

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Здобутки клінічної і експериментальної медицини

Науково-практичний журнал

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Achievements of Clinical and Experimental Medicine

Scientific and Practical Journal

2(42)/2020

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 категорії Б реєстру наукових фахових видань ВАК України.

Наказ МОН України № 975 від 11.07.2019 р.
(біологічні, медичні та фармацевтичні науки,
спеціальності: 091 – Біологія, 222 – Медицина, 226 –
Фармація, промислова фармація).

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 16983-5753ПР від 29.06.2010 р.

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

Засновник і видавець:
Тернопільський національний 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
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
(протокол № 7 від 25.06.2020 р.)

Рукописи рецензуються.

Редколегія залишає за собою право редагування.
За істинність наведених результатів і реклами
відповідальність несуть автори і рекламодавці.
У разі передруку матеріалів посилання на журнал
обов'язкове.

Редагування і коректура Л. П. Капкаєва
Комп'ютерна верстка С. В. Левченко
Оформлення обкладинки П. С. Кушик

Підписано до друку 26.06.2020. Формат 60×84/8.
Гарнітура Ubuntu. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 25,81. Обл.-вид. арк. 28,70.
Наклад 600 пр. Зам. № 122.

Видавець і виготівник
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

ЗМІСТ

<i>Бенца Т. М.</i> ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) <i>Bentsa T. M.</i> CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND ARTERIAL HYPERTENSION: A MODERN APPROACH TO THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)	7
<i>Боровик І. О.</i> МЕНЕДЖМЕНТ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ ЗГІДНО З СУЧАСНИМИ НАСТАНОВАМИ І РЕКОМЕНДАЦІЯМИ <i>Borovyk I. O.</i> MANAGEMENT OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA IN ACCORDANCE WITH MODERN GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS	13
<i>Чуклін С. М., Чуклін С. С., Шершень Г. В.</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ СИНДРОМУ СТІЙКОГО ЗАПАЛЕННЯ, ІМУНОСУПРЕСІЇ І КАТАБОЛІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) <i>Chuklin S. M., Chuklin S. S., Shershen G. V.</i> PATHOPHYSIOLOGY OF PERSISTENT INFLAMMATION, IMMUNOSUPPRESSION AND CATABOLISM SYNDROME (LITERATURE REVIEW).....	21
<i>Філенко Я. М.</i> АДИПОКІНИ ТА ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА: КЛІНІЧНЕ ТА ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ <i>Fylenko Y. M.</i> ADIPOKINES AND HYPERTENSION DISEASE: CLINICAL AND THERAPEUTIC VALUE	35
<i>Denefil O. V., Riabokon S. S., Mits I. R.</i> DYNAMICS OF FREE RADICAL OXIDATION INDICES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN MALE RATS' HEART UNDERGONE VARIOUS TYPES OF STRESS <i>Денефіль О. В., Рябоконт С. С., Міц І. Р.</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В СЕРЦІ ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВИДІВ СТРЕСУ	41
<i>Zaremba Ye. H., Rak N. O., Zaremba O. V., Zaremba-Fedchyshyn O. V., Virna M. M., Odnorih L. O.</i> DIAGNOSTIC CRITERIA FOR UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION <i>Заремба Є. Х., Рак Н. О., Заремба О. В., Заремба-Федчишин О. В., Вірна М. М., Одноріг Л. О.</i> ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	49
<i>Бабінець Л. С., Галабіцька І. М.</i> ВПЛИВ ПРОБІОТИЧНО-ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ТЛІ ЕКСКРЕТОРНОЇ ГІПОФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ <i>Babinets L. S., Halabitska I. M.</i> INFLUENCE OF PROBIOTIC-VITAMIN-MINERAL COMPLEX ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AT OSTEOARTHRITIS AND EXCRETORY HYPOFUNCTION OF PANCREAS.....	55
<i>Бабінець Л. С., Коцаба Ю. Я.</i> АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ВЕДЕННЯ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦІЄНТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ЗА ДОСВІДОМ ХОРВАТІЇ ТА СЛОВЕНІЇ) <i>Babinets L. S., Kotsaba Yu. Ya.</i> CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF OUTPATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (IN THE EXPERIENCE OF CROATIA AND SLOVENIA)	59
<i>Бідованець Б. Ю., Боднар Я. Я., Головата Т. К., Пришляк А. М.</i> АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ЖІНОК РАНЬОГО ТА ПІЗЬОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ <i>Bidovanets B. Yu., Bodnar Ya. Ya., Golovata T. K., Pryshliak A. M.</i> ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BLADDER IN WOMEN OF EARLY AND LATE MENOPAUSAL PERIODS DEPENDING ON HORMONES	65
<i>Волошин О. С., Гуменюк Г. Б., Волошин М. В., Смрщок Ю. С., Зінковська Н. Г.</i> ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ З РІЗНИМ РЕЗЕРВОМ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СЕРЦЯ <i>Voloshyn O. S., Humenyuk H. B., Voloshyn M. V., Smorshchok Yu. S., Zinkovska N. H.</i> FEATURES OF FUNCTIONAL CONDITION OF THE BODY OF YOUNG PERSONS WITH DIFFERENT RESERVE OF HEART DISABILITY.....	70

