разного клеточного типа – преобладают эпителиоидно-лимфоидные, а также имеются макрофагальные и гигантоклеточные. В большинстве из них присутствуют многофункциональные макрофаги, а количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов значительно варьирует, что обуславливает разные значения иммунорегуляторного индекса.

Наименьшее относительное количество CD68+ клеток, которые к тому же инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ), наблюдается в туберкулезных очагах, при этом количество CD4+ и CD8+ клеток варьирует. Иммунорегуляторный индекс в этих участках ткани указывает на преобладание цитотоксического иммунного ответа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулема легких; антигенпрезентирующие клетки; микобактериальные антигены; иммуногистохимия.

IMMUNOCOMPETENT CELLS AND LOCAL IMMUNOREGULATORY INDEX IN TISSUE LESIONS AT PULMONARY TUBERCULOMA WITH ACTIVITY OF A SPECIFIC PROCESS

©S. D. Kuzovkova, I. V. Liskina, O. V. Khmel, L. M. Zagaba

F. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology, Kyiv

SUMMARY. Currently, tuberculomas remain a common form of pulmonary tuberculosis. The progression of disease may indicate about inadequate control of tuberculosis infection in the affected organ at the local level with the possible absence of any systemic changes in the immune status. That's why the study of local immune responses in lesions, in particular in the lung tissue, is of principal importance.

The aim – to establish local patterns of localization and a relative number of antigen-presenting cells, cells with *M. tuberculosis* antigens and the value of the local CD4/CD8 ratio in the lung tissue with active tuberculomas.

Material and Methods. An immunohistochemical study of serial sections of lung tissue on the material of 19 lung resectates from patients with pulmonary tuberculoma and morphological signs of the activity of a specific tuberculous process was conducted.

Fragments of lung tissue with mycobacteria and/or their antigens, namely, the granulation layer of the capsule of tuberculoma, tuberculosis foci and granulomas were investigated. The relative amount of CD4 + and CD8 + lymphocytes, CD68 + cells and cells with the presence of *M. Tuberculosis* antigens was determined.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

An immunohistochemical study was performed on AUTOSTAINER 360-2D manufactured by Thermo Fisher Scientific (USA), and the Ultra Vision Quanto HRP DAB system was used to visualize of cells. The following monoclonal antibodies by Thermo Fisher Scientific were used: mouse CD4 Clon 4B12, rabbit CD8 Clon SP16, mouse CD68 Clon KR1 and polyclonal rabbit Mycobacterium tuberculosis antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, USA).

Statistical data processing was carried out using licensed software products that are included in the package of Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

Results. In the lung tissue samples the tuberculoma capsule was presented in all cases, granulomas outside of the tuberculoma were defined in 13 (68.4 %) cases, and tuberculous foci – in 10 (52.6 %) cases. CD68 + cells and macrophages with the presence of MBT antigens (infected) were detected in 100 % of cases, but the number of these cells was very varied in different parts of the tissue.

CD8 + lymphocytes were identified in 100.0 % of cases in the granulation layer of tuberculoma and tuberculosis foci, and in 90.9 % in granulomas. CD4 + cells were observed in 100.0 % of cases in tuberculous foci, in 89.5 % of cases in the granulation layer of TB, and in 72.7 % of cases in granulomas. The relative number of these cells showed significant distinctions in both individual histological structures and in individual observations.

Calculated values of local CD4/CD8 ratio at active pulmonary tuberculomas, were within the limits of their physiological variations (1.1 – 1.61).

Conclusions. In zones of lung tissue with tuberculoma, where there is a contact of antigen-presenting cells with mycobacteria of tuberculosis, the greatest number of macrophages with different morpho-functional properties are localized in the granulation layer of tuberculoma, while CD4 + and CD8 + cells show significant heterogeneity of quantitative distribution regardless of the number of infected macrophages.

Outside of the tuberculoma in lung parenchyma granulomas of various cell types are determined – mainly epithelioid-lymphoid, but there are also macrophage and giant cell domination. Most of them have multifunctional macrophages, and the number of CD4 + and CD8 + lymphocytes varies greatly, which leads to the different values of the CD4/CD8 ratio.

The smallest relative number of CD68 + cells that are simultaneously infected with MBT is observed in tuberculosis foci, and the number of CD4 + and CD8 + cells varies. The CD4/CD8 ratio in these areas of the tissue indicates the prepotency of a cytotoxic immune response.

KEY WORDS: pulmonary tuberculoma; antigen presenting cells; mycobacterial antigens; immunohistochemistry.

Отримано 11.12.2018

ЕФЕКТИВНІСТЬ КАНЕФРОНУ Н У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СУБКЛІНІЧНИХ ОЗНАК УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

©О. Р. Лучко

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано результати лікування 40 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II ступеня із хронічним пієлонефритом (ХПН), яких було поділено на дві групи: 20 пацієнтів I групи отримували базову терапію; 20 хворих II групи на тлі базової терапії отримували препарат «Канефрон Н».

Мета – вивчення ефективності препарату «Канефрон Н» у комплексному лікуванні субклінічних ознак ураження судин у хворих на артеріальну гіпертензію із хронічним пієлонефритом.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати лікування 40 хворих на АГ II ступеня з ХПН, яких, залежно від лікування, поділено на дві групи. I групу склали 20 хворих, які отримували базову терапію: фіксовану низькодозову комбінацію периндоприлу аргінін – 2 мг, індапаміду – 0,625 мг, амплодипіну – 5 мг та аторвастатину – 10 мг; II – 20 хворих, які отримували на тлі базової терапії канефрон Н по 2 драже 3 рази на добу всередину протягом місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Оцінку ефективності запропонованого лікування визначали за динамікою показників пружно-еластичних властивостей судин (швидкість поширення пульсової хвилі – ШППХ, плечогомілковий судинний індекс – САVI, індекс жорсткості аорти – ІЖА, товщина інтимо-медіального комплексу – ТІМК) та ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1 – ЕТ-1, ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД і ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕНВД).

Результати. У ході лікування відзначали зниження ШППХ ($p < 0,001$) і САVI ($p < 0,001$) у хворих двох груп, однак більш виражені зміни наприкінці лікування були у хворих II групи. Упродовж року ІЖА ($p < 0,001$) знижувався під впливом лікування у всіх хворих однаковою мірою, проте значуще зменшення ТІМК відзначали швидше у хворих II групи – через 6 місяців ($p < 0,01$) проти 12 місяців ($p < 0,001$) у хворих I групи.

Канефрон Н у комплексному лікуванні сприяв вираженішому зниженню вмісту ЕТ-1 ($p < 0,001$), порівняно з базовою терапією, при цьому спостерігали суттєве поліпшення функції ендотелію за більш динамічним збільшенням ЕЗВД ($p < 0,001$) та ЕНВД ($p < 0,001$).

Висновки. 1. Канефрон Н у комплексі з комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією сприяє регресу субклінічних ознак ураження судин у хворих із коморбідною патологією.

2. Тривале застосування препарату «Канефрон Н» у хворих на АГ із ХПН доцільне, безпечне і достатньо ефективне.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія; хронічний пієлонефрит; субклінічні ознаки ураження судин; канефрон Н.

Вступ. Останніми роками значну увагу приділяють вивченню ураження судин у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), що виступають, з одного боку, як орган-мішень, а з іншого – орган, який реалізує багато ланок патогенезу [1]. За результатами останніх досліджень встановлено, що підвищення жорсткості судинної стінки, яке відбувається через зміну пружно-еластичних властивостей артерій та ендотеліальну дисфункцію (ЕД), є важливим інтегральним предиктором розвитку серцево-судинних та ниркових подій [1, 2]. Незважаючи на достатню доказову базу про розвиток ригідності артеріальних судин у патогенезі АГ, питання своєчасної корекції ураження артерій на доклінічній стадії у хворих на АГ із хронічним пієлонефритом (ХПН) є суперечливими.

Застосування фітопрепаратів у комплексному лікуванні хворих на АГ із ХПН становить певний інтерес з огляду на їхні очевидні переваги над синтетичними засобами – відсутність ускладнень та небажаних побічних ефектів [3]. На сьогодні накопи-

чено великий досвід використання рослинного препарату «Канефрон Н» («Біонорика СЕ», Німеччина), до складу якого входять стандартизовані за складом біологічно активних речовин компоненти лікарських рослин – трави золототисячника (*Centaureum sp.*), кореня любистку (*Levisticum officinale*) і листя розмарину (*Rosmarinus officinalis L.*) [3–5]. Препарат має протизапальну, антимікробну, спазмолітичну, діуретичну дію, покращує нирковий кровообіг і, за деякими даними, при регулярному застосуванні сповільнює темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації [6].

Незважаючи на перелічені властивості, на сьогодні мало наукових досліджень щодо вивчення ефективності цього фітопрепарату в комплексному лікуванні хворих на коморбідну патологію, а наявний науковий досвід стосується лікування інфекцій сечовидільних шляхів [3], діабетичної і дисметаболическої нефропатії [4, 5] та артеріальної гіпертензії [4–6]. Застосовуючи суміш рослин, кожна з яких володіє специфічною дією, можна

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

забезпечити комплексний різнобічний позитивний вплив на судини на субклінічному рівні.

Мета дослідження – вивчення ефективності препарату «Канефрон Н» у комплексному лікуванні субклінічних ознак ураження судин у хворих на АГ з ХПН.

Матеріал і методи дослідження. Проаналізовано результати лікування 40 хворих (24 чоловіки та 16 жінок у віці від 35 до 70 років, 58 (45; 68) років на АГ II ступеня з ХПН. Тривалість АГ становила 8 (5; 15), а ХПН – 5 (3; 7) років. У 21 (52,5 %) хворого на АГ із ХПН встановлено хронічну хворобу нирок (ХХН) I стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 117,2 (95,8; 119,5) мл/хв × 1,73 м²), у 19 (47,5 %) – ХХН II стадії (ШКФ – 82,2 (75,4; 88,0) мл/хв × 1,73 м²).

Основними критеріями включення хворих у дослідження були наявність АГ II стадії II ступеня та ХПН в неактивній фазі – не менш ніж через 6 місяців після останнього загострення, письмова згода хворого. Критеріями виключення з дослідження були вторинна артеріальна гіпертензія, супутня ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), хронічна ниркова недостатність, діабетична нефропатія та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для вивчення ефективності препарату «Канефрон Н» у комплексному лікуванні субклінічних ознак ураження судин хворих на АГ із ХПН рандомізували на дві групи. Усі хворі були репрезентативні за стадіями АГ, ХХН і ШКФ. I групу склали 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували базову терапію; II – 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії нефропротектор природного походження «Канефрон Н» («Канефрон Н», Біонорика, Німеччина) по 2 драже 3 рази на добу всередину протягом місяця.

Базова терапія полягала у призначенні фіксованої низькодозової комбінації іАПФ периндоприлу аргінін – 2 мг, діуретика тіазидового ряду індапаміду – 0,625 мг, амплодипіну – 5 мг на добу та аторвастатину – 10 мг на добу.

Комплексну терапію із включенням канефрону Н хворі на АГ із ХПН отримували упродовж одного місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Тривалість спостереження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 1, 6 та 12 місяців лікування. Отримані результати порівнювали з показниками 20 практично здорових людей.

Оцінку ефективності фіксованої низькодозової комбінації антигіпертензивних препаратів та

канефрону Н визначали за динамікою показників пружно-еластичних властивостей судин та ендотеліальної дисфункції.

Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій: ШППХ=L(м)/T(с); де L – віддаль у метрах (м) на магістралі «плече – гомілка», ділили на різницю між початком наповнення плечової і гомілкової артерій (T, с).

Відтак вираховували плечогомілковий судинний індекс (CAVI, cardio-ankle vascular index) за такою формулою (K. Shirai та ін., 2011): $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2/\Delta P$, де PWV – швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізку «плече-гомілка», Ps – систолічний артеріальний тиск крові, Pd – діастолічний артеріальний тиск крові, ΔP – пульсовий тиск крові, ρ – в'язкість крові (величина стабільна – 1,03).

Значення індексу жорсткості аорти (ІЖА) встановлювали за величинами пульсового артеріального тиску та ударного об'єму (Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, 2009) за формулою: $IJA=PAT$ (мм рт. ст.)/УО (мл), де ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм рт. ст.), УО – ударний об'єм (мл).

Товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМК) визначали методом доплерографії по задній стінці загальної сонної артерії з обох сторін з використанням датчика 7,5 МГц на приладі «Logiq 500» (Kranzbuhler, Німеччина).

Для визначення ендотеліязалежної (ЕЗВД) та ендотеліїнезалежної (ЕНВД) вазодилатації вимірювали діаметр плечової артерії натщесерце (у спокої), через 90 с після декомпресії артерії (ЕЗВД) та через 5 хв після приймання 0,5 мг нітроглицерину (ЕНВД) за методом D. S. Celermajer (1992) у модифікації О. В. Іванової (1998). Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові визначали імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016, стандартного пакета програми «Statistica 13.0 for Windows» («STAT SOFT», США). Результати представлено у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка (25; 75 %).

Результати й обговорення. У ході нашого дослідження з'ясовано, що у всіх хворих на АГ із ХПН спостерігали розвиток субклінічних ознак пошкодження судин, а це обґрунтовує доцільність розробки нових методичних підходів щодо корекції коморбідної патології.

Із представлених у таблиці 1 даних видно, що ШППХ і CAVI у хворих на АГ із ХПН під впливом комбінованого низькодозового антигіпертензивного лікування через 1 місяць вірогідно знизилися на 7,0 % ($p=0,0206$) та 7,2 % ($p=0,0066$), а при

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

комплексному застосуванні канефрону Н – на 7,2 % ($p=0,0241$) та 8,9 % ($p=0,0472$) відповідно, порівняно з вихідними їхніми рівнями (табл. 1). З часом (через 6 місяців лікування) показники ШППХ і САVI у пацієнтів двох груп продовжували поліпшуватися і наприкінці терміну дослідження досягли зниження ШППХ на 11,5 % ($p<0,001$) та 19,9 % ($p<0,001$),

а САVI – на 12,1 % ($p<0,001$) та 20,8 % ($p<0,001$) у хворих I і II груп відповідно. Слід зазначити, що наприкінці лікування значення ШППХ та САVI були вірогідно нижчими, порівняно з першим місяцем терапії, у випадку додаткового використання канефрону Н: для ШППХ на 13,8 % ($p=0,0011$), а для САVI – на 13,3 % ($p=0,0027$).

Таблиця 1. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом, Me (25, 75 %)

Показник, од. виміру, значення у здорових	Групи хворих	Період дослідження			
		до лікування	через 1 міс. лікування	через 6 міс. лікування	через 12 міс. лікування
ШППХ, м/с; 9,24 (8,75; 10,03)	I	13,99 (12,80; 14,85)*	13,01 (12,14; 13,76)"	12,98 (12,35; 13,71)"	12,38 (11,33; 13,19)"
	II	13,70 (12,95; 14,60)*	12,72 (11,52; 13,48)"	12,43 (11,84; 12,90)"	10,97 (10,55; 11,52)"#
САVI, од.; 6,33 (5,42; 6,85)	I	9,87 (9,12; 10,45)*	9,16 (8,54; 9,93)"	9,03 (8,57; 9,80)"	8,68 (8,01; 9,16)"
	II	10,02 (9,65; 10,54)*	9,13 (8,24; 9,38)"	8,94 (8,15; 9,05)"	7,94 (7,27; 8,53)"#
ІЖА, мм рт. ст./мл; 0,64 (0,61; 0,67)	I	0,95 (0,92; 0,97)*	0,91 (0,90; 0,94)	0,87 (0,85; 0,94)"	0,86 (0,84; 0,93)"#
	II	0,96 (0,93; 0,98)*	0,92 (0,86; 0,94)	0,87 (0,84; 0,92)"	0,83 (0,78; 0,92)"#
ТІМК, мм; 0,80 (0,76; 0,82)	I	0,97 (0,92; 1,01)*	0,97 (0,90; 1,00)	0,96 (0,91; 0,98)	0,95 (0,91; 0,97)"
	II	0,97 (0,90; 1,0)*	0,95 (0,90; 0,98)	0,94 (0,85; 0,96)"	0,92 (0,85; 0,95)"#

Примітка: * – вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових людей ($p<0,05$); " – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$); # – вірогідність відмінностей порівняно з показниками через 1 місяць лікування ($p<0,05$).

Поліпшення пружно-еластичних властивостей судин привело до позитивної динаміки ІЖА, який в процесі лікування через 6 і 12 місяців значуще зменшився, відповідно, на 8,4 % ($p<0,001$) і 9,4 % ($p<0,001$) та 9,5 % ($p<0,001$) і 13,5 % ($p<0,001$) у хворих I та II груп. При порівнянні показників через 1, 6 та 12 місяців лікування вірогідну різницю спостерігали через 1 та 12 місяців: на 5,5 % ($p=0,0292$) у хворих I групи та 9,8 % ($p=0,0021$) у хворих II групи.

Спостерігали зміни ТІМК, яка достовірно зменшилася на 2,1 % ($p<0,001$) у хворих I групи через 12 місяців лікування, що підтверджує необхідність довготривалого приймання антигіпертензивних препаратів. Канефрон Н дозволив пришвидшити цей процес – значуще зменшення ТІМК на 3,1 % ($p=0,0019$) відзначали вже через 6 місяців. Упродовж року позитивні зміни наростали та були вираженіші при застосуванні канефрону Н: ТІМК зменшилася на 5,2 % ($p<0,001$) у хворих II групи проти 2,1 % ($p<0,01$) у хворих I групи. При порівнянні показників між собою на різних термінах дослідження вірогідну різницю спостерігали

через 12 місяців лікування у хворих групи канефрону Н: на 3,2 % ($p<0,001$) порівняно з першим місяцем.

Отже, застосування канефрону Н потенціює дію комбінованої низькодозової антигіпертензивної терапії у хворих на ХПН з АГ за рахунок позитивної динаміки показників пружно-еластичних властивостей судин, зокрема ШППХ, САVI, ІЖА та ТІМК.

Дослідили динаміку показників стану ЕД. Із даних, наведених у таблиці 2, видно, як вміст ЕТ-1 у крові впродовж року спостереження поступово зменшувався на 12,8 % ($p>0,05$), 15,2 % ($p<0,001$) і 24,9 % ($p<0,001$), відповідно, через 1, 6 та 12 місяців лікування комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією (табл. 2). Особливої уваги заслуговує використання канефрону Н у комплексі, оскільки достовірно знизився вміст ЕТ-1 у крові на 14,4 % ($p=0,0353$) вже через 1 місяць та продовжував зменшуватися на 16,2 % ($p<0,001$) та 25,5 % ($p<0,001$) через 6 та 12 місяців лікування. При порівнянні показників через 1, 6 та 12 місяців лікування виражену різницю в змен-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

шенні вмісту ET-1 спостерігали тільки через 12 місяців: на 12,9 % ($p < 0,001$) та 13,9 % ($p < 0,001$) у хворих I і II груп відповідно, порівняно з першим місяцем.

При цьому спостерігали суттєве поліпшення функції ендотелію за динамічним збільшенням

ЕЗВД – на 37,0 % ($p < 0,001$) і 42,1 % ($p < 0,001$) через 6 та 12 місяців відповідно у хворих I групи. У хворих II групи динаміка ЕЗВД виявилася швидшою, спостерігалось її збільшення на 25,4 % ($p < 0,001$), 39,5 % ($p < 0,001$) та 44,6 % ($p < 0,001$) через 1, 6 та 12 місяців лікування порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 2. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції судин у хворих на артеріальну гіпертензію із хронічним пієлонефритом, Me (25,75 %)

Показник, од. виміру, значення у здорових людей (n=20)	Групи хворих	Період дослідження			
		до лікування	через 1 міс. лікування	через 6 міс. лікування	через 12 міс. лікування
ET-1, пг/мл; 3,21 (2,06; 3,45)	I	9,48 (9,07; 10,01)*	8,27 (8,08; 9,01)	8,04 (7,87; 8,94)"	7,12 (7,06; 7,91)"#
	II	9,86 (9,15; 10,47)*	8,44 (8,02; 9,55)"	8,26 (8,05; 9,61)"	7,35 (6,98; 8,47)"#
ЕЗВД, %; 13,44 (12,29; 13,55)	I	5,03 (4,76; 6,04)*	6,05 (4,93; 6,74)	6,89 (6,43; 7,34)"	7,15 (6,92; 8,01)"#
	II	4,89 (4,06; 5,52)*	6,13 (5,65; 6,92)"	6,82 (6,05; 7,81)"	7,07 (6,75; 8,03)"#
ЕНВД, %; 22,64 (21,95; 23,30)	I	14,62 (12,98; 18,81)*	15,96 (14,76; 16,92)"	16,17 (15,96; 17,11)"	17,22 (16,98; 18,01)"#†
	III	14,23 (13,28; 15,02)*	15,87 (14,76;)"	16,45 (16,06; 17,82)"	17,08 (16,35; 17,94)"#†

Примітка. * – вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$); " – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$); # – вірогідність відмінностей порівняно з показниками через 1 місяць лікування ($p < 0,05$); † – вірогідність відмінностей порівняно з показниками через 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

При порівнянні показників ЕЗВД через 1, 6 та 12 місяців вірогідну різницю між показниками відзначали тільки через 12 місяців: на 18,2 % ($p = 0,0133$) та 15,3 % ($p = 0,0246$) у хворих I і II груп порівняно з першим місяцем.

Динаміка ЕНВД виявилася менш вираженою, але швидшою. У хворих I групи – через 1 місяць лікування вона збільшилася на 9,2 % ($p = 0,0241$), а через 6 та 12 місяців – на 10,6 % ($p = 0,0188$) та 17,8 % ($p < 0,001$), відповідно. Фактично аналогічна ситуація мала місце й у II групі – збільшення ЕНВД на 11,5 % ($p < 0,001$), 15,6 % ($p < 0,001$) та 20,0 % ($p < 0,001$) через 1, 6 та 12 місяців лікування від вихідного значення цього показника.

При порівнянні ЕНВД через 1, 6 та 12 місяців лікування вірогідну різницю між показниками спостерігали через 12 місяців, порівняно з першим та шостим місяцем, у хворих на коморбідну патологію двох груп (всі $p < 0,05$).

Отже, призначення канефрону Н у комплексі з комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією хворим на АГ із ХПН сприяло значущому та швидшому поліпшенню патологічно зміненої ендотеліальної функції за позитивною динамікою вмісту ET-1 у крові, ЕЗВД та ЕНВД.

Слід також зазначити, що загострення захворювання нирок спостерігали в 7 (35,0 %) пацієн-

тів, які отримували комбіновану низькодозову антигіпертензивну терапію, та тільки в 1 (5,0 %) хворого групи канефрону Н. А це значно покращує якість життя за рахунок пролонгації клініко-лабораторної ремісії. Побічних ефектів при застосуванні рослинного нефропротектора впродовж дослідження не виявлено. Отже, наведені дані обґрунтовують необхідність включення препарату «Канефрон Н» у лікування хворих на АГ із ХПН.

Таким чином, комплексне комбіноване низькодозове антигіпертензивне лікування хворих на АГ із ХПН із включенням канефрону Н позитивно впливає на перебіг та прогноз цієї коморбідності шляхом корекції субклінічних ознак ураження судин.

Висновки. 1. Канефрон Н у комплексі з комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією сприяє регресу субклінічних ознак ураження судин у хворих на коморбідну патологію (артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом) за рахунок поліпшення пружно-еластичних властивостей судин (швидкості поширення пульсової хвилі, плечогомілкового судинного індексу, індексу жорсткості судин, товщини інтимо-медійного комплексу загальної сонної артерії) та зменшення ендотеліальної дисфункції (вмісту ендотеліну-1 в

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

крові, ендотеліязалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації).

2. Тривале застосування препарату «Канефрон Н» у хворих на артеріальну гіпертензію із хронічним пієлонефритом доцільне, безпечне і достатньо ефективне.

ЛІТЕРАТУРА

1. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension [Електронний ресурс] / Н. Tomiyama, Т. Ishizu, Т. Kohro [et al.] / *Int. J. Cardiol.* – Vol. 253. – 2018. – P. 161–166.

2. Амосова К. М. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка / К. М. Амосова, Н. В. Шишкіна, Ю. В. Руденко // *Український кардіологічний журнал.* – 2017. – № 5. – С. 13–17.

3. Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону Н у хворих зі зниженою функцією нирок [Електронний ресурс] / Л. П. Мар-

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ефективності канефрону Н в корекції системної імунозапальної активації та порушень функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію із хронічним пієлонефритом.

тинюк, С. М. Бутвин, Т. О. Мильнікова [та ін.] // *Журнал «Нирки».* – 2018. – Т. 7, № 3.

4. Сміян С. І. Ефективність Канефрону Н у комплексному лікуванні субклінічної подагричної нефропатії / С. І. Сміян, М. В. Франчук // *Здоров'я України.* – 2015. – № 3 (4). – С. 16–17.

5. Мартинюк Л. П. Ефективність застосування Канефрона Н у комплексному лікуванні хворих із діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу / Л. П. Мартинюк, Л. П. Мартинюк, О. С. Мартинюк // *Семейная медицина.* – № 3 (53). – 2014. – С. 69–76.

6. Чистик Т. Влияние канефрона Н на течение диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Т. Чистик // *Новини медицини та фармації.* – 2015. – 2 (526). – С. 11.

REFERENCES

1. Tomiyama, H., Ishizu, T., & Kohro, T. (2018). Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int. J. Cardiol.*, 253, 161-166.

2. Amosova, K.M., Shyshkina, N.V., & Rudenko, Yu.V. (2017). Pokaznyky arterialnoi zhorstkosti, khvyl vidobrazhennia i shlunochkovo-arterialnoi vzaiemodiii v patsiiientiv z arterialnoiu hipertenziiieiu i sertsevoiu nedostatnistiu zi zberezhenoiu ta znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka [Indices of arterial stiffness, reflection and ventricular-arterial interaction in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, 5, 13-17 [in Ukrainian].

3. Martyniuk L.P., Butvyn S.M., & Mylnikova, T.O. (2018). Efektyvnist likuvannia retsydyvuiuchoho pielonefrytu z vykorystanniam Kanefronu N u khvorykh zi znyzhenoiu funktsiieiu nyrok [Effectiveness of treatment of recurrent pyelonephritis using Canephron H in patients with reduced renal function]. *Zhurnal "Nyrky" – Journal "Kidneys"*, 7(3) [in Ukrainian].

4. Smiian, S.I., & Franchuk, M.V. (2015). Efektyvnist Kanefronu N v kompleksnomu likuvanni subklinichnoi podahrychnoi nefropatii [The effectiveness of Canephron H in the complex treatment of subclinical gouty nephropathy]. *Hazeta "Zdorovia Ukrainy" – Newspaper "Health of Ukraine"*, October, 16-17 [in Ukrainian].

5. Martyniuk, L.P., Martyniuk, L.P., & Martyniuk, O.S. (2014). Efektyvnist zastosuvannia Kanefronu N u kompleksnomu likuvanni khvorykh z diabetichnoiu nefropatiiieiu na tli tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Effectiveness of Canephron H application in the complex treatment of patients with diabetic nephropathy on the background of type 2 diabetes mellitus]. *Semeynaya meditsyna – Family Medicine*, 3 (53), 69-76 [in Ukrainian].

6. Chistik, T. (2015). Vliyaniye kanefrona N na techeniye diabeticheskoy nefropatii u patsiyentov s sakharnym diabetom 2-go tipa [Effect of Canephron H on the course of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Novyny medytsyny ta farmatsii – News of Medicine and Pharmacy*, 2 (526), 11 [in Russian].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНЕФРОНА Н В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

©О. Р. Лучко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

РЕЗЮМЕ. Проанализированы результаты лечения 40 больных артериальной гипертензией (АГ) II степени с хроническим пиелонефритом (ХПН), которые распределили на две группы: 20 пациентов I группы получали базовую терапию, 20 больных II группы на фоне базовой терапии получали препарат «Канефрон Н».

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Цель – изучение эффективности Канефрона Н в комплексном лечении субклинических признаков поражения сосудов у больных артериальной гипертензией с хроническим пиелонефритом.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 40 больных АГ II степени с ХПН, которых распределили на две группы в зависимости от лечения. I группу составили 20 больных, получавших базовую терапию: фиксированную низкодозовую комбинацию периндоприла аргинин – 2 мг, индапамида – 0,625 мг, амлодипина – 5 мг и аторвастатина – 10 мг; II – 20 больных, получавших на фоне базовой терапии канефрон Н по 2 драже 3 раза в сутки внутрь в течение месяца. Повторный курс предложенной схемы лечения проводили через 6 месяцев.

Оценку эффективности предложенного лечения определяли по динамике показателей упруго-эластичных свойств сосудов (скорость распространения пульсовой волны – СРПВ, плече-голенной сосудистой индекс – САВИ, индекс жесткости аорты – ИЖА, толщина интима-медийного комплекса – ТИМК) и эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1 – ET-1, эндотелий зависимая вазодилатация – ЭЗВД и эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД).

Результаты. В ходе лечения отмечалось снижение СРПВ ($p < 0,001$) и САВИ ($p < 0,001$) у больных двух групп, однако более выраженные изменения в конце лечения были у больных II группы. В течение года ИЖА ($p < 0,001$) снижался под влиянием лечения у всех больных в одинаковой степени, но значимое уменьшение ТИМК отмечалось быстрее у больных II группы – через 6 месяцев ($p < 0,01$) по сравнению с 12 месяцами ($p < 0,001$) у больных I группы.

Канефрон Н в комплексном лечении способствовал более выраженному снижению содержания ET-1 ($p < 0,001$) по сравнению с базовой терапией, при этом наблюдалось существенное улучшение функции эндотелия при более динамичным увеличением ЭЗВД ($p < 0,001$) и ЭНВД ($p < 0,001$).

Выводы. 1. Канефрон Н в комплексе с комбинированной низкодозовой антигипертензивной терапией способствует регрессу субклинических признаков поражения сосудов у больных с коморбидной патологией.

2. Длительное применения препарата «Канефрон Н» у больных АГ с ХПН целесообразно, безопасно и достаточно эффективно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; хронический пиелонефрит; субклинические признаки поражения сосудов; канефрон Н.

EFFICIENCY OF CANEPHRON H IN THE COMPLEX TREATMENT OF SUBCLINICAL SIGNS OF VASCULAR DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

©O. R. Luchko

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The purpose of the research is to study the effectiveness of Canephron H in the complex treatment of subclinical signs of vascular damage in patients with arterial hypertension (HPT) with chronic pyelonephritis (CPN).

Material and Methods. The study included 40 patients with HPT and CPN, who were divided into two groups depending on the treatment. Group I consisted of 20 patients receiving baseline therapy – a fixed low-dose combination of perindopril arginine 2 mg, indapamide 0.625 mg, amlodipine 5 mg and atorvastatin 10 mg; group II – 20 patients receiving on the background of basic therapy Canephron H 2 tablets per os 3 times a day during a month. Repeated course of the proposed treatment scheme was performed after 6 months.

The evaluation of the effectiveness of the proposed treatment was determined by the dynamics of the parameters of the elastic properties of the vessels (velocity of the pulse wave – VPW, cardio-ankle vascular index – CAVI, aortic stiffness index – ASI, thickness intima – media complex – TIMC) and endothelial dysfunction (endothelin-1 – ET-1, endothelium dependent vasodilatation – EDVD, endothelium independent vasodilatation – EIVD).

Results. During treatment, there were decrease in VPW ($p < 0.001$) and CAVI ($p < 0.001$) in patients of two groups, however, more pronounced changes at the end of treatment were in patients of group II. During the year, ASI ($p < 0.001$) decreased from treatment in all patients equally, but a significant decrease in TIMC was noted in patients of group II – 6 months ($p < 0.01$) versus 12 months ($p < 0.001$) in patients of group I. Canephron N in the complex treatment contributed to a more pronounced decrease in the content of ET-1 ($p < 0.001$) in comparison with baseline therapy, and there was a significant improvement in endothelium function with a more dynamic increase in EDVD ($p < 0.001$) and EIVD ($p < 0.001$).

Conclusions. 1. Canephron H in combination with combined low-dose antihypertensive therapy promotes regression of subclinical signs of vascular damage in patients with comorbid pathology. 2. The use of Canephron H in patients with hypertension and chronic pyelonephritis is expedient, safe and effective.

KEY WORDS: arterial hypertension; chronic pyelonephritis; subclinical signs of vascular damage; Canephron H.

Отримано 30.01.2019

СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

©О. Є. Любович, І. М. Кліщ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Стрес є відображенням всіх адаптивних реакцій організму, неспецифічних біологічних феноменів, що виникають у відповідь на дію різних подразників і спрямовані на реалізацію пристосувальних механізмів, адаптують організм до стресового впливу. Важливе місце в реалізації адаптивно-пристосувальних реакцій організму посідають гормони щитоподібної залози, які здатні мобілізувати резерви організму для усунення пошкоджень, викликаних дією стресового чинника. Тиреоїдна вісь закономірно втягується в процеси адаптації організму до дії надзвичайних подразників. Однак самі зміни тиреоїдної функції при стресі й адаптації не дозволяють оцінити значення тиреоїдних гормонів у пристосувальних реакціях. Необхідно провести комплексне дослідження гормонального спектра та стану ендогенної інтоксикації в організмі експериментальних тварин зі змінним тиреоїдним статусом в умовах додаткових стресових впливів різної природи.

Мета – вивчення показників ендогенної інтоксикації при іммобілізаційному стресі у щурів з експериментальним гіпотиреозом.

Матеріал і методи. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням рег ос тиреостатика мерказолілу («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби. Гострий іммобілізаційний стрес моделювали шляхом прив'язування піддослідних щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухливості голови тривалістю 3 години. Для дослідження концентрації йодовмісних гормонів щитоподібної залози, показників ендогенної інтоксикації та активності катаболічних процесів використано спектрофотометричні та імуноферментні методи.

Результати. Встановлено, що за умов дефіциту йодовмісних гормонів щитоподібної залози показники ендотоксикозу суттєво вищі, ніж у тварин без змодельованої патології. При дослідженні впливу іммобілізаційного стресу на показники ендогенної інтоксикації встановлено, що на стадії тривоги розвитку стрес-реакції в еутиреоїдних тварин показники молекул середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації та вміст циркулюючих імунних комплексів зростають, що вказує на посилення ендотоксикозу. На стадії резистентності відбувається певна стабілізація цих процесів. Однак при тривалому стресі (стадія виснаження) ступінь ендотоксикозу знову достовірно зростає, що свідчить про зниження резервних функцій організму.

У тварин із гіпотиреозом має місце поступове достовірне зростання ендотоксикозу на усіх стадіях розвитку стрес-реакції з максимумом на стадії виснаження.

Висновок. На тлі гіпотиреозу спостерігається більш інтенсивне, ніж в еутиреоїдних тварин, зростання ступеня ендотоксикозу на усіх стадіях розвитку стрес-реакції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стрес; гіпотиреоз; ендогенна інтоксикація.

Вступ. Зростання ендотоксикозу відбувається тоді, коли: інтенсивність надходження токсичних продуктів метаболізму різко збільшена, або ж коли пригнічується активність антитоксичної системи чи елімінація токсичних метаболітів [14]. При різних патологічних станах, коли кількість продуктів природних відходів організму у біологічних середовищах значно зростає, а також коли агресивні компоненти перевищують можливості їх біотрансформації, розвивається синдром ендогенної інтоксикації (CEI) [10].

Незважаючи на схожість патогенезу CEI, при різних патологічних станах він має певні специфічні ознаки [9, 10].

Гіпотиреоз посідає одне з провідних місць у структурі ендокринної патології [2]. Знижена продукція тиреоїдних гормонів впливає на функцію і стан багатьох органів та систем, зокрема імунної та антиоксидантної, що суттєво впливає на перебіг патологічних процесів за цих умов [11]. Дуже важливим аспектом дослідження даної патології

стало вивчення особливостей її прояву в умовах підвищених стресових впливів, зважаючи на те, що значна частина населення перебуває в умовах хронічного стресу. Тиреоїдна вісь закономірно втягується в процеси адаптації організму до дії надзвичайних подразників. Однак самі зміни тиреоїдної функції при стресі й адаптації, як і зміни медіаторної функції при тиреоїдній патології, не дозволяють оцінити значення тиреоїдних гормонів у пристосувальних реакціях. Необхідне комплексне дослідження гормонального спектра та стану ендогенної інтоксикації в організмі експериментальних тварин зі змінним тиреоїдним статусом в умовах додаткових стресових впливів різної природи [10].

Мета дослідження – стан і динаміка показників ендогенної інтоксикації залежать від інтенсивності катаболічних процесів в ураженій тканині і швидкості елімінації утворених продуктів [8], тому ми поставили перед собою мету дослідити вплив зниженої продукції тиреоїдних гормонів на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

показники ендогенної інтоксикації при іммобілізаційному стресі у піддослідних тварин з експериментальним гіпотиреозом.

Матеріал і методи дослідження. Для вивчення особливостей перебігу стрес-реакції на тлі гіпотиреозу використовували білих щурів-самців лінії Вістар, яких утримували на стандартному раціоні віварію при вільному доступі до води відповідно до вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986) [7, 15]. В кожну експериментальну групу методом випадкової вибірки було включено по 10 тварин масою (210 ± 20) г. Всього у дослідженні було використано 84 тварини, однак, внаслідок загибелі упродовж експерименту, на момент евтаназії було 80 тварин.

Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням рег ос за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби [13, 16]. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали вимірюванням концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові, а також за динамікою маси тварин і їх рухової активності [13].

Вплив гіпотиреозу на перебіг іммобілізаційного стресу вивчали на моделі іммобілізаційного стресу [1]. Гострий іммобілізаційний стрес (ГІС) моделювали шляхом прив'язування піддослідних щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухливості голови тривалістю 3 години. Дослідження проводили через 2 (стадія тривоги) та 48 (стадія резистентності) годин після завершення дії стресорного фактора. Хронічний іммобілізаційний стрес (ХІС), що є аналогом стадії виснаження, моделювали тим же методом, який повторювали протягом 5 діб. Дослідження проводили через 2 год після останнього моделювання.

Експериментальних тварин поділили на 8 груп:

– інтактні тварини, яким перорально вводили дистильовану воду протягом 21-ї доби;

– тварини, яким моделювали гіпотиреоз шляхом перорального уведення мерказолілу в дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби;

– тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес і проводили евтаназію на стадії тривоги (2 год);

– тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес і проводили евтаназію на стадії резистентності (48 год);

– тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу (стадія тривоги);

– тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу (стадія резистентності);

– тварини, яким моделювали хронічний іммобілізаційний стрес;

– тварини, яким моделювали хронічний іммобілізаційний стрес на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу.

Для дослідження використовували цільну кров та плазму крові. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом через 2 та 48 год від моменту завершення одноразової іммобілізації та через 2 год від моменту завершення моделювання хронічного іммобілізаційного стресу.

Вміст загального тироксину (Т4) і загального трийодтироніну (Т3) у сироватці визначали імунофлуоресцентним методом із використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000». Концентрацію гормонів виражали в пмоль/л.

Ступінь вираження ендотоксемії оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, де $МСМ_1$ – це вміст молекул середньої маси, визначений при довжині хвилі 254 нм, а $МСМ_2$ – при довжині хвилі 280 нм [3], а також вираженням пошкодження еритроцитарної мембрани, для чого розраховували еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [14]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 [4]. Активність катепсину D визначали за методикою, описаною у роботах [5, 12].

Результати й обговорення. З метою оцінки функціонального стану щитоподібної залози у тварин, яким моделювали гіпотиреоз, визначали концентрацію тиреоїдних гормонів у крові. Концентрація T_3 у здорових щурів склала ($5,96 \pm 0,22$) пмоль/л, а у тварин, яким вводили мерказоліл, показник був знижений у 2,7 раза і становив ($2,19 \pm 0,21$) пмоль/л. Концентрація T_4 в інтактних щурів склала ($10,16 \pm 0,69$) пмоль/л, а після введення мерказолілу зменшилась у 2,4 раза від показника інтактних щурів і склала ($4,27 \pm 0,28$) пмоль/л. Ми спостерігали також суб'єктивні ознаки гіпотиреозу – зменшення рухливості, інтенсивніше, ніж в інтактних тварин, зростання маси тіла, зміни шерсті. Це вказує на розвиток у тварин явищ гіпотиреозу внаслідок уведення мерказолілу в дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби.

Аналіз отриманих результатів експериментальних досліджень показав, що моделювання гіпотиреозу супроводжувалось зростанням ступеня ендотоксемії (табл. 1). Зокрема, вміст молекул середньої маси, що визначали при довжині хвилі $\lambda=254$ нм, склав 158 % від рівня контрольних тварин, а при довжині хвилі $\lambda=280$ – 129,5 %. На 21 % зріс показник ЕІІ. Зростав також вміст ЦІК – 115 % від рівня інтактних тварин. Це збігається з результатами інших дослідників, які також вказують на суттєве зниження катаболічних процесів за умов дефіциту тиреоїдних гормонів [11].

Таблиця 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів з іммобілізаційним стресом на тлі гіпотиреозу (M±m)

Група тварин		Показник				
		MCM ₁ , ум. од. екст.	MCM ₂ , ум. од. екст.	EII, %	ЦІК, ум. од/г	Катепсин D, мкМ/(мг б-ка х год)
Без патології, n=12		324,4±16,3	218,5±9,3	29,57±0,71	289,6±7,8	0,209±0,015
Гіпотиреоз, n=12		513,2±22,5*	283,0±12,7*	35,85±0,94*	332,7±8,5*	0,177±0,009*
Іммобілізаційний стрес	ГІС (стадія тривоги), n=10	603,2±17,4*	472,8±12,7*	42,41±0,39*	388,8±9,4*	0,192±0,009*
	ГІС (стадія резистентності), n=10	421,2±9,9*	334,8±19,1	37,98±0,88*	315,1±8,3	0,203±0,006
	ХІС (стадія виснаження), n=9	662,1±21,8*	526,5±29,1*	55,33±0,78*	462,2±11,5*	0,148±0,010*
ГТ+ Іммобілізаційний стрес	ГІС (стадія тривоги), n=10	714,5±20,1**	483,5±16,9*	48,97±1,40*	428,9±9,9**	0,147±0,011**
	ГІС (стадія резистентності), n=10	646,7±20,2**	571,2±15,2**	52,93±0,93**	416,7±11,1**	0,145±0,009**
	ХІС (стадія виснаження), n=7	774,7±25,7**	628,9±6,5**	59,31±1,13*	493,4±12,8*	0,131±0,012*

Примітка. * – зміни показників еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин із гострим і хронічним стресом достовірні відносно інтактних (p<0,05); # – зміни показників гіпотиреоїдних тварин із гострим і хронічним стресом достовірні відносно показників еутиреоїдних на відповідні доби дослідження (p<0,05).

Моделювання іммобілізаційного стресу супроводжувалось суттєвим зростанням ендотоксемії. Зокрема, вже на стадії тривоги вміст MCM₁ був достовірно вищим від нормальних значень і склав 186 % від рівня інтактних тварин. Показник MCM₂ зріс ще більше і склав 216 % від норми, що вказує на інтенсивніше накопичення ароматичних сполук. Значне зростання зафіксовано і щодо еритроцитарного індексу інтоксикації – він склав 143,4 % від рівня здорових тварин, що вказує на більшу чутливість цього показника у ранні терміни перитоніту. Рівень ЦІК у цей термін експерименту зріс на 34,3 %, порівняно з контрольними тваринами. Однією із причин такого зростання може бути зниження активності катепсину D, внаслідок чого порушується процес деградації білкових комплексів.

На стадії резистентності ступінь ендогенної інтоксикації дещо зменшувався. Зокрема, вміст середньомолекулярних пептидів зріс, відповідно, на 30 та 53 %, EII – на 28 %. Рівень ЦІК не перевищував показника тварин без змодельованої патології. Водночас активність катепсину D також перебувала на рівні здорових тварин.

На стадії виснаження ми спостерігали подальше зростання показників, що характеризують ступінь ендогенної інтоксикації. Зокрема, вміст MCM₁ перевищував рівень інтактних тварин у 2 рази, MCM₂ – у 2,4 рази. Значно вищими, порів-

няно з попередніми термінами спостереження, були також EII (187,1 %) та ЦІК (159,7 %) від рівня інтактних тварин. Зменшилась також активність катепсину D – 70,8 % від рівня тварин без змодельованої патології.

У тварин, яким іммобілізаційний стрес моделювали на тлі гіпотиреозу, ступінь ендотоксемії був значно вищим, ніж в еутиреоїдних тварин, яким моделювали цей патологічний стан. Зокрема, вже через 2 год від моменту моделювання ГІС показник MCM₁ зріс у 2,2 рази відносно інтактних тварин та був на 18,4 % вищим від еутиреоїдних щурів із ГІС. Аналогічне зростання мало місце стосовно MCM₂ – відповідно, у 2,2 рази відносно інтактних та на 105 % відносно еутиреоїдних щурів. Показник EII склав 166 % від норми, при цьому показник катепсину D склав 70 % від норми. Рівень ЦІК склав 148 % від норми і також перевищував показник еутиреоїдних тварин на 14 %. До 48-ї години від моменту моделювання ГІС показники, що характеризують стан ендогенної інтоксикації, дещо змінювались, порівняно з тими, які були зафіксовані у попередній термін спостереження. Зокрема, вміст MCM₁ склав 199 %, що менше, ніж на стадії тривоги, однак MCM₂ склав 261 %, а це на 40 % більше, ніж на стадії резистентності, достовірно перевищуючи також аналогічні показники еутиреоїдних тварин на цій же стадії процесу. Аналогічне зростання зафіксовано і щодо EII

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

179 % від норми. Показник ЦІК практично не змінювався відносно попереднього терміну спостереження, перевищуючи, однак, аналогічний показник еутиреоїдних тварин на 36 %. Показник катепсину D практично не змінився порівняно з попереднім терміном спостереження, однак був достовірно меншим від аналогічного показника еутиреоїдних тварин.

На стадії виснаження у гіпотиреоїдних тварин показники ендотоксикозу продовжували зростати значно вищими темпами, ніж у групі тварин із нормальним вмістом тиреоїдних гормонів. Показник МСМ₁ склав 239 % від норми, перевищуючи аналогічний показник еутиреоїдних тварин на 34 %, а МСМ₂ – відповідно, на 288 %, що на 47 %

більше від тварин аналогічної групи без гіпотиреозу. На 201 % зріс також ЕІІ, а показник ЦІК склав 170 % від норми, при цьому обидва показники достовірно перевищували рівень еутиреоїдних тварин з ХІС. Все це відбувалось на тлі подальшого зниження активності катепсину D, який склав 63 % від норми.

Висновок. Отже, дефіцит йодовмісних гормонів щитоподібної залози супроводжується достовірним зростанням показників, що характеризують синдром ендогенної інтоксикації, порівняно з еутиреоїдними тваринами. Це може бути однією із причин розвитку поліорганної недостатності за таких умов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.

2. Епідеміологія захворювань щитоподібної залози в умовах йодної недостатності / А. О. Вацеба, В. М. Гаврилюк, В. І. Паньків [та ін.] // Лікар. справа. – 2002. – № 1. – С. 31–33.

3. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.

4. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

5. Дингл Дж. Методы исследования / Дингл Дж. – М.: Мир, 1980. – 344 с.

6. Данилкина О. П. Физиология стресса животных [Электронный ресурс] / О. П. Данилкина; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2016. – 32 с.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. та ін.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.

8. Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 61–64.

9. Нетюхайло Л. Г. Молекули середньої маси – маркери ендогенної інтоксикації при експериментальній

опікової хвороби / Л. Г. Нетюхайло // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – С. 43–46.

10. Остапенко В. А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации / В. А. Остапенко // Эндогенные интоксикации. – СПб.: 1994. – С. 43.

11. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія: монографія / В. І. Паньків. – Донецьк: Заславський О. Ю., 2011. – 224 с.

12. Подунай Ю. А. Возрастная динамика активности катепсина и содержания среднемолекулярных пептидов в мышцах морского ерша / Ю. А. Подунай, И. Н. Залевская, И. И. Руднева // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – 2009. – Т. 22 (61). – № 4. – С. 128–134. – (Серия «Биология, химия»).

13. Ром-Бугославська О. С. Доклінічне вивчення тиреостатичних та тиреоїд-стимулюючих засобів / О. С. Ром-Бугославська, Т. С. Божко, І. В. Комарова // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. – К., 2001. – С. 409–420.

14. Тогайбаев А. А. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

16. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, No. 3. – P. 471–476.

REFERENCES

1. Bondarenko, S.N., Bondarenko, N.A., & Manukhina, E.B. (1999). Vliyaniye razlichnykh metodik stressirovaniya na povedencheskiye i somaticheskkiye pokazateli u kryss [Effect of various stressing techniques on behavioral and somatic indicators in rats]. *Byuleten eksperimentalnoy biolo-*

gii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 128 (8), 157-160 [in Russian].

2. Vatsseva, A.O., Havryliuk, V.M., Pankov, V.I., Popovych, L.V., & Neporadna, L.D. (2002). Epidemiolohiia zakhvoriuvan shchytopydibnoi zalozy v umovakh yodnoi

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

nedostatnosti [Epidemiology of diseases of the thyroid gland in conditions of iodine deficiency]. *Likar. Sprava – Medical Practice*, (1), 31-33 [in Ukrainian].

3. Gabrielyan, N.I., & Lipatova, V.I. (1984). Opyt ispolzovaniya pokazatelya srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detey [Experience of using the average blood molecules for the diagnosis of nephrological diseases in children]. *Lab. Delo – Laboratory Work*, (3), 138-140 [in Russian].

4. Grinevich, Yu.A., & Alferov, A.N. (1981). Opredeleniye immunnykh kompleksov v krovi onkologicheskikh bolnykh [Determination of immune complexes in the blood of cancer patients]. *Lab. Delo – Laboratory Work*, 8, 493-495 [in Russian].

5. Dingle, J. (1980) *Metody issledovaniya [Research methods]*. Moscow: Mir [in Russian].

6. Danilkina, O.P. (2015). *Fiziologiya stressa [Physiology of stress]*. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Agrarian University [in Russian].

7. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., & Sayfetdinova, H.A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]*. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

8. Malakhova, M.Ya. (1995). Metody biokhimicheskoy registratsii endogennoy intoksikatsii [Methods of biochemical registration of endogenous intoxication] *Efferentnaya terapiya – Efferent Therapy*, 1 (1), 61-64 [in Russian].

9. Netiukhailo, L.H. (2005). Molekuly serednoi masy-markery endohennoi intoksykatsii pry eksperymentalniy opikovii khvorobi [Molecules of the middle mass as a marker of endogenous intoxication in experimental burns]. *Sovremennyye problemy toksikologii – Modern Problems of Toxicology*, (3), 57-58 [in Ukrainian].

10. Ostapenko, V.A. (1994). K patogenezu sindroma endogennoy intoksikatsii [To the pathogenesis of the syndrome of endogenous intoxication]. *Endogennoye intoksikatsii – Endogenous Intoxication*. Saint-Petersburg [in Russian].

11. Pankov, V.I. (2011). *Praktychna tyreoidolohiia [Practical thyroidology]*. Donetsk: Publisher Zaslavskiy O. Yu. [in Ukrainian].

12. Podunay, Yu.A., Zalevskaya, I.N., & Rudneva, I.I. (2009). Vozrastnaya dinamika aktivnosti katepsinov i soderzhaniya srednemolekulyarnykh peptidov v myshtsakh morskogo yersha [Age dynamics of cathepsin activity and the content of medium molecular peptides in the muscles of the sea ruff]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo – Scientific Notes of V.I. Vernadsky Tauride National University*, 22 (4), 128-134 [in Russian].

13. Rom-Bohuslavskaya, O.S., Bozhko, T.S., Komarova, I.V. (2001). Doklinichne vyvchennia tyreostatychnykh ta tyreoid-stymuliuyuchykh zasobiv [Preclinical study of thyroid statics and thyroid stimulants]. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metod. rekomendatsii – Pre-clinical studies of Medicines: Guidelines*. (pp.409-420). Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

14. Togaybayev, A.A., Kurguzkin, A.V., & Rikun, I.V. (1988). Metod opredeleniya endogennoy intoksikatsii [Method for the determination of endogenous intoxication]. *Lab. Delo – Laboratory Work*, (9), 22-24 [in Russian].

15. Council of Europe (CoE) (1986). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123)*. CoE, Strasbourg.

16. Isman, C.A., Yegen, B.C., & Alican, I. (2003). Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *Journal of Endocrinology*, 177 (3), 471-476.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИНАМИКЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

©О. Е. Любович, И. М. Клищ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Стресс является отражением всех адаптивных реакций организма, неспецифических биологических феноменов, возникающих в ответ на действие различных раздражителей и направленных на реализацию приспособительных механизмов, адаптирующих организм к стрессовому воздействию. Важное место в реализации адаптивно-приспособительных реакций организма занимают гормоны щитовидной железы, которые способны мобилизовать резервы организма для устранения повреждений, вызванных действием стрессового фактора. Тиреоидная ось закономерно вовлекается в процессы адаптации организма к действию чрезвычайных раздражителей. Однако сами изменения функции щитовидной железы при стрессе и адаптации не позволяют оценить значение тиреоидных гормонов в приспособительных реакциях. Необходимо провести комплексное исследование гормонального спектра и состояния эндогенной интоксикации в организме экспериментальных животных с измененным тиреоидным статусом в условиях дополнительных стрессовых воздействий различной природы.

Цель – изучение показателей эндогенной интоксикации при иммобилизационном стрессе у крыс с экспериментальным гипотиреозом.

Материал и методы. Гипотиреоз моделировали ежедневным введением рег ос тиреостатика мерказолила («Здоров'я», Украина) в дозе 25 мг/кг в течение 21-х суток. Острый иммобилизационный стресс моделировали путем привязывания подопытных крыс в положении на спине за 4 конечности без ограничения подвижности головы продолжительностью 3 часа. Для исследования концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной же-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

лезы, выраженности эндогенной интоксикации использованы спектрофотометрические и иммуноферментные методы.

Результаты. Установлено, что в условиях дефицита йодсодержащих гормонов щитовидной железы показатели эндотоксикоза существенно выше, чем у животных без смоделированной патологии. При исследовании влияния иммобилизационного стресса на показатели эндогенной интоксикации установлено, что на стадии тревоги развития стресс-реакции у еутиреоидных животных показатели молекул средней массы, эритроцитарный индекс интоксикации и содержание циркулирующих иммунных комплексов растут, а это указывает на усиление эндотоксикоза. На стадии резистентности происходит определенная стабилизация этих процессов. Однако при длительном стрессе (стадия истощения) степень эндотоксикоза снова достоверно возрастает, что свидетельствует о снижении резервных функций организма.

У животных с гипотиреозом имеет место постепенный достоверный рост показателей эндотоксикоза на всех стадиях развития стресс-реакции с максимумом на стадии истощения.

Вывод. На фоне гипотиреоза наблюдается более интенсивный, чем у еутиреоидных животных, рост степени эндотоксикоза на всех стадиях развития стресс-реакции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс; гипотиреоз; эндогенная интоксикация.

THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE DYNAMICS OF IMMOBILIZATIONAL STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM

©O. Ye. Liubovych, I. M. Klishch

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Stress is a reflection of all adaptive reactions of the organism, nonspecific biological phenomena that arise in response to the action of various stimuli, aimed at the implementation of adaptive mechanisms, and adapt the body to stressful effects. An important role in the implementation of adaptive reactions of the body belongs to hormones of the thyroid gland, which can mobilize the body's reserves to eliminate the damage caused by the action of stress factor. The thyroid axis is naturally involved in the processes of adapting the organism to the action of extraordinary stimuli. However, the changes in the thyroid function themselves under stress and adaptation do not allow to assess the value of thyroid hormones in adaptive responses. A complex study of the hormonal spectrum and the state of endogenous intoxication in an organism of experimental animals with a changed thyroid status in conditions of additional stressful effects of different nature is necessary.

The aim – to study the indices of endogenous intoxication at immobilization stress in rats with experimental hypothyroidism.

Material and Methods. Hypothyroidism was modeled by daily introduction of Mercazolil thyrostatic per os ("Zdorovia", Ukraine) at a dose of 25 mg/kg during 21 days. Acute immobilization stress was modeled by binding the experimental rats in supine position by the 4 limbs without limiting the mobility of the head during 3 hours. Spectrophotometric and immuno-enzymatic methods were used to study the concentration of iodine-containing hormones of the thyroid gland, endogenous intoxication and activity of catabolic processes.

Results and Discussion. It was established that in conditions of deficiency of iodine-containing hormones of the thyroid gland, endotoxigenesis rates are significantly higher than in animals without a simulated pathology. In the study of the effect of immobilization stress on indicators of endogenous intoxication, it was established that at the stage of anxiety of the development of stress reaction in euthyroid animals, the indices of the average mass molecules, the erythrocytic index of intoxication, and the content of circulating immune complexes increase, indicating an increase in endotoxigenesis. At the stage of resistance there is a certain stabilization of these processes. However, with prolonged stress (the stage of exhaustion) the degree of endotoxigenesis is increasing significantly, indicating a decrease in reserve functions of the body.

In animals with hypothyroidism, there is a gradual increase in endotoxigenesis at all stages of the development of stress reaction with a maximum at the exhaustion stage.

Conclusions. In the setting of hypothyroidism, more intense than in euthyroid animals increase in the degree of endotoxigenesis at all stages of the development of stress reaction was observed.

KEY WORDS: stress; hypothyroidism; endogenous intoxication.

Отримано 06.02.2019

КОМПЛАЄНС ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

©Н. В. Пасечко, Л. В. Радецька, Н. І. Ярема, А. О. Боб, І. В. Смачило, А. І. Хоміцька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті розглядаються актуальні питання формування комплаєнсу (прихильності) до лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та ішемічною хворобою серця (ІХС). Оцінюється необхідність взаємодії лікарів і пацієнтів при вирішенні проблем, пов'язаних із недостатнім комплаєнсом до проведеної медикаментозної терапії.

Мета – проаналізувати прихильність до лікування (комплаєнс) в амбулаторних умовах у хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця та шляхи її підвищення.

Матеріал і методи. Обстежено 182 пацієнти, які побували на прийомі у сімейного лікаря або кардіолога. Усіх обстежених поділили на 2 групи. Пацієнтам 1 групи – із низькою прихильністю до лікування – проводили стандартний амбулаторний моніторинг артеріального тиску з періодичними оглядами у первинному центрі медико-санітарної медичної допомоги, а також застосовували метод автоматичного щоденного телефонного нагадування щодо необхідності регулярного приймання ліків. Пацієнтам 2 групи – із високим комплаєнсом до лікування – телефонних нагадувань не проводили. Прихильність до терапії оцінювали за допомогою спеціалізованого опитувальника Моріски–Гріна.

Результати. Оцінка динаміки комплаєнсу на початку дослідження, через 1 та 2 місяці показала, що кількість прихильних до терапії пацієнтів збільшилася як у групі з телефонним нагадуванням, так і в групі пацієнтів без нагадування. Аналіз балів за тестом Моріски–Гріна показав, що комплаєнс у 1 групі мав значно кращу динаміку. Наприкінці всього періоду спостереження відмічено достовірне зниження рівня артеріального тиску в обох групах, однак ступінь зниження був вираженішим у пацієнтів 1 групи.

Висновок. Отримані дані дослідження спонукають зробити висновок про те, що застосування телефонних нагадувань дозволяє достовірно підвищити прихильність до терапії у пацієнтів із ГХ та ІХС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комплаєнс; прихильність до лікування; регулярність терапії.

Вступ. Гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця залишаються однією з головних проблем охорони здоров'я в усьому світі, а пошук шляхів підвищення ефективності їх лікування, спрямованих на зниження ускладнень та смертності, є актуальним завданням [1]. Як відомо, з 1 квітня 2017 р. в Україні діє урядова програма «Доступні ліки», у рамках якої пацієнти за рецептом лікаря можуть отримати безкоштовно або з доплатою лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу та бронхіальної астми [2]. Проте, згідно з даними ВООЗ 2006 р., як мінімум 50 % пацієнтів не приймають прописані лікарські препарати. За оцінкою практичних лікарів, низька прихильність до терапії (нонкомплаєнс) є основною причиною відсутності досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) у 70 % пацієнтів [3]. Для них великою психологічною проблемою залишається необхідність пожиттєвого регулярного приймання ліків та медичного спостереження. На нашу думку, важливе значення у формуванні нонкомплаєнсу у пацієнта має низька інформованість у питаннях лікування та профілактики захворювання.

Мета дослідження – проаналізувати прихильність до лікування та шляхи її підвищення в амбулаторних умовах у хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 182 пацієнти, які побували на прийомі у сімейного лікаря або кардіолога. У дослідження включені чоловіки і жінки, старші 28 років, із вихідним рівнем офісного систолічного АТ 140–179 мм рт. ст. і діастолічного АТ до 100 мм рт. ст., яким було призначено комбіновану антигіпертензивну терапію згідно з рекомендаціями лікування Європейського товариства кардіологів. Відповідно до критеріїв ESH/ESC [101] усі пацієнти мали високий або дуже високий кардіоваскулярний ризик.

Досліджуваним пацієнтам на початку лікування, через 1 та 2 місяці спостереження проводили загальноклінічне обстеження, включаючи офісне вимірювання АТ, індекс маси тіла, обов'язково реєстрували факт використання антигіпертензивних препаратів.

Усіх обстежених поподілили на 2 групи. Пацієнтам 1 групи (98 осіб, 60 жінок, 38 чоловіків) – із низькою прихильністю до лікування – проводили стандартний амбулаторний моніторинг артеріального тиску з періодичними оглядами у первинних центрах медико-санітарної медичної допомоги, а також застосовували метод автоматичного щоденного телефонного нагадування про необхідність регулярного приймання ліків. Пацієнтам, які відмовлялись від встановлення автоматичного нагадування, застосовували телефон-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

не нагадування медсестрою або лікарем (у перший тиждень спостереження – через день, у наступні 2 тижні – 2 рази на тиждень, у подальшому – протягом 2 місяців – щотижня). Крім того, хворим видавали «Пам'ятку пацієнта» з рекомендаціями правил правильного харчування, режиму динамічного фізичного навантаження, ведення щоденника самоконтролю гемодинамічних показників.

Пацієнтам 2 групи – із високим комплаєнсом до лікування (62 особи, 43 жінки та 19 чоловіків) – телефонні нагадування не проводили. Щодо іншого (частота візитів до лікаря, видача «Пам'ятки пацієнта») методи лікування були однакові у пацієнтів обох груп. Усім хворим рекомендували вести щоденник самоконтролю, який було розроблено спеціально для даного дослідження, з визначенням показників артеріального тиску і пульсу (щоденно), періодично – маси на фоні регулярного приймання медичних середників.

Прихильність до терапії оцінювали за допомогою спеціалізованого опитувальника Моріски–Гріна, який валідизований і рекомендований до широкого застосування [4]. Це найпростіший тест оцінки прихильності до терапії. Він складається з 4 запитань: а) забували Ви коли-небудь прийняти препарати? (так – 0, ні – 1); б) чи ставитеся Ви іноді

неуважно до часу приймання ліків? (так – 0, ні – 1); в) пропускаєте Ви приймання препаратів, якщо відчуваєте себе добре? (так – 0, не пропускаю – 1); с) якщо Ви відчуваєте себе погано після приймання ліків, то чи не пропускаєте Ви наступне приймання? (так – 0, ні – 1). Пацієнт повинен самостійно відповідати на запитання, вибираючи один із 2-х варіантів відповідей. Кожну відповідь оцінюють в 1 бал. При обробці підраховують сумарний бал. Прихильним до терапії вважають пацієнта, який відповів «ні» на всі 4 питання. Хворих, які набрали 3 бали, вважають недостатньо прихильними, і вони перебувають у групі ризику розвитку нонкомплаєнсу. Хворих, які набрали 2 бали і менше, вважають не прихильними до лікування. Даний метод дозволяє оцінити вихідну прихильність пацієнтів, а також динаміку цього показника у процесі дослідження.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм SAS (версія 6.12). При аналізі розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m). Достовірність середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента (t). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Базові характеристики пацієнтів, яких включено у дослідження, представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

	1 група	2 група	P
Кількість пацієнтів	98 (61,1 %)	62 (38,9 %)	0,0001
Чоловіки/жінки	38/60	19/43	0,001/0,001
Вік (роки) (M±m)	63,3±0,3	62,8±0,4	0,07
Вперше виявлена АГ (%)	6,7	9,4	0,001
Тривалість АГ (роки) (M±m)	11,3±0,1	12,1±0,2	0,4
САТ мм рт. ст. (M±m)	169,0±0,2	165,4±0,4	0,0001
ДАТ мм рт. ст. (M±m)	98,2±0,2	96,7±0,2	0,0001
ІМТ (кг/м ²) (M±m)	27,4±0,1	26,9±0,1	0,7
Обтяжений сімейний анамнез по ССЗ (%)	52,6	53,2	0,7
ІХС (%)	44,5	48,6	0,01
Цукровий діабет (%)	12,9	21,6	0,001

Із таблиці видно, що кількість пацієнтів із нонкомплаєнсом виявилась значно більшою, ніж пацієнтів із високою прихильністю до терапії (61,1 проти 38,9 % відповідно, $p < 0,0001$). Пацієнти 1 групи були трохи старші, серед них переважали чоловіки ($p < 0,001$). Рівень АТ (як систолічного, $p < 0,0001$, так і діастолічного $p < 0,0001$) у пацієнтів цієї групи був вищий, ніж у 2 групі. Серед пацієнтів 1 групи рідше зустрічались супутні ІХС та цукровий діабет. Діагноз вперше виявленої АГ також був у значно меншій кількості випадків серед пацієнтів 1 групи.

Оцінка динаміки комплаєнсу на початку дослідження, через 1 та 2 місяці показала, що кількість прихильних до терапії пацієнтів збільшилася як у групі з телефонним нагадуванням (з 13 до 57 %), так і в групі пацієнтів без нагадування (з 11 до 28 %). Аналіз балів за тестом Моріски–Гріна показав, що комплаєнс у 1 групі мав значно кращу динаміку (рис. 1).

На антигіпертензивну терапію відповіли всі пацієнти. Цільовий рівень АТ (за класифікацією ВООЗ, <140/90 мм рт. ст.) був досягнутий у 77 % пацієнтів першої групи та 59 % пацієнтів 2 групи.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Наприкінці всього періоду спостереження відмічено достовірне зниження рівня АТ в обох групах, однак ступінь зниження був вираженішим у пацієнтів 1 групи (рис. 2), у яких через 2 місяці терапії зареєстровано достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ за рахунок дії препаратів.

єнтів 1 групи (рис. 2), у яких через 2 місяці терапії зареєстровано достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ за рахунок дії препаратів.

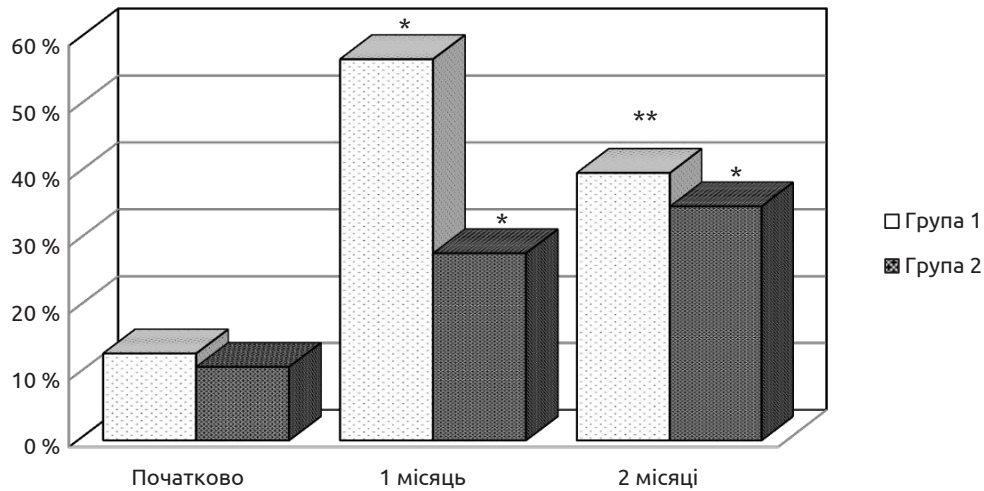


Рис. 1. Прихильність до терапії у процесі спостереження в 1 та 2 групах.

Примітка. ** – $p < 0,00001$ порівняно з початком лікування, * – $p < 0,002$ порівняно з початком лікування.

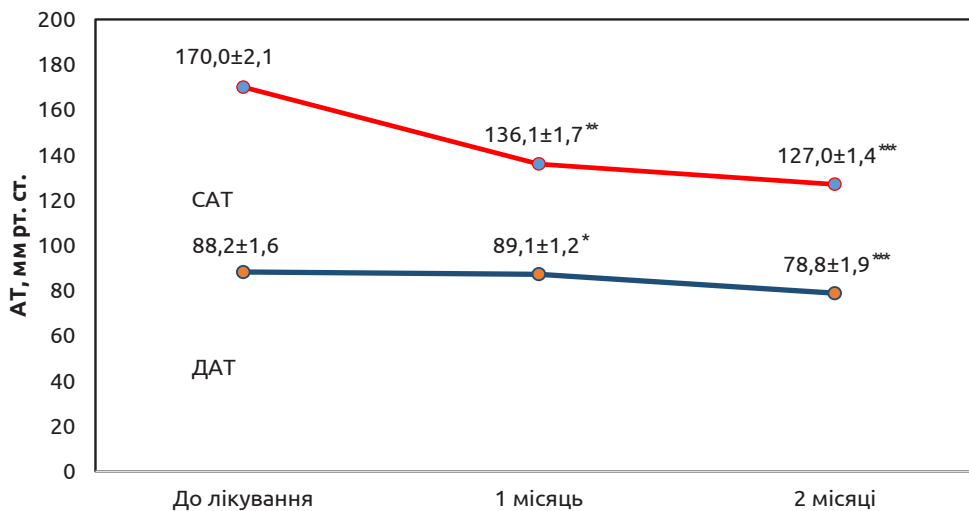


Рис. 2. Динаміка офісного АТ протягом 2 місяців лікування пацієнтів 1 групи.

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,001$.

Пацієнти, яким проводили телефонне нагадування, ретельніше вели щоденник самоконтролю, більшість із них відмічала, що такі нагадування надавали їм значну психологічну підтримку.

Отже, отримані дані дослідження спонукають зробити висновок про те, що застосування телефонних нагадувань дозволяє достовірно підвищити прихильність до терапії у пацієнтів із ГХ та ІХС.

Висновки. 1. Основна частка пацієнтів із ГХ та ІХС не прихильна до лікування, що істотно підвищує загрозу тяжких наслідків.

2. Формування комплаєнсу у хворих є багатofакторним процесом, найважливішими шляхами

його підвищення є поліпшення процесу лікування, а також психологічного впливу на хворого.

Перспективи подальших досліджень. Пропоновані підходи досить ефективні, але проблема низької прихильності до терапії як була, так і залишається, якщо не зростає в останні роки. Ми пропонуємо застосувати комплексний підхід, який би об'єднав традиційні методи (які потребують удосконалення) і нові технологічні методи підвищення прихильності до терапії. Можливо, з урахуванням психологічного чинника, слід розглядати і командний підхід (лікуючий лікар і психіатр/психоневролог) у проблемі прихильності до терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: 234 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219. 2. dn_20180803_1446 (pdf, 51 Кб)
3. Carter S. A question of choice – compliance in medicine taking, a preliminary review / S. Carter, D. Taylor, R. Levenson. – London: University of London School of pharmacy, 2001. – Available at: www.medicinespartnership.org Accessed 04 Dec 2012.
4. Morisky D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24. – P. 67–74.

REFERENCES

1. (2013). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: 234 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 34, 2159-2219.
2. dn_20180803_1446 (pdf, 51 Кб)
3. Carter, S., Taylor, D., & Levenson, R. (2001). *A question of choice – compliance in medicine taking, a preliminary review*. London: University of London School of pharmacy. Retrieved from: www.medicinespartnership.org Accessed 04 Dec 2012.
4. Morisky, D.E., Green, L.W., & Levine, D.M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*, 24, 67-74.

КОМПЛАЕНС К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

©Н. В. Пасечко, Л. В. Радецкая, Н. И. Ярема, А. О. Боб, И. В. Смачило, А. И. Хомицкая

ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются актуальные вопросы формирования комплаенса (приверженности) к лечению пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Оценивается необходимость взаимодействия врачей и пациентов при решении проблем, связанных с недостаточным комплаенсом к проводимой медикаментозной терапии.

Цель – проанализировать приверженность к лечению (комплаенс) в амбулаторных условиях у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и пути ее повышения.

Материал и методы. Обследовано 182 пациента, побывавших на приеме у семейного врача или кардиолога. Все обследованные были разделены на 2 группы. Пациентам 1 группы – с низкой приверженностью к лечению – проводили стандартный амбулаторный мониторинг артериального давления с периодическими осмотрами в первичном центре медико-санитарной медицинской помощи, а также применяли метод автоматического ежедневного телефонного напоминания о необходимости регулярного приема лекарств. Пациентам 2 группы – с высоким комплаенсом – телефонные напоминания не проводились. Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски–Грина.

Результаты. Оценка динамики комплаенса в начале исследования, через 1 и 2 месяца показала, что количество приверженных к терапии пациентов увеличилось как в группе с телефонным напоминанием, так и в группе пациентов без напоминания. Анализ баллов по тесту Мориски–Грина показал, что комплаенс в 1 группе имел значительно лучшую динамику. В конце всего периода наблюдения отмечено достоверное снижение уровня артериального давления в обеих группах, однако степень его снижения была более выраженной у пациентов 1 группы.

Вывод. Полученные данные исследования побуждают сделать вывод о том, что применение телефонных напоминаний позволяет достоверно повысить приверженность к терапии у пациентов с ГБ и ИБС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплаенс; приверженность к лечению; регулярность терапии.

COMPLIANCE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE IN OUTPATIENT CARE

©N. V. Pasyechko, L. V. Radetska, N. I. Yarema, A. O. Bob, I. V. Smatchylo, A. I. Homitska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The article deals with topical issues of the formation of compliance to the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease. The necessity of interaction between doctors and patients in the solution of some problems connected with insufficient compliance to the medical therapy is estimated.

The aim – to analyze the compliance of treatment in outpatient care in patients with arterial hypertension and coronary heart disease and ways to increase it.

Material and Methods. There were examined 182 patients who visited a family doctor or cardiologist. All the patients were divided into 2 groups. For the patients in the group 1 with low compliance to the treatment it was performed standard outpatient care with blood pressure monitoring with periodic reviews at the primary health care center, and also used the method of automatic daily telephone reminders for regular medication consumption. Patients in the group 2 – with high compliance to the treatment, telephone reminders were not conducted. The compliance to the therapy was evaluated using the Morisky-Green Specialized Questionnaire.

Results and Discussion. The assessment of the compliance dynamics at the beginning of the study, after 1 and 2 months, showed that the number of patients with compliance to the therapy increased both in the telephone reminder group and in the group of patients without reminders. The analysis of the Morisky-Green test points showed that the compliance in the group 1 had much better dynamic. At the end of the entire observation period, there was a significant decrease in blood pressure levels in both groups, however, the degree of decline was more pronounced in patients in the group 1.

Conclusion. The obtained research data suggest that the use of telephone reminders can significantly increase the compliance to the therapy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease in outpatient care.

KEY WORDS: compliance to the treatment; regularity of the therapy.

Отримано 15.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ТА ЗАСТОСУВАННІ L-КАРНІТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДАНОГО СТАНУ

©В. Є. Пелих, Ю. А. Свередюк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Глюкокортикоїди часто використовуються у лікуванні хронічних запальних захворювань, проте їх тривале застосування супроводжується розвитком ускладнень. Одним із таких ускладнень є пошкодження міокарда, а пошук нових засобів кардіопротекції передбачає вплив на різноманітні ланки патогенезу, в тому числі й на фізіологічні механізми, що забезпечують природну протекцію. Холінергічна ланка регуляції діяльності серця автономною нервовою системою здатна забезпечити такий захист серцю, і пошук речовин, що модулюють активність даної ланки, зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета – оцінити інтенсивність брадикардії при введенні в яремну вену ацетилхоліну та електричному подразненні периферійного відрізка блукаючого нерва електричним струмом за умов пошкодження серця дексаметазоном, а також дії L-карнітину у тварин різної статі.

Матеріал і методи. Експерименти виконано на 48 статевозрілих білих безпородних щурах різної статі, яких було поділено на 4 групи. Інтенсивність брадикардії вивчали за допомогою електрокардіографії на комп'ютерному комплексі «КардіоЛаб СЕ» та електричного стимулятора «ЭСЛ-2».

Результати. У тварин різної статі по-різному змінюється реакція серця на подразнення блукаючого нерва залежно від дії досліджуваних лікарських засобів. У самців інтактної групи інтенсивність брадикардії вища в 1,6 раза порівняно із самками. За умов дії на організм тварин L-карнітину досліджуваний показник був вищий у самців у 3,3 раза, ніж у самок. Застосування лише дексаметазону спричинило інтенсивнішу реакцію у самців порівняно із самками на 35 %, а комбінації дексаметазону та L-карнітину – на 15 %.

Висновки. Дексаметазон (у дозі 350 мкг/кг маси тварини *reg os*) подібно діє на холінореактивність синусового вузла серця щурів різної статі – зменшує чутливість холінорецепторів. На фоні дії дексаметазону холінореактивність синусового вузла тварин різної статі при впливі L-карнітину (в дозі 200 мкг/кг маси тварини *reg os*) змінюється по-різному: у самок чутливість холінорецепторів різко знижується при компенсаторному зростанні інтенсивності вивільнення нейромедіатора у пресинаптичну щільину; у самців чутливість холінорецепторів залишається низькою при помірному зменшенні інтенсивності вивільнення ацетилхоліну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дексаметазон; L-карнітин; пошкодження міокарда; блукаючий нерв; інтенсивність брадикардії; ацетилхолін.

Вступ. Серцево-судинна патологія на сьогодні є однією з найважливіших проблем медичної науки й охорони здоров'я. Висока захворюваність і смертність, великі трудові втрати, значна інвалідизація визначають її загальнодержавну значущість. Останнім часом зростає кількість як коронарогенних, так і некоронарогенних пошкоджень міокарда, які виникають в результаті стресу, психічного перенапруження, надмірних фізичних навантажень, приймання лікарських засобів стероїдної будови, що на сьогодні стало однією з найпоширеніших і разом з тим до кінця не вирішених проблем клінічної медицини [1].

Глюкокортикоїди успішно застосовуються протягом тривалого часу для лікування широкого кола хронічних запальних захворювань. Проте, незважаючи на загальноприйнятну ефективність, тривале застосування даних препаратів може викликати небажані побічні ефекти, зокрема пошкодження міокарда [2], тому виникає питання, чи можна створити умови для запобігання такій негативній дії для безпечного тривалого режиму лікування даними препаратами. Пошук нових за-

собів кардіопротекції передбачає вплив на різноманітні ланки патогенезу, в тому числі й на фізіологічні механізми, що забезпечують природну протекцію. Холінергічна ланка регуляції діяльності серця автономною нервовою системою здатна забезпечити такий захист серцю, і пошук речовин, які модулюють активність даної ланки, зумовлює актуальність даного дослідження. Одним із перспективних та ефективних засобів корекції порушень може бути застосування L-карнітину, який, за даними літератури, сприяє оптимізації спряження окиснення вільних жирних кислот і глюкози [3–5]. L-карнітин – речовина з групи четвертинних амінів, відіграє важливу роль в енергетичному обміні міокарда: переносить вільні жирні кислоти всередину мітохондрій і тим самим збільшує доступність субстрату для окисного метаболізму в серці [6]. В умовах ішемії L-карнітин запобігає нагромадженню ефірів жирних кислот, що може привести до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [2]. При ішемії вміст у міокарді L-карнітину різко знижується, а приймання L-карнітину дозволяє відновити його

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

необхідний рівень у серцевому м'язі, позитивно вплинути на метаболізм і функцію лівого шлуночка [7, 8].

Мета дослідження – встановлення змін холінергічної регуляції діяльності серця, пошкодженого глюкокортикоїдами, та виявлення модулюючого впливу на неї L-карнітину в щурів різної статі.

Матеріал і методи дослідження. Проведено дослід на 48 статевозрілих нелінійних білих щурах, масою 0,17–0,23 кг. Пошкодження під дією глюкокортикоїдів моделювали шляхом застосування дексаметазону в дозі 350 мкг/кг маси тварини *per os* протягом 15 днів [9]. Корекцію патологічного стану проводили за допомогою препарату L-карнітину («Агвантар», розчин оральний 20 %, Ерсель Фарма) у дозі 200 мг/кг маси тварини протягом 19 днів [2]. Чутливість холінорецепторів оцінювали за показником інтенсивності брадикардії, яка виникала після введення в яремну вену екзогенного ацетилхоліну хлориду (в дозі 0,05 мг/кг). Про інтенсивність вивільнення нейромедіатора – ендогенного ацетилхоліну – судили,

порівнюючи інтенсивність брадикардії на введення екзогенного ацетилхоліну та інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції периферійного відрізка правого п. Vagus. Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості $p < 0,05$) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала–Уолліса та Ньюмена–Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.).

Результати й обговорення. Інтенсивність брадикардії на введення в яремну вену ацетилхоліну, а отже, й чутливість холінорецепторів на постсинаптичній мембрані достовірно знизилась у всіх групах за винятком самок, які отримували лише L-карнітин (табл. 1). У самок, які зазнали впливу дексаметазону, інтенсивність брадикардії була в 1,5 раза, а в самців – у 1,7 раза нижчою від контрольних тварин. Застосування L-карнітину на фоні пошкодження глюкокортикоїдом по-різному вплинуло на тварин різної статі: у самок аналізований показник став нижчим в 1,8 раза, а у самців не відрізнявся достовірно від тварин, які отримували лише дексаметазон.

Таблиця 1. Інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну в яремну вену, ($X \pm \sigma$)

Група тварин	1 група Контроль	2 група L-карнітин	3 група Дексаметазон	4 група Дексаметазон + L-карнітин
Самки	4,01±0,24	3,91±0,36	2,75±0,23*	1,54±0,11*
Самці	4,47±0,32#	3,04±0,37*#	2,61±0,17*	2,71±0,08*#

Примітка: * – достовірна різниця порівняно з показниками тварин 1 групи (по горизонталі); # – достовірна різниця показника тварин різної статі (по вертикалі).

Реакція серця на подразнення блукаючого нерва щурів усіх дослідних груп порівняно з контролем (табл. 2) свідчить про однаковий результуючий ефект на ритм серця досліджуваних тварин. Інтенсивність брадикардії у самок, які отримували L-карнітин, знизилась у 2,8 раза, у самців – на 29 %. Застосування дексаметазону знизило даний показник на 22 % у самок та 35 % у самців. Використання даних препаратів у комбінації привело до менш інтенсивної реакції серця

на 33 % у самок та в 2,1 раза у самців. Інтенсивність брадикардії на подразнення блукаючого нерва у самок, які отримували лише дексаметазон, не відрізнялась від такого показника у групі, в якій застосовували дексаметазон та L-карнітин. У самців таке ж порівняння досліджуваного показника свідчило про меншу реакцію серця при комбінації лікарських засобів на 27 %, порівняно з тваринами, які отримували лише дексаметазон.

Таблиця 2. Інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва ($X \pm \sigma$), $n=6$

Група тварин	1 група Контроль	2 група L-карнітин	3 група Дексаметазон	4 група Дексаметазон + L-карнітин
Самки	3,92±0,23	1,39±0,29*	3,07±0,17*	2,65±0,08*
Самці	6,34±0,36#	4,52±0,67*#	4,15±0,17*#	3,03±0,21*#

Примітка: * – достовірна різниця порівняно з показниками тварин 1 групи (по горизонталі); # – достовірна різниця показника тварин різної статі (по вертикалі).

У тварин різної статі по-різному змінюється реакція серця на подразнення блукаючого нерва залежно від дії досліджуваних лікарських засобів. У самців інтактної групи інтенсивність брадикардії вища в 1,6 раза порівняно із самками. За умов дії на

організм тварин L-карнітину досліджуваний показник був вищий у самців у 3,3 раза, ніж у самок. Застосування лише дексаметазону спричинило інтенсивнішу реакцію у самців, порівняно із самками, на 35 %, а комбінації дексаметазону та L-карнітину – на 15 %.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

Висновки. Дексаметазон однаково діє на холінергічну регуляцію серця щурів різної статі – зменшує чутливість холінорецепторів. На фоні пошкодження міокарда дексаметазоном холінореактивність синусового вузла тварин різної статі при впливі L-карнітину змінюється по-різному: у

самок чутливість холінорецепторів різко знижується при компенсаторному зростанні інтенсивності вивільнення нейромедіатора у пресинаптичну щілину. У самців чутливість холінорецепторів залишається низькою при помірному зменшенні інтенсивності вивільнення ацетилхоліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М. И. Лутай, А. Н. Пархоменко, А. Ф. Лысенко [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 3. – С. 13–21.

2. L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats / D. Joel, L. Kopple, Hu Ding [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 2122–2131.

3. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1033. – P. 79–91.

4. Cardiac metabolism - a promising therapeutic target for heart failure / H. Noordali, B. L. Loudon, M. P. Frenneaux [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 182. – P. 95–114.

5. Ringseis R. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation

and carnitine deficiency / R. Ringseis, J. Keller, K. Eder // *Eur. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 51 (1). – P. 1–18.

6. Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // *Медицинский совет.* – 2016. – № 10. – С. 104–110.

7. L-Carnitine and cardiovascular disease: from basic science to clinical application / Y. Y. Bai, L. Sun, J. H. Liu, R. T. Sun // *Cardiology.* – 2009. – Vol. 114 (1S). – P. 128.

8. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / J. J. DiNicolantonio, C. J. Lavie, H. Fares [et al.] // *Mayo Clinic Proc.* – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 5444–5451.

9. Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway / G. R. Sreerupa, D. Priyanka, M. Debasri [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1–10.

REFERENCES

1. Lutay, M.I., Parkhomenko, A.N., & Lysenko, A.F. (2013). Mezhdunarodnyy registr CLARIFY bolnykh so stabilnoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa v Ukraine: Osobennosti, problemy, perspektivy. *Ukr. Kardiol. Zhurn. – Ukrainian Cardiology Journal*, 3, 13-21 [in Russian].

2. Kopple, J.D. (2002). L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 (12), 2122-2131.

3. Ferrari, R., Merli, E., Cicchitelli, G., Mele, D., Fucili, A., & Cecconi, C. (2004). Therapeutic Effects of L-Carnitine and Propionyl-L-carnitine on Cardiovascular Diseases: A Review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033 (1), 79-91.

4. Noordali, H., Loudon, B.L., Frenneaux, M.P., & Madhani, M. (2018). Cardiac metabolism — A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacology & Therapeutics*, 182, 95-114.

5. Ringseis, R., Keller, J., & Eder, K. (2011). Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: Evidence from in vivo and in vitro studies with

carnitine supplementation and carnitine deficiency. *European Journal of Nutrition*, 51 (1), 1-18.

6. Astashkyn, E.Y., & Hlezer, M.H. (2016). L-karnitina na oksydativnyy stress pri serdechnososudystykh zabolevaniyakh [The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases]. *Meditsynskyy Sovet – Medical Board*, 10, 104-110 [in Russian].

7. Bai, Y.Y., Sun, L., Liu, J. H., & Sun, R. T. (2009). L-Carnitine and cardiovascular disease: From basic science to clinical application. *Cardiology*, 114, 1s, 128.

8. Dinicolantonio, J.J., Lavie, C.J., Fares, H., Menezes, A.R., & Okeefe, J.H. (2013). L-Carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 88 (6), 544-551.

9. Roy, S.G., De, P., Mukherjee, D., Chander, V., Konar, A., Bandyopadhyay, D., & Bandyopadhyay, A. (2009). Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 24 (1-2), 1-10.

ОСОБЕННОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ И ПРИМЕНЕНИИ L-КАРНИТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДАННОГО СОСТОЯНИЯ

©В. Е. Пелых, Ю. А. Свередюк

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Глюкокортикоиды часто используются в лечении хронических воспалительных заболеваний, однако их длительное применение сопровождается развитием осложнений. Одним из таких осложнений является

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

повреждение миокарда, а поиск новых средств кардиопротекции предполагает воздействие на различные звенья патогенеза, в том числе и на физиологические механизмы, обеспечивающие естественную протекцию. Холинергическое звено регуляции деятельности сердца автономной нервной системой способно обеспечить такую защиту сердцу, и поиск веществ, модулирующих активность этого звена, обуславливает актуальность данного исследования.

Цель – оценить интенсивность брадикардии при введении в яремную вену ацетилхолина и электрическом раздражении периферического отрезка блуждающего нерва электрическим током в условиях повреждения сердца дексаметазоном, а также действия L-карнитина у животных разного пола.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 48 половозрелых белых беспородных крысах разного пола, которые были разделены на 4 группы. Интенсивность брадикардии изучали с помощью электрокардиографии на компьютерном комплексе «КардиоЛаб СЕ» и электрического стимулятора «ЭСЛ-2».

Результаты. У животных разного пола по-разному изменяется реакция сердца на раздражение блуждающего нерва в зависимости от действия исследуемых лекарственных средств. У самцов интактной группы интенсивность брадикардии выше в 1,6 раза, по сравнению с самками. В условиях действия на организм животных L-карнитина исследуемый показатель был выше у самцов в 3,3 раза, чем у самок. Применение только дексаметазона вызвало более интенсивную реакцию у самцов, по сравнению с самками, на 35 %, а комбинация дексаметазона и L-карнитина – на 15 %.

Выводы. Дексаметазон (в дозе 350 мкг/кг массы животного *per os*) одинаково действует на холинореактивность синусового узла сердца крыс разного пола – уменьшает чувствительность холинорецепторов. На фоне действия дексаметазона холинореактивность синусового узла животных разного пола при воздействии L-карнитина (в дозе 200 мг/кг массы животного *per os*) изменяется по-разному: у самок чувствительность холинорецепторов резко снижается при компенсаторном росте интенсивности высвобождения нейромедиатора в пресинаптическую щель; у самцов чувствительность холинорецепторов остается низкой при умеренном уменьшении интенсивности высвобождения ацетилхолина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дексаметазон; L-карнитин; повреждения миокарда; блуждающий нерв; интенсивность брадикардии; ацетилхолин.

PECULIARITIES OF CHOLINERGIC REGULATION OF THE HEART OF DIFFERENT SEX RATS IN THE DAMAGE OF MYOCARDIUM BY DEXAMETAZON AND USING OF L-CARNITINE FOR CORRECTION

©V. Ye. Pelykh, Yu. A. Sverediuk

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Glucocorticoids are often used in the treatment of chronic inflammatory diseases, but their long-term use is accompanied by the development of complications. One of these complications is myocardial damage. Searching of new medications of cardioprotection involves influencing on various links of pathogenesis, including the physiological mechanisms that provide natural protection. The cholinergic link in the regulation of heart activity by the autonomic nervous system is able to provide such protection to the heart and the searching of substances, which modulates the activity of this link determines the topicality of this study.

The aim – to estimate the intensity of bradycardia in acetylcholine injection into the jugular vein and electrical stimulation of the peripheral segment of the vagus nerve by electric current under conditions of heart damage by dexamethasone and action of L-carnitine in animals of different sexes.

Material and Methods. Experiments were performed on 48 adult white outbred rats of different sexes, which were divided into 4 groups. The intensity of bradycardia was studied using electrocardiography on the computer complex CardioLab CE and electrical stimulator ECL-2

Results and Discussion. Dexamethasone (at a dose of 350 µg/kg of animal body weight *per os*) similarly acts on the cholinergic activity of the sinus node of the heart of rats of different sexes – reduces the sensitivity of the cholinergic receptors. On the background of dexamethasone, the cholinergic activity of the sinus node of animals of different sexes in exposed of L-carnitine (200 mg/kg of animal weight *per os*) varies differently – in females, the sensitivity of cholinergic receptors decreases sharply with a compensatory increase in the neurotransmitter release rate into the presynaptic cleft. In males, the sensitivity of cholinergic receptors remains low with a moderate decrease in the intensity of acetylcholine release.

KEY WORDS: dexamethasone; L-carnitine; myocardial damage; vagus nerve; bradycardia intensity; acetylcholine.

Отримано 05.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

©Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик, Н. Ю. Курчак

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. У статті описано та проаналізовано результати біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Мета – дослідити особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит (ХП) та атеросклероз.

Матеріал і методи. У дослідження включено 60 хворих на ХП віком від 40 до 60 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 40 до 60 років. Залежно від наявності порушень у ліпідограмі всіх хворих було поділено на дві групи. До першої увійшли 28 хворих на ХП без атеросклеротичних змін, до другої – 32 хворих на ХП й атеросклероз. Всім пацієнтам було проведено дослідження ліпідного спектра крові з визначенням рівня загального холестерину плазми крові (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА). Крім того, всім хворим було проведено біоімпедансне дослідження складу тіла з визначенням рівня жирової, м'язової, кісткової маси, рідини в організмі та обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). Для інтерпретації результатів дослідження всіх хворих було поділено за статтю на підгрупи.

Результати. Отримані результати вказують на те, що у хворих на ХП та атеросклероз навіть при нормальному показнику ІМТ спостерігається ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла, що супроводжується тяжким перебігом захворювання та несприятливим прогнозом. Тому до комплексу заходів із діагностики ХП необхідно включати не тільки визначення показників ліпідного обміну та ІМТ, а й дослідження складу тіла.

Висновки. В ході дослідження було виявлено дефіцит маси тіла за результатами біоімпедансного обстеження та ІМТ у хворих на хронічний панкреатит без атеросклеротичних змін. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз було встановлено «приховане» ожиріння за результатами біоімпедансометрії при нормальному значенні ІМТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; атеросклероз; біоімпедансне дослідження.

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) є прогресуючим запальним розладом, що викликає необоротні зміни в тканині підшлункової залози та призводить до порушення харчування у пацієнтів. Тяжкість діагностики створюють коморбідні патології, які ускладнюють одна одну та погіршують якість життя таких пацієнтів [1, 2].

Діагностика складу тіла часто обмежується визначенням індексу маси тіла та деяких інших антропометричних показників. Проте орієнтація лише на масо-зростові показники може дати неправильне уявлення про вміст жиру в організмі у випадку атрофії скелетної мускулатури (у зв'язку з віком чи гіподинамією), порушень водно-електролітного балансу при розвиненій мускулатурі (у спортсменів) [3].

Біоімпедансометрія – це метод визначення співвідношення тканин організму шляхом вимірювання їх електричного опору з подальшою комп'ютерною обробкою даних результатів, який може використовуватися як інструмент скринінгу у хворих на ХП та атеросклероз [2, 4]. Саме тому для об'єктивної оцінки та більш чіткої діагностики стану пацієнтів важливим є визначення кількісного складу тіла за допомогою біоімпедансометрії.

Мета роботи – дослідити особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження включено 60 хворих на ХП, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгорода, та хворих, які перебували на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання. Вік хворих становив від 40 до 60 років (середній – $(51,14 \pm 1,05)$ року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 40 до 60 років (середній – $(54,65 \pm 2,16)$ року).

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я. С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10.

Дисліпідемічні порушення виявляли, аналізуючи показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), індекс атерогенності). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою: $КА = (\text{загальний ЗХ} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$. Залежно від наявності порушень у ліпідограмі всіх хворих було поділено на дві групи. До першої (I) увійшли 28 хворих на ХП без атеросклеротичних змін, до другої (II) – 32 хворих на ХП й атеросклероз.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Біоімпедансне дослідження складу тіла проводили на аналізаторі Momert 7 (модель 5863) шляхом аналізу біоелектричного опору (АБО). За допомогою АБО визначали вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі. Усім хворим обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса (кг)} : \text{зріст (м}^2\text{)}$. За норму вважали показники, наведені у таблиці 1 окремо для чоловіків та жінок. Для інтерпретації результатів дослідження всіх хворих було поділено за статтю на підгрупи. У I групі було 11 (39,3 %) чоло-

віків та 17 (60,7 %) жінок, у II групі – 14 (43,8 %) чоловіків та 18 (56,3 %) жінок відповідно. У групі ПЗО була однакова кількість чоловіків та жінок.

Методика проведення всіх досліджень відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Таблиця 1. Нормальні значення біоімпедансометрії

Показник	Чоловіки віком 40–60 років	Жінки віком 40–60 років
ІМТ	20,0–24,9	20,0–24,9
Жирова маса, %	11,0–22,0	23,0–35,0
М'язова маса, кг	39,0–50,0	29,0–36,0
Кісткова маса, %	Більше 10,0	Більше 10,0
Вміст рідини	47,0–61,0	43,0–52,0

Результати й обговорення. Усім хворим було проведено біохімічне дослідження крові з визначенням показників ліпидограми. У таблиці 2 наведено середні значення ліпидограми по групах, а також дані контрольної групи ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці, у ліпидограмі пацієнтів II групи відмічаються зрушення у вигляді гіперхолестеринемії ($(6,91 \pm 1,11)$ ммоль/л), гіпертриглі-

церидемії ($(2,6 \pm 0,43)$ ммоль/л), підвищення ЛПНЩ (до $(4,4 \pm 0,62)$ ммоль/л) та зниження рівня антиатерогенних ЛПВЩ (до $(0,9 \pm 0,19)$ ммоль/л) відповідно. Необхідно відмітити, що показники ліпідного профілю у хворих на ХП I групи перебувають у межах норми, проте вони є статистично достовірно вищими, порівняно з контрольною групою ПЗО.

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у хворих на ХП та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХП без атеросклеротичних змін (n=28)	Хворі на ХП з атеросклеротичними змінами (n=32)
ТГ, ммоль/л	$1,02 \pm 0,25$	$1,61 \pm 0,04$	$2,6 \pm 0,43$
ЗХ, ммоль/л	$3,31 \pm 0,35$	$4,22 \pm 0,31$	$6,91 \pm 1,11$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,0 \pm 0,13$	$3,2 \pm 0,18$	$4,4 \pm 0,62$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,17 \pm 0,47$	$0,32 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,32$
ЛПВЩ, ммоль/л	$2,2 \pm 0,01$	$2,0 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,19$
КА	$1,36 \pm 0,74$	$1,6 \pm 0,18$	$4,78 \pm 0,26$

Крім того, всім хворим на ХП було проведено біоімпедансне дослідження складу тіла з визначенням вмісту жирової, м'язової, кісткової маси,

рідини в організмі та обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). У таблиці 3 наведено результати даного обстеження.

Таблиця 3. Результати біоімпедансного дослідження у хворих на ХП по групах та контрольної групи

Показник	I група		II група		ПЗО	
	чоловіки (n=11)	жінки (n=17)	чоловіки (n=14)	жінки (n=18)	чоловіки (n=10)	жінки (n=10)
Жирова маса, %	$21,17 \pm 0,44^*$	$20,0 \pm 0,67^*$	$27,71 \pm 1,22^{*\wedge}$	$38,10 \pm 1,37^{*\wedge}$	$24,34 \pm 0,54$	$31,65 \pm 0,48$
М'язова маса, кг	$38,35 \pm 2,37^*$	$26,28 \pm 1,89^*$	$34,72 \pm 2,35^*$	$26,96 \pm 2,19^*$	$41,02 \pm 2,54$	$30,63 \pm 1,9$
Вміст рідини, %	$49,64 \pm 2,65$	$47,69 \pm 2,31$	$50,12 \pm 3,0$	$48,87 \pm 2,87$	$52,25 \pm 2,33$	$50,74 \pm 2,9$
Кісткова маса, %	$11,71 \pm 1,0$	$11,52 \pm 0,87$	$12,07 \pm 1,04$	$11,16 \pm 1,07$	$11,62 \pm 1,23$	$12,88 \pm 1,1$
ІМТ	$18,2 \pm 1,2^*$	$19,6 \pm 0,33^*$	$23,6 \pm 0,9$	$22,7 \pm 0,25$	$23,6 \pm 1,1$	$22,8 \pm 0,8$

Примітка. * – між показниками контрольної групи та в обстежених хворих виявлено статистично достовірну різницю – $p < 0,05$; \wedge – статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II груп – $p < 0,05$.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

При аналізі наведених результатів біоімпедансного обстеження хворих на ХП показник ІМТ перебував у межах допустимої норми (20–25) у групи хворих на ХП з атеросклерозом та склав $23,6 \pm 0,9$ у чоловіків та $22,7 \pm 0,25$ – у жінок. У пацієнтів I групи спостерігали дефіцит маси тіла за показником ІМТ, який перебував на рівні $18,2 \pm 1,2$ у чоловіків та $19,6 \pm 0,33$ у жінок, що, ймовірно, можна пояснити синдромом мальабсорбції у хворих на ХП за наявності зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Проте, аналізуючи показники складу тіла, ми виявили дефіцит жирової маси у пацієнтів I групи ($21,17 \pm 0,44$) % у чоловіків та ($20,0 \pm 0,67$) % у жінок та її надмірний вміст у пацієнтів II групи ($27,71 \pm 1,22$) % у чоловіків та ($38,10 \pm 1,37$) % у жінок при нормі 11,0–22,0 % для чоловіків та 23,0–35,0 % – для жінок відповідно. Натомість, у всіх обстежених пацієнтів відзначено дефіцит м'язової маси (при нормі 39,0–50,0 кг для чоловіків та 29,0–36,0 кг – для жінок). Це можна пояснити наявністю так званого «прихованого» ожиріння у хворих на ХП та атеросклероз, при якому спостерігається підвищення вмісту жирової маси паралельно зі зниженням вмісту м'язової маси на фоні нормального показника ІМТ. Вміст

рідини та кісткова маса у всіх обстежуваних нами пацієнтів перебували в межах допустимих норм.

Отримані результати вказують на те, що у хворих на ХП та атеросклероз навіть при нормальному показнику ІМТ спостерігається ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла, що супроводжується тяжчим перебігом захворювання та, відповідно, несприятливим прогнозом для таких пацієнтів. Тому до комплексу заходів із діагностики ХП необхідно включати не тільки визначення показників ліпідного обміну та ІМТ, але й дослідження складу тіла (вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі).

Висновки. 1. У хворих на хронічний панкреатит без атеросклеротичних змін виявлено дефіцит маси тіла за результатами біоімпедансного обстеження та ІМТ.

2. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз відзначено «приховане» ожиріння за результатом біоімпедансного дослідження складу тіла при нормальному значенні ІМТ.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення показників складу тіла у хворих на ХП залежно від наявності атеросклеротичних змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаркуша С. Л. Досвід роботи кабінету корекції ліпідного спектра крові та лікування різних форм ожиріння у профілактиці виникнення захворювань системи кровообігу / С. Л. Гаркуша, В. Н. Корзун // Довкілля та здоров'я. – 2015. – 1 (72). – С. 31–34.

2. Губергриц Н. Б. Биоимпедансометрия у больных с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 5 (105). – С. 50.

3. Біоімпедансометрія в оцінці нутритивного статусу хворих на хронічні запальні захворювання кишечника / Ю. М. Степанов, Т. Й. Бойко, О. В. Сорочан [та ін.] // Гастроентерологія. – 2015. – № 2 (56). – С. 59–66.

4. Improving nutritional status assessment in patients with chronic pancreatitis / A. D. Hintaran, M. N. Chenault, B. P. M. Verhaegh [et al.] // Pancreatology. – 2018. – Vol. 18, Issue 7. – P. 785–791.

REFERENCES

1. Harkusha, S.L., & Korzun, V.N. (2015). Dosvid roboty kabinetu korektsii lipidnoho spektra krovi ta likuvannya riznykh form ozhyrinnia u profilaktytsi vynyknennia zakhvoriuvan systemy krovoobihu [The experience of the office of correction of the lipid spectrum of blood and treatment of various forms of obesity in preventing the onset of circulatory system diseases]. *Dovkillia ta zdorovia – Environment and Health*, 1 (72), 31-34 [in Ukrainian].

2. Gubergriets, N.B., & Golubova, O.A. (2014). Bioimpedansometriya u bolnykh s khronicheskym pankreatitom s vshnesekretornoju nedostatocnostyju podzheludocnoju zhelezy [Bioimpedansometry in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency]. *Eksperymentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya –*

Experimental and Clinical Gastroenterology, 5 (105), 50 [in Russian].

3. Stepanov, Yu.M., Boiko, T.Y., Sorochan, O.V., & Stoikevych, M.V., & Shkaredna, A.S. (2015). Bioimpedansometriia v otsyntsi nutrytyvnoho statusu khvorykh na khronichni zapalni zakhvoriuvannia kyshechnyka [Bioimpedansometry in assessing the nutritional status of patients with chronic inflammatory bowel disease]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 2 (56), 59-66 [in Ukrainian].

4. Hintaran, A.D., Chenault, M.N., Verhaegh, B.P.M., Reijven, P.L.M., Masclee, A.A.M., & Keulemans, Y.C.A. (2018). Improving nutritional status assessment in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 18 (7), 785-791.

ОСОБЕННОСТИ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

©Е. С. Сирчак, С. М. Опаленик, Н. Ю. Курчак

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. В статье описаны и проанализированы результаты биоимпедансометрии у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом.

Цель – исследовать особенности биоимпедансометрии у больных хроническим панкреатитом (ХП) и атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование включено 60 больных ХП в возрасте от 40 до 60 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 60 лет. В зависимости от наличия нарушений в липидограмме всех больных поделили на две группы. В первую вошли 28 больных ХП без атеросклеротических изменений, во вторую – 32 больных ХП и атеросклерозом. Всем больным было проведено исследование липидного спектра крови с определением уровня общего холестерина плазмы крови (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности (КА). Кроме того, всем больным было проведено биоимпедансное исследование состава тела с определением уровня жировой, мышечной, костной массы, жидкости в организме и расчетом индекса массы тела (ИМТ). Для интерпретации результатов исследования всех больных в зависимости от пола поделили на подгруппы.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ХП и атеросклерозом даже при нормальном показателе ИМТ наблюдается ожирение по результатам биоимпедансного исследования состава тела, что сопровождается более тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Поэтому в комплекс мероприятий по диагностике ХП необходимо включать не только определение показателей липидного обмена и ИМТ, но и исследование состава тела.

Выводы. Всем больным было проведено исследование липидного спектра крови с определением уровня общего холестерина плазмы крови (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности (КА). Также всем больным было проведено биоимпедансное исследование состава тела с определением уровня жировой, мышечной, костной массы, жидкости в организме и расчетом индекса массы тела (ИМТ).

В ходе исследования был выявлен дефицит массы тела по результатам биоимпедансного обследования и ИМТ у пациентов с хроническим панкреатитом без атеросклеротических изменений. У пациентов с хроническим панкреатитом и атеросклерозом было установлено «скрытое» ожирение по результатам биоимпедансометрии при нормальном значении ИМТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит; атеросклероз; биоимпедансное исследование.

FEATURES OF BIOIMPEDANSOMETRY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND ATHEROSCLEROSIS

©Ye. S. Sirchak, S. M. Opalenyk, N. Yu. Kurchak

Uzhhorod National University

SUMMARY. The results of bioimpedansometry in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis were studied.

The aim – research the features of bioimpedansometry in patients with chronic pancreatitis (CP) and atherosclerosis.

Material and Methods. The study included 60 patients with CP in age from 40 to 60 years. The control group consisted of 20 healthy individuals aged from 40 to 60 years. Depending on the presence of violations in the lipid profile, all patients were divided into two groups. The group 1 included 28 patients with CP without atherosclerotic changes, the group 2 – 32 patients with CP and atherosclerosis. All patients were tested for blood lipid spectrum with the determination of total blood plasma cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL), atherogenic coefficient (CA). In addition, all patients underwent bioimpedance studies of body composition with the determination of the level of fat, muscle, bone mass, body fluids and calculation of body mass index (BMI). To interpret the results of the study, all patients were subdivided according to gender.

Results. The results suggest that in patients with CP and atherosclerosis, even with a normal indicator of BMI, obesity is observed according to the results of bioimpedance studies of body composition, which is accompanied by a more severe course of the disease and an unfavorable prognosis. Therefore, the complex of measures for the diagnosis of CP should include not only the definition of lipid metabolism and BMI, but also the study of body composition.

Conclusions. All patients were tested for blood lipid spectrum with the determination of total blood plasma cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (AT). Also, all patients underwent bioimpedance study of body composition with the determination of the level of fat, muscle, bone mass, body fluids and calculation of body mass index (BMI).

The study revealed a lack of body mass according to the results of bioimpedance examination and BMI in patients with chronic pancreatitis without atherosclerotic changes. In patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis, “latent” obesity was established according to the results of bio-impedancemetry with a normal value of BMI.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; atherosclerosis; bioimpedance examination.

Отримано 04.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ КИСЛОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

©Є. С. Сірчак, С. В. Пацкун

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Через високу захворюваність і смертність від хвороб, викликаних *Helicobacter pylori* (НР), значні зусилля були спрямовані на визначення точних механізмів, за допомогою яких цей патоген викликає запалення шлунка, оскільки дані механізми не є достатньо дослідженими.

Мета – оцінити особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит (ХГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу залежно від наявності чи відсутності *Helicobacter pylori*.

Матеріал і методи. Обстежено 80 пацієнтів, середній вік яких склав (57,6±2,3) року. Дане дослідження проводили за участі 45 (56,3 %) жінок та 35 (43,7 %) чоловіків. Всі хворі були поділені на дві групи залежно від інфікування *Helicobacter pylori*. До I групи увійшли 60 (75 %) осіб, які були НР-позитивними, а другу групу сформовано з 20 (25 %) осіб – НР-негативних хворих на ЦД 2 типу та хронічний гастрит.

Результати. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ХГ залежно від наявності чи відсутності НР виявлено достовірну різницю між кислотоутворювальною функцією шлунка. Тож пацієнти, які є НР-позитивними, частіше мали порушення кислотоутворювальної функції у вигляді вираженої гіперацидності (68,3 %), а пацієнти без НР мали помірну гіперацидність (75 %).

Висновок. У більшості хворих на ЦД 2 типу та ХГ при експрес рН-метрії кислотоутворювальної функції шлунка виявлено гіперацидний стан.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу; хронічний гастрит; *Helicobacter pylori*.