<i>Гапоненко Я. Ю., Летняк Н. Я., Корда М. М.</i> НАНОЧАСТИНКИ ОКСИДУ ЦИНКУ ПОСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ГЕРБІЦИДОМ ГЛІФОСАТОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС <i>Haponenko Ya. Yu., Letniak N. Ya., Korda M. M.</i> ZINC OXIDE NANOPARTICLES ENHANCE OXIDATIVE AND NITRO-OXIDATIVE STRESS CAUSED BY HERBICIDE GLYPHOSATE	77
<i>Герасимюк Н. І., Лойко І. І.</i> ПРОФІЛАКТИКА РЕПЕРFUZІЙНО-РЕОКСИГЕНАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ КРОВІ <i>Herasymyuk N. I., Loyko I. I.</i> PREVENTION OF REPERFUSION-REOXYGENATION SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES BY CORRECTION OF ACID-ALKALINE STATUS OF BLOOD	83
<i>Гнатюк М. С., Коноваленко С. О., Татарчук Л. В.</i> КІЛЬКІСНИЙ МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СІМ'ЯНИКІВ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ КАДМІЮ ХЛОРИДУ <i>Hnatiuk M. S., Konovalenko S. O., Tatarchuk L. V.</i> QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE FEATURES REMODELING OF HEMOMICROCIRCULATORY BED OF THE TESTES AT THE ACTION ON THE BODY OF CADMIUM CHLORIDE	88
<i>Горбань І. І.</i> ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ, УСКЛАДНЕНОЇ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРFUZІЄЮ КІНЦІВКИ, НА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ БАЛАНС ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КАРБАЦЕТАМОМ <i>Gorban I. I.</i> THE EFFECT OF ACUTE BLOOD LOSS COMPLICATED BY LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE OF THE LIVER AND ITS CORRECTION BY CARBACETAM.....	93
<i>Діденко О. З., Кобза І. І., Яворський О. Г.</i> АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ТА ПАТОЛОГІЧНОЮ ЗВИВИСТІСТЮ КАРОТИДНИХ АРТЕРІЙ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КАРОТИДНИХ СТЕНОЗІВ <i>Didenko O. Z., Kobza I. I., Yavorskyi O. G.</i> ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESIONS AND PATHOLOGICAL TORTUOSITY OF THE CAROTID ARTERIES BEFORE AND AFTER SURGICAL CORRECTION OF CAROTID STENOSIS	101
<i>Жованик Н. В., Товт-Коршинська М. І., Ростока-Резнікова М. В.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНОТЕРАПІЇ Й АМІНОКИСЛОТНОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ <i>Zhovanyk N. V., Tovt-Korshynska M. I., Rostoca-Reznikova M. V.</i> EFFICIENCY OF VITAMIN THERAPY AND AMINO ACID DRUG USE IN COMPLEX TREATMENT FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN PATIENTS WITH PULMONARY TB HISTORY.....	107
<i>Кошак Ю. Ф.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ <i>Koshak Yu. F.</i> EFFICACY OF ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF PLEURAL TB EMPYEMA	113
<i>Кошинець О. Б., Панько О. М.</i> КОМПЛАЄНС ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ ЯК МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА <i>Koshchynets O. B., Panko O. M.</i> COMPLIANCE OF GLAUCOMA PATIENTS AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM	121
<i>Молодцов В. Є., Федів О. І., Ступницька Г. Я.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ <i>Molodtsov V. Ye., Fediv O. I., Stupnytska G. Ya.</i> EFFICACY OF ATORVASTATIN IN THE COMBINATION OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND HYPERTENSION	126
<i>Пасієшвілі Т. М.</i> РОЛЬ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ У РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ Й АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ <i>Pasiieshvili T. M.</i> ROLE OF THE CYTOKINE LINK IN THE IMPLEMENTATION OF THE INFLAMMATORY REACTION IN YOUNG PEOPLE WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS	133