Вступ. Згідно з еволюційними аналізами, *Helicobacter pylori* (НР) асоціювали із сучасними людьми принаймні 100 000 років після того, як бактерія вперше потрапила до людського організму з невідомого джерела. Протягом цього тривалого часу співіснування НР пристосувалася до імунітету людини, використовуючи різні механізми, тому на сьогодні дану бактерію вважають парадигмою для хронічних інфекцій [1].

Адаптація бактерії до несприятливого впливу кислого рН є складним процесом, що залежить від бактеріальних факторів (білки, ферменти, форма і джгутики) та факторів навколишнього середовища (сечовина, слиз і кислота) [2].

НР чітко модулює секрецію шлункової кислоти кількома способами. Розвиток гіпо- або гіперхлоргідрії залежить від тривалості інфікування, переважного анатомічного місця інфекції, спектра факторів вірулентності бактерії, генетичних та імунологічних відповідей організму [3].

Для існування у шлунку НР повинна була розробити унікальну реакцію на кислотність для полегшення акліматизації до кислоти. Ця реакція вимагає здатності відчувати зміни в навколишньому/периплазматичному і цитоплазматичному рН, ініціювати швидко й стійку зміну транскрипції відповідних генів. Гени, пов'язані з акліматизацією до кислоти, моторикою, F₀F₁-АТФазою, реактивними видами кисню та островом патогенності T4SS/Cag, показали підвищену експресію при кислому рН, причому активність деяких генів значно зростала при різних екстремальних значеннях

кислотності. Здатність НР відчувати кислотність є критичною не тільки для активації кислотної акліматизації, але й для стимулювання транскрипції факторів вірулентності, необхідних для колонізації. Вплив кислоти і сечовини є критичним для всіх аспектів виживання НР у шлунку [4].

НР колонізує слизову оболонку, активує Toll-подібні і Nod-подібні рецептори і зазвичай активує шлунковий Т-хелпер 1/17 (Th1/Th17), ініціюючи даний тип імунної відповіді. Складний баланс і між НР та імунними інгібіторними факторами, такими як вакуолізуючий цитотоксин А (VacA), який відповідає за хронічну інфекцію, що локалізується у ніші шлунка. Висвітлено уявлення про уроджені реакції проти НР, а саме нуклеотидзв'язуючий домен олігомеризації, Toll-подібні рецептори епітеліальних клітин шлунка. У деяких інфікованих пацієнтів НР сприяє розвитку автоімунітету шлунка через молекулярну мімікрію між білками НР та аутоантигеном шлункової АТФази. Таким чином, тип імунної відповіді організму людини проти НР має вирішальне значення для результату інфекції [5].

У відповідь на дію НР розвивається запальний процес шлунка, що регулюється рівнями взаємодії між бактерією та організмом людини, які не є достовірно виявлені під час клітинних взаємодій з гострими патогенами. Через високу захворюваність і смертність від хвороб, викликаних НР, значні зусилля були спрямовані на визначення точних механізмів, за допомогою яких цей патоген викликає запалення шлунка, хоча дані механізми не є достатньо дослідженими [6].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Прогресування і тяжкість перебігу гастриту залежать від взаємодії численних факторів:

1 – особливостей НР, включаючи геномну пластичність, здатність адаптуватися до індивідуальних умов господаря, модуляцію реакції на відповідь імунної системи господаря і наявність різних факторів вірулентності;

2 – факторів власне організму людини, наприклад, генетичного фону або фізіологічного та імунологічного стану, особливо тих, які посилюють або зменшують запальні реакції на інфекцію;

3 – факторів навколишнього середовища: куріння, дієти, високого споживання солі та м'яса [7].

Мета – оцінити особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит (ХГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу залежно від наявності чи відсутності *Helicobacter pylori*.

Матеріал і методи. На базі ендокринологічного та гастроентерологічного відділень ЗОКЛ імені А. Новака обстежено 80 пацієнтів, середній вік яких склав ($57,6 \pm 2,3$) року. Дане дослідження проводили за участі 45 (56,3 %) жінок та 35 (43,7 %) чоловіків. У всіх пацієнтів діагностовано цукровий діабет 2 типу. Крім того, всі обстежені хворі мали скарги з боку органів травлення (печія, відрижка кислим, важкість та біль в епігастрії). Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), тобто визначення рівня глюкози у сироватці крові натще і через 2 год після приймання, що проводили за допомогою глюкозооксидантного методу. Ступінь компенсації діабету оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens. Всім пацієнтам проведено фіброгастрозофагодуоденоскопію (ФГДС, з використанням ендоскопа Pentax FG-29», Японія) з прицільною біопсією (було взято 5 зразків біопсійного матеріалу зі слизової оболонки шлунка). Дані зразки передано для подальшого гістологічного дослідження. НР визначали, використовуючи швидкий уреазний тест (CLO-test) та тест на наявність антигенів НР в калі (CITO TEST H. Pylori Ag, Pharmasco, Україна).

Кислотоутворювальну функцію шлунка вивчали за допомогою внутрішньошлункової експрес рН-метрії, використовуючи комп'ютерну систему за методом професора Чернобрового. Під час комп'ютерного аналізу результатів звертали увагу на функціональний інтервал рН (ФІ рН) 0–5 (у напрямку вищої кислотності шлунка):

- рН 7,0–7,5 (ФІ рН0 – анацидність);
- рН 3,6–6,9 (ФІ рН1 – виражена гіпоацидність);
- рН 2,3–3,5 (ФІ рН2 – помірна гіпоацидність);
- рН 1,6–2,2 (ФІ рН3 – нормаацидність);

- рН 1,3–1,5 (ФІ рН4 – помірна гіперацидність);
- рН 0,9–1,2 (ФІ рН5 – виражена гіперацидність).

Критерії включення пацієнтів у дане дослідження: підтверджений діагноз ЦД 2 типу та хронічний гастрит.

Критерії виключення пацієнтів із даного дослідження: пацієнти із ЦД 1 типу; пацієнти, які отримували антигелікобактерну терапію.

Всі дослідження проведено за згодою хворих, а їх методика відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Наукове дослідження є фрагментом ДБ теми № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та ПЗ, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365).

Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 6.0 (фірми StatSoftInc, США).

Результати й обговорення. Усіх хворих було поділено на дві групи залежно від інфікування *Helicobacter pylori*. До I групи увійшли 60 (75 %) осіб, які були НР-позитивними, а другу групу сформовано з 20 (25 %) осіб – НР-негативних хворих на ЦД 2 типу та хронічний гастрит.

Відповідно до даних таблиці 1, у групі НР-позитивних хворих на ЦД 2 типу та ХГ переважали пацієнти з ФІ 0,9–1,2, що відповідає вираженій гіперацидності – 41 пацієнт (68,3 %), також у 16 осіб із даної групи спостерігали ФІ 1,3–1,5, що відповідає помірній гіперацидності. Тільки у 2 хворих було виявлено ФІ 1,6–2,2 – тобто нормаацидність, і в 1 пацієнта – ФІ 2,3–2,5 – помірну гіпоацидність.

У II групі (НР-негативні хворі на ЦД 2 типу та ХГ) переважали пацієнти з ФІ рН 4, тобто з помірною гіперацидністю – 15 пацієнтів (75 %), також у 2 (10 %) осіб із даної групи спостерігали ФІ рН5 – виражену гіперацидність, та у 2 (10 %) хворих було виявлено ФІ рН 3 – тобто нормаацидність, і в 1 (5 %) пацієнта – ФІ рН 2 – помірну гіпоацидність.

Отже, беручи до уваги результати даного дослідження, можна стверджувати, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом залежно від наявності чи відсутності НР виявлено достовірну різницю між кислотоутворювальною функцією шлунка. Тож пацієнти, які є НР-позитивними, частіше мають порушення кислотоутворювальної функції у вигляді вираженої гіперацидності (68,3 %) порівняно з НР-негативними пацієнтами, серед яких виражену гіперацидність спостерігали тільки в 10 % осіб. Більшість НР-негативних пацієнтів мала помірну гіперацидність (75 %), по-

Таблиця 1. Зміни кислотоутворювальної функції шлунка у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХГ залежно від наявності чи відсутності НР

Кислотоутворювальна функція шлунка	Кількість пацієнтів із ЦД 2 типу та ХГ	
	I група НР-позитивні (60 хворих)	II група НР-негативні (20 хворих)
pH 7,0–7,5 (ФІ рН0 – анацидність)	0	0
pH 3,6–6,9 (ФІ рН1 – виражена гіпоацидність)	0	0
pH 2,3–3,5 (ФІ рН2 – помірна гіпоацидність)	1 (1,7 %)	1 (5 %)
pH 1,6–2,2 (ФІ рН3 – нормаацидність)	2 (3,3 %)	2 (10 %)
pH 1,3–1,5 (ФІ рН4 – помірна гіперацидність)	16 (26,7 %)	15 (75 %)
pH 0,9–1,2 (ФІ рН5 – виражена гіперацидність)	41 (68,3 %)	2 (10 %)

рівняно з хворими, які були НР-позитивними, де особи з помірною гіперацидністю склали 26,7% ($p < 0,05$).

Висновки. 1. У більшості хворих на ЦД 2 типу та ХГ при експрес рН-метрії кислотоутворювальної функції шлунка виявлено гіперацидний стан.

2. У НР-позитивних пацієнтів частіше виявлено виражену гіперацидність (ФІ 0,9–1,2), а в НР-негативних хворих – помірну гіперацидність (ФІ 1,3–1,5).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей персистенції НР у хворих на ЦД 2 типу та ХГ для розробки методики ефективного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Moodley, Y. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man / Y. Moodley, B. Linz, R.P. Bond [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2012. – No. 8 (5).
- Ansari S. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory / S. Ansari, Y. Yamaoka // *Helicobacter*. – 2017. – No. 22 (4). – P. 1–13.
- Smolka A. J. *Helicobacter pylori*-induced changes in gastric acid secretion and upper gastrointestinal disease. In *Molecular pathogenesis and signal transduction by helicobacter pylori* / A. J. Smolka, M. L. Schubert // Springer, Cham. – 2017. – No. 2. – P. 227–252.
- Marcus E. A. Acid-regulated gene expression of *Helicobacter pylori*: Insight into acid protection and gastric

- colonization / E. A. Marcus, G. Sachs, D. R. Scott // *Helicobacter*. – 2018. – No. 23 (3). – P. 1–19.
- Kaparakis-Liaskos M. *Helicobacter pylori*: Immune Responses and Gastric Autoimmunity. In *the Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection* / M. Kaparakis-Liaskos, M. M. D'Elis // Springer, Cham. – 2018. – No. 8. – P. 87–96.
- Israel D. A. Mechanisms of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation / D. A. Israel, R. M. Peek // *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. – 2018. – No. 6. – P. 1517–1545.
- Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* pathogenesis / M. De Falco, A. Lucariello, S. Iaquinto [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2018. – No. 230 (8). – P. 1702–1707.

REFERENCES

- Moodley, Y., Linz, B., Bond, R.P., Nieuwoudt, M., Soodyall, H., Schlebusch, C.M., & van der Merwe, S.W. (2012). Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathogens*, 8 (5).
- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2017). Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*, 22 (4), 1-13.
- Smolka, A.J., & Schubert, M.L. (2017). *Helicobacter pylori*-induced changes in gastric acid secretion and upper gastrointestinal disease. In *Molecular pathogenesis and signal transduction by helicobacter pylori*. Springer, Cham., 2, 227-252.
- Marcus, E.A., Sachs, G., & Scott, D.R. (2018). Acid-regulated gene expression of *Helicobacter pylori*: Insight

- into acid protection and gastric colonization. *Helicobacter*, 23 (3), 1-19.
- Kaparakis-Liaskos, M., & D'Elis, M.M. (2018). *Helicobacter pylori*: Immune Responses and Gastric Autoimmunity. In *the Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*. Springer, Cham., 8, 87-96.
- Israel, D.A., & Peek, R.M. (2018). Mechanisms of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 6, 1517-1545.
- De Falco, M., Lucariello, A., Iaquinto, S., Esposito, V., Guerra, G., & De Luca, A. (2018). Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, 230 (8), 1702-1707.

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

©Е. С. Сирчак, С. В. Пацкун

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Из-за высокой заболеваемости и смертности от болезней, вызванных *Helicobacter pylori* (НР), значительные усилия были направлены на определение точных механизмов, с помощью которых этот патоген вызывает воспаление желудка, поскольку данные механизмы недостаточно исследованы.

Цель – оценить особенности кислотообразующей функции желудка у больных хроническим гастритом (ХГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов, средний возраст которых составил (57,6±2,3) года. Данное исследование проводилось с участием 45 (56,3 %) женщин и 35 (43,7 %) мужчин. Все больные были поделены на две группы в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori*. В I группу вошли 60 (75 %) человек, которые были НР-положительными, а вторая группа сформирована из 20 (25 %) человек – НР-негативных больных СД 2 типа и хроническим гастритом.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа и ХГ в зависимости от наличия или отсутствия НР выявлена достоверная разница между кислотообразующей функцией желудка. Поэтому пациенты, которые являются НР-положительными, чаще имели нарушения кислотообразующей функции в виде выраженной гиперацидности (68,3 %), а пациенты без НР имели умеренную гиперацидность (75 %).

Вывод. У подавляющего большинства больных СД 2 типа и ХГ при экспресс рН-метрии кислотообразующей функции желудка обнаружено гиперацидное состояние.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хронический гастрит; *Helicobacter pylori*.

FEATURES OF ACID-PRODUCTION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

©Ye. S. Sirchak, S. V. Patskun

Uzhhorod National University

SUMMARY. Due to the high morbidity and mortality associated with *Helicobacter pylori* (HP) induced diseases, considerable efforts were made to determine the precise mechanisms by which this pathogen causes stomach inflammation, although these mechanisms are not sufficiently investigated.

The aim of the study – to evaluate the peculiarities of the acid-forming function of the stomach in patients with chronic gastritis (CG) and type 2 diabetes mellitus (DM) depending on the presence or absence of *Helicobacter pylori* (HP).

Material and Methods. We examined 80 patients with an average age of (57.6±2.3) years. This study was conducted with the participation of 45 (56.3 %) women and 35 (43.7 %) men. All patients were divided into two groups depending on the infection with *Helicobacter pylori*. The group I included 60 (75 %) people who were HP positive, and the group II included 20 (25 %) people – HP negative patients with type 2 diabetes and chronic gastritis.

Results. Patients with DM type 2 and CG, depending on the presence or absence of HP, found a significant difference between the acid-forming function of the stomach. Therefore, patients who are HP positive are more likely to have an acid-forming function in the form of severe hyperacidity (68.3 %), and patients without HP have moderate hyperacidity (75 %).

Conclusions. In most patients with type 2 diabetes and CG with express pH-metria of acid-forming function of the stomach, hyperacid condition was detected.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus; chronic gastritis; *Helicobacter pylori*.

Отримано 06.02.2019

ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

©В. А. Скибчик¹, О. С. Пелешко²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»²

РЕЗЮМЕ. Взаємозв'язок між підвищеним артеріальним тиском (АТ) та когнітивними порушеннями (КП) привертає особливу увагу протягом останніх десятиліть. На сьогодні немає достатньо даних щодо впливу добового профілю АТ на когнітивні функції.

Мета – вивчити стан когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від особливостей добового профілю АТ.

Матеріал і методи. Обстежено 45 хворих із ГХ II–III стадій, 2–3 ступенів (середній систолічний та діастолічний АТ становив (169 ± 9) та (96 ± 7) відповідно) та залежно від результатів добового моніторингу АТ поділено на три групи: перша група – *dipper* ($n=20$), друга – *nondipper* ($n=14$), третя – *hyper-dipper* ($n=11$). Для вивчення когнітивних функцій застосовували коротку шкалу дослідження психічного статусу (MMSE).

Результати. Серед пацієнтів групи *dipper* когнітивні порушення виявлено у 70 % випадків, серед пацієнтів групи *nondipper* – у 93 % випадків, у групі *hyper-dipper* когнітивні розлади спостерігали в 100 % випадків. У структурі когнітивних порушень серед пацієнтів групи *dipper* та *nondipper* переважали легкі когнітивні порушення, тоді як у групі *hyper-dipper* частіше діагностували помірні когнітивні порушення. У пацієнтів *hyper-dipper* відзначали достовірно гірші показники когнітивних функцій за шкалою MMSE порівняно з пацієнтами *dipper* ($(25,9 \pm 1,3)$ та $(26,8 \pm 2,7)$ відповідно, $p < 0,05$).

Висновки. Когнітивні порушення було виявлено у трьох групах хворих із ГХ, проте достовірно нижчі показники когнітивних функцій мали місце у хворих з надмірним нічним зниженням АТ (*hyper-dipper*), також у них частіше виявляли помірні когнітивні порушення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба; когнітивні порушення; добовий профіль артеріального тиску.

Вступ. Взаємозв'язок між високим артеріальним тиском (АТ) і розладами когнітивних функцій встановлено в багатьох дослідженнях [1, 2]. Наявність артеріальної гіпертензії в середньому віці асоційована з підвищеним ризиком розвитку когнітивних порушень (КП) у літньому і старечому віці [3, 4]. Проте немає єдиної думки щодо впливу на когнітивну сферу добового профілю АТ, результати досліджень щодо цього питання досить суперечливі [5, 6].

Мета дослідження – вивчити стан когнітивних функцій у хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від особливостей добового профілю АТ.

Матеріал і методи дослідження. Ми обстежили 45 пацієнтів (58 % чоловіки) із ГХ I–III стадій, 2–3 ступенів (середній систолічний та діастолічний АТ становив (169 ± 9) та (96 ± 7) відповідно) на базі КП «ЦМЛ ЧМР». Усім пацієнтам проведено добуве моніторування АТ; хворих поділено на три групи залежно від добового профілю АТ. Першу групу склали 20 хворих (середній вік – $(50,3 \pm 7,6)$ року) з профілем типу *dipper* (нічне зниження АТ на 10–20 %, тобто оптимальне). Другу групу склали 14 хворих (середній вік – $(48,3 \pm 11,0)$ року) з профілем типу *nondipper* (нічне зниження АТ 0–10 %, тобто недостатнє зниження АТ). Третю групу склали 11 хворих (середній вік – $(49,5 \pm 6,9)$ року) із профілем типу *hyper-dipper* (зниження АТ уночі більш ніж на 20 %, тобто надмірне зниження АТ). З метою оцінки когнітивних функцій пацієнтів використовували

коротку шкалу дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE), 29–30 балів розцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 27–28 балів — як легкі порушення, 24–26 балів – як помірні когнітивні порушення, 20–23 бали – як початкову стадію деменції, <20 балів — як виражену стадію деменції. Сстійкість уваги та швидкість сенсомоторних реакцій оцінювали за допомогою таблиць Шульте. Отримані результати обробляли за допомогою програми «STATISTIKA FOR WINDOWS». Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за критерієм Манна-Уїтні.

Результати й обговорення. При аналізі отриманих даних когнітивні розлади за шкалою MMSE діагностували у 70 % ($n=14$) хворих групи *dipper*, у 93 % ($n=13$) хворих групи *nondipper* та у 100 % ($n=11$) хворих групи *hyper-dipper*. Найбільші труднощі у пацієнтів виникали при виконанні розділів: «Увага та рахунок», «Здатність до обліку», «Пам'ять», «Копіювання». У хворих із групи *dipper* та *nondipper* частіше діагностували легкі КП за шкалою MMSE (рис. 1). Достовірної різниці за середніми результатами MMSE між двома групами не виявлено (*dipper* – $(26,8 \pm 2,7)$; *nondippers* – $(26,7 \pm 1,1)$, $p > 0,05$). Водночас у групі *hyper-dipper* частіше діагностували помірні КП (рис. 1), середній показник цих пацієнтів за шкалою MMSE був достовірно нижчим, порівняно із середнім балом хворих групи *dipper* (*hyper-dipper* – $(25,9 \pm 1,3)$; *dipper* – $(26,8 \pm 2,7)$, $p < 0,05$).

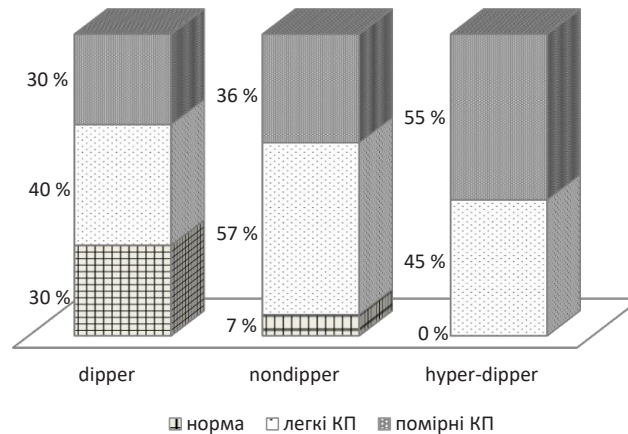


Рис. 1. Частота виявлення когнітивних порушень різного ступеня тяжкості у пацієнтів із гіпертонічною хворобою за шкалою MMSE.

Швидкість виконання завдань за таблицями Шульте перевищувала норму в усіх групах. Середній показник тестування у групі dipper становив $(48,0 \pm 7,5)$ с, у групі nondipper час виконання завдання склав $(45,7 \pm 4,7)$ с, у групі hyper-dipper – $(51,1 \pm 8,6)$ с. Хворі часто пропускали цифри, скаржились на неможливість зосередитись, швидко втому.

Висновки. 1. Когнітивні розлади за шкалою MMSE виявлено у 70 % ($n=14$) хворих групи dipper, у 93 % ($n=13$) хворих групи nondipper та у 100 % ($n=11$) хворих групи hyper-dipper.

2. Взаємозв'язку між недостатнім нічним зниженням АТ та гіршим когнітивним статусом у пацієнтів із ГХ у проведеному дослідженні не виявлено. Як у хворих з групи dipper, так і у хворих з групи nondipper діагностовано когнітивні порушення, частіше легкого ступеня.

3. Виявлено взаємозв'язок між надмірним зниженням АТ уночі та когнітивними розладами. У хворих з групи hyper-dipper частіше діагностували помірні КП, а середній бал за шкалою MMSE був достовірно нижчим, порівняно з хворими з групи dipper.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults / D. Knopman, L. L. Boland, T. Mosley [et al.] / *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators* // *Neurology*. – 2001. – No. 56 (1). – P. 42–48.
2. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study / Y. D. Reijmer, E. van den Berg, J. M. Dekker [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – No. 60 (8). – P. 1426–1433.
3. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a populationbased cohort / E. Ronnema, B. Zethelius, L. Lannfelt, L. Kilander // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2011. – No. 31 (6). – P. 460–466.

4. Киландер Л. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов / Л. Киландер, Н. Ниман, М. Боберг // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2005. – № 2. – P. 37–49.
5. Event-related brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension / P. Cicconetti, V. Ciotti, L. Tafaro [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2004. – No. 8. – P. 581–588.
6. Kanemaru A. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function / A. Kanemaru, K. Kanemaru, I. Kuwajima // *Hypertens Res.* – 2001. – No. 24. – P. 19–24.

REFERENCES

1. Knopman, D., Boland, L.L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., & Folsom, A.R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. *Neurology*, 56(1), 42-48. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.42>
2. Reijmer, Y.D., van den Berg, E., Dekker, J.M., Nijpels, G., Stehouwer, C.D., Kappelle, L.J., & Biessels, G.J. (2012). Development of vascular risk factors over 15 years

- in relation to cognition: the Hoorn Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 60 (8), 1426-1433.
3. Ronnema, E., Zethelius, B., Lannfelt, L., & Kilander, L. (2011). Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a populationbased cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 31 (6), 460-466.
4. Kilander, L., Niman, N., & Boberg, M. (2005). Vzaimosvyaz arterialnoy gipertenzii s kognitivnymi narusheniyami: Rezultaty 20-letnego nablyudeniya 999 patsiyentov

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

[Relationship of hypertension with cognitive impairment: Results of 20 years of follow-up of 999 patients]. *Obzory klinicheskoy kardiologii – Clinical Cardiology Reviews*, 2, 37-49 [in Russian].

5. Cicconetti, P., Ciotti, V., Tafaro, L., Priami, C., Chiarotti, F., Costarella, M., ... & Cacciafesta, M. (2004). Event-related

brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension. *Hypertens. Res.*, 8, 581-588.

6. Kanemaru, A., Kanemaru, K., & Kuwajima, I. (2001). The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens. Res.*, 24, 19-24.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

©В. А. Скибчик¹, О. С. Пелешко²

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹
КП «Центральная городская больница Червоноградского городского совета»²*

РЕЗЮМЕ. Взаимосвязь между повышенным артериальным давлением (АД) и когнитивными нарушениями (КН) привлекает особое внимание в течение последних десятилетий. На сегодняшний день нет достаточно данных о влиянии суточного профиля АД на когнитивные функции.

Цель – изучить состояние когнитивных функций у больных с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от особенностей суточного профиля АД.

Материал и методы. Обследовано 45 больных с ГБ II–III стадий, 2–3 степеней (среднее систолическое и диастолическое АД составляло (169±9) и (96±7) соответственно). В зависимости от результатов суточного мониторинга АД пациенты были разделены на три группы: первая – dipper (n=20), вторая – nondipper (n=14), третья – hyperdipper (n=11). Для изучения когнитивных функций применялась краткая шкала исследования психического статуса (MMSE).

Результаты. Среди пациентов группы dipper когнитивные нарушения выявлены в 70 % случаев, у пациентов группы nondipper – в 93 % случаев, в группе hyperdipper когнитивные расстройства наблюдались в 100 % случаев. В структуре когнитивных нарушений у пациентов группы dipper и nondipper преобладали легкие когнитивные нарушения, тогда как в группе hyperdipper чаще диагностировали умеренные когнитивные нарушения. У пациентов hyperdipper наблюдались достоверно худшие показатели когнитивных функций по шкале MMSE по сравнению с пациентами dipper ((25,9±1,3) и (26,8±2,7) соответственно, p<0,05).

Выводы. Когнитивные нарушения были выявлены в трех группах больных с ГБ, однако достоверно более низкие показатели когнитивных функций наблюдались у больных с избыточным ночным снижением АД (hyperdipper), также у них чаще обнаруживали умеренные когнитивные нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь; когнитивные нарушения; суточный профиль артериального давления.

DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE AND COGNITIVE DISTURBANCE

©V. A. Skybchik¹, O. S. Peleshko²

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University¹
Central Town Hospital of Chervonohrad Town Council²*

SUMMARY. The relationship between high blood pressure (BP) and cognitive impairment has attracted particular attention in recent decades. Nowadays, there are not enough data about the effect of diurnal blood pressure profile on cognitive function.

The aim of the study – to analyse the relationship between circadian BP pattern and cognitive function in patients with hypertensive disease.

Material and Methods. To this purpose, we selected 45 hypertensives with arterial hypertension 2–3 degrees (the average level of systolic and diastolic BP was (169±9) and (96±7)). Hypertensive subjects were subdivided in three groups: dippers (n=20), non-dippers (n=14), and hyper-dippers (n=11) according to a nocturnal fall of blood pressure. Neuro-psychological examination was carried out by Mini-Mental State Examination (MMSE).

Results. It was found that 70 % of dippers had cognitive disorders, among nondippers cognitive disorders were detected in 93 % and among hyper-dippers – in 100 %. Light cognitive impairments predominated in structure among dippers and nondippers, whereas mild cognitive impairments predominated among hyper-dippers. Significant differences between hyper-dippers and dippers were found in the MMSE scores ((25.9±1.3) and (26.8±2.7), p<0.05).

Conclusions. Cognitive disorders were found in three groups of hypertension patients, however, hyper-dipping pattern was associated with lower cognitive function.

KEY WORDS: hypertension; cognitive impairment; diurnal blood pressure profile

Отримано 01.02.2019

КІЛЬКІСНА МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУР М'ЯЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНЬОЇ КИШКИ ПРИ ПОРТАЛЬНІЙ ТА ЛЕГЕНЕВІЙ ГІПЕРТЕНЗІЯХ

©О. Б. Слабий, Л. В. Татарчук, М. С. Гнатюк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Видалення великих об'ємів паренхіми печінки і легень може супроводжуватися виникненням пострезекційної портальної і легеневої гіпертензії. Останні призводять до виражених змін гемодинаміки та морфологічної перебудови органів великого та малого кіл кровообігу. При цьому структура порожньої кишки та її м'язової оболонки зазнають змін, які у названих патологічних умовах досліджені недостатньо.

Мета – кількісними морфологічними методами вивчити особливості ремоделювання структур м'язової оболонки порожньої кишки при портальній та легеневій гіпертензії.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на 45 білих щурах-самцях, які були поділені на 3 групи. 1-а група нараховувала 15 інтактних тварин, 2-а – 15 щурів з пострезекційною портальною гіпертензією, 3-я – 15 тварин з легеневою артеріальною гіпертензією і декомпенсованим легеневим серцем. Артеріальну легенеvu гіпертензію і декомпенсоване легенеve серце моделювали шляхом правосторонньої пульмонектомії. Пострезекційну портальну гіпертензію моделювали шляхом резекції 58,1 % паренхіми печінки. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовх тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту.

Вирізані шматочки порожньої кишки фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну, після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації їх поміщали у парафін і виготовляли гістологічні препарати. На гістологічних мікропрепаратах вимірювали товщину колового і поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки, діаметри внутрішніх колових і зовнішніх поздовжніх міоцитів, їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення у цих клітинах, відносні об'єми внутрішніх колових та зовнішніх поздовжніх міоцитів, відносні об'єми строми у коловому та поздовжньому шарах, стромально-міоцитарні відношення у них, відносні об'єми пошкоджених міоцитів у коловому та поздовжньому шарах. Кількісні показники обробляли статистично.

Результати. Видалення 58,1 % паренхіми печінки призводило до розвитку пострезекційної портальної гіпертензії. Виражено зміненими при цьому виявилися морфометричні параметри структур колового та поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки. Товщина колового шару м'язової оболонки через місяць після резекції 58,1 % паренхіми печінки статистично достовірно зменшилася на 4,1 %, діаметр міоцитів – на 6,1 %, ядерно-цитоплазматичні відношення у них зросли на 50,0 %, стромально-міоцитарні відношення – на 14,3 %, відносний об'єм пошкоджених міоцитів – у 14,4 раза. Діаметр зовнішніх поздовжніх міоцитів у даних експериментальних умовах виявився зменшеним всього на 1,6 %, діаметр ядер зріс на 4,6 % ($p < 0,01$), ядерно-цитоплазматичні відношення – на 15,2 % ($p < 0,001$), стромально-міоцитарні відношення – на 14,1 %, відносний об'єм пошкоджених міоцитів – у 8,1 раза. Морфологічна перебудова структур колового та поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки в умовах артеріальної легеневої гіпертензії була менш вираженою. При цьому ядерно-цитоплазматичні відношення у внутрішніх колових міоцитах зросли на 30,2 %, а у зовнішніх поздовжніх – на 12,4 %, а відносні об'єми їх пошкоджень – відповідно у 8 та 5,9 раза.

Висновки. Видалення великих об'ємів паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, а правостороння пульмонектомія – до артеріальної легеневої гіпертензії, легеневого серця та його декомпенсації. Змодельовані патологічні стани призводять до вираженої морфологічної перебудови (ремоделювання) структур колового та поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки, яка характеризується диспропорційними нерівномірними змінами морфометричних параметрів гладких міоцитів, їх ядер, порушеннями ядерно-цитоплазматичних відношень у цих клітинах, атрофією, зростанням стромальних структур та відносних об'ємів пошкоджених міоцитів у м'язовій оболонці, що може ускладнюватися дисфункцією ушкодженого органа. Більш виражені морфологічні зміни виявлені у коловому шарі м'язової оболонки порожньої кишки та в умовах пострезекційної портальної гіпертензії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: портальна гіпертензія, легенева гіпертензія, порожня кишка, м'язова оболонка, морфометрія.

Вступ. Порожня кишка є важливим органом травної системи, яка до сьогоднішнього дня вивчається морфологами і клініцистами при різних фізіологічних та патологічних станах [3, 13]. Відомо, що порушення гемодинаміки можуть призводити до структурних змін у оболонках даного органа, які в умовах портальної та легеневої гіпертензії досліджені недостатньо.

Мета – кількісними морфологічними методами вивчити особливості ремоделювання структур м'язової оболонки порожньої кишки при портальній та легеневій гіпертензії.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені на 45 лабораторних статевозрілих білих щурах-самцях, які були поділені на 3 групи. 1-а група нараховувала 15 інтактних тварин, 2-а –

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

15 щурів з пострезекційною портальною гіпертензією, 3-я – 15 дослідних тварин з легеневою артеріальною гіпертензією і декомпенсованим легеневою серцем. Артеріальну легеневою гіпертензією і декомпенсоване легеневою серце моделювали шляхом правосторонньої пульмонектомії [9]. Пострезекційну портальну гіпертензію моделювали шляхом резекції 58,1 % паренхіми печінки [3]. Оперативні втручання проводили в умовах тіопенталового наркозу з дотриманням правил асептики і антисептики. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту.

Вирізані шматочки порожньої кишки фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом, толуїдиновим синім [10]. На гістологічних мікропрепаратах вимірювали товщину колового шару (ТКШ) м'язової оболонки порожньої кишки, діаметри внутрішніх колових міоцитів (ДМК), їх ядер (ДЯК), ядерно-цитоплазматичні відношення у цих клітинах (ЯЦВК), відносний об'єм внутрішніх колових міоцитів (ВОМК), відносний об'єм строми (ВОСК) у коловому шарі, стромально-міоцитарні відношення у ньому (СМВК), відносний об'єм пошкоджених міоцитів у коловому шарі (ВОПМК), товщину поздовжнього шару (ТПШ), діаметр зовнішніх поздовжніх міоцитів (ДМП), їх ядер (ДЯП), ядерно-цитоплазматичні відношення у цих клітинах (ЯЦВП),

відносний об'єм зовнішніх поздовжніх міоцитів (ВОМП), відносний об'єм строми у поздовжньому шарі (ВОСП), стромально-міоцитарні відношення у ньому (СМВП), відносний об'єм пошкоджених зовнішніх поздовжніх міоцитів (ВОПМП) [1].

При виконанні дослідів та евтаназії експериментальних тварин дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях» [4]. Кількісні показники обробляли статистично. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті STATISTIKA («Statsoft Inc., США»). Різницю між порівнювальними величинами визначали за критеріями Стьюдента та Манна-Уїтні [1,5].

Результати й обговорення. Отримані в результаті проведеного дослідження дані наведено в таблиці 1. Внаслідок усестороннього аналізу показників, представлених у таблиці, встановлено, що товщина колового шару м'язової оболонки непошкодженої порожньої кишки з вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) в 1,4 раза перевищувала аналогічний морфометричний параметр поздовжнього шару. Неоднаковими при цьому виявилися діаметри внутрішніх колових та зовнішніх поздовжніх міоцитів та їх ядер у досліджуваних шарах м'язової оболонки порожньої кишки. Більші вказані кількісні морфологічні по-

Таблиця 1. Морфометрична характеристика м'язової оболонки порожньої кишки експериментальних тварин ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження		
	1-а	2-а	3-я
ТКШ, мкм	56,65±0,45	54,30±0,42*	54,80±0,45*
ДМК, мкм	9,05±0,06	8,50±0,03***	8,60±0,03***
ДЯК, мкм	2,80±0,02	3,06±0,02***	3,04±0,02***
ЯЦВК	0,096±0,102	0,144±0,002***	0,125±0,002***
ВОМК, %	88,7±1,2	87,2±1,2	87,8±1,5
ВОСК, %	11,30±0,09	12,80±0,07***	12,2±0,09***
СМВК	0,126±0,001	0,146±0,002***	0,138±0,002**
ВОПМК, %	2,26±0,02	22,6±0,36***	18,20±0,21***
ТПШ, мкм	39,80±0,33	33,80±0,36***	35,40±0,33***
ДМП, мкм	6,12±0,04	6,02±0,03***	6,04±0,03
ДЯП, мкм	2,83±0,02	2,96±0,02**	2,93±0,02**
ЯЦВП	0,210±0,002	0,242±0,003***	0,236±0,003***
ВОМП, %	88,6±1,2	87,4±1,2	88,0±1,5
ВОСП, %	11,40±0,12	12,60±0,09	12,0±0,08**
СМВП	0,128±0,001	0,144±0,002***	0,136±0,002***
ВОПМП, %	2,14±0,02	17,30±0,12***	12,60±0,12***

Примітки. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з 1-ю групою.

казники колового шару м'язової оболонки, порівняно з поздовжнім, свідчать, що попередня структура інтенсивніше функціонує та виконує більшу роботу і є більш потужною. Ядерно-цитоплазматичні відношення у внутрішніх колових міоцитах, стромально-міоцитарні відношення, відносні об'єми пошкоджених гладких міоцитів у досліджуваних шарах м'язової оболонки неушкодженої порожньої кишки підтверджували наведене вище.

У дослідних тварин через місяць після резекції 58,1 % паренхіми печінки при розтині очеревинної порожнини спостерігалось розширення ворітної печінкової вени, повнокров'я і розширення брижових вен та видимого венозного русла тонкої та товстої кишок, асцит, спленомегалія. Слизова оболонка порожньої кишки повнокровна, набрякла, з поодинокими осередками точкових крововиливів. Описане вище свідчило про наявність пострезекційної портальної гіпертензії [2,11]. Правостороння пульмонектомія призводила до артеріальної легеневої гіпертензії, легеневого серця та його декомпенсації, яка характеризувалася малорухомістю тварин, втратою апетиту, задишкою, ціанозом видимих слизових оболонок, гідротораксом, гідроперикардом, асцитом та периферійними набряками [9].

Виявлено, що через місяць після резекції 58,1 % паренхіми печінки товщина колового шару зменшилася на 4,1 % ($p < 0,05$), а в умовах декомпенсованого легеневого серця – на 3,3 %. Діаметри внутрішніх колових міоцитів у 2-й групі спостереження при цьому зменшилися на 6,1 % ($p < 0,001$), у 3-й групі – на 5,0 % ($p < 0,001$). Діаметри ядер вказаних міоцитів відповідно збільшилися на 9,3 % та 8,6 % ($p < 0,001$), а ядерно-цитоплазматичні відношення у досліджуваних клітинах – на 50,0 % ($p < 0,001$) та 30,2 % ($p < 0,001$). Наведені зміни останніх морфометричних параметрів свідчили про виражене порушення структурного клітинного гомеостазу [8].

Відносні об'єми внутрішніх колових міоцитів ($p < 0,05$) у даних умовах експерименту суттєво не змінювалися, а відносний об'єм строми у 2-й групі спостережень зріс на 13,3 % ($p < 0,001$), у 3-й – на 8,0 % ($p < 0,001$). Відносний об'єм пошкоджених внутрішніх колових міоцитів при портальній гіпертензії збільшився у 10,4 рази, а при легеневій гіпертензії – у 5,3 рази ($p < 0,001$). Стромально-міоцитарні відношення при цьому відповідно зросли на 15,9 % та на 9,5 % ($p < 0,001$).

У поздовжньому шарі м'язової оболонки порожньої кишки при пострезекційній портальній гіпертензії і при артеріальній легеневій гіпертензії морфологічна перебудова досліджуваних структур була аналогічна описаній. Ступінь вираження цих структурних змін був меншим, порів-

няно з наведеним вище. Так, діаметр зовнішніх поздовжніх міоцитів порожньої кишки при пострезекційній портальній гіпертензії зменшився на 1,6 %, а при декомпенсованому легеневому серці – на 1,3 %. Діаметри ядер вказаних гладких міоцитів відповідно збільшилися на 4,6 та 3,5 % ($p < 0,01$), ядерно-цитоплазматичні відношення – на 15,2 та 12,4 % ($p < 0,001$). Збільшеними в обох групах спостережень виявилися відносні об'єми строми та стромально-міоцитарні відношення. Так, при пострезекційній портальній гіпертензії відносний об'єм строми у поздовжньому шарі порожньої кишки зріс на 10,5 % ($p < 0,01$), при артеріальній легеневій гіпертензії – на 5,3 % ($p < 0,01$), а стромально-міоцитарні відношення, – відповідно на 12,5 % ($p > 0,001$) та 6,2 % ($p < 0,001$). Відносний об'єм пошкоджених зовнішніх поздовжніх міоцитів у 2-й групі спостережень виявився статистично достовірно збільшеним ($p < 0,001$) у 8,08 рази, а при легеневій гіпертензії та декомпенсації легеневого серця – у 5,9 рази.

Морфологічні виміри структур м'язової оболонки порожньої кишки свідчать, що в умовах пострезекційної портальної гіпертензії та легеневої гіпертензії з декомпенсацією легеневого серця у досліджуваних структурах виникають атрофічні процеси (зменшення розмірів клітин, заміна пошкоджених клітин сполучною тканиною), що обумовлено гіпоксією, загальними процесами та імунними реакціями, що мають місце при змодельованій патології [7, 12].

Варто зазначити, що виявлені структурні зміни у м'язовій оболонці можуть призводити до порушення моторики та дисфункції кишки.

На основі отриманих даних проведеного дослідження та даних літератури можна стверджувати, що пострезекційні портальна та легенева гіпертензії призводять до вираженої структурної перебудови (ремоделювання) колового і поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки. При цьому виявлено, що пострезекційна портальна гіпертензія призводить до більш вираженої морфологічної перебудови структур м'язової оболонки порожньої кишки порівняно з пострезекційною легеневою гіпертензією. Це пояснюється більш вираженими змінами у венозному руслі досліджуваного порожнистого органа, що пов'язано з значним порушенням венозного дренажу з органів басейну ворітної печінкової вени [2, 14].

Світлооптично в оболонках стінки порожньої кишки спостерігалися виражені судинні розлади, набряки строми, осередки дистрофічно, некробіотично, апоптично змінених епітеліоцитів, гладких міоцитів, вогнищеві інфільтрати та розростання сполучної тканини. Відмічався також набряк ендотеліоцитів, їх дистрофія, некробіоз, проліфера-

ція та осередки десквамації. Останнє свідчило про наявність гіпоксії. Виражене пошкодження більшості ендотеліоцитів може призводити до ендотеліальної дисфункції та посилювати ушкодження клітин та тканин [6]. Варто також зазначити, що виявлені патогістологічні ушкодження стінки порожньої кишки в умовах пострезекційної портальної гіпертензії корелювали з такими морфометричними параметрами, як ядерно-цитоплазматичні відношення у гладких міоцитах, стромально-міоцитарні відношення у м'язовій оболонці органа, відносний об'єм ушкоджених міоцитів. Відомо, що наявне венозне повнокров'я призводить до тканинної гіпоксії, яка сприяє депривації компенсаторних механізмів адаптації та зниженню резистентності клітинних структур до пошкоджувальної дії негативних чинників метаболізму [7, 12]. Атрофічні процеси (зменшення розмірів структур), заміна некротично змінених клітин сполучною тканиною, розростання строми у м'язовій оболонці досліджуваного органа в умовах пострезекційної портальної та легеневої гіпертензій, що обумовлено гіпоксією, запальними процесами та імунними реакціями [7,12], можуть призводити до порушення моторики та дисфункції кишки [3, 14].

На основі отриманих результатів проведеного дослідження та даних літератури можна стверджувати, що видалення великих об'ємів паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, а правостороння пульмонектомія – до артеріальної легеневої гіпертензії, легеневого серця та його декомпенсації і виражених змін гемодинаміки, які ускладнюються вираженою структурною перебудовою (ремоделюванням) колового і поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки, що характери-

зується нерівномірними диспропорційними змінами просторових характеристик структур органа, порушенням відношень між ними, судинними розладами, набряком, дистрофічними, некробіотичними змінами епітеліоцитів, міоцитів, ендотеліоцитів, стромальних елементів, атрофічними, інфільтративними та склеротичними процесами. Домінують структурні зміни у коловому шарі м'язової оболонки порожньої кишки та в умовах пострезекційної портальної гіпертензії.

Висновки. Видалення великих об'ємів паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, а правостороння пульмонектомія – до артеріальної легеневої гіпертензії, легеневого серця та його декомпенсації. Змодельовані патологічні стани призводять до вираженої морфологічної перебудови (ремоделювання) структур колового та поздовжнього шарів м'язової оболонки порожньої кишки, яка характеризується диспропорційними, нерівномірними змінами морфометричних параметрів гладких міоцитів, їх ядер, порушеннями ядерно-цитоплазматичних відношень у цих клітинах, атрофією, зростанням стромальних структур та відносних об'ємів пошкоджених міоцитів у м'язовій оболонці, що може ускладнюватися дисфункцією ушкодженого органа. Більш виражені морфологічні зміни виявлені у коловому шарі м'язової оболонки порожньої кишки та в умовах пострезекційної портальної гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень. Всебічне адекватне вивчення закономірностей ремоделювання структур м'язової оболонки порожньої кишки в умовах пострезекційної портальної та легеневої гіпертензій дозволить суттєво розширити діагностику, корекцію та профілактику досліджуваних патологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

2. Вишневський В. А. Сегментарные резекции, отдаленные результаты при злокачественных опухолях печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, И. В. Казаков // Укр. журнал хірургії. – 2012. – № 1 (16). – С. 5–15.

3. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання структур дванадцятипалої кишки при резекції різних об'ємів печінки / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2016. – № 1 (53). – С. 92–95.

4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.

6. Макаров М. А. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М. А. Макаров, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 74–80.

7. Мосийчук Л. Н. Хронический гастрит / Л. Н. Мосийчук, М. Ю. Зак // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 21 (349). – С. 12–15.

8. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1998. – 230 с.

9. Слабий О. Б. Особливості ремоделювання камер легеневого серця в залежності від типів централь-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

ної гемодинаміки / О. Б. Слабий // Світ медицини та біології. – 2016. – № 4 (58). – С. 124–126.

10. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Дороцевич. – М. : Медицина, 2007. – 448 с.

11. Федоров В. Д. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения / В. Д. Федоров, В. А. Вишнеvский, Н. А. Назаренко [и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 16–24.

12. Хухліна О. С. Бронхіальна астма та хронічний холецистит: особливості клітинного перебігу, меха-

нізми взаємообтяження, шляхи патогенної корекції / О. С. Хухліна, Т. В. Дудка, Г. І. Шумко. – Чернівці : БДМУ, 2018. – 194 с.

13. Шульгай А. Г. Особливості ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла клубової кишки при резекціях різних об'ємів печінки / А. Г. Шульгай, Л. В. Татарчук, М. С. Гнатюк // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 4. С. 148–149.

14. Nanashima A. A modified grading system for post-hepatectomy metastatic liver cancer originating form colorectal carcinoma / A. Nanashima, Y. Sumida, T. Abo // J. Surg. Oncol. – 2008. – No. 98. – P. 363–370.

REFERENCES

1. Avtandilov, G.G. (2002). *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Basis of quantitative pathological anatomy]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

2. Vishnevskiy, V.A., Yefanov, M.G., & Kazakov, I.V. (2012). Segmentarnyye rezektsyi, otdalennyye rezultaty pri zlokachestvennykh opukholyakh pecheni [Segmentar resections, long-term results in malignant liver tumors]. *Ukr. Zhurnal Khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, 1 (16), 5-15 [in Russian].

3. Hnatiuk, M.S., Tatarchuk, L.V. & Yasinovskiy, O.B. (2016). Morfometrychna ostinka osoblyvostei remodeliuvannya struktur dvanadtsiatypaloi kyshky pry reseksii riznykh ob'ємiv pechinky [Morphometric evaluation of the features of remodeling of duodenal structures during resection of different volumes of the liver]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya "Medytsyna" – Scientific Journal of Uzhhorod University. Series "Medicine"*, 1 (49), 3-5 [in Ukrainian].

4. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 8, 1, 142-145 [in Ukrainian].

5. Lapach, S.N., Gubenko, A.V., & Babich, P.N. (2001). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh Excell [Statistical methods in medicobiological investigations Excell]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].

6. Makarov, M.A., Avdyeyev, S.G., & Chuchalin, A.G. (2012). Rol disfunktsyi endoteliya i regidnosti arteriy v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Role disfunction endothelial cell in medical and biological investigation]. *Terapevtichieskiy arkhiv – Therapeutical Archive*, 3, 74-80 [in Russian].

7. Mosiychuk, L.N., & Zak, M.Yu. (2010). Khronichieskiy gastrit [Chronic gastritis]. *Novosti meditsyny i farmatsii – News of Medicine and Pharmacy*, 21 (349), 12-15 [in Russian].

8. Sarkisov, D.S. (1998). *Strukturnyye osnovy adaptatsyi i kompensatsyi narushennykh funktsiy [Structural basis*

adaptation and compensation damage function]. Moscow: Meditsina [in Russian].

9. Slabyi, O.B. (2016). Osoblyvosti remodeliuvania kamer lehenevoho sertsia v zalezhnosti vid tipiv tsentralnoi hemodynamiky [The features of remodeling chambers cor pulmonale at depending of central hemodynamical types]. *Svit medytsyny i biolohii – World of Medicine and Biology*, 4 (58), 124-126 [in Ukrainian].

10. Sorochinnikov, A.G., & Dorosevich, A.Ye. (2007). *Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika [Histological and microscopic equipment]*. Moscow: Meditsyna [in Russian].

11. Fedorov, V.D., Vishnevskiy, V.A., & Nazarienko, N.A. (2007). Osnovnyi oslozhnieniya obshyrnykh rezektsiy pecheni i puti ikh preduprezhdeniya [The main complications of extensive liver resections and ways to prevent them]. *Byull. Sibirskoy meditsyny – Bulletin of Siberian Medicine*, 4, 16-24 [in Russian].

12. Khukhlina, O.S., Dudka, T.V., & Shumko, H.I. (2018). *Bronhialna astma ta khronichni kholetsystyt: osoblyvosti klitynnoho perebihu, mekhanizmy vzaieoobtiazhennia, shliakhy patohennoi korektsii [Bronchial asthma and chronic cholecystitis: features of the cellular flow, mechanisms of mutual burden, pathogenic correction]*. Chernivtsi: BDMU [in Ukrainian].

13. Shulhai, A.H., Tatarchuk, L.V., & Hnatiuk, M.S. (2017). Osoblyvosti remodeliuvania sudyn hemomikrotsyrkulatornoho rusla klubovoi kyshky pry reseksii riznykh ob'ємiv pechinky [Remodeling peculiarities of ileum hemomicrocirculatory bed vessels at resection of different liver size]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Researches*, 4, 145-149 [in Ukrainian].

14. Nanashima, A., Sumida, Y., & Abo, T. (2008). A modified grading system for post-hepatectomy metastatic liver cancer originating form colorectal carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 98, 363-370.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СТРУКТУР МЫШЕЧНОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЯХ

©О. Б. Слабый, Л. В. Татарчук, М. С. Гнатюк

ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Удаление больших объемов паренхимы печени и легких может сопровождаться возникновением пострезекционной портальной и легочной гипертензий, которые приводят к выраженным изменениям гемодинамики и морфологической перестройке органов большого и малого кругов кровообращения. Изменяется при этом структура тощей кишки и ее мышечной оболочки, которые в названных патологических условиях исследованы недостаточно.

Цель – количественными морфологическими методами изучить особенности ремоделирования структур мышечной оболочки тощей кишки при портальной и легочной гипертензиях.

Материал и методы. Исследования проведены на 45 белых крысах-самцах, которые были поделены на 3 группы. 1-я группа насчитывала 15 интактных животных, 2-я – 15 крыс с пострезекционной портальной гипертензией, 3-я – 15 животных с легочной артериальной гипертензией и декомпенсированным легочным сердцем. Артериальную легочную гипертензию и декомпенсированное легочное сердце моделировали путем правосторонней пульмонэктомии. Пострезекционную портальную гипертензию моделировали путем резекции 58,1 % паренхимы печени. Эвтаназию животных осуществляли кровопусканием в условиях тиопенталового наркоза через месяц от начала эксперимента.

Вырезанные кусочки тощей кишки фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина, которые после проведения через этиловые спирты возрастающей концентрации помещали в парафин и изготавливали гистологические препараты. На гистологических микропрепаратах измеряли толщины кругового и продольного слоев мышечной оболочки тощей кишки, диаметры внутренних круговых и наружных продольных миоцитов, их ядер, ядерно-цитоплазматические отношения в этих клетках, относительные объемы внутренних круговых и наружных продольных миоцитов, относительные объемы стромы в круговом и продольном слоях, стромально-миоцитарные отношения у них, относительные объемы поврежденных миоцитов в круговом и продольном слоях. Количественные показатели обрабатывали статистически.

Результаты. Удаление 58,1 % паренхимы печени приводило к развитию пострезекционной портальной гипертензии. Выразительно измененными при этом оказались морфометрические параметры структур кругового и продольного слоев мышечной оболочки тощей кишки. Толщина кругового слоя мышечной оболочки тощей кишки при этом уменьшилась на 4,1 %, диаметра миоцитов – на 6,1 %, ядерно-цитоплазматические отношения у них выросли на 50,0 %, стромально-миоцитарные отношения – на 14,3 %, относительный объем поврежденных миоцитов – в 14,4 раза. Диаметр наружных продольных миоцитов в данных экспериментальных условиях оказался уменьшенным всего на 1,6 %, диаметр ядер вырос на 4,6 % ($p < 0,01$), ядерно-цитоплазматические отношения – на 15,2 % ($p < 0,001$), стромально-миоцитарные отношения – на 14,1 %, относительный объем поврежденных миоцитов – в 8,1 раза. Толщины кругового и продольного слоев мышечной оболочки тонкой кишки в условиях артериальной легочной гипертензии были менее выраженными. При этом ядерно-цитоплазматические отношения во внутренних круговых миоцитах выросли на 30,2 %, а в наружных продольных – на 12,4 %, а относительные объемы их повреждений – соответственно в 8 и 5,9 раза.

Выводы. Удаление больших объемов паренхимы печени приводит к пострезекционной портальной гипертензии, а правосторонняя пульмонэктомия – к артериальной легочной гипертензии, легочному сердцу и его декомпенсации. Смоделированные патологические состояния сопровождаются выраженной морфологической перестройкой (ремоделированием) структур кругового и продольного слоев мышечной оболочки тощей кишки, которая характеризуется неравномерными изменениями морфометрических параметров гладких миоцитов, их ядер, нарушениями ядерно-цитоплазматических отношений в этих клетках, атрофией, ростом стромальных структур и относительных объемов поврежденных миоцитов в мышечной оболочке, что может осложняться дисфункцией поврежденного органа. Более выраженные морфологические изменения выявлены в круговом слое мышечной оболочки тощей кишки и в условиях пострезекционной портальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: портальная гипертензия; легочная гипертензия; тощая кишка; мышечная оболочка; морфометрия.

QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE FEATURES REMODELING OF JEJUNUM MUSCULAR MEMBRANE STRUCTURE WHEN POSTRESECTION PORTAL AND PULMONARY HYPERTENSION

©O. B. Slaby, L. V. Tatarчук, M. S. Hnatiuk

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. Removal of large volumes of parenchyma of the liver and lungs may be accompanied by the onset of postresection portal and pulmonary hypertension. The latter leads to marked changes in hemodynamics and morphological rearrangement of the organs of large and small circulations. The structures of the jejunum and its muscular membrane, which under the mentioned pathological conditions is insufficiently studied.

The aim – to investigate the features of remodeling of the structures of the muscular membrane of the jejunum in portal and pulmonary hypertension, using quantitative morphological methods.