<i>Пелих В. Є., Сатурська Г. С., Усинський Р. С.</i> РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ В ЩУРИВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ <i>Pelykh V. Ye., Saturska H. S., Usynskyi R. S.</i> REMODELING OF RAT'S HEART IN CONDITIONS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHY DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION	140
<i>Расулова М. Р., Индиаминов С. И.</i> СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ СЛУХА <i>Rasulova M. R., Indiaminov S. I.</i> FORENSIC CHARACTERISTIC OF HEARING INJURIES.....	145
<i>Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Маража І. О.</i> МОНОСИНАПТИЧНІ ВІДПОВІДІ ВЕНТРАЛЬНИХ КОРИНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ <i>Rodinsky A. G., Tkachenko S. S., Marazha I. O.</i> MONOSYNAPTIC RESPONSES OF THE VENTRAL ROOTS OF THE SPINAL CORD UNDER EXPERIMENTAL HYPOANDROGENEMIA	149
<i>Рустамян С. Т., Катеренчук І. П.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ, З УРАХУВАННЯМ НАЯВНОСТІ У НИХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ <i>Rustamian S. T., Katerenchuk I. P.</i> PECULIARITIES OF THE COURSE OF VEGETATIVE DISORDERS IN PATIENTS WHO ARE ON PROGRAM HEMODIALYSIS, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES.....	156
<i>Сірчак Є. С., Барані В. Є., Коваль В. Ю., Фабрі З. Й., Сірчак С. С.</i> ЗМІНИ ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ <i>Sirchak Ye. S., Barani V. Ye., Koval V. Yu., Fabri Z. Yo., Sirchak S. S.</i> CHANGES IN TROPHOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND DIABETES MELLITUS	161
<i>Сірчак Є. С., Грига В. І., Стегура А. В., Гольча А. І.</i> ЗМІНИ РІВНЯ Р-СЕЛЕКТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ <i>Sirchak Ye. S., Griga V. I., Stegura A. V., Holcha A. I.</i> CHANGES IN P-SELECTIN LEVEL IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	166
<i>Сидорчук Л. П., Джуряк В. С., Іфтода О. М., Коровенкова О. М.</i> АПРОКСИМАЦІЯ УРАЖЕННЯ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CYP11B2 (RS1799998) <i>Sydorchuk L. P., Dzhuryak V. S., Iftoda O. M., Korovenkova O. M.</i> APPROXIMATION OF KIDNEY INJURY IN PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE CYP11B2 GENE (RS1799998) POLYMORPHISM	172
<i>Строй О. А., Сліпачук Л. В.</i> ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЮ ВІТАМІНОМ D <i>Stroy O. A., Slipachuk L. V.</i> INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN AND THEIR RELATIONSHIP WITH VITAMIN D.....	178
<i>Хубетова І. В.</i> ХРОНІЧНИЙ БІЛЬ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА: РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ РЕГІОНАЛЬНОГО РЕЄСТРУ <i>Khubetova I. V.</i> CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE: RESULTS OF REGIONAL REGISTRY ANALYSIS	183
<i>Черкун М. П., Катеренчук І. П.</i> ВПЛИВ ПСИХОСОМАТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У МІСЬКИХ І СІЛЬСЬКИХ ЖИТЕЛІВ <i>Cherkun M. P., Katerenchuk I. P.</i> INFLUENCE OF PSYCHOSOMATIC FACTORS ON THE CLINICAL FEATURES OF COMORBID HYPERTENSION AND ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN URBAN AND RURAL RESIDENTS	189
<i>Швед М. І., Ястремська І. О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ <i>Shved M. I., Yastremska I. O.</i> FEATURES OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.....	195