Material and Methods. The studies were conducted on 45 white male rats, which were divided into 3 groups. The group 1 consisted of 15 intact animals, 2 – 15 rats with postresection portal hypertension, and 3 – 15 animals with pulmonary arterial hypertension and decompensated cor pulmonale. Arterial pulmonary hypertension and decompensated cor pulmonale were modeled by right pneumectomy. Postresection portal hypertension was modeled by resection of 58.1 % of liver parenchyma. Euthanasia of experimental animals was carried out by bloodletting under conditions of thiopental anesthesia 1 month after the beginning of the experiment. The cut pieces of the jejunum were fixed in a 10 % neutral solution of formalin, which, after appropriate ethyl alcohol of increasing concentration, was poured in paraffin blocks and histological preparations were made. On histological micropreparations, the thickness of the circular and longitudinal layers of the muscular membrane of the jejunum, the diameters of internal circular and external longitudinal myocytes, their nuclei, nuclear-cytoplasmic relations in these cells, relative volumes of internal circular and outer longitudinal myocytes, relative volumes stroma in the circular and longitudinal layers, relative volumes of damaged myocytes. Quantitative indicators were processed statistically.

Results. Removal of 58.1 % of liver parenchyma leads to the development of postresection portal hypertension. The morphometric parameters of the structures of the circular and longitudinal layers of the muscle of the jejunum were manifested mutated. The thickness of the circular muscle layer one month after resection of liver parenchyma 58.1 % significantly decreased by 4.1 %, diameter of myocytes- 6.1 %, nuclear-cytoplasmic relation they increased by 50.0 % ctromal-myocytic relation – 14.3 %, relative volume of damaged myocytes – 14.4 times. The diameter of the outer longitudinal myocytes in these experimental conditions was reduced by only 1.6 %, the diameter of nuclei increased by 4.6 % ($p < 0.01$), nuclear-cytoplasmic relation – 15.2 % ($p < 0.001$), stromal-myocytic relation – by 14.1 %, relative volume of damaged myocytes – by 8.1 times. The morphological reorganization of the circular and longitudinal layers of the muscle of the jejunum under conditions of arterial pulmonary hypertension was less pronounced. At the same time nuclear-cytoplasmic relations in internal circular myocytes increased by 30.2 %, and in external longitudinal – by 12.4 %, and the relative volumes of their damage – respectively, in 8 and 5.9 times.

Conclusions. Removal of large volumes of liver parenchyma leads to postresection portal hypertension, and right pneumectomy – to arterial pulmonary hypertension, cor pulmonale and its decompensation. Modified pathological conditions leads to pronounced morphological rearrangement (remodeling) of the structures of the circular and longitudinal layers of the muscular membrane of the jejunum, characterized by disproportional uneven changes in the morphometric parameters of smooth myocytes, their nuclei, nucleo-cytoplasmic relations in these cells, atrophy, growth of stromal structures and relative volumes of damaged myocytes in the muscular membrane, which may be complicated by the dysfunction of the damaged organ. More pronounced morphological changes were detected in the circular layer of the muscular membrane of the jejunum and at postresection portal hypertension.

KEY WORDS: portal hypertension; pulmonary hypertension; jejunum; muscular membrane; morphometry.

Отримано 12.02.2019

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ

©І. М. Ференц, М. А. Бичков

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Синдром подразненої кишки (СПК) входить до числа найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення. Не дивлячись на активні дослідження, проведені в останні роки, механізми розвитку СПК і ефективність його лікування залишаються досить низькими.

Мета – проаналізувати результати лікування СПК у пацієнтів з ожирінням препаратом Лактімак Форте за клінічними показниками та вмістом фосфору у слині.

Матеріал і методи. Обстежено 22 пацієнти з СПК та ожирінням. Проаналізовано особливості клінічного перебігу коморбідної патології. Додатково проаналізовано зразки слини всіх пацієнтів. Проведено статистичну обробку матеріалу.

Результати. Після проведеного лікування у хворих з ожирінням суттєво зменшилися клінічні прояви СПК та нормалізувалися випорожнення. Пацієнти відзначали добру переносимість Лактімак Форте. Побічних дій, пов'язаних з прийомом препарату, не виявлено. Встановлено, що у пацієнтів з коморбідною патологією достовірно знижується рівень неорганічного фосфору у слині. Після проведеного лікування вміст неорганічного фосфору у слині достовірно підвищився, що, ймовірно, може свідчити про покращення як гомеостазу шлунково-кишкового каналу, так і електролітного складу слини.

Висновки. Комбінований препарат Лактімак Форте чинить позитивний клінічний ефект без побічних впливів у хворих із СПК та ожирінням. Виявлено достовірні зміни рівня неорганічного фосфору в слині пацієнтів із СПК та ожирінням. Дослідження вмісту фосфору слини у пацієнтів з поєднанням СПК та ожиріння може бути простим неінвазивним скринінговим методом ранньої діагностики даної комбінованої патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром подразненої кишки; ожиріння; лікування; фосфор; слина.

Вступ. На сьогодні ожиріння та надлишкова маса тіла стали однією з найсерйозніших проблем громадського здоров'я, що зумовлено значним зростанням їх поширеності серед населення різних вікових груп у всіх країнах світу [1, 2]. За прогнозами вчених, до 2030 р. очікується збільшення надлишкової маси тіла серед дорослого населення до 86,3 %, а ожиріння – до 51,1 % [3]. Наслідками зростаючої поширеності ожиріння серед населення є збільшення витрат на надання медичної допомоги, зниження працездатності та скорочення тривалості і погіршення якості життя людей. З огляду на це, ожиріння все більше розглядають як медико-соціально значуще захворювання [4].

Клінічні зміни органів травлення у хворих із ожирінням є найрізноманітнішими та характеризуються наявністю перехресних синдромів, зумовлених поліорганною патологією. Найчастішими захворюваннями органів травлення у хворих із ожирінням є наступні: патологічні зміни стравоходу, захворювання печінки та біліарного тракту, захворювання товстої кишки [5].

Наявність ожиріння суттєво впливає на моторну й секреторну функції кишечника, втім цей вплив не є специфічним й потребує детального аналізу всіх чинників ризику, як на рівні забезпечення належного рівня самозберігаючої поведінки, так й якісного складу харчових раціонів [6].

Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ФЗ ШКТ) – один з актуальних розділів сучасної гастроентерології. Це зумовлено високою поширеністю ФЗ ШКТ у світовій популяції (15–25 % дорослого населення розвинених країн), а також недостатністю даних про всі патогенетичні ланки цієї патології. ФЗ ШКТ хоч і не становлять безпосередньої загрози для життя пацієнта, але значною мірою знижують якість його життя [7]. Найбільший інтерес дослідників останніми роками викликає синдром подразненого кишечника (СПК). Поширеність СПК у різних географічних регіонах значно варіює. Згідно з узагальненими даними популяційних досліджень, поширеність СПК у світі становить від 10 до 25 %. У жінок поширеність СПК на 67 % більша, ніж у чоловіків [8, 9].

СПК входить до числа найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення. Не дивлячись на активні дослідження механізмів розвитку СПК, які тривають, ефективність його лікування залишається досить низькою. На сьогодні немає патогномонічних лабораторних і гістологічних біомаркерів, які б підтверджували діагноз СПК. Діагностика захворювання базується виключно на клінічних симптомах, які не мають чіткої інтерпретації і можуть трактуватись по-різному, що ускладнює діагностику [10].

Значну роль за СПК відіграє порушення мікробного складу в просвіті товстої і тонкої кишки.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Зміна мікробного біоценозу є серйозним патогенетичним моментом у розвитку СПК, оскільки при цьому можуть редукувати процеси травлення і всмоктування з розвитком синдромів мальабсорбції та мальдигестії, може знижуватися інтракишковий рН, а це тягне за собою інактивацію травних ферментів, призводить до відносної ферментативної недостатності та моторно-евакуаторних розладів функції товстої кишки [10].

Водночас є повідомлення, що зміну рівня фосфору в організмі можна розглядати як стан прискореного старіння [11]. Тому додаткове вивчення особливостей вмісту неорганічного фосфору у хворих з надлишковою масою тіла/ожирінням та СПК на сьогодні є особливо актуальним.

У роботі представлено досвід застосування комбінованого препарату Лактімак Форте (виробник Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед) в корекції СПК у хворих з ожирінням. Цей препарат містить пробіотичні речовини, включені в Міжнародні рекомендації, які довели свою високу ефективність. 1 капсула містить унікальну комбінацію біоентеросептиків *Saccaromyces boulardi*, *Bacillus clausii* і *Clostridium butyricum*, представників нормальної мікрофлори *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B. lactis* і пребіотика – фруктолігоцукрів, завдяки чому препарат чинить потрійний ефект – як біоентеросептик, пробіотик і пребіотик. Особливий інтерес становить бактерія маслянокислого бродіння *Clostridium butyricum*, яка ферментує масляну кислоту, що є основним енергетичним субстратом для колоноцитів. *S. boulardi* пригнічує ріст і активне розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, а також виявляє антиоксидантну й антисекреторну дію, зменшуючи діарею, посилює імунний захист внаслідок підвищення продукції IgA й інших імуноглобулінів, чинить ферментативну дію, підвищуючи вироблення ферментів, які розщеплюють вуглеводні компоненти їжі. Доведена висока ефективність *Bacillus clausii* у профілактиці діарейного синдрому. Біфідо- і лактобактерії нормалізують травну діяльність шлунково-кишкового каналу, покращуючи обмінні процеси. Фруктолігоцукри стимулюють ріст нормальної мікрофлори кишечника, запобігають виникненню дисбіозу, позитивно впливають на функції кишечника і нормалізують випорожнення [12].

Мета – проаналізувати результати лікування СПК у пацієнтів з ожирінням препаратом Лактімак Форте за клінічними показниками та вмістом фосфору у слині.

Матеріал і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 20 хворих з поєднанням СПК та ожиріння (10 чоловіків та 10 жінок, середній вік склав $(52,9 \pm 1,5)$ років).

Діагноз СПК встановлювали згідно з Римськими критеріями IV [9, 13] за наявності рецидивуючого абдомінального болю, який спостерігався мінімум 1 день на тиждень впродовж останніх 3-х місяців та коли було дві чи більше з наступних ознак: біль у животі пов'язаний із дефекацією, біль, що супроводжується зміною частоти випорожнень або форми калу. Шляхом анкетування проводили діагностику та оцінювали ефективність лікування хворих.

Для виключення запальної патології кишечника проводили CITO TEST Calprotectin-Lactoferrin (компанія «Фармаско»). Обов'язково звертали увагу на відсутність симптомів тривоги: лихоманка, домішки крові в калі, кишкові розлади, схуднення за короткий період часу, анемія, лейкоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів.

Додатково проаналізовано зразки слини всіх пацієнтів. Для дослідження брали нестимульовану слину, зібрану через 30 хвилин після чищення зубів і ретельного ополіскування порожнини рота дистильованою водою. Для виключення патології зубів та ротової порожнини хворі були консультовані стоматологом.

Вміст неорганічного фосфору вимірювали за методом Фіске–Суббароу та виражали у мкг/мл. Нормальні значення рівня фосфору у слині людини встановлені на 10 практично здорових добровольцях.

Для лікування призначали комбінований препарат Лактімак Форте по 1 капсулі двічі на добу протягом 2 тижнів.

Комп'ютерну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0. Статистично достовірними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Тривалість ожиріння становила від 1 до 10 років. Індекс маси тіла в середньому склав $(35,1 \pm 3,3)$ кг/м². Дані щодо динаміки клінічних проявів наведені у таблиці 1. Переважна більшість хворих (75,0 %) скаржились на тяжкість або дискомфорт у животі. 60,0 % пацієнтів з ожирінням відмічали періодичне здуття живота. Рецидивуючий абдомінальний біль у різних відділах товстої кишки впродовж останніх 3-х місяців встановлено у 18 (90,0 %) пацієнтів. Абдомінальний біль, як правило, виникав після вживання жирної і гострої їжі, сирих овочів і кислих фруктів, продуктів з підвищеним вмістом клітковини (пшеничних висівків, капусти, кабачків, баклажанів, бобових тощо). Іррадіації болю зазвичай не було. У більшості пацієнтів мала місце зміна консистенції випорожнень: від подібних до «овечого» калу до водянистих. Відмічено також переважання варіанта СПК з діареєю над варіантом СПК із запорами: 12 (60,0 %) проти 8 (40,0 %) випадків.

Таблиця 1. Частота клінічних проявів СПК у хворих з ожирінням

Клінічні прояви	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Тяжкість/дискомфорт у животі	15 (75,0)	1 (5,0)
Періодичне здуття живота	12 (60,0)	2 (10,0)
Рецидивуючий абдомінальний біль	20 (100,0)	–
Біль у животі, пов'язаний із дефекацією	14 (70,0)	1 (5,0)
Діарея	12 (60,0)	–
Запори	8 (40,0)	–

Як видно зданих, наведених у таблиці 1, після проведеного лікування у хворих з ожирінням суттєво зменшилися клінічні прояви СПК та нормалізувалися випорожнення. Отриманий результат свідчить про те, що комбінований препарат Лактімек Форте є ефективним для корекції СПК у хворих з ожирінням. Пацієнти відзначали добру переносимість препарату. Побічних дій, пов'язаних з прийомом препарату, не виявлено.

Проаналізовано вміст неорганічного фосфору у слині пацієнтів з поєднанням СПК та ожиріння до та після лікування. Встановлено, що у пацієнтів з СПК достовірно знижується рівень неорганічного фосфору у слині – на 34,4 %, порівняно з контрольною групою ($34,7 \pm 6,8$ мкг/мл проти $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл, $p < 0,05$). Таким чином, серед хворих з комбінованою патологією виявлено зміни у складі слини, яка представляє собою складний полікомпонентний секрет та відіграє важливу роль у гомеостазі шлунково-кишкового каналу.

Після проведеного лікування вміст неорганічного фосфору у слині достовірно збільшився, що, ймовірно, може свідчити про покращення як гомеостазу ШКК, так і електролітного складу слини.

Висновки. 1. Комбінований препарат Лактімек Форте виявив позитивний клінічний ефект без побічних впливів у хворих із СПК та ожирінням.

2. У пацієнтів з СПК та ожирінням достовірно змінюється рівень неорганічного фосфору в слині.

3. Дослідження вмісту фосфору слини у пацієнтів з поєднанням СПК та ожиріння може бути простим неінвазивним скринінговим методом ранньої діагностики даної комбінованої патології.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні етіології та патогенезу СПК у пацієнтів з ожирінням, що допоможе розробити методики раннього прогнозування розвитку СПК для ефективного скринінгу. Це дозволить проводити якісне вчасне лікування та запобігати виникненню тяжких форм СПК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dang M. Nguyen. The epidemiology of obesity / M. Nguyen Dang, B. El Serag Hashem // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 39 (1). – P. 1–7.

2. Gahagan S. Overweight and obesity / S. Gahagan // *Nelson Textbook of Pediatrics* / R. M. Kliegman, B. F. Stanton, St. J. W. Geme, N. F. Schor, eds. – 20th ed. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2016. – chap 47.

3. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic / Y. Wang, M. A. Beydoun, L. Liang [et al.] // *Obesity*. – 2008. – No. 16 (10). – P. 2323–2330.

4. Дячук Д. Д. Ожиріння у дітей: фактори ризику та рекомендації з профілактики / Д. Д. Дячук, І. Е. Заболотна, Ю. Б. Яценко // *Современная педиатрия*. – 2017. – № 2 (82). – С. 42–46.

5. Журавльова Л. В. Лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів із метаболічними порушеннями / Л. В. Журавльова, О. В. Лахно, О. І. Цівенко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2014. – № 3 (77). – С. 42–45.

6. Платонова О. М. Клініко-патогенетичні паралелі ожиріння та синдрому подразненого кишечника у дітей / О. М. Платонова, В. І. Величко // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2013. – № 2 (44). – С. 144–146.

7. Палій І. Г. Синдром подразненого кишечника: актуальність проблеми та питання сучасної терапії згідно з Римськими критеріями IV перегляду / І. Г. Палій, С. В. Заїка // *Сучасна гастроентерологія*. – 2017. – № 6 (98). – С. 37–44.

8. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение / Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина, Т. Э. Плавник [и др.] // *Лечащий врач*. – 2017. – № 3. – С. 61–67.

9. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman // *Gastroenterol.* – 2016. – No. 150 (6). – P. 1262–1279.

10. Бичков М. А. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням / М. А. Бичков, І. М. Ференц // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2016. – Т. 16, випуск 4 (56). – С. 287–291.

11. Kuro-o M. Klotho and the Aging Process / M. Kuro-o / *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 26, No. 2. – P. 113–122.

12. Місце пробіотиків у комплексній терапії антибіотикоасоційованої діареї / О. К. Дуда, В. А. Бойко,

REFERENCES

1. Dang M. Nguyen, & El Serag Hashem B. (2010) The epidemiology of obesity. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 39 (1), 1-7.

2. Gahagan S. *Overweight and obesity. Nelson textbook of Pediatrics*. Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St. Geme, J.W., Schor, N.F. (Eds). 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.

3. Wang, Y., Beydoun, M.A., & Liang, L. (2008). Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity *Epidemic*. *Obesity*, 16 (10), 2323-2330.

4. Diachuk, D.D. (2017). Ozhyrinnia u ditei: faktory ryzyku ta rekomendatsii z profilaktyky [Obesity in children: Risk factors and prevention recommendations]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 2 (82), 42-46 [in Ukrainian].

5. Zhuravleva, L.V., Lahno, O.V., & Tsivenko, O.I. (2014). Likuvannia kyslotozaleznykh zakhvoriuvan u patsientiv iz metabolichnymy porushenniamy [Treatment of acid-dependent diseases in patients with metabolic disorders]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 3 (77), 42-45 [in Ukrainian].

6. Platonova, O.M., & Velychko, V.I. (2013). Kliniko-patohenychni paraleli ozhyrinnia ta syndromu podrazneno-ho kyshechnyku u ditei [Clinical and pathogenetic parallels of obesity and irritable bowel syndrome in children]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 2 (44), 144-146 [in Ukrainian].

7. Palii, I.H., & Zaika, S.V. (2017). Syndrom podrazneno-ho kyshechnyka: aktualnist problemy ta pytannia suchasnoi terapii zhidno z Rymskymy kryteriiamy IV perehliadu [Irritable bowel syndrome: the urgency of the problem and the issue of modern therapy according to Roman cri-

teria IV review]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 6 (98), 37-44 [in Ukrainian].

8. Butorova, L.I., Tokmulin, H.M., & Fin, T.E. (2017). Rimskiye kriterii IV sindroma razdrzhennogo kyshechnika: evolyutsiya vzglyadov na patogenez, diagnostiku i lecheniye [Roman criteria for IV irritable bowel syndrome: Evolution of perspectives on pathogenesis, diagnosis, and treatment]. *Lechashchiy vrach – Attending Physician*, 3, 61-67 [in Russian].

9. Drossman, D.A. (2016). The functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterol.*, 150 (6), 1262-1279.

10. Bychkov, M.A., & Ferents, I.M. (2016). Osoblyvosti perebihu ta likuvannia syndromu podrazneno-ho kyshechnyku u khvorykh z ozhyrinniam [Peculiarities of the treatment of the syndrome of the syndrome of intestinal intestine in patients with illness]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual Problems of Modern Medicine: Herald of the Ukrainian Medical Dentistry Academy*, 4 (56), 287-291 [in Ukrainian].

11. Kuro-o M. (2011) Klotho and the Aging Process. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26 (2), 113-122.

12. Duda, O.K., Boiko, V.A., Kotsiubailo, L.P., & Okruzhnov, N.V. (2016). Mistse probiotyktiv u kompleksnii terapii antybiotykoasotsiirovanoi diarei [Place of probiotics in the complex therapy of antibiotic-associated diarrhea]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 6 (92), 85-92 [in Ukrainian].

13. Lacy, B.E., Mearin, F., & Lin Chang (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 150 (6), 1393-1407.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

©И. М. Ференц, Н. А. Бычков

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РЕЗЮМЕ. Синдром раздраженной кишки (СРК) входит в число наиболее распространенных функциональных заболеваний органов пищеварения. Несмотря на активные исследования, проведенные в последние годы, механизмы развития СРК и эффективность его лечения остаются достаточно низкими.

Цель – проанализировать результаты лечения СРК у пациентов с ожирением препаратом Лактимак Форте по клиническим показателям и содержанию фосфора в слюне.

Материал и методы. Обследовано 22 пациента с СРК и ожирением. Проанализированы особенности клинического течения коморбидной патологии. Дополнительно проанализированы образцы слюны всех пациентов. Проведена статистическая обработка материала.

Результаты. После проведенного лечения у больных с ожирением существенно уменьшились клинические проявления СРК и нормализовались испражнения. Пациенты отмечали хорошую переносимость Лактимак Форте. Побочных действий, связанных с приемом препарата, не выявлено. Установлено, что у пациентов с коморбидной патологией достоверно снижается уровень неорганического фосфора в слюне. После проведенного лечения содержание неорганического фосфора в слюне достоверно повысилось, что, вероятно, может свидетельствовать об улучшении как гомеостаза желудочно-кишечного тракта, так и электролитного состава слюны.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Выводы. Комбинированный препарат Лактимак Форте проявлял положительный клинический эффект без побочных воздействий у больных с СРК и ожирением. Выявлены достоверные изменения уровня неорганического фосфора в слюне пациентов с СРК и ожирением. Исследование содержания фосфора слюны у пациентов с сочетанием СРК и ожирения может быть простым неинвазивным скрининговым методом ранней диагностики данной комбинированной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженной кишки; ожирение; лечение; фосфор; слюна.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF THE IRRITABLE INTESTINE SYNDROME IN PATIENTS WITH OBESITY

©I. M. Ferez, M. A. Bychkov

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

SUMMARY. Irritable bowel syndrome (IBS) is among the most common functional diseases of the digestive system. Despite active research in recent years, the mechanisms of development of the IBS and the effectiveness of its treatment are remained quite low.

The aim of the study – to analyze the results of the treatment of IBS in patients with obesity with Laktimak Forte using clinical indicators and the phosphorus content in saliva.

Material and Methods. 22 patients with IBS and obesity were examined. The features of the clinical course of comorbid pathology are analyzed. The samples of saliva of all patients were additionally analyzed. All data were statistical processed.

Results. After the treatment of patients with obesity, the clinical manifestations of IBS were significantly decreased and the stools were normalized. Patients noted good tolerability of Laktimak Forte. Side effects associated with taking the drug were not detected. It was established that in patients with comorbid pathology, the level of inorganic phosphorus in saliva was significantly reduced. It was established a significant increasing in the content of inorganic phosphorus in the saliva after the treatment, which may probably indicate both an improvement in the homeostasis of the gastrointestinal tract and the electrolyte composition of saliva.

Conclusions. It is established that the combined drug Laktimak Forte showed a positive clinical effect without side effects in patients with IBS and obesity. It was revealed the significant changes in the level of inorganic phosphorus in saliva in patients with IBS and obesity. The estimating of the phosphorus content of saliva in patients with a combination of IBS and obesity was proposed as a simple non-invasive screening method for the early diagnosis of this combination pathology.

KEY WORDS: irritable bowel syndrome; obesity; treatment; phosphorus; saliva.

Отримано 29.01.2019

ЗМІНИ ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЧЕРВОНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

© О. С. Хухліна, Т. М. Антофійчук, М. П. Антофійчук, О. В. Каушанська

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. Основними причинами стеатогепатиту печінки є вплив на неї токсичних речовин, ендокринні порушення, неправильне харчування. Особливе місце серед токсичних агентів займає алкоголь.

Мета – дослідити зміни основних показників червоної крові при стеатогепатиті різної етіології.

Матеріал і методи. Проведено клінічне спостереження за 60 хворими на алкогольну хворобу печінки та неалкогольний стеатогепатит. Серед обстежених 53,3 % становили чоловіки, 46,7 % – жінки. Усіх хворих було поділено на дві групи: до першої (I) ввійшли 33 % пацієнтів з алкогольною хворобою печінки (алкогольним стеатогепатитом – АСГ), до другої (II) – 67 % хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (неалкогольний стеатогепатит – НАСГ). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО), в яких не виявлено гострих чи хронічних захворювань та алергічних проявів.

Результати. При дослідженні показників клінічного аналізу крові встановлено, що вміст еритроцитів у периферичній крові хворих на НАСГ був у межах норми, а у хворих на АСГ даний показник був вірогідно нижчий за показник у ПЗО на 9,0 % ($p < 0,05$). Разом з тим, вміст гемоглобіну у хворих цієї ж групи вірогідно відрізнявся від вікової норми і був істотно нижчий від показника у ПЗО на 8,5 % ($p < 0,05$), а це свідчить, що в частини хворих на АСГ встановлено анемічний синдром.

Висновок. Перебіг алкогольного стеатогепатиту у 25,0 % випадків супроводжується анемічним синдромом легкого ступеня, незважаючи на істотне вірогідне підвищення в сироватці крові вмісту заліза, феритину, насичення трансферину залізом. Причому, в 15,0 % хворих на АСГ анемія зумовлена дефіцитом вітаміну B_{12} , а у 10,0 % – гемолізом еритроцитів. Описано, що на тлі ожиріння перебіг неалкогольного стеатогепатиту характеризується невірогідним зростанням показників вмісту заліза в сироватці крові, вмісту феритину та насичення трансферину залізом за відсутності клініко-лабораторних ознак анемії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольний стеатогепатит; алкогольний стеатогепатит; анемічний синдром; ожиріння.

Вступ. Основними причинами стеатогепатиту печінки є вплив на неї токсичних речовин, ендокринні порушення, неправильне харчування. Серед токсичних агентів особливе місце займає алкоголь [1]. Розвиток НАСГ у хворих на ожиріння спричиняється багатьма факторами (периферійна інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія, дисліпідемія, накопичення продуктів анаеробного гліколізу, ендотоксикоз, гепатотоксичність гіполіпідемічних засобів (статинів, фібратів) та фармакологічних засобів, що використовуються для зниження маси тіла, вживання β -адреноблокаторів) та низкою ще не встановлених факторів, вивчення яких наразі є дуже актуальним [2].

Цікава в даному аспекті роль еритроцитів, які, з одного боку, відображають стан мембран гепатоцитів і є «свідками» наростання фіброзу, а з іншого боку, зміни їх параметрів можуть призвести до прогресування цього процесу. У такому випадку клітини червоної крові, призводячи до порушень мікроциркуляції та тканинної гіпоксії, виступають як «винуватці» розвитку цирозу печінки. Отже, дослідження ймовірних факторів ризику та механізмів розвитку, клінічних особливостей перебігу хронічного стеатогепатиту на сьогоднішній день є актуальним [3–5].

Мета дослідження – вивчити зміни основних показників червоної крові при стеатогепатитах різної етіології.

Матеріал і методи дослідження. В основі дослідження лежать клінічні спостереження за 60 хворими на алкогольну хворобу печінки та неалкогольний стеатогепатит. Серед обстежених пацієнтів було 53,3 % чоловічої статі і 46,7 % – жінок. Середній вік обстежуваних – 46 років. Усіх хворих було поділено на 2 групи. До першої групи (I) ввійшли 33 % пацієнтів з алкогольною хворобою печінки (алкогольним стеатогепатитом). До другої групи (II) увійшли 67 % хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (неалкогольний стеатогепатит). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, у яких на момент обстеження не було ніяких гострих чи хронічних захворювань і, за даними анамнезу, не виявлено ніяких алергічних проявів. Усі пацієнти були репрезентативні за віком та статтю.

Крім збору анамнезу, фізичного обстеження, загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень, здійснено низку сучасних інформативних методів дослідження.

Результати й обговорення. При дослідженні показників клінічного аналізу крові (табл. 1) вста-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

новлено, що вміст еритроцитів у периферійній крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) був у межах норми, а у хворих на алкогольний стеатогепатит (АСГ) даний показник був вірогідно нижчий за показник у ПЗО на 9,0 % ($p < 0,05$).

Водночас, вміст гемоглобіну у хворих цієї ж групи вірогідно відрізнявся від вікової норми (табл. 1, рис. 1) і був істотно нижчий від показника у ПЗО на 8,5 % ($p < 0,05$), а це свідчить, що в частини хворих на АСГ було встановлено анемічний синдром.

Таблиця 1. Показники периферійної крові у хворих на стеатогепатит неалкогольного (НАСГ) та алкогольного генезу (АСГ) ($M \pm m$)

Показник	Хворі на НАСГ (n=22)	Хворі на АСГ (n=18)	Практично здорові особи (n=20)
Еритроцити (RBC), Т/л	3,78±0,01	3,55±0,02*	3,9±0,01
Гемоглобін (HGB), г/л	128±1,2	119±1,1*	130±1,3
Колірний показник (Color index of blood)	1,02±0,2	1,01±0,1	1,0±0,1
Гематокрит (HCT), %	41±1,1	35±0,8*	39±1,0
Середній об'єм еритроцитів (MCV), фл	84±0,2*	96±0,4*	88±0,4
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH), пг	28±0,01*	35±0,02*	26±0,01
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), г/дл	32±0,02*	37±0,02*	33±0,01
Лейкоцити (WBC), Г/л	8,5±0,6	10,1±1,1*	6,4±0,5
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4	7	5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	46	68	52
Еозинофіли, %	2	4	2
Лімфоцити, %	48	21	41
Тромбоцити (PLT), Г/л	220±1,1*	145±0,4*	176±1,2
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	18±1,2	24±1,0*	17±1,1

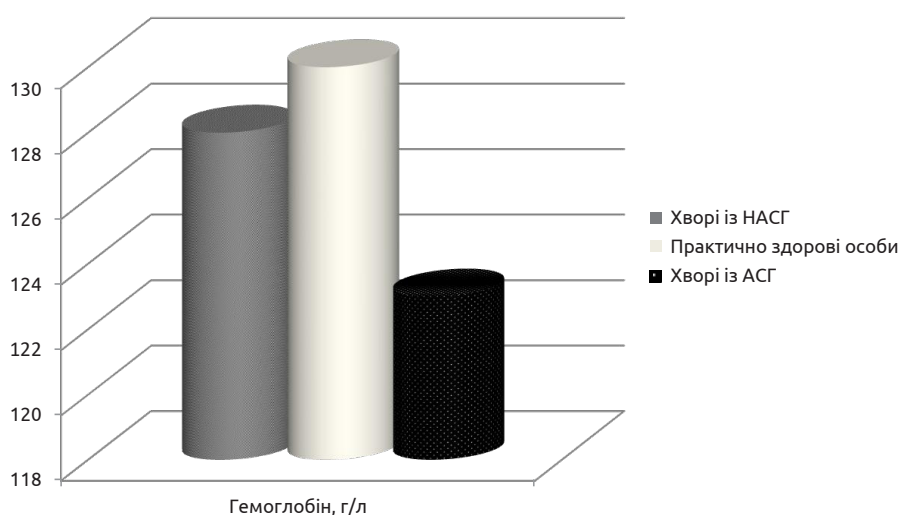


Рис. 1. Вміст гемоглобіну в крові у хворих на стеатогепатит неалкогольного (НАСГ) та алкогольного генезу (АСГ).

Дійсно, при аналізі показників у 5 хворих на АСГ (25 % пацієнтів), у яких середній показник вмісту гемоглобіну склав ($107 \pm 1,1$) г/л, було встановлено анемічний синдром, причому в 15 % випадків – було верифіковано B_{12} -дефіцитну анемію

легкого ступеня, а в 10 % – гемолітичну анемію, що розвинулась на тлі синдрому Ціве.

Показник гематокриту в обстежених хворих був вірогідно змінений лише в групі хворих на АСГ (див. табл. 1), де показник був нижчий від по-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

казника у ПЗО на 10,3 % ($p < 0,05$) і вказував на латентну анемію.

При аналізі середнього об'єму еритроцитів встановлено його різноспрямовані зміни. Так, у хворих на НАСГ показник був нижчий від даних у ПЗО на 9,5 % ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ – вищим від ПЗО на 9,1 % ($p < 0,05$).

Водночас, середній вміст гемоглобіну в еритроцитах також вірогідно зростав у хворих обох груп порівняння: відповідно, на 7,7 та 34,6 % ($p < 0,05$), із більш суттєвою різницею у пацієнтів з АСГ ($p < 0,05$) (див. рис. 1). Середня кількість гемоглобіну в еритроцитах хворих на АСГ також перевищила показник у ПЗО на 12,1 % ($p < 0,05$) (табл. 1), залишаючись нормальною у хворих на НАСГ ($p > 0,05$).

У зв'язку з наявністю анемічного синдрому в деяких хворих на АСГ ми встановили істотне зростання середнього показника ШОЕ в цій групі,

який перевищив показник у ПЗО 1,4 раза ($p < 0,05$).

При аналізі інших показників гемограми було встановлено зміни в групі хворих на АСГ: зростання кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові (у 1,6 раза ($p < 0,05$)) та різноспрямовані зміни кількості тромбоцитів: у хворих на НАСГ – показник був вищим від показника у ПЗО у 1,3 раза ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ – нижчим у 1,2 раза ($p < 0,05$).

Аналіз біохімічних показників транспорту заліза вказує на вірогідне зростання вмісту заліза в сироватці крові у хворих на АСГ – у 1,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 2) за наявності тенденції до його зростання у хворих на НАСГ ($p > 0,05$). Слід зазначити, що інтенсивність ліпопероксидації (вміст МА в крові) перебуває у прямій кореляційній взаємозалежності із показником вмісту в крові заліза (при АСГ $r = 0,77$, $p < 0,05$, при НАСГ $r = 0,64$, $p < 0,05$).

Таблиця 2. Біохімічні показники ферокінетики крові у хворих на стеатогепатит неалкогольного (НАСГ) та алкогольного генезу (АСГ) ($M \pm m$)

Показник	Хворі на НАСГ (n=22)	Хворі на АСГ (n=18)	Практично здорові особи (n=20)
Сироваткове залізо, мкмоль/л	24,2±1,1	28,1±0,9*	18,6±2,2
Феритин, нг/мл	210 ±12,1	223±12,4*	170±11,8
Трансферин, г/л	2,6±0,7	2,8±0,3	2,6±0,3
Насичення трансферину залізом, %	24,8±0,3*	26±0,5*	22,3±0,4

Примітка. * – зміни вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з показником у ПЗО.

Показник вмісту феритину в крові також перевищував показник у ПЗО у 1,3 раза ($p < 0,05$) у хворих на АСГ, а у пацієнтів із НАСГ зміни були не вірогідні ($p > 0,05$). Показники насичення трансферину залізом були підвищені в обох групах спостереження: відповідно, при НАСГ та АСГ – на 11,2 та 16,6 % ($p < 0,05$), що може свідчити на користь наявності синдрому перевантаження залізом [6–8].

Висновки. 1. Для хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння характерною є тенденція до підвищення ($p > 0,05$) показників вмісту

заліза в сироватці крові, вмісту феритину та насичення трансферину залізом за відсутності клініко-лабораторних ознак анемії.

2. У хворих на алкогольний стеатогепатит встановлено вірогідне підвищення вмісту заліза в сироватці крові, вмісту феритину, насичення трансферину залізом, дефіцит вітаміну B_{12} ($p < 0,05$) за наявності у 25,0 % хворих анемічного синдрому легкого ступеня, у 15,0 % осіб – зумовленого дефіцитом вітаміну B_{12} та у 10,0 % – гемолізом еритроцитів (синдром Ціве).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 5–7.
2. Скибчик В. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасна діагностика / В. А. Скибчик, М. О. Войтович // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 52–56.
3. Силивончик Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: роль нарушений метаболизма железа / Н. Н. Силивончик, Д. Ф. Одинец // Лечебное дело. – 2011. – № 4.

4. Туманский В. А. Особенности депонирования разновалентного железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите / В. А. Туманский, С. В. Фень // Патологія. – 2015. – № 3 (35). – С. 41–48.
5. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis / A. A. Nikonorova, M. G. Skalnayab, A. Tinkova [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 30. – P. 207–214.
6. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease / E. Aigner, I. Theurl,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

M. Theurl [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 1374–1383.

7. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation / R. Moirand, A. M. Mortaji, O. Loréal [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349, No. 9045. – P. 95–97.

8. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target / P. Dongiovanni, A. L. Fracanzani, S. Fargion, L. Valenti // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 920–932.

REFERENCES

1. Babak, O.Ia., Kolesnykova, E.V., & Kravchenko, N.A. (2009). Fibroz pecheni: sovremennye predstavleniya o mekhanizmax, sposobakh diagnostiki i lecheniya [Liver fibrosis: current understanding of the mechanisms, methods of diagnosis and treatment]. *Suchasna gastroenterologiya – Modern Gastroenterology*, 2 (46), 5-7 [in Russian].

2. Skybchyk, V.A., & Voitovych, M.O. (2015). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: suchasna diahnozyka [Non-alcoholic fatty liver disease: modern diagnosis]. *Hepatologiya – Hepatology*, 1, 52-56 [in Ukrainian].

3. Sylyvonchyk, N.N., & Odynets, D.F. (2011). Nealkoholnaya zhyrovaya bolezn pecheni: rol narusheniy metabolizma zheleza [Non-alcoholic fatty liver disease: the role of iron metabolism disorders]. *Lechebnoe delo – Medical Business*, 4 [in Russian].

4. Tumanskiy, V.A., & Fen, S.V. (2015). Osobennosti deponirovaniya raznovalentnogo zheleza (Fe²⁺ y Fe³⁺) v pecheni pri alkogolnom i nealkogolnom steatogepatite

[Peculiarities of the depositing of nonvalent iron (Fe²⁺ and Fe³⁺) in the liver during alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis]. *Patologiya – Pathology*, 3 (35), 41-48 [in Russian].

5. Nikonorova, A.A., Skalnayab, M.G., & Tinkova, A. (2015). Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 207-214.

6. Aigner, E., Theurl, I., & Theurl, M. (2008). Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87, 1374-1383.

7. Moirand, R., Mortaji, A.M., & Loréal, O. (1997). A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*, 349 (9045), 95-97.

8. Dongiovanni, P., Fracanzani, A.L., Fargion, S., & Valenti, L. (2011). Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J. Hepatol.*, 55, 920-932.

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

©О. С. Хухлина, Т. Н. Антофийчук, Н. П. Антофийчук, Е. В. Каушанская

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

РЕЗЮМЕ. Основными причинами стеатогепатита печени являются воздействие на нее токсических веществ, эндокринные нарушения, неправильное питание. Особое место среди токсических агентов занимает алкоголь.

Цель – исследовать изменения основных показателей красной крови при стеатогепатите различной этиологии.

Материал и методы. Проведено клиническое наблюдение за 60 больными алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом. Среди обследованных 53,3 % составили мужчины, 46,7 % – женщины. Всех больных поделили на две группы: первую (I) составили 33 % пациентов с алкогольной болезнью печени (алкогольным стеатогепатитом – АСГ), вторую (II) – 67 % пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольный стеатогепатит – НАСГ). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ), у которых не было выявлено острых или хронических заболеваний и аллергических реакций.

Результаты. При исследовании показателей клинического анализа крови установлено, что содержание эритроцитов в периферической крови больных НАСГ было в пределах нормы, а у больных АСГ данный показатель был достоверно ниже показателя у ПЗЛ на 9,0 % (p<0,05). Вместе с тем, содержание гемоглобина у больных этой же группы достоверно отличалось от возрастной нормы и было существенно ниже показателя у ПЗЛ на 8,5 % (p<0,05), а это свидетельствует, что у части больных АСГ установлен анемичный синдром.

Вывод. Течение алкогольного стеатогепатита в 25,0 % случаев сопровождается анемичным синдромом легкой степени, несмотря на существенное достоверное повышение в сыворотке крови содержания железа, ферритина, насыщения трансферрина железом. Причем, у 15,0 % больных АСГ анемия обусловлена дефицитом витамина В₁₂, а у 10,0 % – гемолизом эритроцитов. Описано, что на фоне ожирения течение неалкогольного стеатогепатита характеризуется недостоверным ростом показателей содержания железа в сыворотке крови, содержания ферритина и насыщения трансферрина железом при отсутствии клинико-лабораторных признаков анемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольный стеатогепатит; алкогольный стеатогепатит; анемический синдром; ожирение.

CHANGES OF MAIN INDICATORS OF RED BLOOD IN PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES

©O. S. Khukhlina, T. M. Antofiichuk, M. P. Antofiichuk, O. V. Kaushanska

Bukovyna State Medical University

SUMMARY. The main causes of liver steatohepatitis are exposure to toxic substances, endocrine disorders, and poor diet. A special place among toxic agents is alcohol.

The aim – to investigate changes in the main indicators of red blood with steatohepatitis of various etiologies.

Material and Methods. A clinical observation of 60 patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis was conducted. Among surveyed, 53.3 % were men, 46.7 % were women. All patients were divided into two groups: the group I accounted for 33 % of patients with alcoholic liver disease (alcoholic steatohepatitis – ASH), the group II – 67 % of patients with non-alcoholic fatty liver disease (nonalcoholic steatohepatitis – NASH). The control group consisted of 20 practically healthy individuals, in whom no acute or chronic diseases or allergic reactions were detected.

Results. In the study of the clinical blood analysis, it was found that the content of erythrocytes in the peripheral blood of NASH patients was within the normal range, and in patients with ASH, this indicator was significantly lower than that of the PEP by 9.0 % ($p < 0.05$). At the same time, the hemoglobin content in patients of the same group was significantly different from the age norm and was significantly lower than in practically healthy individuals by 8.5 % ($p < 0.05$), and this indicates that some patients with ASH have anemic syndrome.

Conclusion. The course of alcoholic steatohepatitis in 25.0 % of cases is accompanied by an anemic mild syndrome, despite a significant increase in serum iron content, ferritin, transferrin saturation with iron. Moreover, in 15.0 % of patients with ASH, anemia is caused by vitamin B₁₂ deficiency, and in 10.0 % – by erythrocyte hemolysis. It is described that on the background of obesity, non-alcoholic steatohepatitis is characterized by an unreliable increase in serum iron content, ferritin content and transferrin saturation with iron in the absence of clinical and laboratory signs of anemia.

KEY WORDS: non-alcoholic steatohepatitis; alcoholic steatohepatitis; anemic syndrome; obesity.

Отримано 30.01.2019

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

©О. С. Хухліна, О. Є. Гринюк, О. Є. Мандрик, О. В. Каушанська, В. С. Смандич

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

РЕЗЮМЕ. Комплексні дослідження гомеостазу гідрогену сульфідів (H_2S) можуть відкрити нові механізми взаємообтяження хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Мета – встановити роль H_2S у механізмах прогресування ХОЗЛ та НАСГ на тлі ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих на ХОЗЛ, у тому числі 49 із НАСГ та ожирінням I ступеня: 1 група – 28 пацієнтів із ХОЗЛ (2В GOLD); 2 група – 23 хворих на ХОЗЛ (3С, D); 3 група – 25 пацієнтів із ХОЗЛ (2В) із НАСГ; 4 група – 24 хворих на ХОЗЛ (3С, D) із НАСГ; контрольна група – 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Результати. Вміст у крові H_2S у ПЗО склав ($75,3 \pm 3,2$) мкмоль/л. У хворих усіх груп вміст у крові H_2S був знижений: у хворих 1 та 2 груп – у 1,3 та 1,7 раза ($p < 0,05$), у хворих 3 та 4 груп – у 2,2 та 2,9 раза ($p < 0,05$), порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Вміст H_2S вірогідно знижувався із зростанням стадії ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ. Встановлені кореляційні взаємозв'язки між вмістом H_2S та показниками активності цитолізу гепатоцитів (АлАТ: $r = -0,63-0,66$, $p < 0,05$), бронхообструкції (ОФВ₁: $r = 0,69$, $p < 0,05$), гіперліпідемії ($r = -0,52-0,61$, $p < 0,05$), гіперпродукції компонентів сполучної тканини (білковозв'язаний оксипролін, глікозаміноглікани, фібронектин, гексозаміни, сіалові кислоти), які свідчать про фіброзування органів ($r = -0,65-0,71$, $p < 0,05$), протеоліз ($r = -0,48-0,56$, $p < 0,05$), дисфункцію ендотелію (монооксид нітрогену, гомоцистеїн ($r = -0,55-0,69$, $p < 0,05$)) вказують на роль дефіциту H_2S у механізмах взаємообтяження коморбідних захворювань.

Висновок. Дефіцит гідрогену сульфідів в крові вірогідно впливає на механізми прогресування ХОЗЛ та НАСГ на тлі ожиріння. Такий висновок зроблено на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та протеїназоінгібіторної системи, ліпідного профілю крові, функціонального стану ендотелію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень; неалкогольний стеатогепатит; ожиріння.

Вступ. Неухильне зростання частоти випадків коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння у осіб працездатного віку в Україні та у світі [1, 2, 3] зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів взаємообтяження та пошуку нових чинників патогенезу прогресування даної коморбідної патології. На роль гідрогену сульфідів (H_2S) у розвитку фіброзу звернули увагу лише нещодавно [4–7]. Дослідження показали, що H_2S дозозалежно впливає на розвиток фіброзу в легенях, печінці, нирках і міокарді [4, 6, 8]. Результати досліджень демонструють, що процеси фіброзування органів у сильній взаємозалежності корелюють з порушенням ендогенного синтезу H_2S , зниженням активності H_2S -генеруючих ферментів у плазмі крові і безпосередньо в тканинах [5–7]. Ферменти, які забезпечують ендогенний синтез H_2S (цистатіонін β -синтаза (CBS), цистатіонін γ -ліаза (CSE)), присутні в печінці та легенях [4, 7]. H_2S генерується шляхом транссульфування з L-цистеїну і гомоцистеїну [5]. Крім того, 3-меркаптопіруват сульфуртрансфераза (MCT) також може каталізувати утворення H_2S разом із цистеїнаміотрансферазою [5, 7].

Фіброз печінки – це динамічний процес, що виникає у відповідь на різні стимули і призводить до руйнування архітектоники паренхіми печінки з подальшим надмірним відкладанням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), формуванням фіброзної тканини та патологічної регенерації із формуванням цирозу [2]. У хворих на цироз печінки встановлено істотне гальмування експресії / активності CBS і CSE та зниження рівнів H_2S у плазмі [7]. Розвиток фіброзу легень є наслідком ХОЗЛ, зумовленої впливом різних факторів, таких як органічні та неорганічні частки, хімічні речовини, іонізуюче випромінювання та інфекції [2, 8]. Його кінцевою стадією є формування сотової (стільникової) легені – грубої деформації легеневого малюнка із заміщенням надмірно синтезованою сполучною тканиною легеневої паренхіми [2]. Ферменти, що виробляють H_2S , (CSE, CBS та/або MST), експресуються в легенях людини і тварин [4], а фізіологічна концентрація H_2S у здорових людей становить від 10 до 300 мкмоль/л [8]. Зміна активності ферментів, що виробляють H_2S , та ендогенні рівні H_2S пов'язані з розвитком легеневого фіброзу. Це доведено в дослідженнях на патологічних моделях блідоміцин (BLM)-індукованого легеневого фіброзу, які показали, що вміст H_2S у

плазмі та швидкість вироблення H_2S у легеневій тканині в експериментальних групах знижувалась на 44 % та 27 % відповідно на 7-й день. Ці результати можна пов'язати з компенсаторним механізмом зменшення H_2S в організмі [6, 8]. Вміст гідроксипроліну в легенях, як маркер осадження колагену, зростає на 43 % у групі лікування BLM на 7-й день і на 100 % на 28-й день, разом із гістологічними змінами інфільтрації запальних клітин, проліферації фібробластів та осадження колагену, тоді як внутрішньочеревне введення гідросульфиду натрію – донатора H_2S ($NaHS$, 1,4 та 7 мкмоль / кг маси тіла, відповідно) двічі на добу зменшило вміст гідроксипроліну і нейтралізувало тяжкість фіброзу легень [6]. Згідно з вищезгаданими дослідженнями, екзогенний H_2S ($NaHS$) вважається протективним чинником проти розвитку фіброзу легень при порівняно низькій дозі від 1,4 мкмоль / кг маси тіла 2 рази на день до 28 мкмоль / кг один раз на день [4–8]. Однак, висока концентрація H_2S (>500 ppm) може викликати набряк легень і, зрештою, теж призвести до хронічного запалення та легеневого фіброзу [6, 8]. Комплексні дослідження гомеостазу H_2S можуть відкрити нові механізми взаємообтяження ХОЗЛ та НАСГ. На підставі встановлених даних стане можливим обґрунтування шляхів корекції встановлених розладів.

Мета – встановити роль H_2S у механізмах прогресування ХОЗЛ та НАСГ на тлі ожиріння.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 100 хворих на ХОЗЛ, у тому числі 49 із НАСГ та ожирінням I ступеня: 1 група – 28 пацієнтів із ХОЗЛ (2B GOLD); 2 група – 23 хворих на ХОЗЛ (3C, D); 3 група – 25 пацієнтів із ХОЗЛ (2B) із НАСГ; 4 група – 24 хворих на ХОЗЛ (3C, D) із НАСГ. Середній вік пацієнтів склав (47,3±3,1) років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Вміст H_2S у крові визначали спектрофотометричним методом [4]. Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного оксипроліну (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М. С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О. Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) – за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (м. Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М. Р. Ревіна (1976). Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові за М. Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми „Даниш Ltd” (Львів). Стан протеїназо-інгібіторної системи

вивчали за вмістом у сироватці крові α_2 -МГ, вмістом в плазмі крові α_1 -ІП („Даниш Ltd”, Львів). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЦ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЦ), із обчисленням індексу атерогенності (ІА). Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів/нітратів), ендотеліну-1, методом ІФА (ELISA).

Статистичну обробку результатів проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою теста Шапіро–Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q_{75}) і нижнього квантилів (Q_{25}) у якості міри розсіювання. Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ_2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ_2), для порівняння пар дискретних величин використовували розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p).

Дослідження проведені з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати й обговорення. Аналізуючи ступінь бронхообструктивного синдрому в групах порівняння ми встановили, що у хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ ступінь зниження ОФВ₁ нижчий, ніж за ізольованого перебігу (табл. 1): відповідно, зниження у 1 групі хворих склало 1,4 рази, порівняно з ПЗО ($p<0,05$), у 3 групі – у 1,7 рази ($p<0,05$). У хворих 2 та 4 груп – відповідно у 2,4 та 2,8 рази ($p<0,05$). Таким чином, коморбідність з НАСГ у хворих на ХОЗЛ сприяє посиленню обструкції бронхів. Слід також зазначити, що із зростанням стадії ХОЗЛ зростає активність НАСГ: відповідно у хворих 3 та 4 груп – активність АлАТ перевищила дані у ПЗО у 2,2 та 2,8 рази ($p<0,05$), що свідчить про несприятливий вплив ХОЗЛ на перебіг НАСГ.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

Вміст у крові H_2S у хворих 1–4 груп був знижений: відповідно у 1,3, 1,5, 1,7 та 2,6 рази ($p < 0,05$), порівняно з показником у ПЗО. Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на ХОЗЛ, залежно від наявності коморбідного НАСГ, вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих усіх груп: у 1 групі – 1,5 рази, порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), у 2 групі – у 1,8 рази ($p < 0,05$), у 3 групі – у 2,0 рази ($p < 0,05$), у 4 групі – у 2,4 рази ($p < 0,05$). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл. 1), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на ХОЗЛ 1 групи був вищий від показника у

ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на паралельне підвищення деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу. За коморбідності з НАСГ активність деградації колагену була ще більш інтенсивною: відповідно у хворих 3 та 4 груп – у 1,5 та 1,7 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 1). У хворих усіх груп було виявлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої перевищила показник у ПЗО у 1 групі на 10,7 % ($p < 0,05$), у 2 групі – на 16,7 % ($p < 0,05$), у 3 та 4 групах – більш інтенсивно: на 34,5 % та 61,9 % із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Показники стану функції зовнішнього дихання, вмісту H_2S , компонентів сполучної тканини, протеолізу, функціонального стану ендотелію та їх регуляції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит

Показники, од. вимірювання	ПЗО (n=20)	Групи обстежених хворих			
		1 група (n=28)	2 група (n=23)	3 група (n=25)	4 група (n=24)
ОФВ1, %	98,2±2,1	67,2±1,4 *	41,5±1,1 */**	58,2±1,3 */**/**	35,7±1,2 */**/**/#
АлАТ, мкмоль/годхл	0,42±0,01	0,43±0,01	0,45±0,01	0,93±0,02 */**/**	1,16±0,03 */**/**/#
H_2S , мкмоль/л	75,3±3,2	59,21±1,40 *	51,52±1,32 */**	43,24±1,53 */**/**	27,8±1,38 */**/**/#
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,72	61,88±2,54*	73,23±2,96 */**	84,21±3,65*/**	97,38±3,42 */**/**
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,34	15,27±0,43 *	17,46±0,57 */**	18,13±0,48 */**	21,47±0,31 */**/**/#
ГА, ммоль/л	5,54±0,02	6,23±0,09*	6,47±0,12 */**	7,33±0,15 */**/**	7,83±0,18 */**/**/#
СК, ммоль/л	1,92±0,02	2,43±0,05*	2,81±0,07 */**	3,37±0,11 */**/**	3,79±0,08 */**/**/#
КЛА, у.о.	0,84±0,01	0,93±0,01 *	0,98±0,01 */**	1,13±0,01 */**/**	1,36±0,01 */**/**/#
ЦП, ммоль/л	12,63±0,12	16,32±0,37*	21,42±1,09 */**	24,38±1,17*/**/**	28,52±1,24 */**/**/#
α_2 -МГ, ммоль/л	2,35±0,12	3,43±0,13*	3,95±0,10 */**	3,77±0,11 */**	4,06±0,12 */**
Лізис АА, Е440/млхгод	2,41±0,02	3,63±0,05 *	3,94±0,03 */**	4,25±0,08 */**/**	4,57±0,09 */**/**/#
НО, мкмоль/л	17,62±1,43	19,58±0,23 *	23,18±0,31 */**	24,21±0,57 */**	25,19±0,35 */**/**
ЕТ-1, пмоль/л	6,01±0,94	8,27±1,02 *	11,50±0,56 */**	12,15±1,07 */**	14,67±0,98 */**/**
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,11	5,23±0,13 *	5,49±0,09 *	6,65±0,13 */**/**	6,79±0,19 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,47±0,03	2,12±0,03 *	2,43±0,02 */**	3,25±0,05 */**/**	3,14±0,01 */**/**

Примітки: * – зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих 1 групи ($p < 0,05$); *** – зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих 2 групи ($p < 0,05$); # – зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих 3 групи ($p < 0,05$).