<i>Шушман І. В., Колесник П. О.</i> ІНТЕРНЕТ-ПРОГРАМА «РАДНИК ДОКАЗОВОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА СКРИНІНГУ» ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ ОБІЗНАНОСТІ ТА ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО ДОКАЗОВОГО СКРИНІНГУ. ПРОЕКТ ПІЛОТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>Shushman I. V., Kolesnyk P. O.</i> AN INTERNET PROGRAM "ADVISER OF EVIDENCE BASED PREVENTION AND SCREENING" AS A TOOL FOR RAISING PATIENTS' AWARENESS AND ADHERENCE TOWARDS EVIDENCE BASED SCREENING. PROJECT OF A PILOT STUDY	202
<i>Авраменко І. В.</i> ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПНЕВМОТОРАКС КАК СИМПТОМ БУЛЛЕЗНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Avramenko I. V.</i> PATHOLOGICAL RECURRENT PNEUMOTHORAX AS A SYMPTOM OF BULLOUS LUNG DISEASE: THE PRACTICAL CASE	206
<i>Kuodza G. E., Kolesnyk P. O.</i> AN ANTIBIOTIC DRUG-INDUCED ALLERGIC REACTION IN A PATIENT WITH MULTIPLE COMORBIDITIES. CLINICAL CASE	
<i>Куодза Дж. Е., Колесник П. О.</i> АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА ПРИЙОМОМ АНТИБІОТИКА, У ПАЦІЄНТКИ З ПОЛІМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	211
<i>Кононов О. Є., Пугач І. Я.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗОВНІШНЬОГО ДИФУЗНОГО ОТИТУ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ	
<i>Kononov O. E., Pugach I. Ya.</i> FEATURES OF EXTERNAL DIFFUSE OTITIS IN ATOPIC DERMATITIS	215
<i>Мороз В. С., Лекан Р. Й., Романюк Т. В.</i> ПЕРЕВАГИ ОПЕРАЦІЙНОГО ДОСТУПУ «CLAMSHELL» В ХІРУРГІЇ ГРУДНОЇ АОРТИ	
<i>Moroz V. S., Lekan R. J., Romanyuk T. V</i> ADVANTAGES OF CLAMSHELL SURGICAL ACCESS IN THORACIC AORTIC SURGERY	218

ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

©Т. М. Бенца

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

РЕЗЮМЕ. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце в структурі смертності, збільшує ризик розвитку атеросклеротичних і серцево-судинних ускладнень. Характерною особливістю АГ є висока частота коморбідності. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну або декілька супутніх патологій. Коморбідність призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, нерідко утруднює діагностику, визначає цільові значення артеріального тиску і особливості вибору антигіпертензивних препаратів.

Основна частина. Одним із факторів ризику, який відіграє важливу роль у патогенезі, але є недостатньо вивченим з погляду розвитку та прогресування АГ, є наявність дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Пацієнти з ДСТ частіше мають артеріальну гіпотензію або нейроциркуляторну дистонію, але згодом у цих молодих людей часто формується синдром АГ. Основа формування АГ, поєднаної з ДСТ – дисфункція судинного ендотелію артеріально-го кровообігу, вираження якої залежить від тривалості, ступеня тяжкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності.

Висновок. Наявність у пацієнта коморбідності, зокрема, поєднання ДСТ та АГ, потребує індивідуального підходу, комплексної діагностики (клінічних, генеалогічних і лабораторно-інструментальних досліджень) та лікування з урахуванням обох наявних патологій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисплазія сполучної тканини; артеріальна гіпертензія; коморбідність.

Вступ. Відомо, що коморбідність – це співіснування патогенетично або генетично взаємопов'язаних двох і/або більше захворювань у одного пацієнта. З кожним роком збільшується кількість хворих із коморбідними ураженнями, які погіршують перебіг основної хвороби і/або призводять до її хронізації, є причиною інвалідизації та передчасної смерті. Яскравим прикладом коморбідних станів може бути наявність у пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) цукрового діабету, ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічного обструктивного захворювання легень, дисплазії сполучної тканини (ДСТ) тощо.