Інтенсивність лізису низькомолекулярних білків у хворих усіх груп також була вищою від показника у ПЗО: відповідно у 1,5–1,9 рази ($p < 0,05$), і зростала із зростанням стадії ХОЗЛ і при приєднанні НАСГ. Ми встановили вірогідне зростання вмісту в крові α_2 -МГ (див. табл. 1) із зростанням стадії ХОЗЛ: у хворих 2 групи (у 1,7 рази проти 1,5 у хворих 1 групи, $p < 0,05$), однак ці показники при коморбідності з НАСГ не змінювались ($p > 0,05$). Показники вмісту церулоплазміну вказують на його вірогідне підвищення у хворих усіх груп спостереження ($p < 0,05$) із вірогідним переважанням у хворих 4 групи (у 2,3 рази проти 1,9 рази у 3 групі, у 1,3 рази – у 1 групі, $p < 0,05$) (див. табл. 1). Показники функціонального стану ендотелію вказують на

його дисфункцію: вміст у крові НО був вірогідно підвищений у хворих 1 та 2 груп: відповідно на 11,3 % та 31,7 % ($p < 0,05$), тоді як у хворих 3 та 4 груп – зріс на 37,6 % та 41,7 % ($p < 0,05$). При цьому вміст у крові ЕТ-1 перевищив показник у ПЗО відповідно у 1,4–2,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на істотне переважання вазоконстрикторів, що сприяє гіпоксії, ішемії паренхіми печінки та легень, і є додатковими факторами пошкодження внаслідок кисневого та енергетичного голодування [9–12]. Причиною дисбалансу маркерів функціонального стану ендотелію стала, на наш погляд, гіпер- та дисліпідемія (див. табл. 1). Так, у хворих на ХОЗЛ встановлено вірогідне зростання в крові вмісту загального ХС – у 1 та 2 групах – на 11,3 % та 16,8 %

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

відповідно ($p < 0,05$). За коморбідності з НАСГ вміст ХС у крові зріс істотноше: у хворих 3 та 4 груп – на 41,5 % та 44,5 % ($p < 0,05$). Вміст ТГ у крові хворих на ХОЗЛ був істотно підвищений: у 1,4 та 1,7 раза ($p < 0,05$), а за коморбідності із НАСГ – ще значніше: у 2,1–2,2 раза ($p < 0,05$).

Встановлені кореляційні взаємозв'язки між вмістом H_2S та показниками активності цитолізу гепатоцитів (АлАТ: $r = -0,63-0,66$, $p < 0,05$), бронхообструкції (ОФВ1: $r = 0,69$, $p < 0,05$), гіперліпемії ($r = -0,52-0,61$, $p < 0,05$), гіперпродукції компонентів сполучної тканини (білковозв'язаний оксипролін, глікозаміноглікани, сіалові кислоти), які свідчать про фіброзування органів ($r = -0,65-0,71$, $p < 0,05$), протеолізу ($r = -0,48-0,56$, $p < 0,05$), дисфункції ендотелію (монооксид нітрогену, ET-1 ($r = -0,55-0,69$, $p < 0,05$), вмістом ХС та ТГ в крові ($r = -0,61-0,65$, $p < 0,05$) вказують на роль дефіциту H_2S у механізмах взаємообтяження коморбідних захворювань. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ із фоновим НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, що призводить до прогресуючого фіброзування легень та печінки із порушенням їх функцій. Цьому сприяло порушення гомеостазу H_2S , що підтверджують дані кореляційного аналізу. За умов дефіциту H_2S і коморбідності ХОЗЛ та НАСГ активуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають внаслідок активації системи фібробластів, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків,

фібронектину, ГА вищим ступенем гіпер- та дисліпемії ($p < 0,05$), вищим ступенем дисфункції ендотелію (гіперпродукція NO та ET-1 ($p < 0,05$)). Протективна роль H_2S у прогресуванні ХОЗЛ та жирової хвороби печінки пояснюється його антиоксидантним, антиапоптотичним, протизапальним, вазодилататорним та антигіпоксантичним ефектами, здатністю стимулювати ангиогенез, знижувати вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмувати активність фібробластів [8, 13–15].

Висновки. 1. У хворих на ХОЗЛ та НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену на тлі істотної активації інгібіторів протеїнази (α_2 -МГ), що супроводжується гіперпродукцією монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, гіперліпемією, дефіцитом ліберації гідрогену сульфідів.

2. Дефіцит гідрогену сульфідів в крові вірогідно впливає на механізми прогресування ХОЗЛ та НАСГ на тлі ожиріння на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та протеїназо-інгібіторної системи, ліпідного профілю крові, функціонального стану ендотелію.

Перспективи подальших досліджень. Планується проведення комплексного дослідження гомеостазу H_2S , яке дасть можливість відкрити нові механізми взаємообтяження ХОЗЛ та НАСГ і обґрунтувати шляхи корекції встановлених розладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова / Сучасна гастроентеролог. – 2008. – № 3 (41). – С. 9–13.
2. Неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень: чинники ризику та механізми взаємообтяження та прогресування / О. С. Хухліна, А. А. Антонів, О. Є. Мандрик, О. Є. Гринюк // Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування: кол. моног. – Чернівці, 2018. – С. 58–61. ISBN 978-966-697-546-4
3. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 53, No. 2. – P. 372–384.
4. Hydrogen sulfide suppresses migration, proliferation and myofibroblast transdifferentiation of human lung fibroblasts / L. P. Fang, Q. Lin, C. S. Tang, X. M. Liu // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2009. – No. 22 (6). – P. 554–561.

5. Guo C. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF- κ B dependent anti-inflammation pathway / F. Liang, W. Shah Masood, X. Yan // European Journal of Pharmacology. – 2014. – No. 725 (1). – P. 70–78.
6. Hydrogen sulfide attenuates the pathogenesis of pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats / L. Fang, H. Li, C. Tang // Physiol. Pharmacol. – 2009. – No. 87 (7). – P. 531–538. doi: 10.1139/y09-039.
7. Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells / H. N. Fan, H. J. Wang, C. R. Yang-Dan [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2013. – No. 7 (1). – P. 247–253.
8. Serum hydrogen sulfide as a novel marker predicting bacterial involvement in patients with community-acquired lower respiratory tract infections / Y. H. Chen, W. Z. Yao, J. Z. Gao [et al.] // Respirology. – 2009. – Vol. 14 (5). – P. 746–752.
9. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity / K. E. Wortley, J. P. del Rincon, J. D. Murray [et

al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol.115, No. 12. – P. 3573–3578.

10. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, K. D. Lindor // Ann. Epidemiol. – 2007. – Vol.17, No. 11. – P. 863–869.

11. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – No. 107 (6). – P. 811–826.

12. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity / O. S. Khukhlina, O. Y. Hry-

niuk, S. V. Kovalenko [et al.] // Wiadomości Lekarskie. – 2018. – tom LXXI. – nr 2 cz I. – Str.376

13. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / G. Ruffillo, E. Fassio, E. Alvarez [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54, No. 1. – P. 160–163.

14. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V. W. Wong, J. Vergniol, G. L. Wong [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, No. 2. – P. 454–462.

15. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / N. Hossain, A. Afendy, M. Stepanova [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7, No. 11. – P. 1224–1229.

REFERENCES

1. Babak, O.Ya., & Kolesnikova, O.V. (2008). Stan syrovatkovykh markeriv fibrozu pechinky pry nealkoholnii zhyrovii khvorobi pechinky [Status of serum liver fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 3 (41), 9-13 [in Ukrainian].

2. Hryniuk, O.Ye., Khukhlina, O.S., Antoniv, A.A., & Mandryk, O.Ye. (2018). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky, ozhyrinnia ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen: chynnyky ryzyku ta mekhanizmy vzaiemoobiazhennia ta prohresuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and chronic obstructive pulmonary disease: risk factors and mechanisms of interweaving and progression]. *Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia: kol. monoh. – Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: peculiarities of pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment*. Chernivtsi [in Ukrainian].

3. Ratzui, V., Bellentani, S., & Cortez-Pinto, H. (2010). A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology*, 53 (2), 372-384.

4. Fang, L.P., Lin, Q., Tang, C.S., & Liu, X.M. (2009). Hydrogen sulfide suppresses migration, proliferation and myofibroblast transdifferentiation of human lung fibroblasts. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 22 (6), 554-561.

5. Guo, C., Liang, F., Shah Masood, W., & Yan, X. (2014). Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-κB dependent anti-inflammation pathway. *European Journal of Pharmacology*, 725 (1), 70-78.

6. Fang, L., Li, H., & Tang, C. (2009). Hydrogen sulfide attenuates the pathogenesis of pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats. *Physiol. Pharmacol.*, 87 (7), 531-538. doi: 10.1139/y09-039.

7. Fan, H.N., Wang, H.J., & Yang-Dan, C.R. (2013). Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells. *Mol. Med. Rep.* 7 (1), 247-253.

8. Chen, Y.H., Yao, W.Z., & Gao, J.Z. (2009). Serum hydrogen sulfide as a novel marker predicting bacterial involvement in patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *Respirology*, 14 (5), 746-752.

9. Wortley, K.E., del Rincon, J.P., & Murray, J.D. (2005). Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J. Clin. Invest.*, 115 (12), 3573-3578.

10. Adams, L.A., & Lindor, K.D. (2007). Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Epidemiol.*, 17 (11), 863-869.

11. Chalasani, N., Younossi, Z., & Lavine, J.E. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am. J. Gastroenterol.*, 107 (6), 811-826.

12. Khukhlina, O.S., Hryniuk, O.Y., & Kovalenko, S.V. (2018). Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiadomości Lekarskie*, LXXI, 376.

13. Ruffillo, G., Fassio, E., & Alvarez, E. (2011). Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 54 (1), 160-163.

14. Wong, V.W., Vergniol, J., & Wong, G.L. (2010). Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51 (2), 454-462.

15. Hossain, N., Afendy A., & Stepanova, M. (2009). Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 7 (11), 1224-1229.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

©О. С. Хухлина, О. Е. Гринюк, О. Е. Мандрик, О. В. Каушанская, В. С. Смандич

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

РЕЗЮМЕ. Комплексные исследования гомеостаза гидроген сульфида (H_2S) могут открыть новые механизмы взаимоотношения хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Цель – установить роль H_2S в механизмах прогрессирования ХОБЛ и НАСГ на фоне ожирения.

Материал и методы. Обследовано 100 больных ХОБЛ, в том числе 49 с НАСГ и ожирением I степени: 1 группа – 28 пациентов с ХОБЛ (2B GOLD); 2 группа – 23 больных ХОБЛ (3C, D); 3 группа – 25 пациентов с ХОБЛ (2B) с НАСГ; 4 группа – 24 больных ХОБЛ (3C, D) с НАСГ; контрольная группа – 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ).

Результаты. Содержание в крови H_2S у ПЗЛ составило ($75,3 \pm 3,2$) мкмоль/л. У больных всех групп содержание в крови H_2S было снижено: у больных 1 и 2 групп – в 1,3 и 1,7 раза ($p < 0,05$), у больных 3 и 4 групп – в 2,2 и 2,9 раза ($p < 0,05$), по сравнению с ПЗЛ ($p < 0,05$). Содержание H_2S достоверно снижалось с ростом стадии ХОБЛ и при коморбидности с НАСГ. Установлены корреляционные взаимосвязи между содержанием H_2S и показателями активности цитолиза гепатоцитов (АЛТ: $r = -0,63-0,66$, $p < 0,05$), бронхообструкции (ОФВ₁: $r = 0,69$, $p < 0,05$), гиперлипидемии ($r = -0,52-0,61$, $p < 0,05$), гиперпродукции компонентов соединительной ткани (белковосвязанный оксипролин, гликозаминогликаны, фибронектин, гексозамины, сиаловые кислоты), которые свидетельствуют о фиброзировании органов ($r = -0,65-0,71$, $p < 0,05$), протеолиза ($r = -0,48-0,56$, $p < 0,05$), дисфункции эндотелия (монооксид азота, гомоцистеин ($r = -0,55-0,69$, $p < 0,05$)) указывают на роль дефицита H_2S в механизмах взаимоотношения коморбидных заболеваний.

Вывод. Дефицит гидроген сульфида в крови достоверно влияет на механизмы прогрессирования ХОБЛ и НАСГ на фоне ожирения. Этот вывод сделан на основании исследования содержания белковых и углеводно-белковых компонентов внеклеточного матрикса и протеиназоингибиторной системы, липидного профиля крови, функционального состояния эндотелия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническое обструктивное заболевание легких; неалкогольной стеатогепатит; ожирение.

THE INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE DEFICIENCY ON PATHOGENETIC MECHANISMS FOR PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY

©O. S. Khukhlina, O. Ye. Hryniuk, O. Ye. Mandryk, O. V. Kaushanska, V. S. Smandych

Bukovyna State Medical University

SUMMARY. Comprehensive studies of homeostasis of hydrogen sulfide (H_2S) may open new mechanisms of complications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

The aim of the study – to establish the role of H_2S in the mechanisms of progression of COPD and NASH on the background of obesity.

Material and Methods. 100 patients with COPD were examined, including 49 with NASH and obesity of the 1st degree: group 1 – 28 patients with COPD (2B GOLD). Group 2 – 23 patients with COPD (3C, D). Group 3 – 25 patients with COPD (2B) with NASH. Group 4 – 24 patients with COPD (3C, D) and NASH. Control group – 20 healthy persons (HP).

Results. The content of H_2S in blood in HP was (75.3 ± 3.2) $\mu\text{mol/l}$. In patients of all groups, the content of H_2S in the blood was reduced: in patients of group 1 and 2 – in 1.3 and 1.7 times ($p < 0.05$), in patients of group 3 and 4 – in 2.2 and 2.9 times ($p < 0.05$) in comparison with HP ($p < 0.05$). With the increase of COPD stage and in case of NASH comorbidity the content of H_2S probably decreased. The following correlation relationships have been set: H_2S content and the hepatocyte cytolysis activity (ALT: $r = -0.63-0.66$, $p < 0.05$), bronchoconstriction (FEV₁: $r = 0.69$, $p < 0.05$), hyperlipidemia ($r = -0.52-0.61$, $p < 0.05$), hyperproduction of connective tissue components (protein-bound oxyproline, glycosaminoglycans, fibronectin, hexosamines, sialic acids), indicating organ fibrosis ($r = -0.65-0.71$, $p < 0.05$), proteolysis ($r = -0.48-0.56$, $p < 0.05$), endothelial dysfunction (nitrogen monoxide, homocysteine ($r = -0.55-0.69$, $p < 0.05$)) indicate the role of the H_2S deficiency in the mechanisms of progression of comorbid diseases.

Conclusions. The deficiency of H_2S in the blood probably affects the mechanisms of progression of COPD and NASH on the background of obesity based on the research of content of protein and carbohydrate-protein components of the extracellular matrix and proteinase-inhibitory system, lipid profile, endothelial functional status.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; nonalcoholic steatohepatitis; obesity.

Отримано 28.01.2019

ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ГЕНДЕРНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ

©С. В. Черначук¹, О. Г. Буздиган², С. І. Шкробот³

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова¹

Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені акад. О. І. Ющенка²

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»³

РЕЗЮМЕ. У статті проаналізовано клініко-анамнестичні та клініко-психопатологічні особливості параноїдної шизофренії з урахуванням гендерного фактора.

Мета – вивчення особливостей сучасної гендерної диференціації клініко-анамнестичних та клініко-психопатологічних особливостей перебігу параноїдної шизофренії.

Матеріал і методи. Проведено клініко-анамнестичне та клініко-психопатологічне обстеження 210 чоловіків та 210 жінок, хворих на параноїдну шизофренію, з використанням шкали PANSS.

Результати. Встановлено, що клінічний патоморфоз депресивних розладів на сучасному етапі характеризується збільшенням поширеності астенічної симптоматики (79,9 % проти 67,4 %, $p < 0,01$), нездатності концентруватися і приймати рішення (71,4 % проти 61,0 %, $p < 0,05$), тривожної симптоматики (81,0 % проти 73,7 %, $p < 0,05$), пессимізму (80,4 % проти 79,2 %, $p < 0,05$), суїцидальних думок (70,4 % проти 60,2 %, $p < 0,05$), гастроінтестинальної симптоматики (60,3 % проти 51,7 %, $p < 0,05$), інсомнічних проявів (93,1 % проти 81,8 %, $p < 0,01$), і зменшенням проявів ангедонії (76,2 % проти 84,3 %, $p < 0,05$) і заниженої самооцінки (80,5 % проти 73,0 %, $p < 0,05$). Виявлено, що інтрасиндромологічна структура депресивних розладів на сучасному етапі характеризується зменшенням поширеності вітальної депресії (з 56,8 % до 42,9 %, $p < 0,05$) та анестетичної депресії (з 25,8 % до 18,0 %, $p < 0,05$) при збільшенні поширеності апатичних депресій (24,3 % проти 17,4 %, $p < 0,05$), наявністю тривожно-фобічних та іпохондричних включень (56,1 % проти 47,5 %, $p < 0,05$), інсомнічних порушень у вигляді пресомнічних, інтрасомнічних, постсомнічних проявів з переважанням останніх (93,1 % проти 81,8 %, $p < 0,01$), вегето-соматичних розладів та соматизованих проявів у вигляді гетерогенних поліморфних сенестопатій (77,8 % проти 68,2 %, $p < 0,05$), сенесто-алгічного синдрому (11,6 % проти 6,4 %, $p < 0,05$), а також астенічної депресії (79,9 % проти 66,9 %, $p < 0,01$), ажитованої депресії (38,6 % проти 30,1 %, $p < 0,05$) та депресії зі стрибками ідей (28,0 % проти 20,8 %, $p < 0,05$).

Висновки. Виявлені закономірності враховані при розробці диференційованих схем лікування параноїдної шизофренії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: параноїдна шизофренія; гендерна диференціація.

Вступ. Серед факторів, що визначають особливості захворюваності на параноїдну шизофренію (ПШ), одне з провідних місць належить гендерному фактору. Ряд авторів вважають, що посилення впливу гендерного фактора можна розглядати як один із проявів сучасного патоморфозу шизофренії [1, 2]. Дослідженнями останніх років були виявлені значущі гендерні відмінності у соціально-епідеміологічних характеристиках [3], патогенетичних механізмах і актуальних факторах маніфестації та екзацербачії захворювання [4, 5], клініко-психопатологічних характеристиках [6, 7] та підходах до лікування та реабілітації хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) [8]. Водночас, наголошується на винятковій актуальності та важливості вивчення особливостей сучасного патоморфозу ПШ, у т.ч. пов'язаного з впливом гендерного фактора [9, 10].

Мета – вивчення особливостей сучасної гендерної диференціації клініко-анамнестичних та клініко-психопатологічних особливостей перебігу ПШ.

Матеріал і методи дослідження. Відповідно до мети роботи з дотриманням принципів біомедичної етики та деонтології було проведено клініко-анамнестичне та клініко-психопатологічне обстеження 420 хворих на ПШ (210 чоловіків та

210 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні імені академіка О. І. Ющенка протягом 2011–2016 років. Критерієм включення пацієнтів в обстеження було встановлення остаточного діагнозу «Параноїдна шизофренія» (F 20.00) відповідно до критеріїв МКХ-10. З метою стандартизації оцінки клініко-психопатологічної симптоматики була використана психометрична «Кваліфікаційна шкала оцінки вираженості позитивних, негативних і загальних психопатологічних синдромів» PANSS. Відбір хворих для дослідження здійснювали методом сліпої рандомізації. Статистичний аналіз даних проводили з використанням ліцензійного пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оцінки характеру розподілу використано тест Шапіро-Уїлка. Аналіз розбіжностей у кількісних ознаках виконано за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні, категоріальних ознак – за допомогою точного критерію Фішера у чотирипільних таблицях і критерію χ^2 Пірсона у таблицях спряженості. Прийнятним вважали 95,0 % рівень статистичної значущості розбіжностей ($p < 0,05$).

Результати й обговорення. Середній вік початку захворювання на ПШ у чоловіків виявився

за медіаною на 6,0 років меншим, ніж у жінок (Me=21,0 років, Q25=18,0 років, Q75=28,0 років у чоловіків проти Me=27,0 років, Q25=20,0 років, Q75=32,0 років у жінок, $p<0,01$). Водночас, нам не вдалося виявити суттєвих сплесків захворюваності на параноїдну шизофренію у жінок у преклімактеричному та клімактеричному періодах: захворюваність жінок практично повністю повторювала динаміку чоловіків, із постійним рівномірним «відставанням» в динаміці на 3–5 років. Динаміка інтенсивно наростала до 30–35 років, з суттєвим зменшенням подальшого темпу зростання, при збереженні відносно плавної кривої динаміки захворюваності; при цьому кумулятивний відсоток захворюваності перетинав 50 % межу у чоловіків у віці 21 рік, у жінок – у віці 27 років. Такі особливості, на наш погляд, можуть бути зумовлені активним застосуванням у преклімактеричному та клімактеричному віці гормональних препаратів, що може суттєво впливати на ризик виникнення асоційованих з клімаксом захворювань. Середній вік першої госпіталізації з приводу шизофренії у чоловіків був значуще меншим: Me=23,0 роки, Q25=18,0 років, Q75=29,0 років проти Me=87,0 років, Q25=21,0 рік, Q75=33,0 роки у жінок, $p<0,01$) і склав $24,2\pm 7,6$ років, у жінок – $27,6\pm 8,0$ років ($p<0,01$). Середня тривалість захворювання до першої госпіталізації у чоловіків склала $1,0\pm 3,2$ роки, при цьому 82,4 % хворих госпіталізували у перший рік захворювання, у жінок – відповідно $1,0\pm 3,0$ роки, 73,3 % ($p>0,05$).

У 7,4 % хворих на ПШ простежувалася обтяжена спадковість на шизофренію за лінією батька (у 9,0 % чоловіків, у 5,7 % жінок, $p>0,05$). Натомість, обтяжена захворюваність за ПШ за лінією матері значуще частіше ($p<0,05$) виявлялася у жінок: 6,2 % проти 1,9 %. В цілому обтяженість на шизофренію за однією лінією виявлена у 21,9 % жінок та у 15,7 % чоловіків, за двома лініями – у 2,4 % жінок і у 0,5 % чоловіків ($p<0,05$).

В цілому обстеженим хворим був притаманний поступовий початок захворювання (72,1 % усіх обстежених), при цьому у чоловіків він зустрічався дещо частіше: 78,1 % проти 64,3 % у жінок ($p>0,05$).

Найбільш поширеними проявами дебюту шизофренії були розлади сну, які виявлені у 91,0 % чоловіків та у 91,4 % жінок ($p>0,05$), маячний синдром (по 84,3 % чоловіків та жінок), та прояви афектів страху і тривоги (76,2 % чоловіків, 90,0 % жінок, $p<0,01$). Серед інших проявів дебюту шизофренії у жінок частіше спостерігалися галюцинації (у 41,4 % чоловіків та у 53,3 % жінок, $p<0,05$), психомоторне збудження (у 55,2 % чоловіків та у 70,5 % жінок, $p<0,01$), напливи думок (у 30,5 % чоловіків та у 53,8 % жінок, $p<0,01$) та голов-

ний біль (у 13,3 % чоловіків та у 31,9 % жінок, $p<0,01$), а у чоловіків – апато-абулічний синдром (у 50,0 % чоловіків та у 39,0 % жінок, $p<0,05$). Депресивний синдром та маніакальний стан у чоловіків та жінок траплялися однаково часто (відповідно у 57,1 % чоловіків та у 57,6 % жінок; у 8,1 % чоловіків та у 8,6 % жінок, $p>0,05$).

З основних критеріїв шизофренії у чоловіків значуще частіше виявлялися луна думок, відчуття вкладання або відібрання думок, передача думок на відстань: 17,1 % проти 11,0 % у жінок, $p<0,05$; у жінок – вербальні галюцинації: 54,8 % проти 39,5 %, $p<0,05$. За іншими основними критеріями (маячення оволодіння, впливу, бездіяльності, маячного сприйняття реальності та стійких маячних ідей) значущих розбіжностей між чоловіками і жінками не виявлено.

Загалом у чоловіків виявлено тяжчу шизофренічну симптоматику, ніж у жінок; ця тенденція простежувалася як за інтегральними показниками, так і за окремими симптомами шкали PANSS.

Сумарний бал за шкалою PANSS у чоловіків був значуще більшим, ніж у жінок: Me=108,0 балів, Q25=97,0 балів, Q75=118,0 балів проти Me=95,0 балів, Q25=85,0 балів, Q75=106,0 балів у жінок ($p<0,01$), як і інтегральний показник тяжкості продуктивної симптоматики: Me=27,0 бали, Q25=23,0 бали, Q75=30,0 балів проти Me=22,0 бали, Q25=18,0 балів, Q75=26,0 бали у жінок ($p<0,01$). У структурі позитивної симптоматики у чоловіків більшими виявилися показники тяжкості маячення: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=6,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$), розладів мислення: Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=3,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), галюцинацій: Me=4,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$), збудження: Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), ідей величі: Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал проти Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал у жінок ($p<0,05$), підозріливості та ідей переслідування: Me=4,5 бала, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$) та ворожості: Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$).

Чоловікам також була притаманна більша тяжкість негативної симптоматики як інтегрального показника: Me=28,5 бала, Q25=22,0 бали, Q75=31,0 бал проти Me=22,0 балів, Q25=18,0 балів, Q75=27,0 балів у жінок ($p<0,01$), так і окремих показників у структурі негативної симптоматики – притупленого афекту: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), емоційної відгородженості: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 бали проти Me=3,0 балів, Q25=3,0 балів, Q75=4,0 балів у жінок ($p<0,01$), труднощів у спілкуванні: Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$) та пасивно-апатичної соціальної відгородженості: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$).

Значуще не відрізнялися у чоловіків та жінок показники тяжкості порушень абстрактного мислення: Me=3,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали відповідно, і стереотипного мислення: Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали відповідно.

У цілому, чоловікам була притаманна більша тяжкість загальної симптоматики шизофренії: Me=54,0 бали, Q25=49,0 балів, Q75=58,0 балів проти Me=52,0 бали, Q25=47,0 балів, Q75=56,0 балів у жінок ($p<0,01$). У структурі загальної симптоматики шизофренії у чоловіків тяжчими були прояви моторної загальмованості: Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), малоконтактності: Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), порушень уваги: Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=4,0 бали у жінок ($p<0,01$), зниження критичності до свого стану: Me=5,0 балів, Q25=5,0 балів, Q75=6,0 балів проти Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=6,0 балів у жінок ($p<0,01$), порушень волі: Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=6,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$), послаблення контролю імпульсивності: Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=4,0 бали проти Me=3,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=3,0 бали у жінок ($p<0,01$), завантаженості психічними переживаннями: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=6,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$), та активної соціальної відстороненості: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів у жінок ($p<0,01$).

Натомість, у жінок тяжчими були прояви афективних порушень: депресії: Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів у чоловіків ($p<0,01$), почуття провини: Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал проти Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал у чоловіків ($p<0,01$), тривоги: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=3,0 бали, Q75=5,0 балів у чоловіків

($p<0,05$), напруженості: Me=5,0 балів, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів проти Me=4,0 бали, Q25=4,0 бали, Q75=5,0 балів у чоловіків ($p<0,05$), а також манірності і позування: Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=3,0 бали проти Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=2,0 бали у чоловіків ($p<0,05$), та соматичного неблагополуччя: Me=2,0 бали, Q25=2,0 бали, Q75=3,0 бали проти Me=1,5 бали, Q25=1,0 бал, Q75=2,0 бали у чоловіків ($p<0,01$). Не виявлено значущих розбіжностей між чоловіками та жінками за такими симптомами як незвичний зміст думок: Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=2,0 бали проти Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=2,0 бали відповідно, та дезорієнтованість: Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал проти Me=1,0 бал, Q25=1,0 бал, Q75=1,0 бал відповідно.

У чоловіків більшою була виразність анергії: Me=14,0 балів, Q25=12,0 балів, Q75=15,0 балів проти Me=11,0 балів, Q25=9,0 балів, Q75=13,0 балів у жінок ($p<0,01$), порушень мислення: Me=11,0 балів, Q25=9,0 балів, Q75=13,0 балів проти Me=10,0 балів, Q25=7,0 балів, Q75=11,0 балів у жінок ($p<0,01$), збудження: Me=10,0 балів, Q25=9,0 балів, Q75=11,0 балів проти Me=9,0 балів, Q25=8,0 балів, Q75=11,0 балів у жінок ($p<0,01$), та параноїдної поведінки: Me=12,0 балів, Q25=10,0 балів, Q75=14,0 балів проти Me=10,0 балів, Q25=8,0 балів, Q75=12,0 балів у жінок ($p<0,01$).

Отримані нами результати свідчать про наявність клініко-функціональних розбіжностей у розвитку і перебігу ПШ у жінок і чоловіків, асоційованих з гендерним фактором.

Висновки. 1. Клініко-анамнестичне дослідження особливостей перебігу параноїдної шизофренії у чоловіків та жінок виявило істотні відмінності, асоційовані з гендерним фактором. У жінок це більша спадкова обтяженість як за однією, так і за двома сімейними лініями, більш пізній та поступовий дебют захворювання з більш вираженими афектами страху і тривоги та різноманітністю клінічних проявів, а у чоловіків – більш гострий початок захворювання з психомоторним збудженням або апато-дистимічними проявами.

2. За результатами клініко-психопатологічного дослідження виявлено значущі розбіжності у проявах клінічної симптоматики параноїдної шизофренії у чоловіків та жінок. Встановлено, що у чоловіків значуще частіше виявлялася деперсоналізаційна симптоматика, а у жінок – галюцинозна. Виявлено, що у структурі продуктивної симптоматики чоловікам притаманні більш важкі прояви маячення, розладів мислення, галюцинацій, збудження та ворожості; в структурі негативної симптоматики – притуплення афекту, емоційної відгородженості, труднощів у спілкуванні та пасивно-апатичної соціальної відгородженості; а

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

в структурі загальної симптоматики – моторної загальмованості, малоконтактності, порушень уваги, зниження критичності до свого стану, порушень волі, послаблення контролю імпульсивності, завантаженості психічними переживаннями та активної соціальної відстороненості. У жінок більш тяжкими є прояви афективних порушень: депре-

сії, почуття провини, тривоги, напруженості, а також манірності і позування.

Перспективи подальших наукових досліджень зосереджені насамперед у сфері розробки адресних комплексних лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів щодо параноїдної шизофренії з урахуваннями виявлених гендерних особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юрьева Л. Н. Шизофрения : клиническое руководство для врачей / Л. Н. Юрьева. – К. : Сфера, 2010. – С. 24.
2. Гнатишин М. С. Шизофренія : сучасний погляд / М. С. Гнатишин, О. О. Белов. – Вінниця: Консоль, 2012. – 205 с.
3. Дзеружинская Н. А. Гендерные различия показателей социальных потерь у больных параноидной шизофренией / Н. А. Дзеружинская, В. А. Ломтева // Архив психиатрії. – 2016. – Т. 22, № 1 (84). – С. 47–52.
4. Ханько А. В. Гендерные особенности адаптации к болезни у пациентов с первыми приступами параноидной шизофрении / А. В. Ханько // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2014. – Вып. № 1, Т. 7. – С. 44–49.
5. Eaton K. A Sex-specified effect of obstetrical complications in symptoms of schizophrenia / Kristen E. Eaton, Bernard J. Gallagher, Brian J. Jones, // *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. – 2014. – No. 3. – P. 143–149.
6. Female Specific Association between NNMT Gene and Schizophrenia in a Han Chinese population / Guo-xia

Wang, Yong Zhang, Zhuang-wei Le [et al.] // *International Journal of Medical Scientific*. – 2014. – Vol. 11 (12). – P. 1234–1239.

7. Бобровникова А. С. Гендерные различия развития шизофрении / А. С. Бобровникова, С. Ю. Тарасова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2015. – № 9 (4). – С. 2–5.

8. Ceskova E. Importance of gender in the treatment of schizophrenia / E. Ceskova, P. Prikryl // *Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2012. – Vol. 14 (6). – P. 140–147.

9. Морванюк Г. В. Гендерний підхід в діагностиці та лікуванні параноїдної шизофренії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.16 / Морванюк Ганна Володимирівна; ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». – Харків, 2016. – 24 с.

10. Малеваная О. В. Реабилитация и социальное функционирование больных параноидной шизофренией / О. В. Малеваная, Н. Н. Петрова // *Тюменский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 10–11.

REFERENCES

1. Yuryeva, L.N. (2010). *Shizofreniya: klinicheskoe rukovodstvo dlya vrachev [Schizophrenia: Clinical guide for physicians]*. Kyiv: Sfera [in Russian].
2. Hnatyshyn, M.S., & Belov, O.O. (2012). *Shyzyofreniia: suchasnyi pohliad [Schizophrenia: a modern look]*. Vinnytsia: Konsol [in Ukrainian].
3. Dzeruzhinskaya, N.A., & Lomteva, V.A. (2016). *Genderne razlichiya pokazateley sotsialnykh poter u bolnykh paranoidnoy shizofreniyei [Gender differences in social indicators of loss in patients with paranoid schizophrenia]*. *Arkhiv Psichiatrii – Archives of Psychiatry*, 1 (84), 47-52 [in Ukrainian].
4. Hanko, A.V. (2014). *Genderne osobennosti adaptatsii k bolezni u patsientov s pervymi pristupami paranoidnoy shizofrenii [Gender features of adaptation to the disease in patients with first-episode paranoid schizophrenia]*. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gos. Univer-ta – Bulletin of South Ural State University*, 1 (7), 44-49 [in Russian].
5. Eaton, K.E., Gallagher, J.B., & Jones, B.J. (2014). *Sex-specified effect of obstetrical complications in symptoms of schizophrenia*. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 3, 143-149.

6. Guo-Xia Wang, Yong Zhang, Zhuang-Wei Le, Mao Sun, Dan Wu, Xin-Yu Chen, & Yuan-Ming Wu (2014). *Female Specific Association between NNMT Gene and Schizophrenia in a Han Chinese population*. *International Journal of Medical Scientific*, 11 (12), 1234-1239.

7. Bobrovnikova, A.S., & Tarasova, S.Yu. (2015). *Genderne razlichiya razvitiya shizofrenii [Gender differences in schizophrenia]*. *Vestnik novykh med. tekhnologiy – Bulletin of New Medical Technologies*, 9 (4), 2-5 [in Russian].

8. Ceskova, E., & Prikryl, R. (2012). *Znachenie pola v lechenii shizofrenii [Importance of gender in the treatment of schizophrenia]*. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 14 (6), 140-147.

9. Morvaniuk, H.V. (2016). *Hendernyi pidkhid v diahnozytsi ta likuvanni paranoidnoi shyzyofrenii [The gender approach in the diagnosis and treatment of paranoid schizophrenia]*. Kharkiv: State Establishment "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology AMS of Ukraine" [in Ukrainian].

10. Malevanaya, O.V., & Petrova, N.N. (2012). *Reabilitatsiya i sotsialnoye funktsionirovaniye bolnykh paranoidnoy shizofreniyei [Rehabilitation and social functioning of patients with paranoid schizophrenia]*. *Tyumenskiy med. zhurn. – Tyumen Medical Journal*, 3, 10-11 [in Russian].

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНДЕРНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

©С. В. Черначук¹, Е. Г. Буздыган², С. И. Шкробот³

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова¹

Винницкая областная психоневрологическая больница имени А. И. Ющенко²

ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»³

РЕЗЮМЕ. В статье проанализированы клинико-анамнестические и клинико-психопатологические особенности параноидной шизофрении с учетом гендерного фактора.

Цель – изучение особенностей современной гендерной дифференциации клинико-анамнестических и клинико-психопатологических особенностей течения параноидной шизофрении.

Материал и методы. Проведено клинико-анамнестическое и клинико-психопатологическое обследование 210 мужчин и 210 женщин, больных параноидной шизофренией, с использованием шкалы PANSS.

Результаты. Установлено, что клинический патоморфоз депрессивных расстройств на современном этапе характеризуется увеличением распространенности астенической симптоматики (79,9 % против 67,4 %, $p < 0,01$), неспособности сконцентрироваться и принимать решения (71,4 % против 61,0 %, $p < 0,05$), тревожной симптоматики (81,0 % против 73,7 %, $p < 0,05$), пессимизма (80,4 % против 79,2 %, $p < 0,05$), суицидальных мыслей (70,4 % против 60,2 %, $p < 0,05$), гастроинтестинальной симптоматики (60,3 % против 51,7 %, $p < 0,05$), инсомнических проявлений (93,1 % против 81,8 %, $p < 0,01$), и уменьшением проявлений ангедонии (76,2 % против 84,3 %, $p < 0,05$) и заниженной самооценки (80,5 % против 73,0 %, $p < 0,05$). Выявлено, что интрасиндромологическая структура депрессивных расстройств на современном этапе характеризуется уменьшением распространенности витальной депрессии (с 56,8 % до 42,9 %, $p < 0,05$) и анестетической депрессии (с 25,8 % до 18,0 %, $p < 0,05$) при увеличении распространенности апатичных депрессий (24,3 % против 17,4 %, $p < 0,05$), наличием тревожно-фобических и ипохондрических включений (56,1 % против 47,5 %, $p < 0,05$), инсомнических нарушений в виде пресомнических, интрасомнических, постсомнических проявлений с преобладанием последних (93,1 % против 81,8 %, $p < 0,01$), вегето-соматических расстройств и соматизированных проявлений в виде гетерогенных полиморфных сенестопатий (77,8 % против 68,2 %, $p < 0,05$), сенесто-алгического синдрома (11,6 % против 6,4 %, $p < 0,05$), а также астенической депрессии (79,9 % против 66,9 %, $p < 0,01$), ажитированной депрессии (38,6 % против 30,1 %, $p < 0,05$) и депрессии с прыжками идей (28,0 % против 20,8 %, $p < 0,05$).

Выводы. Выявленные закономерности учтены при разработке дифференцированных схем лечения параноидной шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: параноидная шизофрения; гендерная дифференциация.

FEATURES OF MODERN GENDER DIFFERENTIATION OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

©S. V. Chernachuk¹, O. H. Buzdyhan², S. I. Shkrobot³

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University¹

O. Yushchenko Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital²

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University³

SUMMARY. This article analyzes the clinical and medical history, clinical and psychopathological features of paranoid schizophrenia, taking into account the gender factor.

The aim of the study – to learn the characteristics of modern gender differentiation of clinical and anamnestic, clinical and psychopathological features of the paranoid schizophrenia.

Material and Methods. A clinical anamnesis, clinical and psychopathological observation of 210 men and 210 women with paranoid schizophrenia using a rating PANSS scale was conducted.

Results and Discussion. It was established that the clinical pathomorphosis of depressive diseases on an important stage was characterized by a degree of asthenic symptomatology (79.9 % against 67.4 %, $p < 0.01$), lack of concentration, and decision solving (71.4 % against 61.0 %, $p < 0.05$) фтчшщгы symptomatology (81.0 % against 73.7 %, $p < 0.05$), pessimism (80.4 % against 79.2 %, $p < 0.05$), suicidal thoughts (70.4 % against 60.2 %, $p < 0.05$), gastrointestinal symptoms (60.3 % against 51.7 %, $p < 0.05$), negative symptoms and symptoms (93.1 % against 81.8 %, $p < 0.01$), and decrease of manifestations in anhedonia (76.2 % against 84.3 %, $p < 0.05$) and underestimated self-interest (80.5 % against 73.0 %, $p < 0.05$). It was found that the intra-syndromological structure of depressive disorders at the present stage is characterized by a decrease in the prevalence of vital depression (from 56.8 % to 42.9 %, $p < 0.05$) and anesthetic depression (from 25.8 % to 18.0 %, $p < 0.05$) with an increase in the prevalence of apathy depression (24.3 % vs. 17.4 %, $p < 0.05$), anxiety-phobic and hypochondria inclusions (56.1 % vs. 47.5 %, $p < 0.05$), insomnic disturbances in the form of presomnic, intrasomnic, post-semantic manifestations with the prevalence of the latter (93.1 % vs. 81.8 %, $p < 0.01$), vegetative-somatic disorders and somatized manifestations in the form of heterogeneous polymorphic senestopathy (77.8 % versus 68.2 %, $p < 0.05$), senesto-Alzheimer's syndrome (11.6 % vs. 6.4 %, $p < 0.05$) and asthenic depression (79.9 % vs. 66.9 %, $p < 0.01$), aged depression (38.6 % vs. 30.1 %, $p < 0.05$) and depression with jumping ideas (28.0 % vs. 20.8 %, $p < 0.05$).

Conclusions. Identified patterns are taken into account in the development of differentiated treatment regimens of paranoid schizophrenia.

KEY WORDS: paranoid schizophrenia; gender differentiation.

Отримано 12.02.2019

РІВНІ TNF- α У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГАСТРОПАТІЯМИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ДАНОЇ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

©А. В. Четаїкіна, Р. Я. Дутка, Є. Я. Склярів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) займає 4 місце в структурі терапевтичної патології. Гастропатії є одним із позалегенових проявів ХОЗЛ. Разом з тим, не до кінця з'ясованими залишаються механізми взаємообтяження ХОЗЛ та гастродуоденальної патології.

Мета – виявити зміни рівнів TNF- α у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони в процесі базового лікування ХОЗЛ та із включенням рабепразолу і ребаміпіду.

Матеріал і методи. Обстежено 88 осіб, серед них 21 пацієнт із ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони (I група); до II групи увійшли 26 хворих, яким, крім базового лікування основного захворювання, – ХОЗЛ – призначали рабепразол у складі антигелікобактерної терапії; до III групи увійшли 27 пацієнтів із такою ж патологією, яким, крім базового лікування, призначали антигелікобактерну терапію з рабепразолом та ребаміпідом. До групи контролю увійшли 14 практично здорових осіб.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, спірометрію, фіброгастродуоденоскопію, а також визначали рівень TNF- α імуноферментним методом.

Результати. Порівняно з контрольною групою відмічали достовірне збільшення вмісту TNF- α у хворих із коморбідною патологією. Призначення рабепразолу в складі антигелікобактерної терапії впродовж десяти днів пацієнтам із даною коморбідною патологією на фоні базової терапії ХОЗЛ привело до суттєвого зменшення рівня TNF- α до $(34,48 \pm 8,98)$ пг/мл ($p < 0,01$). При застосуванні комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі антигелікобактерної терапії впродовж 10 днів на фоні базової терапії ХОЗЛ також спостерігали суттєве зниження TNF- α до $(38,25 \pm 7,78)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Висновки. Включення рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом до базової терапії хворих із ХОЗЛ у поєднанні з гастродуоденальною патологією приводило до зменшення клінічних симптомів з боку шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), що об'єктивно підтверджувалося даними фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) і проявлялось зменшенням або зникненням ерозивно-виразкових дефектів у шлунку та ДПК. Застосування рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом на фоні базової терапії основного захворювання приводило до суттєвого зниження вмісту TNF- α та покращення загального стану хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туморнекротичний фактор альфа; хронічне обструктивне захворювання легень; гастропатії.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) займає 4 місце в структурі терапевтичної патології, це єдине захворювання, при якому даний показник продовжує невпинно зростати [1]. Зростання кількості хворих із ХОЗЛ відмічається як у Західній Європі, так і в країнах, які розвиваються, ця нозологія є однією з головних причин тимчасової непрацездатності, інвалідності та летальності населення [2, 3].

Прогресування захворювання з часом призводить до екстрапульмональних ускладнень ХОЗЛ, серед яких важливе місце займає гастродуоденальна патологія через ризик ерозивно-пептичної ульceraції та виникнення кровотеч [3, 4].

Існує все більше доказів того, що пацієнти з коморбідною патологією хворіють частіше і така коморбідність впливає на результати ефективності лікування хворих та показники загальної смертності [2, 5]. Вважають, що в даному випадку необхідно застосовувати комплексний підхід у лікуванні ХОЗЛ та супутніх захворювань [6].

Гастропатії є одним із позалегенових проявів ХОЗЛ, які виявляють у таких хворих із тривалим анамнезом захворювання [7].

Серед патогенетичних факторів виникнення даної коморбідної патології велику увагу приділяють ролі туморнекротичного фактора (TNF- α), який відіграє центральну роль як в легеновому, так і в системному запаленні [8, 9]. Вважають, що хронічне запалення в легенях згодом призводить до перенаповнення прозапальних цитокінів із переходом їх в інші органи та системи за типом ефекту «розпилення» [10, 11].

Підвищення рівня TNF- α може корелювати з тяжкістю перебігу ХОЗЛ та викликати розвиток системної коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ [7, 9, 12].

Хоча є достатньо публікацій щодо підвищення рівня TNF- α у хворих з ХОЗЛ або при наявності гастродуоденальної патології, питання впливу цього прозапального цитокіну при коморбідній патології досі залишається не з'ясованим [13, 14]. У пооди-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

ноких повідомленнях вказують на позитивний ефект призначення ІПП в лікуванні хворих із ХОЗЛ, який виражався у зменшенні ризику ускладнення основного захворювання та покращував якість життя. Разом з тим, така лікувальна тактика ще не набула широкого розповсюдження в профілактиці ХОЗЛ та потребує ґрунтовних досліджень.

Втім, не до кінця з'ясованими залишаються механізми взаємообтяження ХОЗЛ та гастродуоденальної патології.

Мета дослідження – виявити зміни рівнів TNF- α у пацієнтів із ХОЗЛ в поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони в процесі базового лікування ХОЗЛ та із включенням рабепразолу і ребаміпіду.

Матеріал і методи. Відповідно до поставлених завдань обстежено 88 осіб, серед них 21 пацієнт із ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони (I група); до II групи увійшли 26 хворих, яким, крім базового лікування основного захворювання, – ХОЗЛ – призначали рабепразол у складі антигелікобактерної терапії; до III групи увійшли 27 пацієнтів із такою ж патологією, яким, крім базового лікування, призначали антигелікобактерну терапію з рабепразолом та ребаміпідом. До групи контролю увійшли 14 практично здорових осіб.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали з урахуванням фази і стадії захворювання відповідно до протоколу «Хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженого наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р.

Для оцінки обструктивного типу порушення функції зовнішнього дихання використовували комп'ютерну спірометрію. Наявність ХОЗЛ підтверджувалася даними анамнезу та інструментальними методами дослідження (ОФВ₁/ЖЄЛ \leq 70 %, приріст ОФВ₁ \leq 12 % або \leq 200 мл після проведення проби з β 2-агоністами).

Для верифікації гастродуоденальної патології пацієнтам проводили фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) апаратом Pentax EG-34JA (Японія): оцінювали наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК,

тонус кардіального сфінктера і воротаря, наявність гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів. Діагноз пептичної виразки встановлювали відповідно до протоколу «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014 р.

Пацієнти із ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони отримували базове лікування згідно зі стандартами обстеження та лікування ХОЗЛ. Рабепразол призначали у складі антигелікобактерної терапії в дозі 20 мг двічі на день протягом 10 днів; ребаміпід додавали до основного лікування в дозі 100 мг 3 рази на день протягом 10 днів.

Рівень TNF- α визначали імуноферментним методом за допомогою набору RayBio Human TNF- α ELISA Kit (США).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2007» (Microsoft), «Statistica 6.0» (StatSoft., США).

Результати й обговорення. Згідно з даними спірометрії та клінічними проявами у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони виявляли переважно 2 стадію ХОЗЛ, що підтверджувалось дихальними пробами.

За гендерною ознакою серед пацієнтів I групи було 14 чоловіків (66,7 %) і 7 жінок (33,3 %). У II групі кількість чоловіків становила 18 (69,2 %), а жінок – 8 (30,8 %) осіб. Серед пацієнтів III групи було 17 чоловіків (63,0 %) і 10 жінок (37,0 %). Таким чином, відзначено тенденцію до переважання чоловічої статі над жіночою в усіх групах обстежених пацієнтів.

Середній стаж куріння в трьох групах обстежених хворих становив понад 20 років, що й зумовило подібні величини ОФВ₁ та ЖЄЛ (табл. 1).

В цілому, за критеріями Lanza, найчастіше визначали 2, 3 ступінь ерозивного ураження СО шлунка чи ДПК, а також виявляли виразкові дефекти 5-го ступеня ураження у хворих із даною поєднаною патологією.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показники	Контроль, (n=14)	Група I (пацієнти з ХОЗЛ) (n=21)	Група II (рабепразол) (n=26)	Група III (рабепразол+ребаміпід) (n=27)
Вік, роки	42,93 \pm 3,77	52,29 \pm 1,73	55,85 \pm 3,16	55,48 \pm 2,10
Стаж куріння, роки	–	23,67 \pm 1,57	22,98 \pm 1,51	23,15 \pm 1,74
ОФВ ₁ , %	94,44 \pm 3,51	49,01 \pm 2,09	52,93 \pm 2,72	56,63 \pm 2,99
ЖЄЛ, %	92,87 \pm 2,97	54,10 \pm 2,09	62,75 \pm 1,98	69,79 \pm 2,82

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Рівень TNF- α визначали, відповідно до поставлених завдань, у групі практично здорових осіб (контроль), у пацієнтів із ХОЗЛ та ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони, які лікувалися з приводу легеневої патології (I група), а також у хворих із даною коморбід-

ною патологією, яким до основного лікування додавали рабепразол (II група) або рабепразол з ребаміпідом (III група).

Порівняно з контрольною групою відмічали достовірне збільшення вмісту TNF- α у хворих із коморбідною патологією (рис. 1).

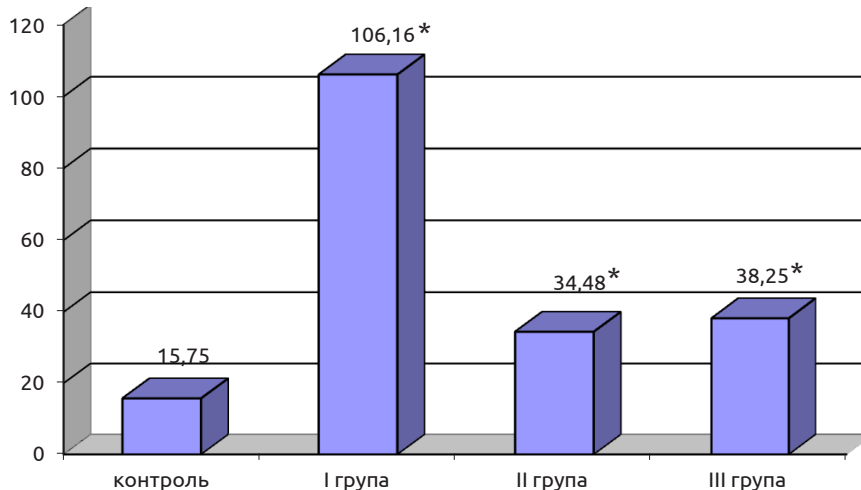


Рис. 1. Зміни показників TNF- α у контрольній групі та в групі пацієнтів із ХОЗЛ та ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони на фоні базового лікування із включенням рабепразолу та рабепразолу з ребаміпідом у склад антигелікобактерної терапії.

Примітка: * – $p < 0,01$ порівняно з контролем.

Призначення рабепразолу у складі антигелікобактерної терапії впродовж десяти днів пацієнтам із даною коморбідною патологією на фоні базової терапії ХОЗЛ привело до суттєвого зменшення рівня TNF- α у 84,5 % хворих, що в середньому склало $(34,48 \pm 8,98)$ пг/мл ($p < 0,01$).

При застосуванні комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі антигелікобактерної терапії впродовж 10 днів на фоні базової терапії ХОЗЛ також спостерігали суттєве зниження TNF- α до $(38,25 \pm 7,78)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Порівняння показників TNF- α у групі пацієнтів, які отримували рабепразол, та вмісту проза-

пального цитокіну на фоні призначення комбінації рабепразолу з ребаміпідом не виявило суттєвої різниці середніх величин.

За даними ФГДС після лікування, спостерігали різке зменшення кількості ерозивних дефектів у тілі шлунка й цибуліни ДПК, загоєння виразкових дефектів у ДПК та зменшення розмірів виразкових дефектів і ознак запалення в шлунку.

Розгляд кореляційних зв'язків показав, що існує негативна кореляція між рівнем ОФВ₁ у хворих з ХОЗЛ та TNF- α , що свідчить про безпосередню роль одного з важливих прозапальних цитокінів у виникненні бронхіальної обструкції (рис. 2).

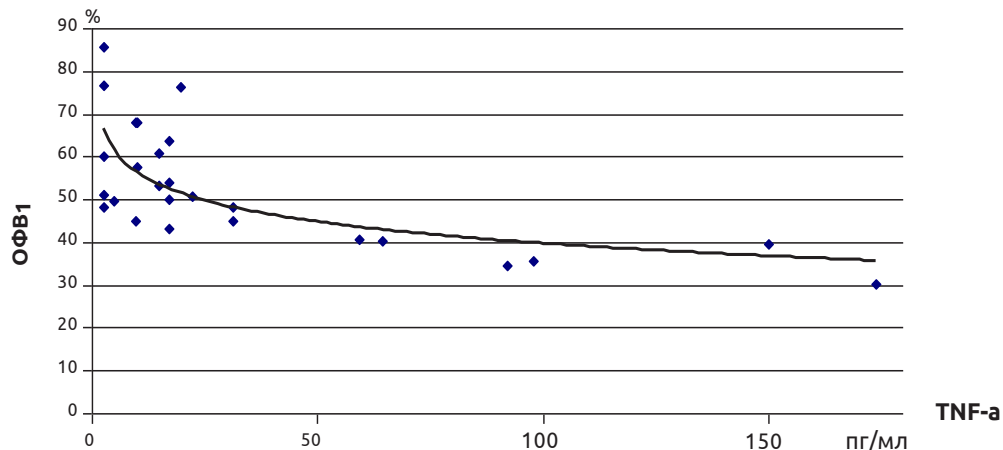


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки між ОФВ₁ і TNF- α у пацієнтів із ХОЗЛ ($r = -0,65$; $p < 0,01$).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

Висновки. Включення рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом до базової терапії хворих із ХОЗЛ у поєднанні з гастроудоденальною патологією приводило до зменшення клінічних симптомів з боку шлунка і ДПК, що об'єктивно підтверджувалося даними ФГДС і проявлялось зменшенням або зникненням ерозивно-виразкових дефектів у шлунку та ДПК. Застосування рабе-

празолу або рабепразолу з ребаміпідом на фоні базової терапії основного захворювання приводило до суттєвого зниження вмісту TNF- α та покращення загального стану хворих.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дозволять більш детально вивчити особливості перебігу ХОЗЛ у поєднанні з гастроудоденальною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report). Mode access : <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.

2. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (2). – P. 155–161.

3. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk / K. W. Huang, Y. C. Kuan, N. F. Chi [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2017. – Vol. 37. – P. 75–82.

4. Incidence of peptic ulcer in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease and relation to *Helicobacter pylori* infection / N. El-Margoushy, A. M. A. Mansour, N. El-Nashar [et al.] // *Nat. J. Physiol. Pharm. and Pharmacol.* – 2016. – Vol. 6 (5). – P. 376–380.

5. Franssen F. M. E. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? / F. M. E. Franssen, C. L. Rochester // *Eur. Res. Rew.* – 2014. – Vol. 23. – P. 131–141.

6. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease / R. Siva, S. S. Birring, M. Berry [et al.] // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18(4). – P. 728–731.

7. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Mi11er, L. D. Edwards, A. Agusti

[et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1376–1384.

8. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease / M. S. Amer, H. M. F. Wahba, S. S. A. Ashmawi [et al.] // *Lung India.* – 2010. – Vol. 27 (4). – P. 225–229.

9. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Ann. Med.* – 2013. – Vol. 45 (3). – P. 291–300.

10. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J. G. Shaw, A. Vaughan, A. G. Dent [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6 (11). – P. 1532–1547.

11. Sinden N. J. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence / N. J. Sinden, R. A. Stockley // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65 (10). – P. 930–936.

12. A study of IL-6, IL-8 and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients / W. S. El-Shimy, A. S. El-Did, H. M. Nagy, W. Sabry // *The Egyptian Journal of Bronchology.* – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 91–99.

13. Shin K. C. Effects of TNF- α and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / K. C. Shin, J. H. Chung, K. H. Lee // *Korean J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 22. – P. 249–255.

14. Singh S. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers / S. Singh, S. K. Verma, S. Kumar // *Immunology Letters.* – 2018. – Vol. 196. – P. 1–10.