Термін ДСТ широко використовується в медичній літературі з кінця 1980-х років: його запропоновано як констатацію клінічних проявів порушення синтезу та функціонування похідних колагенових і еластичних білків, що свідчить про порушення розвитку органів і тканин в ембріональному та постнатальному періодах [14]. У розвитку ДСТ провідне значення мають мутації генів, які кодують синтез і просторову організацію колагену, відповідають за формування структурних компонентів матриксу та ферментів, які беруть участь у процесах фіброгенезу. Американський генетик V. A. McKusick виділив стани, пов'язані зі зміною колагену, та назвав їх спадковими захворюваннями сполучної тканини, яким виділено окремий розділ у базі даних спадкових захворювань людини «On-line Mendelian Inheritance In Map» (OMIM) [28]. Розроблена база медико-генетичних досліджень ДСТ і запропоновано ряд поліморфізмів, які можуть використовуватися при

подальших дослідженнях [12]. Установлено, що поперечно аномально розташовані хорди шлуночків серця обмежують діастолічне розслаблення серцевого м'яза, що створює передумови для розвитку гострої серцевої недостатності при надмірному фізичному навантаженні [17]. За даними інших дослідників, у хворих на ІХС при наявності ознак ДСТ частіше виявляються подовження інтервалу QT, надшлуночкові та шлуночкові порушення ритму, а при поєднанні пролабування атріовентрикулярних клапанів із аномально розташованими хордами шлуночків серця частота аритмічних ускладнень збільшується в 2–2,5 рази [11].

ДСТ – це генетично детерміновані стани, які характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини, що призводять до порушення формування утворення органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології, а також фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів [4, 16, 24]. Характер успадкування ДСТ – полігенно-мультифакторіальний (захворювання зі спадковою схильністю), коли мають місце мутації великої кількості генів, а випадкова перекомбінація алелів від батька та матері кожного разу призводить до формування нового унікального генотипу. Ознаки ДСТ проявляються протягом життя, в період новонародженості виявлення ознак ДСТ мінімальні, у віці 4–5 років починає формуватись пролапс клапанів серця, в 5–7 років – торакодифрагмальний синдром (деформації грудної клітки та хребта), плоскостопість, міопія, в підлітковому та молодому

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

віці – судинний синдром [2]. Критичним періодом проявів ДСТ є підлітковий вік, коли приріст кількості ознак неспроможності сполучної тканини може становити більше 300 %. У більшості пацієнтів із ДСТ у віці старше 35 років ризик появи нової ознаки мінімальний, основну проблему складають ускладнення диспластичних синдромів, що визначають інвалідизацію пацієнтів і летальні втрати [7]. Подібна динаміка пояснюється прогресивним характером маніфестації ознак ДСТ у періоді максимального зростання організму, пов'язаного зі збільшенням загальної маси сполучної тканини.

Розвиток ДСТ пов'язаний як із порушенням синтезу колагену та фібриногенезу, так і з аномаліями його біодеградації, ферментопатіями, дефектами фібронектину, глікопротеїдів, протеогліканів і дефіцитом різних кофакторів (мідь, цинк, кисень, аскорбінова кислота тощо), які беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків для стабілізації колагенових структур [25].

ДСТ поділяють на диференційовану та недиференційовану. До диференційованих ДСТ належать захворювання, які мають певний тип успадкування та чіткі клінічні ознаки (синдром Марфана, Елерса–Данлоса, синдром млявої шкіри, недосконалий остеогенез тощо), до недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) входить безліч аномалій сполучної тканини без чітко окресленої симптоматики. На сьогодні виділено безліч фенотипових ознак НДСТ та мікроаномалій, які умовно можна поділити на зовнішні, що виявляються при фізикальному обстеженні, та вісцеральні ознаки (зі сторони внутрішніх органів). З огляду на гетерогенність проявів НДСТ, пацієнти із диспластикозалежними змінами органів і тканин вважаються групою високого ризику виникнення асоційованої патології, клінічний перебіг якої, завдяки диспластичному фону, суттєво відрізняється від «класичних» варіантів [13]. Пропонується виділяти такі основні фенотипи: мітральний клапан, аорта, скелет, шкіра, так званий «MASS-фенотип» (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), (ізольований) пролапс мітрального клапана, марфаноподібна зовнішність, марфаноподібний фенотип, елерсоподібний фенотип (класичний або судинний), елерсоподібний гіпермобільний фенотип, доброякісна гіпермобільність суглобів, НДСТ, підвищена диспластична стигматизація, підвищена диспластична стигматизація з переважно вісцеральними проявами [6, 12, 29].