REFERENCES

1. (2018). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Retrieved from: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.

2. Divo, M., Cote, C., & de Torres, J.P. (2012). Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 186 (2), 155-161.

3. Huang, K.W., Kuan, Y.C., Chi, N.F., Huang, Y.H., Luo, J.C., & Chien, L.N. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *European Journal of Internal Medicine*, 37, 75-82.

4. El-Margoushy, N., Mansour, A.M.A., El-Nashar, N., El-Nashar, M., & Askar, T. (2016). Incidence of peptic ulcer

in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease and relation to *Helicobacter pylori* infection. *Nat. J. Physiol. Pharm. and Pharmacol.*, 6 (5), 376-380.

5. Franssen, F.M.E., & Rochester, C.L. (2014). Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur. Res. Rew.*, 23, 131-141.

6. Siva, R., Birring, S.S., & Berry, M. (2013). Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 18 (4), 728-731.

7. Mi11er, J., Edwards, L.D., & Agusti, A. (2013). Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.*, 107, 1376-1384.

8. Amer, M.S., Wahba, H.M.F., & Ashmawi, S.S.A. (2010). Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*, 27 (4), 225-229.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

9. MacNee, W. (2013). Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.*, 45 (3), 291-300.

10. Shaw, J.G., Vaughan, A., & Dent, A.G. (2014). Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 6 (11), 1532-1547.

11. Sinden, N.J., & Stockley, R.A. (2010). Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.*, 65 (10), 930-936.

12. El-Shimy, W.S., El-Did, A.S., Nagy, H.M., & Sabry, W. (2014). A study of IL-6, IL-8 and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 8 (2), 91-99.

13. Shin, K.C., Chung, J.H., & Lee, K.H. (2007). Effects of TNF- α and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J. Intern. Med.*, 22, 249-255.

14. Singh, S., Verma, S.K., & Kumar, S. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunology Letters*, 196, 1-10.

УРОВНИ TNF- α У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОПАТИЯМИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДАННОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

©А. В. Четайкина, Р. Я. Дутка, Е. Я. Скляр

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РЕЗЮМЕ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4 место в структуре терапевтической патологии. Гастропатии – одно из внелегочных проявлений ХОБЛ. Тем не менее, не до конца исследованы механизмы взаимного утяжеления ХОБЛ и гастродуоденальной патологии.

Цель – выявить изменения уровней TNF- α у пациентов с ХОБЛ в сочетании с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в процессе базового лечения ХОБЛ и с включением рабепразола и ребамипида.

Материал и методы. Обследовано 88 человек, среди них 21 пациент с ХОБЛ в сочетании с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (I группа), во II группу вошли 26 больных, которым, кроме базового лечения основного заболевания, – ХОБЛ – назначали рабепразол в составе антихеликобактерной терапии, в III группу вошли 27 пациентов с такой же патологией, которым, кроме базового лечения, назначали антихеликобактерную терапию с рабепразолом и ребамипидом. В группу контроля вошли 14 практически здоровых лиц.

Всем пациентам проводили общеклинические обследования, спирометрию, фиброгастродуоденоскопию, а также определяли уровень TNF- α иммуноферментным методом.

Результаты. По сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное увеличение содержания TNF- α у больных с коморбидной патологией. Назначение рабепразола в составе антихеликобактерной терапии в течение 10 дней пациентам с данной коморбидной патологией на фоне базовой терапии ХОБЛ привело к существенному уменьшению уровня TNF- α до $(34,48 \pm 8,98)$ пг/мл ($p < 0,01$). При применении комбинации рабепразола с ребамипидом в составе антихеликобактерной терапии в течение 10 дней на фоне базовой терапии ХОБЛ также наблюдалось существенное снижение TNF- α до $(38,25 \pm 7,78)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Выводы. Включение рабепразола или рабепразола с ребамипидом в базовую терапию больных с ХОБЛ в сочетании с гастродуоденальной патологией приводило к уменьшению клинических симптомов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), что объективно подтверждалось данными фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и проявлялось уменьшением или исчезновением эрозивно-язвенных дефектов в желудке и ДПК. Применение рабепразола или рабепразола с ребамипидом на фоне базовой терапии основного заболевания приводило к существенному снижению содержания TNF- α и улучшению общего состояния больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоленекротический фактор альфа; хроническая обструктивная болезнь легких; гастропатии.

TNF- α LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CONNECTION WITH GASTROPATHY AFTER TREATMENT OF THIS COMORBID PATHOLOGY

©А. V. Chetaykina, R. Y. Dutka, E. Y. Sklyarov

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

SUMMARY. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) takes 4th place in the structure of therapeutic pathology. Gastropathy is one of the extrapulmonary manifestations of COPD. Nevertheless, the mechanisms of mutual weighting of COPD and gastroduodenal pathology are not fully investigated.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

The aim of the study – to learn the change of the TNF- α level in COPD patients with erosive-ulcerative lesions in the gastroduodenal area in the course of COPD treatment combined with rabeprazole and rebamipide therapies.

Material and Methods. The cohort of 88 patients was examined. 21 patients had COPD comorbid with erosive-ulcerative lesions in the gastroduodenal area (group I). Group II included 26 patients whose background COPD therapy was combined with rabeprazole as an anti-helicobacter therapy, while 27 patients with the same pathology who made up group III were prescribed rabeprazole and rebamipide in addition to the background therapy for the underlying condition. The control group consisted of 14 practically healthy persons.

All patients were examined with next general-clinical investigations, spirometry, fibrogastroduodenoscopy, and TNF- α levels were determined by the immunological method.

Results and Discussion. As compared to the control group, a significant increase in the TNF- α level in the patients with the comorbidity was observed. The prescription of rabeprazole as an anti-helicobacter therapy for ten days to the patients with the comorbidity in addition to the COPD background therapy resulted in a considerable reduction of the TNF- α level to (34.48 ± 8.98) pg/mL ($p < 0.01$). Using rabeprazole+rebamipide anti-helicobacter therapy for ten days in combination with the COPD background therapy also brought about a significant decrease in the TNF- α level down to (38.25 ± 7.78) pg/mL ($p < 0.01$).

Conclusions. Addition of rabeprazole or rabeprazole+rebamipide to the background therapy of COPD comorbid with gastroduodenal pathology reduced the gastric and duodenal clinical manifestations, which was objectively verified by the OGD data and was displayed in the reduced or eliminated erosive-ulcerative defects in the gastroduodenal area. Using rabeprazole or rabeprazole with rebamipide in addition to the background therapy of the underlying disease resulted in a significant decrease in the TNF- α level and improved general condition of the patients.

KEY WORDS: tumour necrosis factor alpha; chronic obstructive pulmonary disease; gastropathy.

Отримано 29.01.2019

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЗВИВИСТИХ АРТЕРІЙ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ФОРМУВАННІ СУДИННОГО КОМПОНЕНТА ФІБРОВАСКУЛЯРНОГО ЯДРА ПОЛІПІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

©Г. М. Чорненька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Питанням ремоделювання ендометрія та його складових в останні роки приділяється все більше уваги. Функціональний шар матки має унікальну властивість – фізіологічний ангиогенез, який залежить від гормональної циклічності жіночого організму. Зміни ендометрія загалом та його судинного компонента зокрема вивчені не достатньо. Потребує уваги питання ремоделювання звивистих артерій функціонального шару матки за умов впливу додаткових зовнішніх факторів.

Мета – на основі патоморфологічного аналізу архівних препаратів ендометрія жінок репродуктивного віку із застосуванням додаткових гістохімічних методик визначити структурні особливості судинного компонента та фіброваскулярного ядра поліпів ендометрія.

Матеріал і методи. Досліджували 55 біопсійних архівних препаратів ендометрія жінок репродуктивного віку: 43 препарати поліпів ендометрія, 12 – фізіологічного ендометрія. Проводили стандартне фарбування гематоксилином та еозином, а також використовували додаткові гістохімічні методи фарбування: резорцин-фуксином за Хартом, пікрофусцином за Ван Гізон та трихромним методом Масона.

Результати. Серед 43 випадків поліпів ендометрія виявлено 15 випадків залозистих поліпів, 26 – залозисто-стромальних. Клінічно у 33 пацієнток діагностовано непліддя, 10 жінок були фертильними. Для контролю відібрали 12 зразків нормального функціонального ендометрія: по 6 випадків у фазах проліферації та секреції.

Гістохімічні методи забарвлення дозволили визначити особливості будови фіброваскулярного ядра поліпів ендометрія – наявність осередків великих товстостінних судин, які часто розташовуються ланцюжками у вигляді «доріжки». Встановлено, що до складу ендометріальної залози в нормі входять клітини епітелію та циркулярно розташовані навколо них волокнисті елементи сполучної тканини, які візуалізуються при використанні додаткових гістохімічних фарбувань. Наші дослідження показали, що у нормі в спіральних артеріях волокнисті елементи відсутні, а за умов ремоделювання ендометрія у вигляді його поліпозної трансформації волокнисті елементи є обов'язковим елементом артерій. Додаткові зовнішні фактори (такі, як хронічне запалення тощо) сприяють прогресуючій васкуляризації поліпів. Остання проявляється не лише сформованим фіброваскулярним ядром поліпа, а й феноменом капіляризації поліпів.

Висновки. Наявність фіброваскулярного ядра в поліпах ендометрія є проявом судинного ремоделювання, яке полягає в появі сформованих артерій із еластично-колагеновим каркасом. Скупчення судин характерні для фіброваскулярної ніжки поліпа і, разом з більш вираженим волокнистим характером строми, можуть бути цінною диференційно-діагностичною ознакою, що відрізняє поліп від фонові тканини ендометрія при його невеликих розмірах. Описана васкуляризація є вирішальною для прогресуючого росту поліпа та його можливої малігнізації. Застосування додаткових гістохімічних методів дозволяє полегшити диференційну діагностику поліпа як від різних видів гіперплазій, так і від нормального ендометрія.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ремоделювання ендометрія; ангиогенез; поліп ендометрія; фіброваскулярне ядро поліпа; звивисті артерії; репродуктивний вік.

Вступ. Протягом останніх років проводиться все більше досліджень, присвячених вивченню внутрішньоматкових патологій, до яких належать поліпи ендометрія, та механізмів їх виникнення [1–3]. Розміри, розташування та гістологічна структура поліпозних трансформацій функціонального шару матки є варіабельними і мають залежність від багатьох факторів [13]. Наслідки патологічної трансформації ендометрія можуть бути різноманітні. Серед них: дисменореї з кровотратами та анеміями, злаякісні новоутворення і порушення фертильності [4–6]. Думки вчених з приводу залежності непліддя від розмірів внутрішньоматкової патології суперечливі. Існує думка, що виникненню порушень фертильності сприяють будь-які

внутрішньоматкові новоутворення, або ж, що причиною можуть бути лише поліпи великих розмірів, активний ріст яких перешкоджає як настанню вагітності, так і успішній імплантації заплідненої яйцеклітини в порожнині матки.

Будь-яке новоутворення тканини, яке перевищує за своїм об'ємом 1,0–2,0 мм³, потребує підвищеного насичення киснем, що зумовлює гіпоксію прилеглих тканин, яка, в свою чергу, стимулює ангиогенез, оскільки метаболічні потреби перевищують перфузійну здатність існуючих судин [5, 10, 15]. Є також думка, що провідну роль у зміні особливостей мікросудинного русла відіграє тривалість пухлинного процесу, а не обсяг пухлини [10]. Активний ріст новоутворень сприяє посиленню

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

ній проліферації судинних комплексів та неоангіогенезу. Самі судини є дезорганізованими: пухкі, не вистелені шаром епітеліальних клітин, що призводить до їх аномально високої проникності та кровоточивості [15]. Ангіогенез – процес багатоступеневий, включає активацію та проліферацію клітин ендотелію, деградацію їх базальної мембрани, міграцію через екстрацелюлярний матрикс із проліферацією гладком'язових клітин з наступним формуванням судин [7, 15].

Відомо, що ангіогенез для непошкоджених тканин не характерний. Активізація його відбувається за умов патологічного росту тканин при пухлинах, гострих чи хронічних запальних процесах тощо. Ендометрій вважають унікальним винятком із цього правила, оскільки циклічні зміни, що відбуваються у ньому, сприяють постійному ангіогенезу [11].

Стан кровотоку в маткових артеріях та процеси ангіогенезу в ендометрії вивчені недостатньо [9]. Здебільшого це питання розглядають з погляду ультрасонографії чи імуногістохімії. Перший варіант не є високоінформативним, його можна застосовувати лише для попередньої діагностики, а другий – потребує часу та значних матеріальних затрат. Незважаючи на певний науковий прогрес у галузі репродуктивної медицини та досліджень стану ендометрія жінки, питання трансформації структурних компонентів слизової оболонки матки у нормі та при внутрішньоматкових утворах вивчене недостатньо. Особливого нового підходу вимагає питання трансформації ендометрія при формуванні власне судинної ніжки поліпа ендометрія у жінок репродуктивного віку та морфологічної діагностики даного ремоделювання ендометрія на ранніх етапах.

Мета – на основі патоморфологічного аналізу архівних препаратів ендометрія жінок репродуктивного віку визначити структурні особливості судинного компонента та фіброваскулярного ядра поліпів ендометрія із застосуванням додаткових гістохімічних методик.

Матеріал і методи дослідження. Досліджували 55 біопсійних архівних препаратів ендометрія жінок репродуктивного віку: 43 поліпи ендометрія, 12 – фізіологічного ендометрія. Проводили стандартне фарбування гематоксиліном та еозином і додаткові гістохімічні методи: фарбування резорцин-фуксином за Хартом, пікрофусцином за Ван Гізон та трихромним методом Масона.

Результати гістоморфологічних досліджень опрацьовували та реєстрували цифровим фотоапаратом мікроскопа Meiji 4300 LED, об'єктив $\times 40$, фотоапаратом Canon 550D з перехідником MA150/50 та адаптером MA986 із збільшенням $\times 1.9$. Математичну обробку даних проводили з

використанням методів варіаційної статистики, точного критерію Фішера і критерію Манна-Уїтні. Варіант похибки становив $p > 0,05$.

Результати й обговорення. Серед 43 випадків поліпів ендометрія виявлено 15 випадків залозистих поліпів, 26 – залозисто-стромальних. Клінічно у 33 пацієнток діагностовано непліддя, 10 жінок були фертильні. Для контролю відібрали 12 зразків нормального функціонального ендометрія: по шість зразків у фазах проліферації та секреції.

Структура залозистих поліпів ендометрія характеризувалася порушенням стромально-залозистого балансу: переважав залозистий компонент, розташування залоз було нерівномірним, різної форми та розмірів, траплялися кістозно-розширені залози. Залози були розташовані щільно, форма їх – химерною, нерідко розгалуженою. Епітелій залоз – високий, призматичний, переважно багаторядний із різко базофільними клітинами та значною кількістю мітозів. Поряд із активно міотичними клітинами із темним ядром спостерігали вогнища з великих епітеліальних клітин із блідою еозинфільною дрібнозернистою цитоплазмою. У залозах із кістозною трансформацією траплялися вогнища сплющеного епітелію за типом низького призматичного. Строма аденоматозних поліпів зазвичай відповідала стромальній тканині поліпів базального типу, але частіше спостерігали її виражений фіброз, а також гіперхромію аргірофільного каркасу (рис. 1).

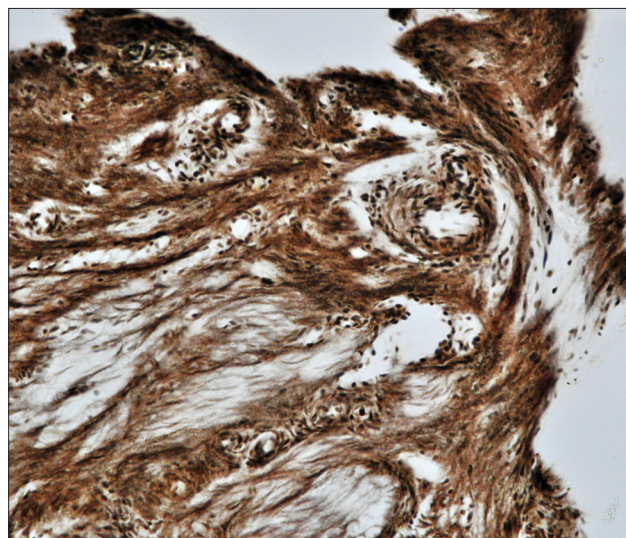


Рис. 1. Залозистий поліп ендометрія: сітка аргірофільних волокон в стромі та в складі фіброваскулярного ядра поліпа. Забарвлення – реакція сріблення. $36. \times 200$.

Строми було мало, переважно в складі "судинної ніжки", яку представляли від трьох до п'яти товстостінних судин (рис. 2).

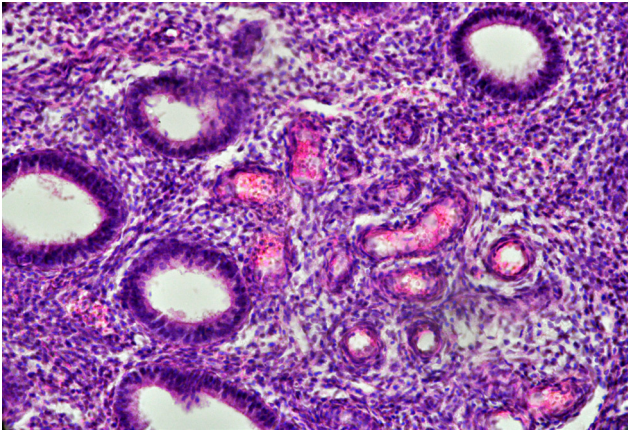


Рис. 2. Залозистий поліп: товстостінні судини базального шару ендометрія, залучені в ніжку поліпа. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 200$.

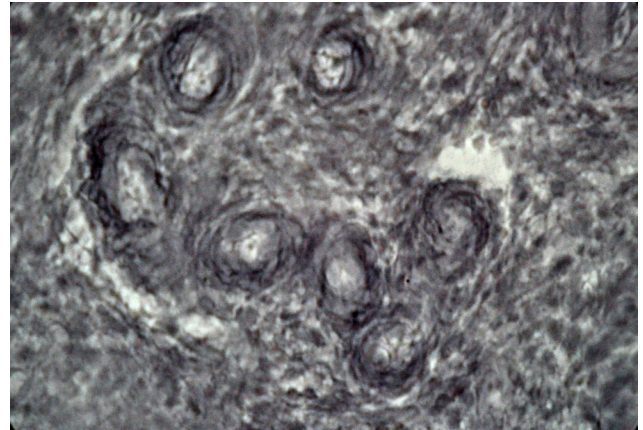


Рис. 3. Судини фіброваскулярного ядра поліпа ендометрія. Дистрофічні зміни еластичних волокон по всьому периметру судини. Забарвлення пікрофуксином за Хартом. Зб. $\times 400$.

Залозисто-фіброзні поліпи були представлені поліпозними утворами із переважанням залозистого та стромального компонентів. Поділ на шари відсутній, велика кількість залоз різної форми та розмірів, glandулярний епітелій низький призматичний, проліферативного типу, із різко базофільними клітинами. Фіброваскулярне ядро представлене п'ятьма і більше товстостінними судинами, які місцями галузилися. Лімфоцитарна інфільтрація стромального компонента наявна в усіх випадках: вогнищева – в 25 %, дифузна – у 15 %. Поліпи із переважанням залозистого компонента характеризувалися дифузною кістозною трансформацією залозистих елементів. Епітелій залоз – високий, призматичний, у залозах із кістозною трансформацією траплялося сплюснення епітелію, що нагадував низький призматичний. Цитоплазма клітин заповнена слизом, наявні глікопротеїни. Виявляли вогнищеву лімфоцитарну інфільтрацію строми у вигляді лімфоїдних фолікулів. Строма було мало, переважно в складі “судинної ніжки”. Остання включає судинний компонент – від трьох до п'яти товстостінних судин та фіброзний компонент – дрібноволокнисту сполучнотканинну сітку. Це так зване фіброваскулярне ядро поліпа. Фіброзний компонент формував щільну сітку-каркас, між сполучнотканинними волокнами якої визначалися тонкопетлисті аргірофільні волокна. Судини фіброваскулярного ядра із дифузним склерозом та гіалінозом. У судинній стінці гістохімічно спостерігається переважання фібротизованих колагенових волокон. Крім того, визначаються еластичні волокна по всьому периметру судини. Еластичні волокна дистрофічно змінені – з вогнищевим гіпереластозом та гіперхромією, місцями із ознаками фрагментації та мультиплікації (рис. 3).

У поліпах із переважанням стромального компонента спостерігалася значна кількість фібро-

тизованої сполучної тканини, залозистих елементів було мало, переважно на етапах інволютивних та атрофічних змін. Строма щільна, волокниста, морфологічно переважають сполучнотканинні елементи, місцями наявні тонкі аргірофільні волокна. Судинний пучок виглядав як клубки судин із потовщеними стінками. У структурі фіброваскулярного ядра наявна виражена сітка-каркас навколо товстостінних судин. Навколо дрібних поверхневих судин та залозистих компонентів виявлено сполучнотканинні волокна, що переплітаються у вигляді дрібноволокнистої сітки. Структурні волокнисті компоненти потовщуються та щільніше розташовуються у напрямку фіброваскулярного ядра. Зустрічаються вогнища густої сітки колагенових волокон, що оточують кістозно-розширені, зі стоншеними стінками залози, епітеліальний компонент яких представлений сплюсненими клітинами.

Фіброзні поліпи представлені фіброзною сполучною тканиною та поодинокими судинами із вираженим периваскулярним фіброзом (рис. 4).

Залози в таких поліпах – поодинокі, атрофічні. Вважаємо, що відсутність слизу та глікопротеїнів може бути ознакою гіпоестрогенії. Строма представлена грубою сполучною тканиною, незрілі аргірофільні волокна відсутні. Такі поліпи ми спостерігали у двох жінок пізнього репродуктивного віку із вторинним непліддям. Поряд із цим відомий той факт, що фіброзні поліпи можуть бути проявом дисгормонозів молодих жінок.

Крім добре вираженого фіброваскулярного ядра, в структурі залозистих та залозисто-фіброзних поліпів спостерігалася капіляризація строми. Тонкостінні капіляри розташовувалися у стромі поліпів у безпосередній близькості від фіброваскулярного ядра. Вони утворювали галузисті структури, що пронизували строму поліпа на різних рівнях.

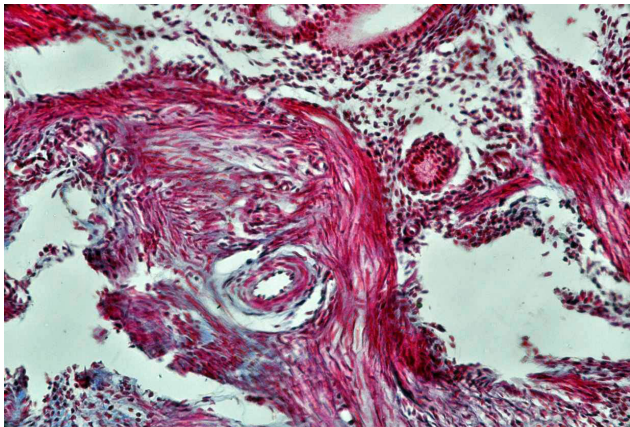


Рис. 4. Фіброзний поліп ендометрія. Товстостінна судина із вираженим периваскулярним фіброзом. Забарвлення трихромним методом Масона. Зб. $\times 200$.

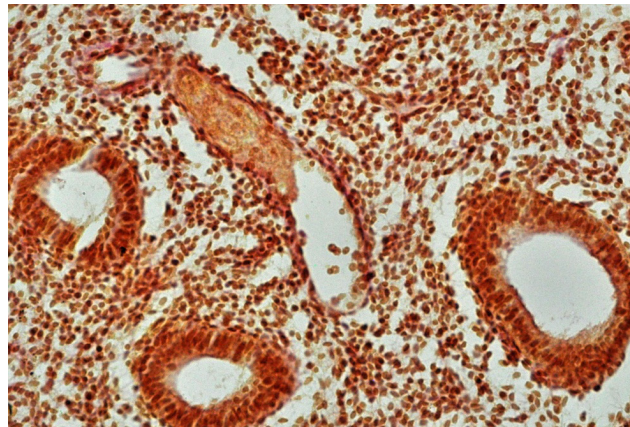


Рис. 5. Залозисто-стромальний поліп ендометрія. Еритростаз у тонкостінному капілярі стромального компонента. Забарвлення за Ван Гізон. Зб. $\times 400$.

Капіляризація поліпів практично не визначалася при рутинному забарвленні гематоксилін-еозином, але достатньо чітко спостерігалася при використанні додаткових методик – фарбуванні на еластичні та колагенові волокна (рис. 5).

Цей феномен виникає як наслідок хронічного ендометриту в поєднанні із гормональним впливом. Про це свідчить наявність дрібновогнищевих лімфоцитарних інфільтратів, що розташовуються навколо капілярів. Капіляризація, як прояв ангиогенезу пухлинних утворів, забезпечує адекватний кровотік та сприяє подальшому пухлинному росту. В той же час не виключається гормональний генез розвитку поліпів – так звані функціонуючі поліпи. Відомо, що у нормі підвищення концентрації естрадіолу пов'язане із швидким ростом ендотелію судин строми ендометрія під час проліферативної фази менструального циклу [6]. В секреторну фазу під впливом прогестерону відбуваються диференціювання субепітеліальної капілярної сітки, ріст та спіралізація артеріол. Адекватна модуляція ангиогенезу забезпечує успішну інвазію трофобласта, ремоделювання спіральних артерій та формування матково-плацентарних судин [12, 14]. Цей же принцип гормональної регуляції, мабуть, має місце й при формуванні поліпа ендометрія. Вивчення прогестеронової та естрогенової рецепції у зразках ендометрія на даному етапі дослідження ми не проводили. Одним із проявів можливої гормональної регуляції в наших дослідженнях була наявність нерівномірно розташованих альціанпозитивних слизистих мас у частині glandularного епітелію та поза ним (рис. 6), а також скупчення глікопротеїнів.

Переважаючі зміни ми виявляли в залозистих та залозисто-фіброзних поліпах із переважанням залозистого компонента. Слід зазначити, що

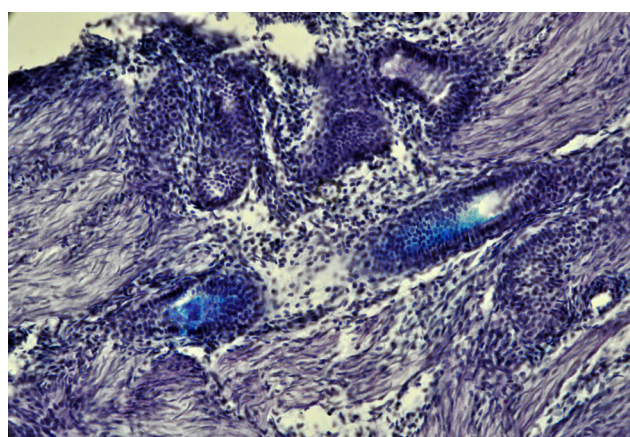


Рис. 6. Альціанпозитивні слизисті елементи у прояснітих залозистих структурах поліпа ендометрія. Забарвлення альціановим синім. Зб. $\times 400$.

такі поліпи переважали у жінок репродуктивного віку (30–40 років) та спостерігалися як при первинному, так і при вторинному безплідді.

Висновки. 1. Наявність фіброваскулярного ядра в поліпах – це прояв судинного ремоделювання, яке полягає в появі сформованих артерій із еластично-колагеновим каркасом.

2. До складу ендометріальної залози в нормі входять клітини епітелію та циркулярно розташовані навколо них волокнисті елементи сполучної тканини, які візуалізуються при використанні додаткових гістохімічних пофарбувань.

3. Встановлено, що у спіральних артеріях в нормі відсутні волокнисті елементи, а за умов модифікації ендометрія у вигляді поліпозної його трансформації – волокнисті елементи наявні.

4. Скупчення судин надзвичайно характерні для фіброваскулярної ніжки поліпа і, разом з більш вираженим волокнистим характером строми, можуть служити цінною диференційно-діагностичною ознакою, що відрізняє поліп від фонової тка-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

нини ендометрія при дуже невеликих розмірах поліпа.

5. Хронічне запалення, в поєднанні із іншими факторами, сприяє прогресуючій васкуляризації поліпів. Вона проявляється не лише сформованим фіброваскулярним ядром поліпа, а й феноменом капіляризації поліпів. Описана васкуляризація є вирішальною для прогресуючого росту поліпа та його можливої малігнізації.

6. Фіброваскулярне ядро є патогномонічною гістологічною ознакою поліпів, тому застосування

додаткових гістохімічних методів (трихромний метод Масона, фарбування пікрофусцином за Ван Гізона, резорцин-фуксином за Хартманом) дозволяє полегшити диференційну діагностику поліпа від різних видів гіперплазій та нормального ендометрія.

Перспективи подальших досліджень. Потребують подальшого вивчення особливості ремоделювання ендометрія за умов впливу зовнішніх та внутрішніх факторів та моделюючий вплив ангиогенезу на структуру судинного компонента функціонального шару матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review / U. Indraccolo, R. Di Iorio, M. Matteo [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2013. – Vol XXXIV, No. 1. – P. 5–22.

2. Клынишкова Т. В. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах / Т. В. Клынишкова, Н. Б. Фролова, С. И. Мозговой // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 3. – С. 37–41.

3. Козырева Е. В. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4.

4. Кузык Ю. І. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія / Ю. І. Кузык, Г. М. Чорненька // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 7 (133). – С. 129–133.

5. Захарова Н. Б. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н. Б. Захарова, Д. А. Дурнов, В. Ю. Михайлов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 215–220.

6. Hannan N. J. Analysis of fertility-related soluble mediators in human uterine fluid identifies VEGF as a key regulator of embryo implantation / N. J. Hannan, P. Paiva, K. L. Meehan // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. – P. 4948–4956.

7. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease / P. Carmeliet // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 653–660.

8. Бурлев В. А. Циклический ангиогенез зупиненого ендометрія / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова,

О. А. Шишканова // *Проблемы репродукции*. – 2006. – № 6. – С. 22–30.

9. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах / С. В. Луценко, С. М. Киселев, Н. Б. Фельдман [и др.] // *Введение в молекулярную медицину*; под. ред. Пальцева М. А. – М.: ОАО "Медицина", 2004. – С. 446–496.

10. Дубина М. В. Влияние дексаметазона на функциональные свойства микрососудов у крыс с лимфосаркомой Плисса / М. В. Дубина // *Вопр. онкологии*. – 1999. – № 45. – С. 655–659.

11. Excessive angiogenesis: a new theory for endometriosis / J. Tsaltas, P. A. Rogers, V. C. Gargett, D. L. Healy // *Current Obst. Gynaec.* – 1998. – Vol. 8. – P. 186–188.

12. Binder N. K. Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice / N. K. Binder, J. Evans, D. K. Gardner // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, No. 10. – P. 2278–2286.

13. Чорненька Г. М. Поліпозна трансформація ендометрія: особливості діагностики в жінок із непліддям / Г. М. Чорненька, Ю. І. Кузык // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2018. – № 3. – С. 94–99.

14. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов, М. А. Коваленко // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – № 1. – С. 15–25.

15. Спринджук М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // *Морфология*. – 2010. – Т. IV, № 2. – С. 4–13.

REFERENCES

1. Indraccolo, U., Di Iorio, R., & Matteo, M. (2013). The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *European Journal of Gynaecological Oncology*, XXXIV (1), 5–22.

2. Klynysheva, T.V., Frolova, N.B., & Mozgovoy, S.I. (2011). Klinicheskoe znachenie kompleksnoy otsenki retseptornogo statusa endometriya pri endometrialnykh polipakh [The clinical significance of a comprehensive assessment of the endometrial receptor status in endometrial polyps]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 3, 37–41 [in Russian].

3. Kozyreva, E.V., & Davydyan, L.Yu. (2015). Rol faktorov rosta v patogeneze besplodiya i nevynashivaniya beremennosti [The role of growth factors in the pathogenesis of infertility and miscarriage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 4 [in Russian].

4. Kuzyk, Yu.I., & Chornenka, H.M. (2018). Hiperplastichni protsesy endometrii u zhinok iz bezplidnistiu: zistavleniia rezultativ ultrasonohrafichnykh ta patomorfologichnykh doslidzhen endometrii [Hyperplastic processes of endometrium in women with infertility: repro-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

duction of ultrasonographies and pathologic dosimetry]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 7 (133), 129-133 [in Ukrainian].

5. Zakharova, N.B., Durnov, D.A., & Mykhailov, V.Yu. (2011). Diagnosticheskoye znachenye issledovaniya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi [The diagnostic value of the study of vascular endothelial growth factor in blood serum]. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental Researches*, 11, 215-220 [in Russian].

6. Hannan, N.J., Paiva, P., Hannan, N.J., & Meehan, K.L. (2011). Analysis of fertility-related soluble mediators in human uterine fluid identifies VEGF as a key regulator of embryo implantation. *Endocrinology*, 152, 4948-4956.

7. Carmeliet, P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.*, 9, 653-660. doi: 10.1038/nm0603-653.

8. Burlev, V.A., Yliasova, N.A., & Shyshkanova, O.A. (2006). Tsyklicheskiy angiogenez eutopicheskogo endometriya [Cyclic angiogenesis of eutopic endometrium]. *Problemy reproduktsyy – Problems of Reproduction*, 6, 22-30 [in Russian].

9. Lutsenko, S.V., Kyselev, S.M., & Feldman, N.B. (2004). Molekulyarnye mekhanizmy angiogeneza v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh [Molecular mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological processes]. Paltsev, M.A. (Ed.). *Vvedeniye v molekulyarnuyu meditsynu – Introduction in Molecular Medicine*. Moscow: OAO "Meditsyna" [in Russian].

10. Dubyna, M.V. (1999). Vliyanie deksametazona na funktsionalnye svoystva mikrososudov u krysa s limfosarkomoy Plyssa [Effect of dexamethasone on the functional properties of microvessels in rats with Pliss lymphosarcoma]. *Vopr. Onkologii – Issues of Oncology*, 45, 655-669 [in Russian].

11. Tsaltas, J., Rogers, P. A., Gargett, V.C., & Healy, D.L. (1998). Excessive angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Current Obst. Gynaecol.*, 8, 186-188.

12. Binder, N.K., Evans, J., & Gardner, D.K. (2014). Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice. *Hum. Reprod.*, 29 (10), 2278-2286.

13. Chornenka, H.M., & Kuzyk, Yu.I. (2018). Polipozna transformatsiya endometrii: osoblyvosti diahnozyky v zhinok iz nepliddiam [Polypositive transformation of endometrium: features of diagnosis in women with infertility]. *Aktualni pytannia pediatrii akusherstva ta hinekolohii – Actual Issues of Pediatrics of Obstetrics and Gynecology*, 3, 94-99 [in Ukrainian].

14. Kuznetsova, I.V., Zemlina, N.S., Rasydov, T.N., & Kovalenko, M.A. (2015). Problema tonkogo endometriya i vozmozhnye puti ee resheniya [The problem of thin endometrium and possible ways of its solution]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 1, 15-25 [in Russian].

15. Spryndzhuk, M.V. (2010). Angyogenez [Angiogenesis]. *Morfologiya – Morphology*, IV (2), 4-13 [in Russian].

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ИЗВИЛИСТЫХ АРТЕРИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА ФИБРОВАСКУЛЯРНОГО ЯДРА ПОЛИПОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

©Г. Н. Чорненко

ГУВЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Вопросам ремоделирования эндометрия и его составляющих в последние годы уделяется все больше внимания. Функциональный слой матки обладает уникальным свойством – физиологическим ангиогенезом, зависящим от гормональной цикличности женского организма. Изменения эндометрия в целом и его сосудистого компонента в частности изучены недостаточно. Требуется внимания вопрос ремоделирования извилистых артерий функционального слоя матки при воздействии дополнительных внешних факторов.

Цель – на основании патоморфологического анализа архивных препаратов эндометрия женщин репродуктивного возраста с применением дополнительных гистохимических методик определить структурные особенности сосудистого компонента и фиброваскулярного ядра полипов эндометрия.

Материал и методы. Исследовали 55 биопсийных архивных препаратов эндометрия женщин репродуктивного возраста: 43 препарата полипов эндометрия, 12 – физиологического эндометрия. Проводили стандартное окрашивание гематоксилином и эозином, а также использовали дополнительные гистохимические методы: окрашивание резорцин-фуксином по Харту, пикрофусцином по Ван Гизон и треххромным методом Масона.

Результаты. Среди 43 случаев полипов эндометрия выявлено 15 случаев железистых полипов, 26 – железисто-стромальных. Клинически у 33 пациенток диагностировано бесплодие, 10 женщин были фертильными. Для контроля отобраны 12 образцов нормального функционального эндометрия, по шесть случаев в фазах пролиферации и секреции.

Гистохимические методы окрашивания позволили определить особенности строения фиброваскулярного ядра полипов эндометрия – наличие ячеек больших толстостенных сосудов, которые часто располагаются цепочками в виде «дорожки». Установлено, что в состав эндометриальной железы в норме входят клетки эпителия и циркулярно расположенные вокруг них волокнистые элементы соединительной ткани, которые визуализируются при использовании дополнительных гистохимических окрашиваний. Наши исследования показали, что в норме в спиральных артериях отсутствуют волокнистые элементы, а в условиях ремоделирования эндометрия в виде полипозной его трансформации – волокнистые элементы являются обязательным элементом артерий. До-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

полнительные внешние факторы (такие, как хроническое воспаление и др.) способствуют прогрессирующей васкуляризации полипов. Последняя проявляется не только фиброваскулярным ядром полипа, но и феноменом капилляризации полипов.

Выводы. Наличие фиброваскулярного ядра в полипах эндометрия является проявлением сосудистого ремоделирования, которое заключается в появлении артерий с эластично-коллагеновым каркасом. Скопления сосудов характерны для фиброваскулярной ножки полипа и, наряду с более выраженным волокнистым характером стромы, могут служить ценным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим полип от фоновой ткани эндометрия при его небольших размерах. Описанная васкуляризация является решающей для прогрессирующего роста полипа и его возможной малигнизации. Применение дополнительных гистохимических методов позволяет облегчить дифференциальную диагностику полипа как от различных видов гиперплазии, так и нормального эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ремоделирование эндометрия; ангиогенез; полип эндометрия; фиброваскулярное ядро полипа; извилистые артерии; репродуктивный возраст.

FEATURES OF THE REMODELING OF ENDOMETRIUM TORTUOUS ARTERIES DURING THE FORMATION OF THE VASCULAR COMPONENT OF FIBROVASCULAR NUCLEI ENDOMETRIAL POLYPS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

©G. M. Chornenka

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The issues of remodeling of the endometrium and its components in recent years have received increasing attention. The functional layer of the uterus has a unique property – physiological angiogenesis, depending on the hormonal cyclicity of the female body. Changes in the endometrium in general and its vascular component in particular are not well understood. The issue of remodeling the tortuous arteries of the functional layer of the uterus when exposed to additional external factors requires attention.

The aim of the study – based on the pathological analysis of archival preparations of the endometrium of women of reproductive age using additional histochemical techniques, determine the structural features of the vascular component and the fibrovascular core of endometrial polyps.

Material and Methods. The study included 55 cases of biopsy archival preparations of the endometrium of women of reproductive age: 43 were endometrial polyps, 12 – physiological endometrium. Conducted standard staining with hematoxylin and eosin and additional histochemical methods: resorcin-fuchsin by Hart, picrofuchsin by Van Gieson and three chrome Masson.

Results and Discussion. Among 43 cases of endometrial polyps, 15 cases of glandular polyps were revealed, 26 cases of glandular-stromal ones. Clinically, 33 patients were diagnosed with infertility, 10 fertile women. For control, 12 samples of normal functional endometrium were selected: in the proliferation phase – six cases and secretion – six.

Histochemical staining methods made it possible to determine the structural features of the fibrovascular nucleus of endometrial polyps – cells of large thick-walled vessels, often arranged in chains in the form of a “track”. It is established that the composition of the endometrium of the gland normally includes epithelial cells and fibrous elements of the connective tissue located circularly around them, which are visualized by using additional histochemical staining. Our studies have shown that in the normal spiral arteries there are no fibrous elements, and in the conditions of endometrial remodeling in the form of polypous transformation, fibrous elements are an essential element of the arteries. Additional external factors (such as chronic inflammation, etc.) contribute to the progressive vascularization of polyps. The latter is manifested not only by the fibrovascular nucleus of the polyp, but also by the phenomenon of capillary polyps.

Conclusions. The presence of fibrovascular nuclei in endometrial polyps is a manifestation of vascular remodeling, which consists in the appearance of arteries with an elastically collagen skeleton. Vascular accumulation is characteristic of the fibrovascular nuclei of a polyp and, along with the more pronounced fibrous character of the stroma, can serve as a valuable differential diagnostic sign that distinguishes the polyp from the background tissue of the endometrium with its small size. The described vascularization is crucial for the progressive growth of the polyp and its possible malignancy. The use of additional histochemical methods allows to facilitate the differential diagnosis of a polyp from both different types of hyperplasia and normal endometrium.

KEY WORDS: endometrial remodeling; angiogenesis; endometrial polyp; fibrovascular polyp core; tortuous arteries; reproductive age.

Отримано 28.01.2018

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕПЕРFUZІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ (ІНФАРКТ МІОКАРДА), ЯКИМ ПРОВЕДЕНО БАЛОННУ АНГІОПЛАСТИКУ ТА СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ

©М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, С. М. Геряк, Н. М. Ковбаса,
О. О. Прокопович, І. О. Ястремська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. В Україні відзначено зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку (48,9 на 100 тис.), а ішемічна хвороба серця посідає перше місце серед причин первинного виходу на інвалідність (22,8 %). З огляду на вищенаведені факти, пріоритетними є розробка та вдосконалення методів лікування хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) (ГКС (ІМ)).

Мета – підвищити ефективність лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на ГКС (ІМ), яким проведено коронарне стентування, шляхом включення в терапію L-аргініну та L-карнітину (тіворелю).

Матеріал і методи. Обстежено 45 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, яким було проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії. Вік пацієнтів – від 43 до 75 років, у середньому (59,57±8,07) року. Серед них переважали чоловіки (82,2 %). Дослідну групу склали 30 пацієнтів, які отримували стандартне протокольне лікування ГКС (ІМ) і яким додатково призначали 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат «Тіворель», Юрія-Фарм, Україна) у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно. До контрольної групи увійшли 15 пацієнтів із ГКС (ІМ), яким також проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії, але хворі цієї групи отримували тільки стандартне протокольне лікування.

Результати. Встановлено, що у хворих на ГКС (ІМ) після перкутанного коронарного втручання найчастіше розвивався реперфузійний синдром із проявами лівошлуночкової недостатності та порушень ритму. Під впливом стандартного медикаментозного лікування у хворих контрольної групи відмічено суттєве клініко-функціональне покращення, але прогресувало післяінфарктне ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функцій серця, з розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин, а також зберігалась резистентна до лікування екстрасистолія.

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину відмічено достовірне зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, а також зменшення проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зросла на 13 %) та зменшенням діастолічної дисфункції.

Висновок. Покращення інотропної функції серця та достовірне зниження частоти і вираження реперфузійних аритмій досягнуто за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, а відновлення ендотеліальної функції судин наставало завдяки терапевтичному впливу L-аргініну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром; перкутанне коронарне втручання; реперфузійний синдром; L-аргінін; L-карнітин.

Вступ. В Україні спостерігається зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку (48,9 на 100 тис.), а ішемічна хвороба серця продовжує посідати перше місце серед причин первинного виходу на інвалідність (22,8 %) [4]. Вищенаведені факти визначають пріоритетність розробки і вдосконалення методів лікування хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) (ГКС (ІМ)) [2, 7, 8].

Безпосередньою причиною розвитку ГКС (ІМ) вважають розрив атероматозної бляшки і утворення в коронарній артерії тромбу, який і викликає прогресуючий стеноз. Втім, останнім часом обговорюється ключова роль і таких патогенетичних чинників, як дисліпідемія, системне низькоінтенсивне

запалення, пероксидний стрес і порушення ендотеліальної функції, які лежать в основі порушення енергетичного метаболізму та ішемічного пошкодження кардіоміоцитів. Вказаний патогенетичний механізм розвитку ГКС (ІМ) передбачає можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії.

Найбільш перспективними і фізіологічними метаболічними препаратами виявились L-карнітин та L-аргінін. L-аргінін володіє антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та дезінтоксикаційною активністю, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення [6, 14], але основна його фі-

зіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [11, 13]. L-карнітин відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозолу всередину мітохондрій, забезпечуючи біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [9, 16], що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [10, 12, 17, 18].

Наведені вище факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції метаболічних порушень у хворих на ГКС (ІМ).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на ГКС (ІМ), яким проведено коронарне стентування, шляхом включення в терапію L-аргініну та L-карнітину (тіворелю).

Матеріал і методи. Обстежено 45 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, яким було проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії і які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні в 2018 році. У дослідження відібрано хворих у віці від 43 до 75 років, в середньому (59,57±8,07) року. Серед досліджуваного контингенту переважали чоловіки (82,2 %). Діагноз верифікували відповідно до рекомендацій ESC [15] при наявності типового ангінозного нападу, динаміки специфічних змін кривої електрокардіограми (реципрокне зміщення сегмента ST) та ознак некрорезорбтивного синдрому.

Дослідну групу склали 30 пацієнтів, які отримували стандартне протокольне лікування ГКС (ІМ) і яким додатково призначали 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат «Тіворель», Юрія-Фарм, Україна) у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно. До контрольної групи увійшли 15 пацієнтів з ГКС (ІМ), яким також проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії, але хворі цієї групи отримували лише стандартне протокольне лікування.

Окрім загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ), тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем (SpO₂), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях тощо), проводили ехокардіографію у В-режимі апаратом Aloka SSD-2000 (США) із визначенням лінійних та об'ємних показників лівого шлуночка, а також глобальної (за фракцією викиду, ФВ) та локальної скорочувальної активності міокарда за методом Simpson. Діастолічну функцію лівого

шлуночка оцінювали за часом ізволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), часом сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (DT), максимальною швидкістю раннього його наповнення (E) та максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь (A) [1].

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1(ET-1) у плазмі крові (за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech») та вмістом стабільних метаболітів NO, які визначали за реакцією з реактивом Гріса [5]. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 та програми Microsoft Excel-2013. Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – Манна-Уїтні U-тест для порівняння показників у двох групах (p<0,05).

Результати й обговорення. Серед обстежуваних ГКС (ІМ) у чоловіків зустрічався у 4,6 раза частіше, ніж у жінок, що порівнянню з даними літератури. У більшості випадків ГКС розвинувся на фоні артеріальної гіпертензії – 27 (60,0 %) осіб. У 38 (84,4 %) хворих мала місце дис- або гіперхолестеринемія (ЗХС ≥4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ ≥1,8 ммоль/л, Т ≥2,0 ммоль/л). У 31 (68,4 %) хворого простежувалось поєднання цих двох факторів ризику ІХС. Серед інших несприятливих чинників у досліджуваних відмічали надлишкову масу тіла – у 14 (31,1 %), цукровий діабет 2 типу – у 12 (26,7 %), куріння – у 28 хворих, що склало 62,2 % усіх досліджуваних. Серед жінок переважали особи старшої (7 хворих) вікової категорії, у всіх 9 жінок настала менопауза.

Клінічна картина ГКС (ІМ) у більшості обстежених хворих проявлялась класичним ангінозним болем, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некрорезорбтивним синдромом. У частини пацієнтів (11,1 %) діагностували атипичний клінічний початок інфаркту міокарда.

Порушення ритму і провідності серця діагностували у 93 (65 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (у 78,5 %), пароксизми фібриляції передсердь (у 11,8 %), шлуночкову тахікардію (у 5,4 %), блокади різного ступеня та локалізації (у 45,1 %).

Всім пацієнтам для верифікації діагнозу проводили морфофункціональне дослідження серця і контрастну коронароангіографію з наступною ангіопластиком та стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії (в середньому через (6,28±1,43) год після появи ангінозного нападу). За результатами проведеної ургентної коронаро-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

ангіографії (КАГ) було встановлено заключний діагноз для кожного хворого. При цьому можна констатувати, що кількість та анатомічне вираження ураження коронарних артерій суттєво не відрізнялися між хворими вказаних груп.

Аналізуючи структуру та частоту розвитку ускладнень в обстежених групах хворих, виявлено, що розвиток гострої аневризми передньої стінки лівого шлуночка (33,3 проти 0,0 %, $p=0,017$) та тромбендокардиту у верхівці лівого шлуночка (26,7 проти 0,0 %, $p=0,037$) достовірно частіше спостерігали у хворих, яким проводили протокольне медикаментозне та кардіореабілітаційне лікування. Разом з тим, у пацієнтів дослідної групи, яким у комплексне медикаментозне лікування додатково призначали курс терапії L-аргініном та L-карнітином, вказані ускладнення не виникали взагалі. Більше того, в обстежених хворих

обох груп, яким вчасно (в межах 2–12 год від початку ангінозного нападу) провели ургентну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії, такі ускладнення, як рання післяінфарктна стенокардія, кардіогенний шок, набряк легень, механічні (розрив вільної стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, відрив сосочкових м'язів), взагалі не зафіксовано. Водночас зауважимо, що у хворих на ГКС (ІМ) у післяопераційному періоді (після перкутанного коронарного втручання, ПКВ) найчастіше розвивався реперфузійний синдром із різною тривалістю та вираженням лівошлуночкової недостатності і порушень ритму та провідності (рис. 1). Як видно з представлених даних, у вихідному стані безпосередньо після проведеної ПКВ у хворих на ГКС (ІМ) обох груп реєстрували однакову частоту та види порушень ритму і провідності ($p>0,05$).

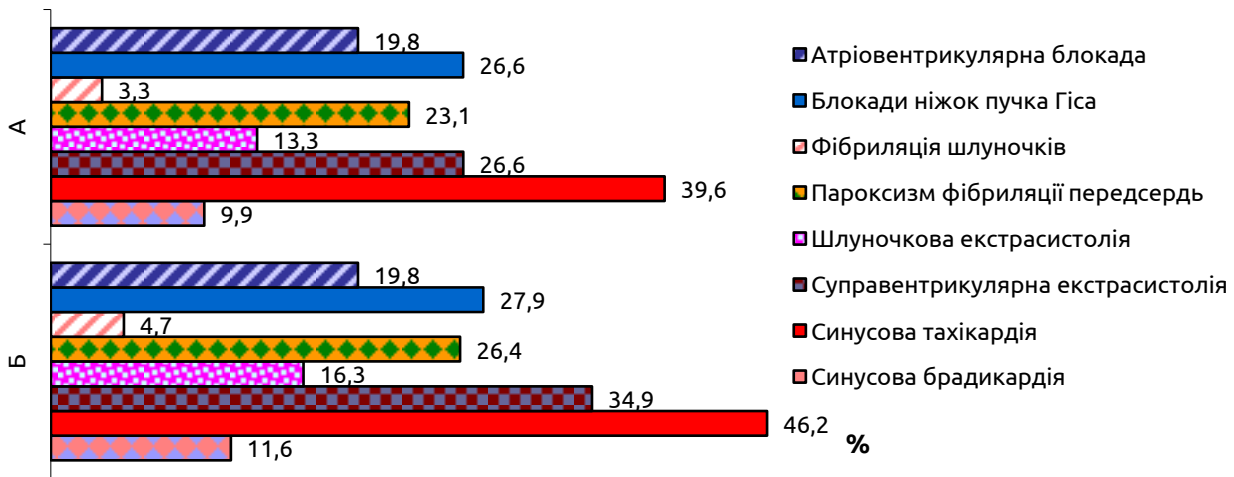


Рис. 1. Частота розвитку порушень ритму та провідності у хворих на ГКС (ІМ) дослідної (А) і контрольної (Б) груп.

Під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності у хворих контрольної групи вже на другу добу спостереження. Резистентними до такого лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли. Більше того, вказані аритмії залишались і наприкінці другого тижня лікування, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії.

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину також відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, але у пацієнтів цієї групи достовірно вищими залишались частота синусової тахікардії та суправентрикулярної екстрасистолії. Такий результат можна пояснити додатковим зниженням систолічного і

діастолічного артеріального тиску внаслідок покращення мікроциркуляції під впливом L-аргініну. По завершенні курсу запропонованого комплексного лікування (8–10 доба) частота порушень ритму і провідності у хворих дослідної групи достовірно знижувалась і була достовірно нижчою порівняно з показниками групи порівняння ($p<0,05$).

Результати ехокардіографічного дослідження (табл. 1) засвідчують, що у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) дослідної та контрольної груп вони статистично не відрізняються, але суттєво відрізняються від аналогічних у здорових людей (референтні значення). При цьому зауважимо, що у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, про що засвідчують збільшення показників КСОлш, КДОлш, А, IVRT, DT та зниження ФВ, Е, Е/А. Скоротлива функція лівого шлуночка внаслідок розвитку ГКС (ІМ) знижувалась у середньому на 22 %.

Таблиця 1. Динаміка гемодинамічних показників під впливом комплексної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на ГКС (ІМ) (M±m)

Показники та їх референтні значення		1 доба	10 доба	28 доба	p1	p2	p3
КДОлш, мл (156,4±1,4)	1	151,5±1,2	146,3±1,4	144,4±1,4	<0,05	<0,05	<0,05
	2	152,1±1,4	158,8±1,6	159,2±1,6	<0,05	<0,05	<0,05
КСОлш, мл (81,3±3,8)	1	88,6±2,7	86,5±3,2	81,3±2,8	>0,05	>0,05	<0,05
	2	89,3±2,3	89,4±2,5	93,9±2,3	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, % (59,8±0,3)	1	46,9±0,4	51,2±0,2	53,8±0,23	<0,05	>0,05	<0,05
	2	47,9±0,4	46,5±0,3	48,6±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT, мс (88,5±2,1)	1	82,6±1,3	76,3±1,3	68,1±2,1	<0,05	<0,05	<0,05
	2	83,7±2,1	78,4±1,5	74,3±2,1	>0,05	>0,05	<0,05
DT, мс (196,4±4,7)	1	169,9±5,3	185,4±5,2	234,4±4,8	<0,05	<0,05	<0,05
	2	179,5±4,4	186,6±4,6	194,6±4,5	>0,05	>0,05	>0,05
E, см/с (45,67±1,7)	1	61,5±1,8	63,2±1,8	65,61±1,6	>0,05	>0,05	<0,05
	2	62,2±1,3	53,2±1,3	48,7±1,4	<0,05	>0,05	<0,05
A, см/с (36,8±1,1)	1	44,3±1,3	37,2±1,2	32,8±1,1	<0,05	<0,05	<0,05
	2	42,7±1,1	48,5±1,2	54,8±1,1	<0,05	<0,05	<0,05
E/A (1,23±0,04)	1	1,36±0,04	1,43±0,04	1,03±0,04	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1,44±0,05	1,35±0,06	1,19±0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка. 1,2 – відповідно, показники у хворих на ГКС (ІМ) дослідної (n=30) та контрольної (n=15) груп; p1, p2, p3 – відповідно, достовірність різниці між параметрами у хворих на ГКС (ІМ) у 1 та 10 день лікування, у 10 і 28 день та між хворими у 1 і 28 день.

Під впливом проведеної стандартної терапії до 10 доби у хворих на ГКС (ІМ) суттєво зростали показники КДОлш, IVRT, DT, A та, відповідно, знижувалися такі показники інтракардіальної гемодинаміки, як E, E/A, ФВ. Таким чином, на 10 добу ІМ у хворих контрольної групи на фоні медикаментозного та відновного лікування за стандартною схемою мало місце ремоделювання серця із поступовим збільшенням об'ємів його камер та зниженням скоротливої здатності. Одночасно у хворих розвивалася діастолічна дисфункція переважно за релаксацийним типом. Після одномісячного курсу стандартного лікування у хворих даної групи спостерігали продовження постінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявлялось достовірним збільшенням КДОлш, IVRT, DT та зменшенням E, E/A. ФВ дещо зростала до 28 дня проведеної терапії (на 1,5–4,3 %) порівняно з показником на 1–10 добу стандартного лікування (p<0,05). Проте цей показник після завершення лікування був достовірно нижчий, ніж у здорових осіб. Отримані дані свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих.

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали курс лікування L-аргініном та L-карнітином, при повторному обстеженні (на 10 добу) відмічено достовірне збільшення DT та ФВ і зменшення КДОлш та коефіцієнта E/A, зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічалась тенденція до зменшення постін-

фарктного ремоделювання серця. Одночасно відмічено розвиток діастолічної дисфункції за релаксацийним типом. Так, на 28 добу застосованої терапії достовірно зростав показник IVRT та ФВ і зменшувалися E, A, E/A порівняно з вихідним значенням. Таким чином, додавання до стандартного медикаментозного та відновного лікування у цих пацієнтів L-аргініну та L-карнітину сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (у середньому на 13 %), скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

У процесі дослідження вивчали також зміни показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС (ІМ) і було встановлено, що у вихідному стані вони не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними. Так, при госпіталізації рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС (ІМ) був в 2,1 раза вищий від референтної норми (відповідно (0,96±0,04) та (0,46±0,03) нг/мл) і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. Разом з тим, у пацієнтів контрольної групи, яким проводили протокольне медикаментозне та відновне лікування, рівень ендотеліну суттєво знижувався, але і в кінці стаціонарного етапу лікування не досягав рівня здорових осіб (0,66±0,06; p>0,05).

На відміну від цього, у хворих дослідної групи, яким у комплексне лікування додатково

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином, в наступні 10 діб стаціонарного етапу лікування активність ET-1 знижувалась на 33,3 % ($p < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність у плазмі крові достовірно знижувалась ще на 43 % і досягала рівня здорових осіб ($(0,52 \pm 0,05)$ нг/мл; $p > 0,05$). Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації у хворих на ГКС (ІМ) сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 у плазмі крові цих пацієнтів.

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС (ІМ) в період загострення хвороби наставало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту ($NO\epsilon = (17,75 \pm 0,42)$ мкмоль/л при нормі $(36,92 \pm 0,37)$ мкмоль/л), що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так, концентрація нітратів та нітритів у вихідному стані у хворих обох груп знижувалась майже в 2,0 рази, а загальний їх вміст у плазмі крові падав на 45,0 %. При цьому зауважимо, що загально-вживане протокольне лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у цієї групи пацієнтів із ГКС (ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту у плазмі крові у них була на 19 % нижчою від референтного показника ($p < 0,05$). Водночас застосування комплексної медикаментозної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів дослідної групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів у плазмі крові, їх рівень достовірно зростав уже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного та відновного кардіореабілітаційного лікування досягав референтної норми.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану хворих на ГКС (ІМ) дозволяють зробити висновок, що у хворих на ГКС (ІМ) в післяопераційному періоді (після перкутанного коронарного втручання) часто розвивався реперфузійний синдром із різною тривалістю та вираженням лівошлуночкової недостатності, порушень ритму і провідності. Під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування у хворих контрольної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, але резистентними до такого лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії. Втім, у хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивіду-

алізованої програми кардіореабілітації вже на другу добу спостереження відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності, але достовірно вищими залишались частота синусової тахікардії та суправентрикулярної екстрасистоїї, що можна було пояснити компенсаторною реакцією на додаткове зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску під впливом запропонованого лікування.

Діагностика у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) виражених порушень морфофункціональних параметрів серця, післяінфарктного ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функцій серця, з розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин, які зберігались безпосередньо після ургентного перкутанного втручання, стали обґрунтуванням для включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну та L-карнітину. Було встановлено недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих і лише додавання до стандартної терапії L-аргініну та L-карнітину приводило до достовірного збільшення ФВ, ДТ і зменшення КДО_{лш}, коефіцієнта Е/А та до зменшення постінфарктного ремоделювання серця, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ, скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції. Отриманий позитивний результат впливу запропонованого лікування на іотропну функцію серця та достовірне зниження частоти і вираження реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, який, за даними багатьох дослідників, відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозоллю всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [10, 12]. Крім того, полегшуючи окисдацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть приводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [16–18]. У процесі дослідження було також встановлено, що у хворих дослідної групи, яким в комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином на фоні індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації, після 10-денного лікування активність ET-1 достовірно знижувалась, а

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові підвищувалась, досягаючи рівня здорових осіб ($p > 0,05$). Тобто, таке комплексне лікування у хворих на ГКС (ІМ) сприяло швидкому і повному відновленню досліджуваних показників ендотеліальної функції судин. Отриманий результат лікування можна пояснити застосуванням L-аргініну як основного субстрату для синтезу оксиду азоту. В багатьох дослідженнях було продемонстровано, що застосування L-аргініну після проведення стентування зменшувало число рестенозів [3, 6, 14] завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [11, 13, 16].

У цілому завдяки комплексному застосуванню комбінованої медикаментозної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину (тіворелю) на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації досягнуто достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираження таких ускладнень ГКС (ІМ), як реперфузійні аритмії та гостра серцева (лівошлуночкова) недостатність.

Висновки. 1. У хворих на ГКС (ІМ) у вихідному стані спостерігаються виражені порушення морфофункціональних параметрів серця, розвиток

його післяінфарктного ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функцій серця та розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин.

2. Морфофункціональні порушення параметрів серця приводили до розвитку ускладненого перебігу ГКС (ІМ), в першу добу після перкутанного коронарного втручання на фоні стандартної медикаментозної та відновної терапії найчастіше діагностували реперфузійний синдром із проявами гострої лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності.

3. Застосування комплексної медикаментозної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину (тіворелю) на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації приводило до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираження таких ускладнень ГКС (ІМ), як реперфузійні аритмії та гостра лівошлуночкова недостатність.

Перспективи подальших досліджень. Отримано позитивні клінічні результати комбінованої медикаментозної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину (тіворелю) у хворих на ГКС (ІМ), що проявилось покращенням інотропної функції серця та достовірним зниженням частоти і вираження реперфузійних аритмій, а це обґрунтовує доцільність дослідження патофізіологічних механізмів такого впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Я. Принципы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка / Р. Я. Абдуллаев, И. К. Латогуз, М. А. Власенко // Эксперимент. и клин. мед. – 2001. – № 4. – С. 59–62.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» // МОЗ України. – 2014. – 78 с.
3. Батушкін В. В. Цитопротекція при гострому інфаркті міокарда після відкриття інфаркт-залежної артерії: нові горизонти / В. В. Батушкін // Ліки України (Medicine of Ukraine). – 2017. – № 8 (214). – С. 33–40.
4. Коваленко В. М. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні: посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска», 2018. – 215 с.
5. Кондаков І. Л. Способи морфо-функціонального дослідження стану ендотелію: метод. рек. / І. Л. Кондаков, А. Ф. Яковенко. – Харків, 2000. – 18 с.
6. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів із кардіоваскулярною патологією / М. М. Селюк, М. М. Козачок, І. М. Льовкін, О. В. Селюк // Семейная медицина. – 2017. – № 2 (70). – С. 60–64.
7. Швед М. І. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом / М. І. Швед, Л. В. Левицька. – К.: Видавн. дім «Медкнига», 2018. – 176 с.
8. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання: метод. рек. / М. І. Швед, Л. В. Левицька, А. І. Кланца, Л. В. Цуглевич. – Хмельницький, 2018. – 40 с.
9. Astashkin E. I. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system / E. I. Astashkin, M. G. Glezer // Cardiology and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 58–65.
10. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / J. DiNicolantonio, C. Lavie, H. Fares [et al.] // Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin. Proc. – 2013. – P. 1–8.
11. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 325–333.
12. Colonna P. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial / P. Colonna, S. Iliceto // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139 (2, pt 3). – P. 124–130.

13. Haynts W. G. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease / W. G. Haynts, D. J. Webb // *J. of Hypertension*. – 2008. – Vol. 16. – P. 1081–1098.

14. L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty / J. George, S. B. Shmuel, A. Roth [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 174. – P. 323–327.

15. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James S. Agewall [et

al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 2. – P. 119–177. Mode access : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.

16. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium / L. Opie // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 97 (3). – P. 375–388.

17. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasko, M. Di Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (6). – P. 502–508.

18. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen, J. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 187 (1). – P. 25–33.

REFERENCES

1. Abdullayev, R.Ya., Latoguz, I.K., & Vlasenko, M.A. (2001). Printsipy ekhokardiograficheskoy otsenki diastolicheskoy funktsii levogo zheludochka [The principles of echocardiographic evaluation of the diastolic function of the left ventricle]. *Eksperymental'naya i klinicheskaya meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, 4, 59-62 [in Russian].

2. MOZ Ukrainy (2014). *Unifikovani klinichni protokoli ekstremoi, pervynnoi, vtorynnoi ta tretynnoi medychnoi dopomohy "Hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu segmenta ST"* [Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary and tertiary care "Acute coronary syndrome with elevation of segment ST"]. [in Ukrainian].

3. Batushkin, V.V. (2017). Tsytoprotektsiia pry hostromu infarkti miokarda pislia vidkryttia infarkt-zaleznoi arterii: novi horyzonty [Cytoprotection in acute myocardial infarction after the discovery of a heart attack-dependent artery: new horizons]. *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 8 214), 33-40 [in Ukrainian].

4. Kovalenko, V.M., & Kornatskyi, V.M. (2018). *Aktualni problemy zdorovia ta minimizatsiia yikh v umovakh zbroinnoho konfliktu v Ukraini (posibnyk)* [Actual problems of health and minimization of them in conditions of armed conflict in Ukraine (manual)]. Kyiv: M.D. Strazhesk Institute of Cardiology [in Ukrainian].

5. Kondakov, I.L., & Yakovenko, A.F. (2000). *Sposoby morfo-funktsionalnoho doslidzhennia stanu endoteliiu. Metodichni rekomendatsii* [Methods of morpho-functional study of the state of the endothelium. Methodical recommendations]. Kharkiv [in Ukrainian].

6. Seliuk, M.M., Kozachok, M.M., Lovkin, I.M., & Seliuk, O.V. (2017). Vybir optymalnoi kombinatsii metabolichnykh preparativ dlia likuvannia patsientiv z kardiovaskularnoiu patolohiieiu [Choice of the optimal combination of metabolic drugs for the treatment of patients with cardiovascular pathology]. *Semeynaya meditsyna – Family Medicine*, 2 (70), 60-64 [in Russian].

7. Shved, M.I., & Levytska, L.V. (2018). *Suchasni tekhnologii vidnovnoho likuvannia khvorykh iz hostryim koronarnym syndromom* [Modern technologies of restorative treatment of patients with acute coronary syndrome]. Kyiv: Vydav. dim Medknyha [in Ukrainian].

8. Shved, M.I., Levytska, L.V., Klantsa, A.I., & Tshulevych, L.V. (2018). *Reabilitatsiia khvorykh na infarkt miokarda ta hostryi koronarnyi syndrom pislia perkutannoho koro-*

narnoho vtruchannia (metodychni rekomendatsii) [Rehabilitation of patients with myocardial infarction and acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (methodical recommendations)]. Khmelnytsk [in Ukrainian].

9. Astashkin, E.I., & Glezer, M.G. (2012). Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 6 (2), 58-65.

10. DiNicolantonio, J., Lavie, C., & Fares, H. (2013). L-Carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin. Proc.*, 1-8.

11. Celermajer, D.S. (1997). Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30, 325-333.

12. Colonna, P., & Iliceto, S. (2000). Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Am. Heart J.*, 139 (2, pt 3), 124-130.

13. Haynts, W.G., & Webb, D.J. (2008). Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J. of Hypertension*, 16, 1081-1098.

14. George, J., Shmuel, S.B., Roth, A., Herz, I., Izraelov, S., Deutsch, V., ... & Miller, H. (2004). L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*, 174, 323-327.

15. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M.J., Bucciarelli-Ducci, Ch., & Bueno, H. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2, 119-177. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.

16. Opie, L.H. (1997). Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am. Heart J.*, 97 (3), 375-388.

17. Rizzon, P., Biasko, G., & Di Biase, M. (1989). High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.*, 10 (6), 502-508.

18. Shug, A., Thomsen, J., & Folts, J. (1998). Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187 (1), 25-33.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ИНФАРКТОМ МИОКАРДА), КОТОРЫМ ПРОВЕДЕНО БАЛЛОННУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

©Н. И. Швед, Л. В. Цуглевич, С. Н. Геряк, Н. М. Ковбаса,
А. А. Прокопович, И. А. Ястремская

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
МОЗ Украины»*

РЕЗЮМЕ. В Украине наблюдается рост заболеваемости инфарктом миокарда среди лиц трудоспособного возраста (48,9 на 100 тыс.), а ишемическая болезнь сердца (ИХС) занимает первое место среди причин первичного выхода на инвалидность (22,8 %). Учитывая приведенные факты, приоритетными являются разработка и совершенствование методов лечения больных острым коронарным синдромом (инфарктом миокарда) (ОКС (ИМ)).

Материал и методы. Обследовано 45 больных острым коронарным синдромом с елевацией сегмента ST, которым было проведено ургентную баллонную ангиопластику и стентирование инфарктзависимой коронарной артерии. Возраст пациентов – от 43 до 75 лет, в среднем (59,57±8,07) года. Среди них преобладали мужчины (82,2 %). Опытную группу составили 30 пациентов, которые получали стандартное протокольное лечение ОКС (ИМ) и которым дополнительно назначали 4,2 г L-аргинина и 2,0 г L-карнитина (препарат «Тиворель», Юрия-Фарм, Украина) в форме раствора для инфузий по 100 мл один раз в сутки курсом 5 дней внутривенно. В контрольную группу вошли 15 пациентов с ОКС (ИМ), которым также проведено ургентную баллонную ангиопластику и стентирование инфарктзависимой коронарной артерии, но больные этой группы получали только стандартное протокольное лечение.

Цель – повысить эффективность лечения и профилактики реперфузионного синдрома после коронарного стентирования у больных ОКС (ИМ) путём включения в терапию L-аргинина и L-карнитина (тивореля).

Результаты. Установлено, что у больных ОКС (ИМ) после перкутанного коронарного вмешательства часто развивался реперфузионный синдром с проявлениями левожелудочковой недостаточности и нарушений ритма. Под влиянием стандартного медикаментозного лечения у больных контрольной группы отмечено существенное клинико-функциональное улучшение, но прогресировало послеинфарктное ремоделирование с нарушениями систолической и диастолической функции сердца, с развитием синдрома сердечной недостаточности и эндотелиальной сосудистой дисфункции, а также сохранялась резистентная к лечению экстрасистолия.

У больных ОКС (ИМ) опытной группы под влиянием комплексного медикаментозного лечения с включением L-аргинина и L-карнитина отмечено достоверное уменьшение частоты нарушений ритма и проводимости уже на вторые сутки наблюдения, а также уменьшение проявлений постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что, в конечном результате, проявлялось достоверным улучшением сократимости миокарда (ФВ возросла на 13 %) и уменьшением диастолической дисфункции.

Вывод. Увеличение инотропной функции сердца и достоверное снижение частоты и выраженности реперфузионных аритмий достигнуто за счет кардиометаболического влияния L-карнитина, а восстановление эндотелиальной сосудистой функции наступало под терапевтическим влиянием L-аргинина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; перкутанное коронарное вмешательство; реперфузионный синдром; L-аргинин; L-карнитин.

WAYS FOR IMPROVEMENT OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME (MYOCARDIAL INFARCTION), WHO UNDERWENT BALLOON ANGIOPLASTY AND STENTING OF THE CORONARY ARTERY

©M. I. Shved, L. V. Tsuglevich, S. M. Heryak, N. M. Kovbasa,
O. O. Prokopovich, I. O. Jastremska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. In Ukraine, there is an increase in the incidence of myocardial infarction among people of working age (48.9 per 100 thousand), and coronary heart disease (IHD) ranks first among the causes of primary disability (22.8 %). Considering the above facts, the development and improvement of treatment methods for patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction) (ACS) is a priority.

Material and Methods. 45 patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation were examined, who underwent urgent balloon angioplasty and stenting of the infarction-dependent coronary artery. The age of patients was from 43 to 75 years, on average (59.57±8.07) years. Men prevailed among them (82.2 %). The experimental group consisted of 30 patients who received standard protocol treatment of ACS (MI) and who were additionally prescribed 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine (Tivorel, Yurii Farm, Ukraine) in the form of a solution for infusion of 100 ml

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

once a day course of 5 days intravenously. The control group included 15 patients with ACS (MI), who also underwent urgent balloon angioplasty and stenting of the infarct coronary artery, but patients of this group received only standard protocol treatment.

The aim – to improve the efficiency of treatment and prevention of the reperfusion syndrome in patients with coronary stenting by means of the inclusion of L-arginine and L-carnitine (Tivorel) in therapy patients with acute coronary syndrome (miocardial infarction).

Results and Discussion. It was established that in patients with ACS after percutaneous coronary intervention, reperfusion syndrome with manifestations of left ventricular insufficiency and rhythm disturbances most often developed. Substantial clinical and functional improvement was noted under the influence of standard medical treatment in patients of the control group, but postinfarction remodeling with systolic and diastolic function of the heart, with the development of heart failure syndrome and endothelial dysfunction of blood vessels, and also remained resistant to extrasystole therapy, progressed.

Patients with ACS (MI) of the experimental group under the influence of complex medical treatment with the inclusion of L-arginine and L-carnitine marked a significant decrease in the frequency of violations of rhythm and conduction for the second day of observation, as well as a decrease in the manifestations of post-infarction remodeling of left ventricular, which ultimately manifested itself a significant improvement in myocardial contractility (EF increased by 13 %) and decreased diastolic dysfunction. Improvement of the inotropic function of the heart and a significant reduction in the frequency and severity of reperfusion arrhythmias were achieved through the cardiometabolic effect of L-carnitine, and restoration of endothelial function of the vessels was induced by the therapeutic effects of L-arginine.

Conclusion. An increase in inotropic cardiac function and a significant reduction in the frequency and severity of reperfusion arrhythmias was achieved due to the cardiometabolic effect of L-carnitine, and the restoration of endothelial vascular function occurred under the therapeutic influence of L-arginine.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; reperfusion syndrome; L-arginine; L-carnitine.

Отримано 21.02.2019

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

©С. О. Шейко, Н. О. Колб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У комплексному лікуванні АГ у поєднанні з хронічною ІХС найдоцільніше застосувати засоби, які мають сприятливий вплив на перебіг обох захворювань: знижувати рівень АТ, запобігати ішемії та стенокардії, інфаркту міокарда та інсульту, зменшувати ймовірність смерті, покращувати якість життя хворих. Але лікування коморбідних пацієнтів з АГ, ІХС та порушеннями серцевого ритму на тлі гіпофосфатемії в даний час залишається не до кінця визначеним.

Мета – вивчення клінічної ефективності комплексного лікування пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ) в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) та порушеннями серцевого ритму на тлі гіпофосфатемії.

Матеріал і методи. Проаналізовано лікування 353 пацієнтів віком (71,2±4,5) року з АГ та ІХС, які отримували базисну терапію. Із них у 97 (50 жінок і 47 чоловіків) хворих з АГ, ІХС, порушеннями серцевого ритму та гіпофосфатемією зберігалися нестабільний перебіг АГ та серцево-больові напади. В основну групу включено 48 пацієнтів (25 жінок і 23 чоловіки), які приймали фіксовану комбінацію бісопрололу фумарату (5 мг) з амлодипіном (5 мг) і D-фруктозо-1,6-дифосфат. У групу порівняння увійшли 49 хворих (24 жінки і 25 чоловіків), у лікувальний комплекс яких D-фруктозо-1,6-дифосфат не додавали. Проведено загальноклінічне обстеження, визначення електролітів крові, електрокардіографію (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску (АТ). Гіпофосфатемію діагностували при рівні фосфору у сироватці крові <0,9 ммоль/л.

Результати. Після лікування кількість нападів стенокардії реєстрували в 2,25 рази рідше (1,07±0,03 проти 2,41±1,05), подій депресії сегмента ST достовірно менше у хворих основної групи, порівняно з такими в групі порівняння (2,13±0,04 проти 4,2±0,06). Фібриляцію передсердь діагностували у 4 (8,3 %) хворих основної та у 7 (14,2 %) – групи порівняння, суправентрикулярну екстрасистолію – у 8 (16,6 %) хворих основної і у 10 (20,4 %) пацієнтів групи порівняння, шлуночкові аритмії – у 3 (6,25 %) хворих основної групи та у 10 (20,4 %) хворих – групи порівняння. Небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму після лікування в основній групі не зареєстровано в жодному випадку.

Висновки. Застосування комплексної терапії при АГ з ІХС, порушеннями серцевого ритму і гіпофосфатемією зі включенням в лікувальний комплекс D-фруктозо-1,6-дифосфату забезпечує істотний антиішемічний ефект, приводить до зменшення (в 2,25 рази) частоти нападів стенокардії, подій суправентрикулярної екстрасистолії, пароксизмів фібриляції передсердь, запобігає виникненню небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця; порушення серцевого ритму; фруктозо-1,6-дифосфат.

Вступ. Основною медико-соціальною проблемою в Україні є зростання атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) з порушеннями серцевого ритму. За даними державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», серед дорослого населення України від захворювань серцево-судинної системи в 2016 році страждали 22 303 564 особи, що складає 52,4 % від загального населення [1]. Важливим глобальним чинником ризику розвитку кардіоваскулярної і цереброваскулярної захворюваності та раптової серцевої смерті є артеріальна гіпертензія. Існує пряма кореляція між ризиком розвитку інсульту, рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) і віком. Чим вищий вік хворого і систолічний артеріальний тиск, тим більша ймовірність розвитку порушень мозкового кровообігу як ішемічного, так і геморагічного генезу [2]. У структурі АГ важливе місце займає ізольова-

на систолічна артеріальна гіпертензія. Аналіз Фремінгемського дослідження підтвердив роль ізольованого підвищення систолічного АТ як незалежного фактора ризику серцево-судинної патології. Зростає кількість хворих зі стабільною стенокардією напруги і на сьогодні в Україні вона становить більше 3 млн осіб [3]. Поряд з цим, одним із найпоширеніших патологічних станів серцево-судинної системи є порушення серцевого ритму [4]. Пацієнтів з ІХС і АГ характеризує широкий спектр надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму серця, від екстрасистолії до фібриляції передсердь та шлуночкової тахікардії [4]. Загрозливі показники захворюваності на серцево-судинну патологію в Україні вимагають постійного удосконалення лікування таких хворих. У комплексному лікуванні пацієнтів з АГ у поєднанні з хронічною ІХС найдоцільніше застосовувати засоби, які мають сприятливий вплив на перебіг обох захворювань: знижують рівень АТ, запобігають

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

виникненню ішемії та стенокардії, інфаркту міокарда та інсульту, зменшують ймовірність смерті, покращують якість життя хворих. Але базисна терапія не завжди дає бажані результати. Відомо, що коронарний атеросклероз призводить до дисбалансу між постачанням кисню до кардіоміоцитів і потребою в ньому, зменшення синтезу АТФ і, внаслідок цього, розвитку електрофізіологічної та функціональної дисфункції міокарда. Тому важливим компонентом терапії АГ і ІХС є препарати, дія яких спрямована на усунення метаболічних та електролітних порушень міокарда [5]. В останній час дослідники вивчають гіпофосфатемію. Доведено, що гіпофосфатемія – це потенційно небезпечне порушення обміну речовин, яке часто трапляється у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, призводить до розвитку серцевої і дихальної недостатності. Встановлено взаємозв'язок між концентрацією фосфору в сироватці крові і патогенезом шлуночкової аритмії при інфаркті міокарда [6]. Оцінено потенційну клінічну роль і прогностичну значимість гіпофосфатемії у хворих з сепсисом, гострим порушенням роботи нирок [7–9]. Результати дослідження професора О. С. Сичова довели, що D-фруктозо-1,6-дифосфат доцільно включати в комплексне лікування аритмій у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і серцевою недостатністю. Абсолютним показанням до його призначення є гіпофосфатемія [10]. Однак, лікування коморбідних пацієнтів з АГ, ІХС та порушеннями серцевого ритму на тлі гіпофосфатемії в даний час залишається не до кінця визначеним, підходить до лікування цієї категорії хворих потребують перегляду.

Мета дослідження – вивчення клінічної ефективності комплексного лікування пацієнтів похилого віку з АГ в поєднанні з ІХС та порушеннями серцевого ритму на тлі гіпофосфатемії.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконано на базі терапевтичного відділення КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 8» Дніпропетровської обласної ради. Проаналізовано результати обстеження та лікування 353 пацієнтів з АГ і ІХС, які отримували базисну терапію. Привертає до себе увагу значний відсоток (34,6 %) пацієнтів з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією серед усіх хворих з АГ. Середній вік хворих складав (71,2±4,5) року. Всі пацієнти з АГ були обстежені та отримували лікування відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Згідно з клінічними рекомендаціями з АГ євро-

пейського товариства гіпертензії (ESH) та європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року, в загальній схемі лікування АГ більшість хворих із самого початку потребують комбінованої терапії [11]. А згідно з керівництвом 2018 року Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії, лікування АГ рекомендовано починати з комбінації двох препаратів в одній таблетці [12, 13]. На сьогоднішній день відома єдина в Україні фіксована комбінація бета-адреноблокатора бісопрололу і антагоніста кальцію амлодипіну в одній таблетці. Застосування такої комбінації виправдане завдяки потенціюванню антигіпертензивного та антиішемічного ефектів обох компонентів. Бісопролол відомий як високо-селективний препарат, який найчастіше застосовують для лікування ІХС і АГ. Амлодипін є еталонним дигідропіридиновим антагоністом кальцію тривалої дії, якому притаманний виражений дозозалежний антигіпертензивний ефект. Ефективність амлодипіну у хворих з АГ переконливо доведена у численних контрольованих дослідженнях (VALUE, ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH). Діагностику та лікування хворих на ІХС здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» 2016 року № 152. Медикаментозна терапія ІХС передбачала призначення антиангінальних препаратів, засобів для покращення прогнозу захворювання, а саме статинів, ацетилсаліцилової кислоти і, за показаннями, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. При наявності фібриляції передсердь хворим призначали варфарин. Для оптимізації енергетичного обміну у хворих на АГ в поєднанні з ІХС і порушеннями ритму серця та для забезпечення енерговитрат призначали фруктозо-1,6-дифосфат.

Критерії включення до дослідження: АГ, в поєднанні із стабільною ІХС зі стенокардією напруги II та III функціонального класу та порушеннями ритму серця на тлі гіпофосфатемії. **Критерії виключення:** інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, атріовентрикулярна блокада II і III ступенів, синоатріальна блокада, брадикардія, виражена печінкова і ниркова недостатність, гострі інфекційні захворювання, спадкова непереносимість фруктози, гіперфосфатемія.

Із когорти обстежених відібрано 97 (50 жінок і 47 чоловіків) хворих на АГ в поєднанні з стабільною ІХС зі стенокардією напруги II та III функціональних класів та порушеннями ритму серця, які продовжували скаржитись на нестабільний перебіг АГ та збереження серцево-больових нападів. В основну групу включено 48 пацієнтів (25 жінок і 23 чоловіки), які приймали фіксовану комбінацію

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

бісопрололу фумарату (5 мг) і амлодипіну (5 мг) та додатково фруктозо-1,6-дифосфат. До групи порівняння увійшли 49 хворих (24 жінки і 25 чоловіків), які отримували фіксовану комбінацію бісопрололу фумарату (5 мг) і амлодипіну (5 мг) без додаткового призначення фруктозо-1,6-дифосфату. В нашому дослідженні D-фруктозо-1,6-дифосфат призначали за такою схемою: 1-й день – 10 г/100 мл внутрішньовенно краплинно, наступні дні – по 5 г/50 мл внутрішньовенно краплинно. Загальна тривалість лікування препаратом складала 10 днів.

Проведено загальноклінічне обстеження хворих, визначення тиреотропного гормону, вмісту електролітів крові, електрокардіографію (ЕКГ). Гіпофосфатемію діагностували при концентрації фосфору у сироватці крові <0,9 ммоль/л. З метою діагностики ішемії міокарда у хворих з АГ виконували холтерівське моніторування ЕКГ. Характерними для ішемії міокарда вважали такі зміни сегмента ST: амплітуда депресії сегмента ST – не менше 1 мм (на відстані 60 мс від точки J); тривалість депресії сегмента ST не менше 1 хвилини; тривалість періоду між послідовними епізодами депресії сегмента ST – не менше 1 хвилини. Вимірювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск, проводили добове моніторування артеріального тиску, розраховували пульсовий і середній артеріальний тиск. Обстеження виконували до початку та через 1 місяць лікування.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм STATISTICA v.6.1 (ліцензійний № AGAR909E415822FA) з розрахунком середньої арифметичної (M), стандартної похибки се-

редньої величини (m) і 95 % довірчого інтервалу для середньої (95 % ДІ). Результати вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Хворі скаржилися на стискаючий біль за грудниною і задишку (94,9 і 62,8 % відповідно), запаморочення (26,9 %) та швидку втомлюваність (75,6 %). Поряд з цим пацієнти відмічали прискорене серцебиття, перебої в серцевій діяльності, відчуття нестачі повітря. Фібриляцію передсердь діагностували у 10 (20,8 %) хворих основної групи та у 9 (18,4 %) пацієнтів групи порівняння. Відповідно, суправентрикулярну екстрасистолю діагностували у 18 (37,5 %) і 15 (30,6 %) хворих. Ці порушення ритму супроводжувались збільшенням розмірів лівого передсердя та зниженням його скоротливої здатності. Отже, зміни структури лівого передсердя і конфігурації його волокон є передумовою для розвитку надлишкових склеротичних процесів у міокарді передсердь та формування морфологічного субстрату для порушень ритму серця. Шлуночкові порушення ритму реєстрували у 19 (39,6 %) хворих основної групи та у 20 (40,8 %) пацієнтів групи порівняння. Часта, рання, групова і політопна шлуночкова екстрасистоля – це порушення ритму, що загрожують життю. В основній групі питома вага небезпечних для життя шлуночкових аритмій становила 18,1 %. В групі порівняння таке порушення ритму зустрічали у 15,5 % пацієнтів.

Після лікування в обох групах значно зменшилась кількість, тривалість, інтенсивність нападів стенокардії та епізодів депресії сегмента ST (рис. 1).

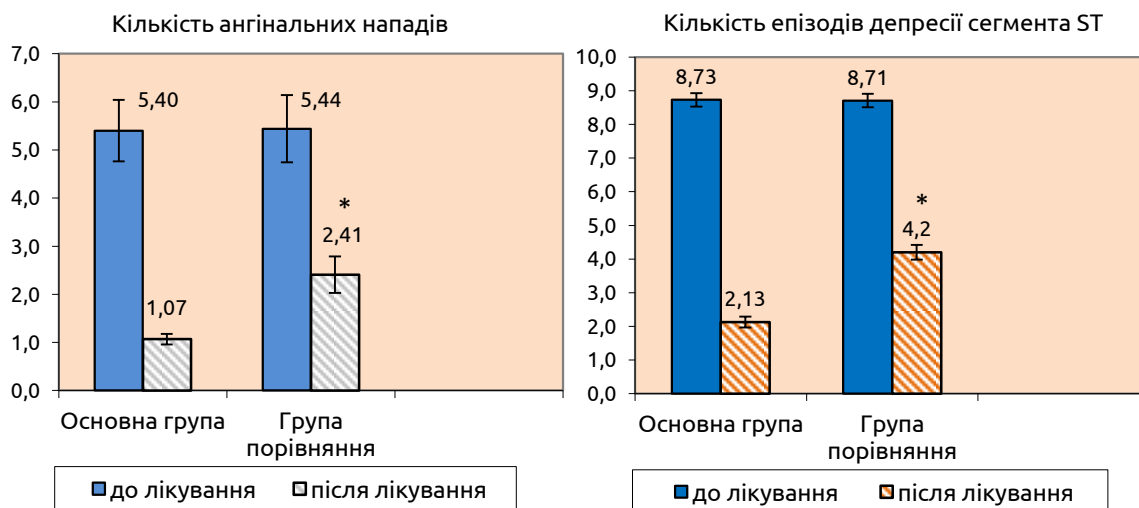


Рис. 1. Динаміка змін кількості нападів стенокардії та подій депресії сегмента ST до та після лікування; * – $p < 0,001$ порівняно з основною групою.

Проте кількість нападів стенокардії у хворих основної групи реєстрували значно рідше, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$). Так, до початку

лікування у хворих основної групи та групи порівняння кількість нападів стенокардії становила в середньому $5,4 \pm 0,17$ та $5,44 \pm 0,19$ на добу, а до кінця

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

лікування вона зменшилась до $1,07 \pm 0,03$ та $2,41 \pm 1,05$. При цьому кількість нападів стенокардії у хворих, які приймали фруктозо-1,6-дифосфат, після лікування реєстрували в 2,25 рази ($1,07 \pm 0,03$ проти $2,41 \pm 1,05$) рідше, ніж у хворих, які отримували лікування без додаткового призначення фруктозо-1,6-дифосфату.

За даними добового моніторування ЕКГ, після проведеного лікування частота реєстрації епізодів депресії сегмента ST достовірно зменшила-

сь з 8,73 до 2,13 подій в основній групі та з 8,71 до 4,2 в групі порівняння ($p < 0,001$). При цьому у хворих основної групи частота подій депресії сегмента ST була достовірно нижчою, ніж у групі порівняння ($2,13 \pm 0,04$ проти $4,2 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Частота серцевих скорочень в основній групі достовірно зменшилась, порівняно з даним показником до лікування – як в основній (з $87,5 \pm 0,7$) уд./хв до $71,1 \pm 0,9$ уд./хв; $p < 0,001$), так і в групі порівняння (з $87,2 \pm 0,4$ уд./хв до $68,3 \pm 0,5$ уд./хв; $p < 0,001$) (рис. 2).

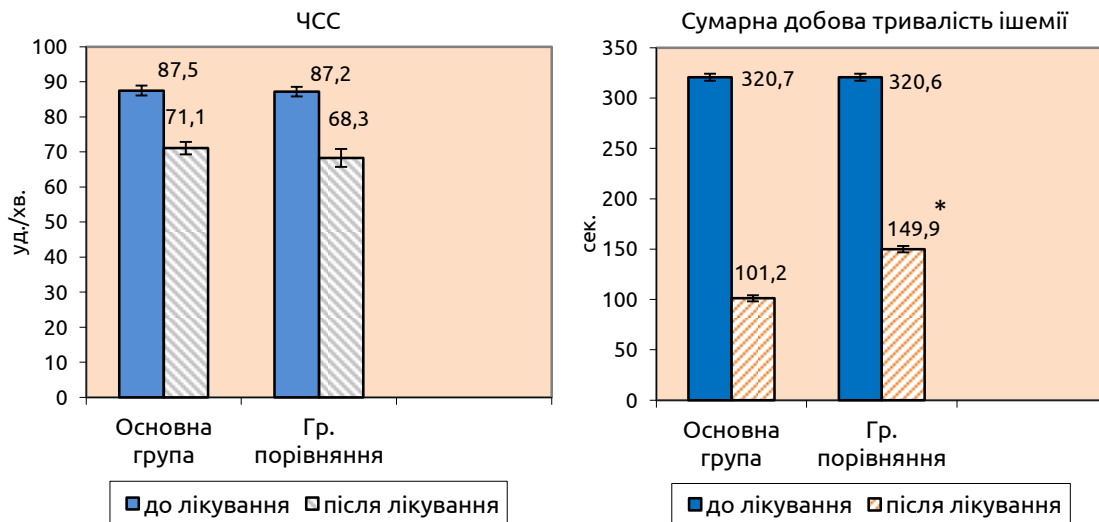


Рис. 2. Динаміка змін частоти серцевих скорочень та сумарної добової тривалості ішемії; * – $p < 0,001$ порівняно з основною групою.

В обох групах знизилась сумарна добова тривалість ішемії, проте в основній групі цей показник був достовірно нижчим, ніж у групі порівняння.

Після лікування фібриляцію передсердь діагностували у 4 (8,3 %) хворих основної групи та в 7 (14,2 %) хворих групи порівняння. Суправентрикулярну екстрасистолію зустрічали у 8 (16,6 %) хворих основної групи і в 10 (20,4 %) пацієнтів групи порівняння. Шлуночкові порушення ритму реєстрували у 3 (6,25 %) хворих основної групи та в 10 (20,4 %) пацієнтів групи порівняння. Небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму після лікування в основній групі в жодному випадку не зареєстровано.

Після проведеної терапії вдалося досягти цільового рівня систолічного артеріального тиску в 69,2 % хворих основної групи та в 65,4 % пацієнтів групи порівняння ($p > 0,05$ між групами). Досягнення цільового рівня діастолічного артеріального тиску відмічено в 96,2 % спостережень в основній і в 92,3 % – в групі порівняння ($p > 0,05$).

Таким чином, до лікування в обох групах хворі мали однакові скарги, а виразність клінічної симптоматики залежала від частоти серцевих скорочень, ступеня тяжкості ураження міокарда, тривалості епізодів порушення ритму. Спектр по-

рушень ритму до лікування між групами також не мав відмінностей. В основній групі, порівняно з групою порівняння, дещо більшою була питома вага небезпечних для життя шлуночкових аритмій – 18,1 % проти 15,5 %.

Аналізуючи вплив лікування на клінічний перебіг захворювання, ми виявили, що у пацієнтів основної групи покращення клінічного перебігу наставало швидше, ніж у хворих, які лікувались лише фіксованою комбінацією бісопрололу фумарату (5 мг) і амлодипіну (5 мг), без додаткового прийому D-фруктозо-1,6-дифосфату.

Достовірно зменшення після лікування ($1,07 \pm 0,03$ проти $2,41 \pm 1,05$; $p < 0,05$) кількості нападів стенокардії у хворих, які додатково приймали фруктозо-1,6-дифосфат, порівняно з хворими, в лікувальному комплексі яких фруктозо-1,6-дифосфат не використовували, вірогідно, пов'язано з додатковою антиішемічною дією препарату.

Після проведеного лікування вражала динаміка результатів добового моніторування ЕКГ. Зокрема, епізоди депресії сегмента ST у хворих основної групи реєстрували достовірно рідше, ніж у групі порівняння ($2,13 \pm 0,04$ проти $4,2 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Сумарна добова тривалість ішемії значуще знизилась, і в основній групі цей показник був

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

достовірно нижчим, ніж в групі порівняння. Це вказує на посилення антиангінальної дії шляхом додавання до комплексної терапії фруктозо-1,6-дифосфату. Таким чином, зменшення кількості нападів стенокардії, подій депресії сегмента ST та сумарної добової тривалості ішемії є статистично більш значущим у хворих основної групи, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Після лікування порушення ритму в основній групі реєстрували значно рідше, ніж в групі порівняння. А небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму після лікування в основній групі не зареєстровано в жодному випадку.

Дані нашого дослідження підтверджуються результатами дослідження професора О. Сичова, яке доводить раціональність призначення в комплексній терапії хворих з шлуночковими аритміями і серцевою недостатністю фруктозо-1,6-дифосфату, завдяки його позитивному інотропному і антиаритмічному ефекту [10].

За даними нещодавно проведеного дослідження, додавання препарату D-фруктозо-1,6-дифосфату до складу комплексної терапії серцевої недостатності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, сприяє більш вираженому регресу клінічних симптомів серцевої недостатності та підвищенню толерантності до фізичного навантаження на фоні зниженої систолічної функції лівого шлуночка, що позитивно корелює ($r > 0,73$) зі збільшенням фракції викиду лівого шлуночка [14].

Отримані нами дані свідчать, що у хворих з АГ, ІХС і порушеннями ритму серця при наявності гіпофосфатемії доцільним є призначення D-фруктозо-1,6-дифосфату. Аналіз отриманих результатів показав, що у відповідь на лікування даної категорії хворих відбуваються позитивні зміни в покращенні клінічної симптоматики, зменшується кількість нападів стенокардії та подій депресії сегмента ST, відбуваються зміни ЧСС та зменшується сумарна добова тривалість ішемії, зміни щодо індексу часу САТ і ДАТ, позитивна динаміка таких порушень серцевого ритму, як фібриляція передсердь, суправентрикулярна екстрасистолія,

шлуночкових порушень серцевого ритму, що загрожують життю.

Це дає змогу стверджувати, що включення в лікувальний комплекс D-фруктозо-1,6-дифосфату забезпечує істотний антиішемічний ефект у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою та порушеннями ритму серця.

Отже, зміни метаболізму кардіоміоцитів при ішемії можуть відбуватися під впливом медикаментозної дії, зокрема за допомогою препаратів, здатних безпосередньо діяти на клітинний метаболізм. У такий спосіб дисфункцію міокарда та електрофізіологічних зрушень у вигляді змін сегмента ST на ЕКГ, появу за грудинного болю і, врешті, стенокардії як кінцевого етапу, в основі якого лежать зміни метаболізму міокарда, можна корегувати завдяки комплексній терапії зі включенням в лікувальний комплекс препарату, що забезпечує енерговитрати за рахунок доставки фруктозо-1,6-дифосфату в організм у готовому вигляді.

Висновки. Застосування комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою, порушеннями серцевого ритму і гіпофосфатемією із включенням в лікувальний комплекс D-фруктозо-1,6-дифосфату забезпечує істотний антиішемічний ефект, приводить до зменшення (в 2,25 рази) частоти нападів стенокардії, зменшення подій суправентрикулярної екстрасистолії, пароксизмів фібриляції передсердь, відсутності небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму.

Перспективи подальших досліджень. Доцільне проведення рандомізованих клінічних досліджень із вивчення впливу гіпофосфатемії на перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з ішемічною хворобою та порушеннями серцевого ритму з метою розробки терапії даної категорії хворих.

Конфлікт інтересів відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

ЛІТЕРАТУРА

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сиренко, О. С. Сичов. – К., 2016. – 189 с.

2. Сиренко Ю. Н. Атеніто – новое слово в лечении артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 1 (57). – С. 9–14.

3. Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах : посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, 2017. – С. 24–28.

4. Залежність електричної ектопічної активності серця від надмірної ваги тіла у хворих на гіпертонічну

хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця (за даними добового моніторингу ЕКГ) / В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, Н. Є. Добровольська, В. А. Матсалаєва // Патологія. – 2017. – Т. 14, № 1 (39). – С. 43–48.

5. Оптимізація лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця із застосуванням Тризипіну (мельдонію) / Ю. М. Сиренко, О. Л. Рековець, С. М. Кушнір [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2017. – Т. 1 (51). – С. 31–43.

6. Hypophosphatemia and duration of respiratory failure and mortality in critically ill patients / С. К. Feder-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

spiel, T. S. Itenov, K. Thormar [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 62. – P. 1098–1104.

7. Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis / E. Brotfain, A. Schwartz, A. Boniel [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2016. – Vol. 48, No. 5. – P. 94–299.

8. Limited evidence for monitoring and treatment of hypophosphataemia in critically ill patients / C. Federspiel, T. S. Itenov, K. Thormar [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* – 2015. – Vol. 177, Issue 50.

9. Managing hypophosphatemia in critically ill patients: a report on an under-diagnosed electrolyte anomaly / A. Shajahan, J. Ajith Kumar, K. P. Gireesh Kumar [et al.] // *J. Clin Pharm. Ther.* – 2015. – Vol. 40, No. 3. – P. 353–354.

10. Сичов О. С. Нарушение ритма сердца: наиболее актуальные вопросы клинической практики [Електронний ресурс] / О. С. Сичов. // *Укр. мед. часопис.* – 2018. Retrieved from: <https://www.umj.com.ua/article/127748/narushenie-ritma-serdtsa-naibolee-aktualnye-voprosy-klinicheskoy-praktiki>.

11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

12. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, W. Bryan, M. Giuseppe [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, Issue 33. – P. 3021–3104.

13. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges / Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 35. – P. 353–364.

14. Скрипник І. М. Вплив препарату Езафосфіна на перебіг серцевої недостатності у післяінфарктний період [Електронний ресурс] / І. М. Скрипник, Т. В. Дубровінська, Н. О. Люлька // *Укр. мед. часопис.* – 2017, 9 лютого. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/105015/vpliv-preparatu-ezafosfina-na-perebig-sertsevoyi-nedostatnosti-u-pislyainfarktnej-period> [in Ukrainian].

REFERENCES

1. Kovalenko, V.M., Lutai, M.I., Sirenko, Yu.M. & Sychov, O.S. (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klyasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standard diagnostics and treatment]*. Kyiv [in Ukrainian].

2. Sirenko, Yu.N., & Rekovets, O.L. (2018). Attento – novoye slovo v lecheniyyi arterialnoy gipertenzii [Attento – a new word in the treatment of arterial hypertension]. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 1 (57), 9-14 [in Russian].

3. Kovalenko, V.M., & Kornatskyi V.M. (2017). *Problemy zdorovia i tryvalosti zhyttia v suchasnykh umovakh: posibnyk [Problems of health and life expectancy in modern conditions: manual]*. [in Ukrainian].

4. Syvolap, V., Kurilets, L., Matsalaieva, V., & Dobrovol'ska, N. (2017). Zalezhnist elektrychnoi ektopichnoi aktyvnosti sertsia vid nadmirnoi vahy tila u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia (za danymy dobovoho monitoruvannia EKH) [The dependence of the ectopic electrical activity of the heart on the excess body weight in patients with essential hypertension in combination with ischemic heart disease (according to the daily ECG monitoring)]. *Patolohiia – Pathology*, 14, 1 (39). doi: 10.14739/2310-1237.2017.1.97795 [in Ukrainian].

5. Sirenko, Yu., Rekovets, O., Kushnir, S., Torbas, O., Havrylenko, T., & Ryzhkova, N. (2017). Optyimizatsiia likuvannia patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta suputnoiu ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia iz zastosuvanniam Tryzypinu (meldoniiu) [Optimizing the treatment of patients with arterial hypertension and concomitant coronary heart disease using Trizipin (meldonium)]. *Arterialna hupertenziia – Arterial Hypertension*, 1 (51), 31-43. doi: 10.22141/2224-1485.1.51.2017.96249 [in Ukrainian].

6. Federspiel, C., Itenov, T., Thormar, K., Liu, K., & Bestle, M. (2018). Hypophosphatemia and duration of respiratory failure and mortality in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 62 (8), 1098-1104. doi: 10.1111/aas.13136

7. Brotfain, E., Schwartz, A., Boniel, A., Koymfman, L., Boyko, M., Kutz, R., & Klein, M. (2016). Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis. *Anesthesiol. Intensive Ther.*, 48 (5), 294-299. doi: 10.5603/ait.a2016.0053

8. Federspiel C., Itenov T.S., Thormar K., & Bestle M.H. (2015). Limited evidence for monitoring and treatment of hypophosphataemia in critically ill patients. *Ugeskr Laeger*, 177 (50).

9. Shajahan, A., Ajith Kumar, J., Gireesh Kumar, K., Sreekrishnan, T., & Jismy, K. (2015). Managing hypophosphatemia in critically ill patients: a report on an under-diagnosed electrolyte anomaly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40 (3), 353-354. doi: 10.1111/jcpt.12264

10. Sychev, O. S. (2018). *Narusheniye ritma serdtsa: naiboleye aktualnyye voprosy klinicheskoy praktiki [Heart rhythm disorder: the most pressing issues of clinical practice]*. *Ukr. Med. Chasopys – Ukr. Medical Chronicle*. Retrieved from: <https://www.umj.com.ua/article/127748/narushenie-ritma-serdtsa-naibolee-aktualnye-voprosy-klinicheskoy-praktiki> [in Russian].

11. ESH/ESC. (2013). Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34 (28), 2159 to 2219 Doi:10.1093/eurheartj/eh151

12. Williams, B., Bryan, W., Giuseppe, M., & Wilko, S. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021-3104.

13. (2013). Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal*, 35 (6), 353-364. doi: 10.1093/eurheartj/eh1407

14. Skrypyuk, I.M., Dubrovinska, T.V., & Liulka, N.O. (2017). *Vplyv preparatu Ezafosfina na perebih sertsevoyi nedostatnosti u pislyainfarktnyi period [Influence of the drug Ezafosfina on the course of heart failure in patients in postinfarction period]*. *Ukr. med. chasopys – Ukrainian Medical Chronicle*. Retrieved from: <https://www.umj.com.ua/article/105015/vpliv-preparatu-ezafosfina-na-perebig-sertsevoyi-nedostatnosti-u-pislyainfarktnej-period> [in Ukrainian].

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

©С. А. Шейко, Н. А. Колб

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. В комплексном лечении АГ в сочетании с хронической ИБС наиболее целесообразно применять средства, которые благоприятно влияют на течение обоих заболеваний: снижают уровень АД, предотвращают развитие ишемии и стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта, уменьшают вероятность смерти, улучшают качество жизни больных. Но лечение коморбидных пациентов с АГ, ИБС и нарушениями сердечного ритма на фоне гипофосфатемии в настоящее время остается не до конца изученным.

Цель работы – изучение клинической эффективности комплексного лечения пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями сердечного ритма на фоне гипофосфатемии.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 353 пациентов в возрасте (71,2±4,5) лет с АГ и ИБС, получавших базисную терапию. Из них у 97 (50 женщин и 47 мужчин) больных с АГ, ИБС, нарушениями сердечного ритма и гипофосфатемией сохранялось нестабильное течение АГ и сердечно-болевые приступы. В основную группу включены 48 пациентов (25 женщин и 23 мужчины), которые принимали фиксированную комбинацию бисопролола фумарата (5 мг) с амлодипином (5 мг) и фруктозо-1,6-дифосфат. В группу сравнения вошли 49 больных (24 женщины и 25 мужчин), в лечебный комплекс которых D-фруктозо-1,6-дифосфат не включали. Проведены общеклиническое обследование, определение электролитов крови, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД). Гипофосфатемию диагностировали при уровне фосфора в сыворотке крови <0,9 ммоль/л.

Результаты. После лечения приступов стенокардии регистрировали в 2,25 раза реже (1,07±0,03 против 2,41±1,05), событий депрессии сегмента ST регистрировали достоверно меньше у больных основной группы относительно таковых в группе сравнения (2,13±0,04 против 4,2±0,06). Фибрилляцию предсердий диагностировали у 4 (8,3 %) больных основной и у 7 (14,2 %) – группы сравнения, суправентрикулярную экстрасистолию регистрировали у 8 (16,6 %) больных основной и у 10 (20,4 %) пациентов группы сравнения, желудочковые аритмии – у 3 (6,25 %) больных основной группы и у 10 (20,4 %) больных группы сравнения. Опасные для жизни желудочковые нарушения ритма после лечения в основной группе не зарегистрированы ни в едином случае.

Выводы. Применение комплексной терапии при АГ с ИБС, нарушениями сердечного ритма и гипофосфатемией с включением в лечебный комплекс D-фруктозо-1,6-дифосфата обеспечивает существенный антиишемический эффект, приводит к уменьшению (в 2,25 раза) частоты приступов стенокардии, событий суправентрикулярной экстрасистолии, пароксизмов фибрилляции предсердий, предотвращает возникновение опасных для жизни желудочковых нарушений ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; нарушения сердечного ритма; фруктозо-1,6-дифосфат.

COMPREHENSIVE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC DISEASE AND HEART RHYTHM DISORDERS

©S. O. Sheiko, N. O. Kolb

Dnipropetrovsk Medical Academy

SUMMARY. In the complex treatment of hypertension in combination with chronic coronary artery disease, it is most appropriate to use means that have a beneficial effect on the course of both diseases: to lower the level of blood pressure, to prevent ischemia and angina, myocardial infarction and stroke, to reduce the likelihood of death, to improve the quality of life of patients. But the treatment of comorbid patients with hypertension, coronary artery disease, and cardiac arrhythmias in the background of hypophosphatemia is currently not completely determined.

The aim of the study – the clinical efficacy of complex treatment in patients with hypertension in combination with coronary heart disease and cardiac rhythm disorders in the background of hypophosphatemia.

Material and Methods. The analysis of treatment of 353 patients aged (71.2±4.5) years with hypertension and coronary heart disease, received baseline therapy. Among them, 97 (50 women and 47 men) patients with hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorders and hypophosphatemia maintained an unstable course of hypertension and cardio-pain attacks. The main group included 48 patients (25 women and 23 men) who received a fixed combination of bisoprolol fumarate (5 mg) with amlodipine (5 mg) and fructose-1,6-diphosphate. The comparison group included 49 patients (24 women and 25 men), whose D-fructose-1,6-diphosphate was not added to the treatment complex. A general-clinical examination, blood electrolytes, electrocardiography (ECG), daily ECG monitoring and blood pressure (BP) were performed. Hypophosphatemia was diagnosed at serum phosphorus level <0.9 mmol/l.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

Results. After treatment, the number of angina attacks was recorded 2.25 times (1.07 ± 0.03) versus (2.41 ± 1.05) less frequently, depression events of the ST segment were significantly lower (2.13 versus 4.2) in patients with the main group, compared with those in the comparison group. The achievement of the target level of systolic blood pressure was noted in 69.2 % of the patients in the main group and 65.4 % in the comparison group ($p < 0.05$ among the groups). Atrial fibrillation was diagnosed in 4 (8.3 %) patients in the primary and 7 (14.2 %) in the comparison group. Supraventricular extrasystole was recorded in 8 (16.6 %) patients in the primary and in 10 (20.4 %) patients in the comparison group. Ventricular arrhythmias – in 3 (6.25 %) patients of the primary and 10 (20.4 %) of the comparison group. Dangerous ventricular rhythm disturbances after treatment in the main group have not been registered in any case.

Conclusions. The application of complex therapy for patients with arterial hypertension in combination with ischemic disease, heart rhythm disturbances and hypophosphatemia with inclusion in the treatment complex D-fructose-1,6-diphosphate provides a significant anti-ischemic effect, which leads to a decrease (in 2.25 times) of the frequency of angina attacks, reduction of supraventricular extrasystoles, paroxysms of atrial fibrillation, absence of ventricular rhythm dangerous for life.

KEY WORDS: arterial hypertension; coronary heart disease; cardiac arrhythmias; fructose-1,6-diphosphate.

Отримано 11.02.2019

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНІ ІЗ ХВОРОБОЮ ЛАЙМА, У МЕШКАНЦІВ ТЕРНОПІЛЬЩИНИ

©М. І. Шкільна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Мета – вивчити особливості клінічних проявів ураження опорно-рухового апарату у мешканців Тернопільщини, інфікованих *Borrelia burgdorferi*.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 58 мешканців Тернопільської області віком від 16 до 68 років із захворюваннями опорно-рухової системи, інфікованих *Borrelia burgdorferi*. Залежно від належності до груп ризику щодо Лайм-бореліозу обстежених поділили на 2 групи: 30 осіб (1 група) – працівники лісових господарств Тернопільської області та 28 осіб (2 група) – мешканці Тернопільщини, які лікувались амбулаторно та стаціонарно з приводу захворювань опорно-рухової системи. Діагноз хвороби Лайма встановлювали на підставі серологічного дослідження сироватки хворих методом імуноферментного аналізу на наявність антитіл до антигенів комплексу *B. burgdorferi sensu lato*. Для оцінки ураження суглобів у мешканців Тернопільщини було використано суглобовий рахунок (кількісний) – сумарне числове вираження болю та припухлості у суглобах.

Результати. Серед опитаних 30 (66,6 %) лісників Тернопільщини та 4 (14,8 %) пацієнти відмітили понад 3 укуси кліща, дворовий епізод укусу мали 8 (26,6 %) пацієнтів 1-ї групи та 2 (7,4 %) 2-ї відповідно; 10 (29,6 %) із 58 респондентів обох груп не пам'ятають про випадки укусів кліщів протягом життя. У 15 (48,3 %) із 28 обстежених із захворюваннями опорно-рухової системи було поєднане ураження великих та дрібних суглобів, тоді як у 15 (50,0 %) із 30 обстежених працівників лісових господарств переважали пошкодження великих суглобів. Антитіла хоча б одного класу специфічних антитіл до *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*) виявлено у 14 (46,7 %) із 30 працівників лісових господарств Тернопільщини та у 7 (25,0 %) із 28 пацієнтів із захворюваннями опорно-рухової системи.

Висновки. Аналіз впливу збудників комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* на органи опорно-рухової системи працівників лісових господарств та мешканців Тернопільщини проведено вперше. У 33,3 % пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, які не пам'ятали про укуси кліщів, лабораторно діагностовано позитивні або проміжні результати хоча б одного класу специфічних антитіл до *Borrelia burgdorferi sensu lato* та наявні клінічні ознаки ураження органів опорно-рухової системи. У 50 % працівників лісових господарств Тернопільської області, інфікованих Лайм-бореліозом, переважали ураження великих суглобів, тоді як 53,6 % обстежених нами хворих Тернопілля турбувало поєднане ураження великих та дрібних суглобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Лайм-бореліоз; суглоби; мешканці; Тернопільщина.

Вступ. Хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз, хронічна мігруюча еритема, кліщова еритема) – природно-осередкова трансмісивна хвороба, яка спричиняється бореліями (*Borrelia burgdorferi*) та проявляється мігруючою кільцеподібною еритемою, гарячкою, ураженням центральної і периферійної нервової системи, серця й великих суглобів, схильністю до хронізації та рецидивного перебігу [1].

Збудник Лайм-бореліозу (ЛБ) – *Borrelia burgdorferi* – грамнегативна рухома спірохета *B. burgdorferi sensu lato* з родини *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. Переносниками борелій в Європі та Україні є кліщі роду *Ixodes ricinus* та *Dermacentor reticulatus*. Такі обмежені території для іксодових кліщових бореліозів виявлено в 57 населених пунктах 14 районів нашої області та м. Тернополі [2]. Західний регіон України, в тому числі й Тернопільська область, є ендемічним осередком ЛБ, оскільки розташована в зоні з родючими ґрунтами, помірним континентальним кліматом, лісовими ландшафтами (загальна площа лісового фонду області становить 199,3 тис. га з широколистяними

та мішано-широколистяними породами дерев). З огляду на зазначене вище, до професійних груп із високим ризиком зараження хворобою Лайма належать працівники лісництв, фермерських господарств, мисливці та й мешканці області загалом. Згідно з наказом МОЗ України № 133 від 19.07.1995 р., Лайм-бореліоз офіційно віднесений до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб [3]. В Україні офіційну реєстрацію ІКБ введено у 2000 р. Захворюваність на хворобу Лайма зростає з 58 випадків у 2000 році до 3838 – у 2017 р.; на Тернопільщині з 4 у 2005 році до 115 – у 2015 і 165 – у 2017 відповідно (рис. 1).

За даними літератури, встановлено такий розподіл клінічних форм ЛБ: ураження нервової системи (НС) – 16–47 %, опорно-рухового апарату (ОРА) – 1–57 %, серцево-судинної системи – від 0,3–4 % у Європі до 8–15,3 % – у США. Найвищі відсотки ураження ОРА спостерігаються в Україні та США (60 %) [4].

Важливою особливістю ЛБ є суттєві відмінності хвороби не лише при інфікуванні різними видами збудника й на різних стадіях захворюван-

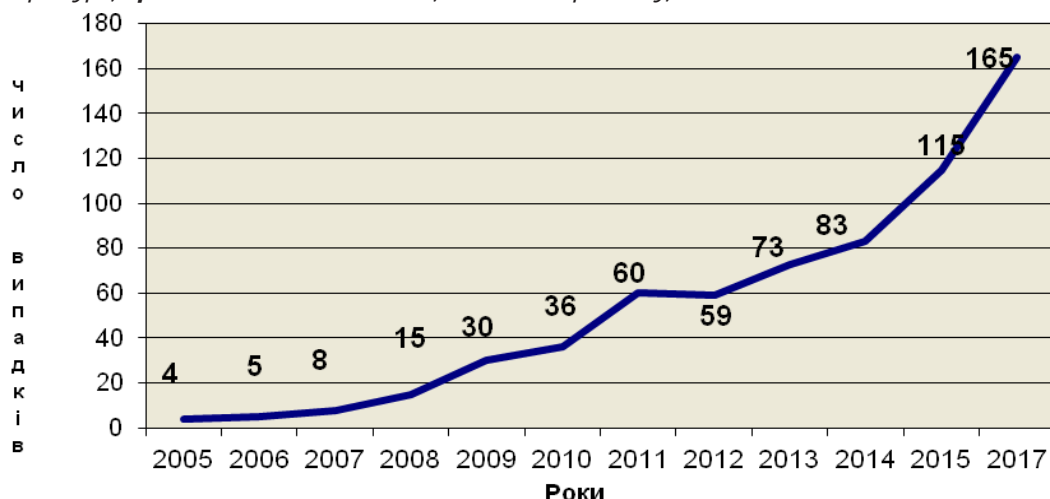


Рис. 1. Захворюваність на хворобу Лайма на Тернопільщині (2005–2017 рр.).

ня, а й залежно від географічного регіону. За даними J. L. Goodman і співавт. [5], для мешканців Північної Америки із ОРА частіше характерний олігоартикулярний артрит, інтенсивніше запалення суглобів, зумовлене циркуляцією *Bbss* (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), тоді як жителів Європи олігоартикулярний артрит турбує рідше, запалення суглобів має значно меншу інтенсивність, та спричинені вони *Bafzi Bgar* (*Borrelia afzelii* і *Borrelia garinii*).

Мета дослідження – вивчити особливості клінічних проявів ураження опорно-рухового апарату у мешканців Тернопільщини, інфікованих *Borrelia burgdorferi*. Дослідження проводилось у рамках науково-дослідної роботи «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики», а також є частиною спільного українсько-польського проекту «Дослідження епідеміології, патогенезу, клініки та профілактики бореліозу» в межах науково-дослідницьких проектів Європейського Союзу. Дослідження проводилися на базі лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який був створений при ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» у липні 2017 р. [6].

Матеріал і методи дослідження. Під спостереженням перебували 58 мешканців Тернопільської області віком від 16 до 68 років із захворюваннями опорно-рухової системи, інфікованих *Borrelia burgdorferi*. Залежно від належності до груп ризику щодо Лайм-бореліозу обстежених поділили на 2 групи: 30 осіб (1 група) – працівники лісових господарств Тернопільської області та 28 осіб (2 група) – мешканці Тернопільщини, які

лікувались амбулаторно та стаціонарно з приводу захворювань опорно-рухової системи.

Усі обстежені давали відповіді на питання уніфікованої міжнародної анкети-опитувальника, в якій відмічали наявність укусів кліщів (кількість і місце їх укусів), відзначали скарги, які турбували їх після укусів, в тому числі з боку опорно-рухової системи, та давність захворювання.

Діагноз хвороби Лайма встановлювали на підставі серологічного дослідження сироватки хворих методом імуноферментного аналізу на наявність антитіл до антигенів комплексу *B. burgdorferi sensu lato* з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М – тест-системою Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM), імуноглобуліни класу G – Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG). Отримані результати оцінювали як позитивні, пограничні або негативні та інтерпретували згідно з рекомендаціями компанії-виробника.

Для оцінки ураження суглобів у мешканців Тернопільщини було використано суглобовий рахунок (кількісний) – сумарне числове вираження болю та припухлості у суглобах, відповідно до якого: 1 – ураження великих суглобів (плечовий, ліктьовий, тазово-стегновий, колінний), 2 – ураження дрібних суглобів та 3 – поєднане ураження великих і дрібних суглобів.

Результати й обговорення. Серед опитаних 30 (66,6 %) лісників Тернопільщини та 4 (14,8 %) пацієнти відмітили понад 3 укуси кліща, дворазовий епізод укусу мали 8 (26,6 %) пацієнтів 1-ї групи та 2 (7,4 %) 2-ї відповідно.

Слід зазначити, що 10 (29,6 %) із 58 респондентів двох груп не пам'ятають укусів кліща протягом життя. Закономірним є те, що одноразового епізоду укусу кліща пацієнти 1 групи не мали взагалі, що, ймовірно, пов'язано з тривалим пере-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

буванням даної верстви населення в лісі, в силу виконання їх професійних обов'язків (табл. 1).

У результаті аналізу суглобового болю встановлено, що у 15 (48,3 %) із 28 пацієнтів із захворюваннями опорно-рухової системи мало місце

поєднане ураження великих та дрібних суглобів, тоді як у працівників лісових господарств переважали ушкодження великих суглобів – у 15 (50,0 %) із 30 обстежених (рис. 2).

Таблиця 1. Характеристика укусів кліщів

Кількість укусів	1 група (n=30)	%	2 група (n=28)	%
1 раз	0	0	13	48,2
2 рази	8	26,6	2	7,4
Багато (понад 3 укуси)	20	66,6	4	14,8
Не мали жодного або не пам'ятають	2	6,7	8	29,6

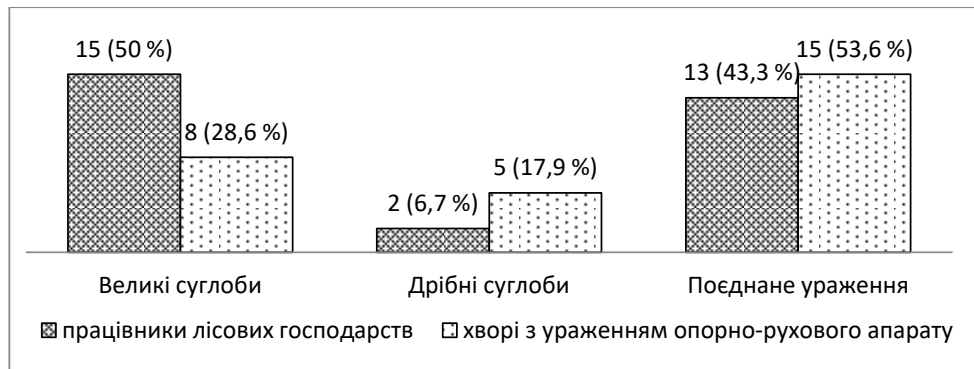


Рис. 2. Аналіз ураження суглобів у групах обстежених.

Окремо слід звернути увагу на характер болю, який турбував пацієнтів обох груп. Біль був інтенсивнішим вночі і мав мігруючий характер, деякі пацієнти характеризували його як «накладання джгута».

Аналіз результатів серологічного дослідження сироваток крові на наявність специфічних IgM і IgG виявив позитивні результати хоча б одного класу антитіл у 14 (46,7 %) із 30 працівників лісових господарств Тернопільщини та у 7 (25,0 %) із 28 пацієнтів із захворюваннями опорно-рухової системи. Серед 10 опитаних нами респондентів двох груп, які не пам'ятали про укуси кліща, позитивні результати хоча б одного класу антитіл виявлено у 3 (33,3 %) людей.

Висновки. 1. Аналіз впливу збудників комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* на органи опорно-рухової системи працівників лісових гос-

подарств та мешканців Тернопільщини проведено вперше.

2. У 33,3 % пацієнтів 1 та 2 груп, які не пам'ятали про укуси кліщів, лабораторно діагностовані позитивні або проміжні результати хоча б одного класу специфічних антитіл до *Borrelia burgdorferi sensu lato* та наявні клінічні ознаки ураження органів опорно-рухової системи.

3. У 50 % працівників лісових господарств Тернопільської області, інфікованих Лайм-бореліозом, переважали ураження великих суглобів, тоді як 53,6 % обстежених нами хворих Тернопілля турбувало поєднане ураження великих та дрібних суглобів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження клінічних проявів ураження опорно-рухового апарату у мешканців Тернопільщини, інфікованих *Borrelia burgdorferi*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноград Н. О. Віддалені наслідки при іксодових кліщових бореліозах / Н. О. Виноград, З. П. Василюшин, Л. П. Козак // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 15–20.
 2. Хвороба Лайма на Тернопільщині / [Н. А. Васильєва, О. Л. Івахів, В. О. Качор та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 50–53.

3. Професійні інфекційні хвороби / Ю. І. Кундієв, М. А. Андрейчин, А. М. Нагорна, Д. В. Варивончик. – К. : Авіцена, 2014. – 528 с. – Розділ 4. Зоонози (М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, В. С. Копча). – С. 360–522 (406–419).
 4. Виноград І. А. Епідеміологічні особливості та клінічні варіанти іксодових кліщових бореліозів в Україні /

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

I. A. Vynograd, G. B. Biletska, O. B. Semenyshyn // *AML*. – 2002. – № 1. – С. 73–77.

5. Goodman J. L. Tick-borne diseases of humans / J. L. Goodman, D. T. Dennis, D. E. Sonenshine. – ASM Press,

Washington D.C. – 2005. – 401 p.

6. Шкільна М. І. Лайм-Борреліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області / М. І. Шкільна // *Інфекційні хвороби*. – 2016. – № 1(83). – С. 36–40.

REFERENCES

1. Vynograd, N.O., Vasylyshyn, Z.P. & Kozak, L.P. (2009). Viddaleni naslidky pry iksodovykh klishchovykh boreliozakh [Long-term effects of Ixodic tick borelliosis]. *Suchasni infektsii – Modern Infections*, 2. 15-20 [in Ukrainian].

2. Vasylieva, N.A., Ivakhiv, O.L. & Kachor, V.O. (2011). Khvoroba Laima na Ternopilshchyni [Lyme disease in Ternopil region]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 2, 50-53 [in Ukrainian].

3. Kundiiiev, Yu.I., Andreichyn, M.A., Nahorna, A.M., & Varyvonchuk, D.V. (2014). *Profesiini infektsiini khvoroby [Occupational infectious diseases]*. Kyiv: VD "Avitsena".

4. Vynograd, I.A., Biletska, H.V. & Semenyshyn, O.B. (2002). Epidemiolohichni osoblyvosti ta klinichni varyanty iksodovykh klishchovykh borelioziv v Ukraini [Epidemiological features and clinical variants of ixodic tick borelliosis in Ukraine]. *AML*, 1, 73-77 [in Ukrainian].

5. Goodman, J.L., Dennis, D.T. & Sonenshine, D.E. (2005). *Tick-borne diseases of humans*. ASM Press, Washington D.C.

6. Shkilna, M.I. (2016). Laim-Borelioz u pratsivnykiv lisovykh hospodarstv Ternopilskoï oblasti [Lime borreliosis in forestry workers of Ternopil region]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1 (83), 36-40.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БОЛЕЗНЬЮ ЛАЙМА, У ЖИТЕЛЕЙ ТЕРНОПОЛЬЩИНЫ

©М. И. Шкільна

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Цель – изучить особенности клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата у жителей Тернопольщины, инфицированных *Borrelia burgdorferi*.

Материал и методы. Под наблюдением находились 58 жителей Тернопольской области в возрасте от 16 до 68 лет с заболеваниями опорно-двигательной системы, инфицированных *Borrelia burgdorferi*. В зависимости от принадлежности к группам риска Лайм-боррелиоза, обследованных поделили на 2 группы: 30 лиц (1 группа) – работники лесных хозяйств Тернопольской области и 28 лиц (2 группа) – жители Тернопольщины, лечившиеся амбулаторно и стационарно по поводу заболеваний опорно-двигательной системы. Диагноз болезни Лайма устанавливали на основании серологического исследования сыворотки больных методом иммуноферментного анализа на наличие антител к антигенам комплекса *B. burgdorferi sensu lato*. Для оценки поражения суставов у жителей Тернопольщины был использован суставной счет (количественный) – суммарное числовое выражение боли и припухлости суставов.

Результаты. Среди опрошенных 30 (66,6 %) лесников Тернопольщины и 4 (14,8 %) пациента отметили более 3 укусов клещей, двукратный эпизод укуса имели 8 (26,6 %) пациентов 1-й группы и 2 (7,4 %) 2-й соответственно; 10 (29,6 %) из 58 респондентов двух групп не помнят о случаях укусов клещей в течение жизни. У 15 (48,3 %) из 28 больных заболеваниями опорно-двигательной системы имело место сочетанное поражение больших и мелких суставов, тогда как у 15 (50,0 %) из 30 обследованных работников лесных хозяйств преобладали повреждения крупных суставов. Антитела хотя бы одного класса IgM и/или IgG к *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* и *B. garinii*) выявлены у 14 (46,7 %) из 30 работников лесных хозяйств Тернопольщины и 7 (25,0 %) из 28 пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы.

Выводы. Анализ влияния возбудителей комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* на органы опорно-двигательной системы работников лесных хозяйств и жителей Тернопольщины проведен впервые. У 33,3 % пациентов 1-й и 2-й групп, которые не помнили об укусах клещей, лабораторно диагностированы положительные или промежуточные результаты хотя бы одного класса специфических антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato* и имеются клинические признаки поражения органов опорно-двигательной системы. У 50 % работников лесных хозяйств Тернопольской области, инфицированных Лайм-боррелиозом, преобладали поражения крупных суставов, тогда как 53,6 % обследованных нами больных Тернопольщины беспокоило одновременное поражение больших и мелких суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Лайм-боррелиоз; суставы; жители; Тернопольщина.

SOME SPECIFIC FEATURES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM DAMAGE, ASSOCIATED WITH LYME DISEASE IN THE INHABITANTS OF TERNOPIL REGION

©M. I. Shkilna

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

SUMMARY. The aim of the study – to learn the features of clinical manifestations of musculoskeletal system damage of the inhabitants of Ternopil region infected with *Borrelia burgdorferi*.

Material and Methods. The present studies were conducted based on 58 inhabitants of Ternopil region with diseases of the musculoskeletal system infected with *Borrelia burgdorferi*. The age of tested persons ranged from 16 to 68 years. According to the presence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* s.l, all patients were divided into two groups: the group 1 – 30 forestry workers of Ternopil region, the group 2 – 28 patients with musculoskeletal system diseases. Among all tested patients was examined for the presence of anti-*Borrelia burgdorferi* s.l. antibodies with the use of ELISA test, determining the level of specific IgM and IgG immunoglobulins. Quantitative articular score (the total numerical expression of pain and swelling of the joints) was used to evaluate the impression of the joints.

Results. In the study group, 30 (66.6 %) of the forestry workers and 4 (14.8 %) patients of the respondents had been bitten repeatedly, 8 (26.6 %) patients of group 1 and 2 (7.4 %) of the second one, were bitten twice, while the remaining 29.6 % do not remember being bitten in their lifetime. Combined impression of large and small joints were tested in 15 (48.3 %) out of 28 patients with musculoskeletal system, whereas in forestry workers, major injuries of the joints were prevalent in 15 (50.0 %) out of 30 examined. Positive or doubtful result in at least one class of antibodies IgM/IgG was observed in 14 (46.7 %) out of 30 forest workers of Ternopil region and 7 (25.0 %) of 28 patients with diseases of the musculoskeletal system.

Conclusions. The analysis of the effects of *Borrelia burgdorferi* sensu lato on the musculoskeletal system of the forestry workers and inhabitants of Ternopil region was carried out for the first time. In 33.3 % of examined both groups, who did not remember the tick bites, positive or intermediate results of at least one class of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato were diagnosed, and clinical signs of the impression of the musculoskeletal system were observed. Major injuries of the joints were prevalent in 50.0 % of the forestry workers of Ternopil region infected with Lyme borreliosis, while 53.6 % of the examined patients disturbed the combined impression of large and small joints.

KEY WORDS: Lyme borreliosis; joints; inhabitants; Ternopil region.

Отримано 15.02.2019

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЛЬВІВСЬКОМУ РЕГІОНІ

©М. Яхницька

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – найпоширеніша патологія сучасної гастроентерології, що завдає значних економічних та соціальних збитків, порушує якість життя людей.

Мета дослідження – вивчити клінічний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у Львівському регіоні.

Матеріал і методи. Проводили анкетування, ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, cito test® Н. Pylori Ag фірми Pharmsco® для діагностики гелікобактерної інфекції.

Результати. Проаналізовано результати спостережень за 102 пацієнтами з ГЕРХ: серед них було 48 (47,1 %) жінок та 54 (52,9 %) чоловіки. Середній вік жінок становив (48±2,11) року, чоловіків – (37,7±1,65) року. У 73,5 % обстежених діагностовано ендоскопічно позитивну форму ГЕРХ, тоді як 26,5 % не мали ерозивно-виразкових змін слизової оболонки стравоходу. Вивчення зв'язку способу життя у хворих на ГЕРХ показало, що нерегулярне харчування та куріння сприяють розвитку захворювання. Аналіз основних скарг показав: у 37,2 % хворих печія щоденна, періодичну печію 3–4 рази на тиждень відмічали 62,7 % пацієнтів. Відрижка та ранкове блювання мали місце у 59,8 та 16,7 % хворих відповідно. Нудоту відмічали 37,2 % обстежених. На неприємний присмак у роті скаржилися 35,3 % пацієнтів. Біль в епігастрії спостерігали у 53,9 % обстежених. 27,5 % хворих на ГЕРХ були інфіковані *H. pylori*.

Висновки. 1. Встановлено, що ендоскопічно негативна форма ГЕРХ у 4 рази частіше діагностується в жінок, тоді як ерозивні зміни слизової стравоходу вдвічі переважають серед осіб чоловічої статі. З'ясовано, що найчастіше ГЕРХ діагностували в осіб молодого та середнього віку (48,1 та 19,1 % відповідно).

2. Показано, що факторами ризику розвитку ГЕРХ є нерегулярне харчування та куріння. Натомість гелікобактерна інфекція не асоціюється з ГЕРХ незалежно від ендоскопічної картини.

3. Встановлено, що щоденна печія, нудота та неприємний присмак частіше зустрічаються у пацієнтів з ендоскопічно негативною ГЕРХ (55,6, 62,9 та 77,7 % відповідно), поєднання періодичної печії, відрижки та болю в епігастрії дозволяє запідозрити наявність ерозивно-виразкових змін слизової оболонки стравоходу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастроєзофагеальний рефлюкс; клінічні прояви; гелікобактерна інфекція.

Вступ. В останнє десятиріччя значно активізувалося вивчення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Це зумовлено постійним зростанням поширеності ГЕРХ та значною зацікавленістю даною патологією середвчених і практичних лікарів. Коли перші шукають нові етіологічні чинники, домінуючі патогенетичні ланки, то інших цікавлять клінічні прояви та лікування [1, 2, 7]. Проте в клінічній практиці лікарі недостатньо обізнані з проявами атипичного перебігу хвороби, а також недостатньо оцінюють клінічні прояви ГЕРХ. Все це потребує постійного детального вивчення особливостей перебігу клініки ГЕРХ.

Клінічні скарги пацієнтів із ГЕРХ складаються з типових стравохідних і позастравохідних ознак. Стравохідні скарги зумовлені впливом кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу. До них належать: печія, кисла відрижка, регургітація, дисфагія, ретростернальний біль і біль в епігастрії [3, 4]. Позастравохідні симптоми ГЕРХ поділяють на 4 основні групи: оториноларингологічні (ларингіт, фарингіт, сухість, дертя в горлі, отит); бронхолегеневі (стійкий кашель, підкашлювання, осиплість голосу, аспіраційна пневмонія, бронхі-

альна астма); кардіальні (біль у ділянці серця, аритмії, тахікардія, рефлекторне центральне апное); стоматологічні (витончення зубної емалі, рецидивний карієс, афтозний стоматит, періодонтит) [5]. Було відзначено, що у 50 % випадків причиною болю (не зумовленого ураженням серця) в лівій половині грудної клітки є ГЕРХ, а потрапляння рефлюктанту в просвіт бронхів здатне провокувати виникнення бронхоспазму [6].

Печія є наслідком збудження хеморецепторів слизової оболонки стравоходу рефлюктантом. За наявності у пацієнта печії для експрес-діагностики вірогідної рефлюксної хвороби рекомендоване застосування ГЕРХ-опитувальника [7, 8]. Якщо пацієнт відповідає «так» на всі поставлені питання, то ймовірність наявності ерозивного езофагіту при ендоскопії або виявлення патологічного рефлюксу при добовій рН-метрії (або їх поєднанні) досягає 85 %. Тяжкість печії можна оцінювати за допомогою опитувальника, оснований на бальній оцінці наявності та вираження суб'єктивних відчуттів хворого, пов'язаних з печією [9, 10]. Доведено, що у США щодня симптоми ГЕРХ відзначають 4–10 % осіб, щотижня 20–30 % і щомісяця близько

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

50 % опитаних [11]. Зокрема, досліджено, що якість життя пацієнтів із GERX нижча, ніж у хворих з нелікованими дуоденальною виразкою, стенокардією, серцевою недостатністю та гіпертензією [12]. Серед 20 % осіб, які відчувають печію щодня, близько половини страждають через це від безсоння, відзначають зниження працездатності, дратівливість та нервові порушення [13].

В Україні типові для GERX скарги (печію, кисле зригування, дисфагію) щоденно мають 3,3 % популяції, раз на тиждень – 17,3 % пацієнтів. При цьому частота цих скарг у жінок і чоловіків майже однакова, але пік захворюваності на GERX у перших припадає на вік 17–29, а в останніх – на 20–59 років. Атипові скарги (нічні кардіалгію, задуху, кашель) мають 13,1 % дорослого населення незалежно від статі [14].

На території Львівської області проводили дослідження, де було вивчено клінічні особливості перебігу захворювань стравоходу в пацієнтів, які тривало приймали нестероїдні протизапальні препарати. Доведено, що захворювання стравоходу виявляється найчастіше при тривалості ревматологічних захворювань 11–20 років. Також досліджено, що помірна та виражена печія турбують пацієнтів ревматологічного профілю з ерозивною GERX та функціональною печією майже з однаковою частотою [15].

При власному вивченні поширеності ендоскопічно позитивної форми GERX було встановлено, що дана патологія частіше зустрічається в чоловіків. Окрім того, доведено, що ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу часто поєднуються з іншими захворюваннями шлунково-кишкового каналу (ШКК) [16, 17].

Таким чином, існує ряд чинників, які не дозволяють оцінити реальні масштаби поширеності GERX. Насамперед це зумовлено тим, що для більшості пацієнтів печія не є причиною звернення до лікаря. Іншим важливим фактором є складність диференційної діагностики GERX у пацієнтів із супутньою патологією. Це зумовлено наявністю не-

специфічних скарг, нетиповим перебігом захворювання, відсутністю швидких діагностичних тестів. Все це потребує постійного детального вивчення особливостей перебігу клініки GERX.

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у Львівському регіоні.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 102 пацієнтів, які лікувалися в КНП «Новояворівська районна лікарня №1 імені Ю. Липи». Усім хворим здійснювали анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта: визначали типове (печія, відрижка кислим) для GERX скарги.

Ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу виконували апаратом Pentax I5000. Ендоскопічними критеріями неерозивної GERX вважали поєднання недостатності кардіального жому і/або почервоніння слизової оболонки, і/або закидання шлункового/дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу; ерозивної GERX – ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки стравоходу [18].

Фекальний антигенний cito test® H. Pylori Ag фірми Phargmasco® використовували для діагностики гелікобактерної інфекції.

Діагноз «GERX» встановлювали відповідно до протоколу надання медичної допомоги № 943 від 31 жовтня 2013 року: наявність у пацієнтів скарг на щоденну або періодичну печію 3–4 рази на тиждень та/або виявлення ерозивних змін слизової оболонки стравоходу під час ендоскопічного обстеження ШКК.

Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel. Статистично достовірними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Проаналізовано анкети 102 пацієнтів із GERX, серед них 48 (47,1 %) жінок та 54 (52,9 %) чоловіки. Середній вік жінок становив $(48 \pm 2,11)$ року, чоловіків – $(37,7 \pm 1,65)$ року.

Гендерний розподіл хворих на GERX представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл ендоскопічно позитивної та ендоскопічно негативної форм GERX залежно від статі

Стать	Неерозивна GERX (n=27)		Ерозивна GERX (n=75)	
	хворих	%	хворих	%
Жінки	22	81,5	26	34,7
Чоловіки	5	18,5	49	65,3

Як видно з таблиці 1, у жінок з однаковою кількістю випадків зустрічаються обидві форми GERX. Аналізуючи структуру ендоскопічно негативної форми GERX, встановлено що 81,5 % становили жінки, 18,5 % чоловіки. Серед хворих з ендоскопічно позитивною формою було 34,7 та

65,3 % жінок і чоловіків відповідно. Співвідношення чоловіків до жінок у групі з ерозивними змінами в стравоході становило 1,9:1, у групі з неерозивною GERX – 1:4,4.

Аналіз вікової структури у хворих на GERX наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Розподіл ендоскопічно негативної та ендоскопічно позитивної форм GERX у різних вікових категоріях

Вік пацієнтів	Ендоскопічно негативна (ЕН) форма (n=18)		Ендоскопічно позитивна (ЕП) форма (n=26)		ЕН та захворювання верхніх відділів ШКК (n=9)		ЕП та захворювання верхніх відділів ШКК (n=49)	
	хворих	%	хворих	%	хворих	%	хворих	%
18–25	4	22,2	2	7,7	–	–	2	4,1
25–44	8	44,4	3	11,5	3	3,3	24	8,9
45–60	6	33,4	18	69,2	6	6,7	16	2,6
61–75	–	–	3	11,6	–	–	7	4,4

Отже, у віці 18–25 років ендоскопічно позитивна та ендоскопічно негативна форми GERX однаково часто зустрічаються як у чоловіків, так і в жінок. 84,3 % обстежених були молодого віку, з них 55,1 % осіб, окрім ерозивних дефектів слизової оболонки стравоходу, мали ще й ураження верхніх відділів ШКК. У віці 45–60 років у 2,4 раза частіше виявляють GERX серед осіб жіночої статі, причому 62,5 % з них хворіють на ерозивну форму GERX. У чоловіків даної вікової категорії спо-

стерігали спорадичні випадки ізольованого ураження стравоходу. Виявлено, що у віці понад 61 рік на ендоскопічно позитивну форму GERX хворіли лише жінки.

Аналіз зв'язку між патологією стравоходу та способом життя (характер харчування, шкідливі звички) наведено в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, усі пацієнти нерегулярно та неправильно харчуються. 84,0 % обстежених з ЕП GERX та 44,4 % пацієнтів з ЕН GERX курили.

Таблиця 3. Зв'язок способу життя із виникненням патології стравоходу

Особливості перебігу	Ерозивна GERX (n=75)		Неерозивна GERX (n=27)	
	хворих	%	хворих	%
Нерегулярне харчування	75	100,0	27	100,0
Куріння	63	84,0	12	44,4
Зловживання алкоголем	2	2,7	0	0

Аналіз основних симптомів GERX залежно від змін слизової оболонки стравоходу, виявлених

під час ендоскопічного обстеження, представлено в таблиці 4.

Таблиця 4. Поширеність основних скарг у пацієнтів із GERX

Скарги		Ендоскопічно негативна форма (n=27)		Ендоскопічно позитивна форма (n=75)	
		хворих	%	хворих	%
Печія	Щоденна	15	55,6	23	30,6
	3–4 рази на тиждень	12	44,4	52	69,3
Відрижка		14	51,8	47	62,6
Нудота		17	62,9	21	28
Ранкове блювання		5	18,5	12	16
Неприємний присмак у роті		21	77,7	15	20
Біль в епігастрії		9	33,3	49	65,3

Отже, аналіз показав, що у 55,6 % пацієнтів з ЕН GERX спостерігали печію щоденно, а 69,3 % хворих з ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки стравоходу відмічали печію 3–4 рази на тиждень. Відрижка та ранкове блювання майже з однаковою частотою зустрічаються при двох формах GERX. Нудоту з ЕН GERX та ЕП GERX спостерігали у 62,9 та 28,0 % випадках відповідно. На неприємний присмак у роті в 3 рази частіше скаржилися пацієнти без ураження слизової оболонки стравоходу. Біль в епігастрії мав місце у

65,3 % хворих з ЕП GERX на противагу 33,3 % пацієнтів з ЕН GERX.

Наявність/відсутність гелікобактерної інфекції у пацієнтів із GERX наведено в таблиці 5.

Як видно з таблиці 5, у кожного п'ятого пацієнта з ендоскопічно негативною формою GERX є інфікованість *H. pylori*. Серед хворих, які мали ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу, інфекцію *H. pylori* виявлено у 30,7 % осіб.

Таким чином, ендоскопічно негативна форма GERX більш поширена у жінок середнього віку,

Таблиця 5. Зв'язок GERX із гелікобактерною інфекцією

H. pylory	Ендоскопічно негативна форма GERX (n=27)		Ендоскопічно позитивна форма GERX (n=75)	
	хворих	%	хворих	%
Наявність	5	18,5	23	30,7
Відсутність	22	72,5	52	69,3

тоді як ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу частіше діагностували серед чоловіків молодого віку. Основними факторами ризику розвитку GERX були нерегулярне харчування та куріння. Аналіз поширеності типових скарг показав, що у кожного пацієнта з GERX є свій індивідуальний набір скарг. Проте поєднання щоденної печії, нудоти та неприємного запаху з рота має місце й у тих пацієнтів, в яких не виявлено змін слизової оболонки стравоходу при ендоскопічному обстеженні. Коли пацієнт скаржиться на періодичну печію, відрижку та біль в епігастрії, це дозволяє запідозрити ендоскопічно позитивну форму GERX. Окрім того, чітко доведено, що GERX, незалежно від ендоскопічної картини, не асоційована з гелікобактерною інфекцією.

Ймовірно, поєднання декількох типових скарг у хворих на GERX має відповідати ерозивній та неерозивній формам захворювання. Втім, щоб з більшим відсотком ймовірності це стверджувати, потрібно збільшити кількість респондентів, зокрема з неерозивною GERX. Окрім цього, враховувати особливості екології території, на якій живуть пацієнти. Отже, вивчення та прогнозування різних клі-

нічних проявів GERX є одним з актуальних питань у клініці внутрішніх хвороб.

Висновки. 1. Встановлено, що ендоскопічно негативна форма GERX у 4 рази частіше діагностується у жінок, тоді як ерозивні зміни слизової стравоходу вдвічі переважають серед осіб чоловічої статі. З'ясовано, що найчастіше GERX діагностували в осіб молодого та середнього віку (48,1 та 19,1 % відповідно).

2. Показано, що факторами ризику розвитку GERX є нерегулярне харчування та куріння. Натомість гелікобактерна інфекція не асоціюється з GERX незалежно від ендоскопічної картини.

3. Встановлено, що щоденна печія, нудота та неприємний присмак частіше зустрічаються у пацієнтів з ендоскопічно негативною GERX (55,6, 62,9, 77,7 % відповідно), поєднання періодичної печії, відрижки та болю в епігастрії дозволяє запідозрити наявність ерозивно-виразкових змін слизової оболонки стравоходу.

Перспективи подальших досліджень. Вдосконалення діагностичного алгоритму виявлення GERX шляхом запровадження швидких та економічних обґрунтованих неінвазивних скринінгових тестів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. GERX. Від теорії до практики / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 38–44.

2. Бабак М. О. Поширеність типових та атипичних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / М. О. Бабак // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 2. – С. 33–37.

3. Blondeau K. Treatment of gastroesophageal reflux disease: the new kids to block / K. Blondeau // Neurogastroenterol. Motil. – 2010. – Vol. 22. – P. 836–840.

4. Стоматологічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та дорослих. Огляд літератури / Р. С. Назарян, Н. Ю. Ємельянова, О. В. Карнаух, Т. Г. Хмиз // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2013. – № 2 (9). – С. 34–39.

5. Звенигородская Л. А. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ишемической болезни сердца / Л. А. Звенигородская, А. А. Чурикова // Клини. геронт. – 2012. – № 18. – С. 48–51.

6. Каменір В. М. Динаміка рівня стабільних метаболітів оксиду азоту і мелатоніну у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі лікування мелатоніном / В. М. Каменір // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4. – С. 61–66.

7. Kahrilas P. J. Review article: gastroesophageal reflux disease as a functional gastrointestinal disorder / P. J. Kahrilas // Aliment. Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 20 (Suppl.). – P. 50–55.

8. Kellerman R. Gastroesophageal reflux disease / R. Kellerman, T. Kintanar // Prim. Care. – 2017. – Vol. 44 (4). – P. 561–573. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.001. Epub 2017 Oct 5. Review. PubMed PMID: 29132520.

9. Kseneva S. I. Discoordination of autonomic support of functions in the pathogenesis gastroesophageal reflux disease / S. I. Kseneva, E. V. Borodulina, V. V. Udut // Bull. Exp. Biol. Med. – 2018. doi: 10.1007/s10517-018-4279-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30450517.

10. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века / И. В. Маев // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 10–14.

11. Вдовиченко В. І. Кардіологічні симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу / В. І. Вдовиченко, Я. П. Свердан // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 3 (71). – С. 110–114.

12. Палій І. Г. Поширення GERX серед хворих з патологією органів травлення, провокуючі чинники та ефективність блокаторів Н+/К+АТФази (за результатами анкетування амбулаторних хворих) / І. Г. Палій, С. В. Заїка,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

А. Г. Янковецька // Сучасна гастроентерологія. – 2014. № 4 (78). С. 38–44.

13. Острогляд А. В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні / А. В. Острогляд // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 30–32.

14. Бабак М. О. Гендерні особливості поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3. – С. 11–16.

15. Бичков М. А. Клінічні особливості перебігу захворювань стравоходу у пацієнтів ревматологічного профілю / М. А. Бичков // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 3. С. 75–78.

16. Бичков М. А. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень / М. А. Бичков, М. М. Яхницька // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – № 2. – С. 38–43.

17. Гендерні та вікові особливості ендоскопічно позитивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / М. А. Бичков, Я. М. Савицький, Я. Б. Швидкий, М. М. Яхницька // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – № 17 (4). – С. 72–76.

18. Ендоскопічна діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / О. О. Крилова, Т. В. Майкова, В. М. Кутняк, С. Ю. Єршова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 6 (92). – С. 109–118.

REFERENCES

1. Babak, O.Ya. (2014). HERKh. Vid teorii do praktyky [GERD. From theory to practice]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 4 (78), 38-44 [in Ukrainian].

2. Babak, M.O. (2011). Poshyrenist typovykh ta atypovykh proiaviv gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby [The prevalence of typical and atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease]. *Ukr. terapeut. zhurn. – Ukrainian Therapeutic Journal*, 2, 33-37 [in Ukrainian].

3. Blondeau, K. (2010). Treatment of gastroesophageal reflux disease: the new kids to block. *Neurogastroenterol. Motil.*, 22, 836-840.

4. Nazarian, R.S., Yemelianova, N.Yu., Karnaukh, O.V., & Khmyz, T.H. (2013). Stomatolohichni proiavy gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby u ditei ta doroslykh. Ohliad literatury [Dental displays of gastroesophageal reflux disease in children and adults. Literature review]. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia – Preventive and Pediatric Dentistry*, 2 (9), 34-39 [in Ukrainian].

5. Zvenigorodskaya, L.A., & Churikova, A.A. (2012). Terapiya gastroezofagealnoy reflukсноy boleznii pri ishemicheskoy boleznii serdtsa [Therapy of gastroesophageal reflux disease in coronary heart disease.]. *Klin. geront. – Clinical Gerontology*, 18, 48-51 [in Russian].

6. Kahrilas, P.J. (2004). Review article: gastroesophageal reflux disease as a functional gastrointestinal disorder. *Aliment. Pharmacol Ther.*, 20 (Suppl), 50-55.

7. Kamenir, V.M. (2010). Dynamika rivnia stabilnykh metabolitiv oksydu azotu i melatoninu u patsiiientiv z gastroezofagealnoiu reflukсноiu khvoroboiu u poiednanni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen na tli likuvannia melatoninom [Dynamics of the level of stable metabolites of nitric oxide and melatonin in patients with gastroesophageal reflux disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease on the background of treatment with melatonin]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 4, 61-66 [in Ukrainian].

8. Kellerman, R., & Kintanar, T. (2017). Gastroesophageal reflux disease. *Prim. Care*, 44 (4), 561-573. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.001. Epub 2017 Oct 5. Review. PubMed PMID: 29132520.

9. Kseneva, S.I., Borodulina, E.V., & Udut, V.V. (2018). Discoordination of autonomic support of functions in the pathogenesis gastroesophageal reflux disease. *Bull. Exp.*

Biol. Med. doi: 10.1007/s10517-018-4279-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID:30450517.

10. Maev, I.V. (2004). Gastroezofagealnaya reflukсноy bolezni – bolezni XXI veka [Gastroesophageal reflux disease – a disease of the XXI century]. *Lechashchii vrach – Attending Doctor*, 4, 10-14 [in Russian].

11. Vdovychenko, V.I., & Sverdian, Ya.P. (2013). Kardiolohichni symptomy gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby u patsiiientiv iz tsukrovym diabetom 2 typu [Cardiological symptoms of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type 2]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 3 (71), 110-114 [in Ukrainian].

12. Palii, I.H., Zaika, S.V., & Yankovetska, A.H. (2014). Poshyrennia HERKh sered khvorykh z patolohiieiu orhaniv travlennia, provokuiuchi chynnyky ta efektyvnist blokatoriv N+/K+ATFazy (za rezultatamy anketuvannia ambulatornykh khvorykh) [Distribution of GERD among patients with pathology of digestive organs, provocative factors and the effectiveness of N + / K + ATPase blockers (based on the results of the survey of ambulatory patients)]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 4 (78), 38-44 [in Ukrainian].

13. Ostrohliad, A.V. (2006). Pershyi dosvid vyvchennia epidemiohii gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby v Ukraini [The first experience of epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Ukraine]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 1 (27), 30-32 [in Ukrainian].

14. Babak, M.O. (2011). Henderni osoblyvosti poshyrenosti gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby [Gender features of the prevalence of gastroesophageal reflux disease]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 3, 11-16 [in Ukrainian].

15. Bychkov, M.A. (2011). Klinichni osoblyvosti perebihu zakhvoriuvan stravoikhodu u patsiiientiv revmatolohichnoho profiliiu [Clinical features of the course of diseases of the esophagus in patients with rheumatoid profile]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal – Ukrainian Rheumatological Journal*, 3, 75-78 [in Ukrainian].

16. Bychkov, M.A., & Yakhnytska, M.M. (2017). Poshyrenist gastroezofagealnoi reflukсноi khvoroby za danymy endoskopichnykh doslidzhen [Prevalence of gastroesophageal reflux disease according to endoscopic studies]. *Zdo-*

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

butky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine, 2, 38-43 [in Ukrainian].

17. Bychkov, M.A., Savvitskiy, Ya.M., Shvydkyi, Ya.B., & Yakhnytska, M.M. (2017). Henderni ta vikovi osoblyvosti endoskopichno pozytyvnoi formy hastroezofahealnoi refluksnoi khvoroby [Gender and age characteristics of the endoscopically positive form of gastroesophageal reflux

disease]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Actual Problems of Modern Medicine, 17 (4), 72-76 [in Ukrainian].

18. Krylova, O.O., Maikova, T.V., Kutniak, V.M., & Yer-shova, S.Iu. (2016). Endoskopichna diahnostyka hastroezofahealnoi refluksnoi khvoroby [Endoscopy diagnosis of gastroesophageal reflux pain]. Suchasna gastroenterologiya – Modern Gastroenterology, 6 (92), 109-118 [in Ukrainian].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ВО ЛЬВОВСКОМ РЕГИОНЕ

©М. Яхницкая

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РЕЗЮМЕ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – самая распространенная патология современной гастроэнтерологии, которая наносит значительный экономический и социальный убыток, нарушает качество жизни людей.

Цель – изучить клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во Львовском регионе.

Материал и методы. Проводили анкетирование, эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, cito test® H. Pylori Ag фирмы Pharmasco® для диагностики хеликобактерной инфекции.

Результаты. Проанализированы результаты наблюдений за 102 пациентами с ГЭРБ: среди них было 48 (47,1 %) женщин и 54 (52,9 %) мужчины. Средний возраст женщин составил (48±2,11) года, мужчин (37,7±1,65) года. В 73,5 % обследованных диагностирована эндоскопически позитивная форма ГЭРБ, тогда как 26,5 % не имели эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода. Изучение связи образа жизни у больных ГЭРБ показало, что нерегулярное питание и курение способствуют развитию заболевания. Анализ жалоб показал: у 37,2 % больных изжога ежедневная, периодическую изжогу 3–4 раза в неделю отмечали 62,7 % пациентов. Отрыжка и утренняя рвота наблюдалась у 59,8 и 16,7 % больных соответственно. Тошноту отмечали 37,2 % обследованных. На неприятный привкус во рту жаловались 35,3 % пациентов. Боль в эпигастрии наблюдалась у 53,9 % обследованных. 27,5 % больных ГЭРБ были инфицированы *H. pylori*.

Выводы. 1. Установлено, что эндоскопически негативная форма ГЭРБ в 4 раза чаще диагностируется у женщин, тогда как эрозивные изменения слизистой пищевода вдвое преобладают среди лиц мужского пола. Выяснено, что чаще всего ГЭРБ диагностировали у лиц молодого и среднего возраста (48,1 и 19,1 % соответственно).

2. Показано, что факторами риска развития ГЭРБ являются нерегулярное питание и курение. Зато хеликобактерная инфекция не ассоциируется с ГЭРБ независимо от эндоскопической картины.

3. Установлено, что ежедневная изжога, тошнота и неприятный привкус чаще встречаются у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ (55,6, 62,9, 77,7 % соответственно), сочетание периодической изжоги, отрыжки и боли в эпигастрии позволяет заподозрить наличие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальный рефлюкс; клинические проявления; хеликобактерная инфекция.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN THE LVIV REGION

©M. Yakhnytska

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

SUMMARY. Gastroesophageal reflux disease is the most common pathology of modern gastroenterology, which causes significant economic and social damage, affects the quality of life of people.

The aim: to investigate the clinical course of gastroesophageal reflux disease.

Material and Methods. A questionnaire, an endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract, and a cito test® H. Pylori Ag from Pharmasco® for the diagnosis of helicobacter infection were conducted.

Results. The results of observations on 102 patients with GERD were analyzed: 48 (47.1 %) women and 54 (52.9 %) men. The average age of women was (48±2.11) years, men (37.7±1.65) years. In 73.5 % of the examined patients, the endoscopically positive form of GERD was diagnosed, while 26.5 % had no erosive-ulcerative changes in the esophagus mucosa. Study of lifestyle communication in patients with GERD showed that irregular nutrition and smoking contribute

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілей

to the development of the disease. Analysis of the main complaints showed that in 37.2 % of patients with heartburn, daily, periodic heartburn 3–4 times a week was noted by 62.7 % of patients. Bloating and morning vomiting were observed in 59.8 % and 16.7 % of patients respectively. Nausea was noted by 37.2 % of the surveyed. An unpleasant taste in the mouth complained 35.3 % of patients. Epigastric pain was observed in 53.9 % of cases. 27.5 % of patients with GERD were infected with *H. pylori*.

Conclusions. 1. It was established that the endoscopically negative form of GERD is 4 times more often diagnosed in women, while erosive changes in the mucous membrane of the esophagus are twice as high among males. It was found that most often GERD was diagnosed in young and middle age (48.1 % and 19.1 % respectively).

2. It was shown that the risk factors for GERD are irregular diet and smoking. Instead, the helicobacter infection is not associated with GERD, regardless of the endoscopic pattern.

3. It was found that daily heartburn, nausea and an unpleasant taste are more common in patients with endoscopically negative GERD (55.6 %, 62.9 %, 77.7 % respectively), a combination of periodic heartburn, burping and pain in the epigastrium can be suspected of having erosive-ulcerative changes in the esophagus mucosa.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux; clinical manifestations; helicobacter infection.

Отримано 28.01.2019

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

З 2017 р. змінюються вимоги до оформлення статей

Журнал виходить 4 рази на рік!

Можливий друк українською, російською та англійською мовами

1. На сторінках журналу «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» висвітлюються огляди літератури та лекції (в розділі «Огляд літератури»), нові, не опубліковані раніше наукові результати, отримані в галузі клінічної чи експериментальної медицини (в розділі «Оригінальні дослідження»), висловлюються оригінальні погляди на проблему, подаються короткі повідомлення, замітки з практики (в розділі «Погляд на проблему»). У рубриці «Події, хроніка, дати» друкується інформація про цікаві, з погляду автора, наукові явища, матеріали науково-практичних конференцій, відомості про видатних науковців та їх здобутки, подаються статті, присвячені пам'яті медиків.

2. Стаття повинна мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірений печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів, а також інформація про кожного з них: місце роботи, посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові із зазначенням службової адреси, телефону, факсу, також **обов'язково необхідно вказати контактну електронну адресу кожного автора**.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме повинен бути не менше 5 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – до 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії тощо – до 5 сторінок, замітки з практики – 3 сторінки.

4. Статтю треба друкувати українською, російською або англійською мовою на одній стороні аркуша формату А4 із розміщенням 1800–2000 друкованих знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – 2,5 см, ліве – 3 см, праве – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервалу). Надсилати необхідно 2 видруковані примірники статті з печатками та супровідними документами на поштову адресу редакції журналу. Електронний варіант статті необхідно реєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eksmed/index>).

Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки «Верх», «Низ». У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Діаграми, графіки слід створювати у Microsoft Excel. Невеликі за об'ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті.

Для набору формул потрібно використовувати редактор формул Microsoft Equation.

5. Статті мають бути написані з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 «Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення» за такою схемою:

УДК

НАЗВА РОБОТИ (великими літерами)

ініціали і прізвища авторів (трьома мовами)

повна назва установи (трьома мовами)

Резюме українською, російською, англійською мовами (250–300 слів кожне) повинні бути структурованими і містити назву роботи, прізвища та ініціали авторів, назву закладу, вступ, мету, матеріали та методи, результати досліджень та висновки.

Ключові слова українською, російською, англійською мовами (до 8 слів).

Вступ. (Постановка проблеми у загальному вигляді, її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, виділення невирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота)

Мета дослідження.

Матеріал і методи дослідження. (Викладення об'єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності і можливості відтворення. У випадку проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болу, метод евтаназії. Обов'язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок).

Результати й обговорення. (Викладається основний фактичний матеріал, проводиться повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, його порівняння з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами).

Висновки.

Перспективи подальших досліджень. (Подання авторського бачення перспективності подальших шляхів до розв'язання проблеми, висвітленої у роботі).

Список використаної літератури (друкується в порядку згадування джерел) формується двома блоками: традиційним та додатковим для закордонних баз даних (**REFERENCES**) у разі наявності україномовних і російськомовних джерел.

Вимоги до оформлення списку джерел у розділі ЛІТЕРАТУРА

джерела оформляються згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 та ДСТУ ГОСТ 7.80:2007.

Відсоткове співвідношення самоцитуювання – не більше 30 % на кожного зі співавторів.

Вимоги до списку літератури англійською мовою (REFERENCES)

Якщо наукова праця написана мовою, що використовує кириличний алфавіт, то її бібліографічний опис необхідно транслітерувати латинськими літерами, додаючи в кінці [in Ukrainian] чи [in Russian] відповідно.

Список літератури повинен бути оформлений згідно зі стандартом APA, див. посилання:

<http://www.citationmachine.net/apa/cite-a-book>;

<http://www.bibme.org/apa/book-citation/manual>.

Транслітерація прізвищ авторів, залежно від мови оригіналу джерела, виконується відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 року № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею» (для української мови) або вимог системи BGN/HCGN (для російської мови).

Доцільно використовувати офіційний трансліт онлайн <http://translit.kh.ua>

6. Усі позначення фізичних величин і їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 «Одиниці фізичних величин». Назви фірм, реактивів і препаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

У тексті загальноприйняті, а також ті, що часто зустрічаються терміни, слід подавати аббревіатурою (перший раз обов'язково розшифровувати).

7. Етичні питання. Стаття не може містити відомості, що стосуються персональних даних пацієнтів, якщо вони не дали своєї усвідомленої згоди у письмовій формі, що має бути вказано авторами. У статтях щодо досліджень, проведених на людях, які передбачають певний ризик, слід чітко вказати, чи було дотримано вимог Гельсінської декларації (див. Декларацію Всесвітньої Гельсінської медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень за участю людини. JAMA 2000; 284 (23): 3043-3045), які були прийняті компетентним комітетом з етики. Крім того, публікації щодо експериментів на тваринах повинні містити заяву про те, що дослідження було дозволено цим комітетом. Інформація про це має бути наявна у розділі «Матеріали і методи» статті.

8. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер згідно зі списком літератури у квадратних дужках.

9. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, відправляються автору на доопрацювання. Пріоритетне право на друк мають публікації передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

11. До уваги авторів! Автори несуть персональну відповідальність за зміст статті, відповідність вказаним вимогам, коректну статистичну обробку даних. Всі статті проходять перевірку на плагіат спеціалізованими електронними програмами.

12. Редакція видання не несе відповідальності за повторну публікацію статті повністю або частково в інших виданнях в Україні або за кордоном без попередньої згоди.

13. До уваги авторів! Статтям, опублікованим у нашому журналі, присвоюється DOI (Digital object identifier) – універсальний ідентифікатор цифрового об'єкта системи бібліографічних посилань CrossRef. Членами CrossRef наразі є 5 тис. видавців з усього світу. База даних його цитувань охоплює більше 75 млн журнальних статей та інших типів наукових публікацій. Наявність ідентифікатора DOI у статті дає можливість швидкого пошуку її в Інтернеті (для цитування), без необхідності тривалого пошуку на сайтах журналів. Присвоєння DOI науковим статтям дозволяє підвищити індекс цитування та рейтинг її авторів. Наявність індексу DOI в кожній статті та в кожному номері журналу сприяє просуванню видання до міжнародних наукометричних баз.

14. Публікація статей платна. Вартість вираховується за кількістю знаків після надсилання статті до редакції, присвоєння індексу DOI оплачується додатково. Точний розмір оплати та банківські реквізити буде надіслано після рецензування роботи.

15. Квитанцію про оплату потрібно надсилати на адресу редакції:

Редакція журналу «Здобутки клінічної і експериментальної медицини», видавництво ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна.

Контактний телефон редакції (0352) 43-49-56.