Враховуючи поліорганність ураження при ДСТ, провідною патологією, яка скорочує життя пацієнтів, є кардіоваскулярна. Найпоширенішим проявом диспластичного серця є пролапс мітрального клапана, який зустрічається у загальній попу-

ляції в 1,8–38 % випадків. Частота виявлення аномально розташованих хорд становить від 2,5 до 95 %, що значно частіше, ніж у практично здорових людей (21 %), при ІХС і дилатаційній кардіоміопатії (25–43 %), атеросклеротичному та ревматичному ураженні серця (38 %) відповідно [10, 23]. Виявлено зміни артеріального тиску (АТ): у молодих осіб частіше зустрічається так звана ідіопатична артеріальна гіпотензія, з віком переважає АГ [21].

Частина дослідників відносять АГ, поєднану з ДСТ, до самостійних форм симптоматичної АГ, які, на їхню думку, неможливо віднести до есенціальної АГ в силу первинного ураження органів-мішеней [1]. При АГ також складно пояснити тільки патологію нирок, центральної нервової системи або ендокринних залоз, тоді як при ДСТ – це взаємозумовлена патологія [5]. У пацієнтів із підвищеним рівнем АТ та ознаками ДСТ відмічають домінування симпатичного відділу вегетативної нервової системи в спокої (58,8 %) та розвиток надлишкового або недостатнього вегетативного забезпечення різних форм діяльності (91,3 %) [27]. Установлено, що розвиток АГ за наявності ознак ДСТ частіше проявляється в дитячому та юнацькому віці. Перші підйоми АТ документовані в середньому в віці: (15,0±0,2) років при ДСТ і (21,2±0,3) роки в групі порівняння. Діапазон коливань АТ становив 140/80 мм рт. ст. – 190/110 мм рт. ст., а у 32 % осіб із ДСТ АГ мав кризовий перебіг із подальшою стабілізацією [9, 13]. При порівнянні добового профілю АТ хворих із АГ, поєднаною з ДСТ, на відміну від осіб без ДСТ, виявлено, що характерним є зменшення індексу часу (ІЧ), ДАТ протягом доби на 13,5 %, більш вираженою варіабельністю САТ на 31,8 % та ДАТ на 18,7 % протягом доби та нормальним зниженням АТ у нічні години [8]. На ранніх стадіях АГ відмічається ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) із збільшенням систоли передсердь у структурі наповнення ЛШ (26,5 %) [3]. Для диспластичного серця в осіб із підвищеним рівнем АТ характерні «псевдонормальні» показники товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ [8]. До факторів, що провокують розвиток гіпертензивних кризів, відносять фізичні, психічні перевантаження, статичні навантаження, тривале та вимушене положення голови, шиї, закриті травми черепа, нирок, хребта, метеозалежність. Факторами, які впливають на розвиток АГ в осіб із наявністю ДСТ, є спадкова схильність (документована в 83,5 % з АГ і в 70 % – без АГ на фоні ДСТ, в групі порівняння – 68 %, по лінії матері виявляється в 60 % населення); порушення вегетативної регуляції з переважанням симпатикотонії, збільшення числа адренергічних рецепторів, чутливості судинної стінки до адренергічної стимуляції на фоні зниження пара-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення симпатичних впливів; прогресування диспластичних змін серця (пролапс мітрального клапана, міксоматозна дегенерація, регургітація), тахікардія, подовження відновного періоду при проведенні велоергометрії, в астеніків – збільшення загального периферійного опору судин; патологія нирок (нефроптоз, гіпоплазія, ротація, вроджені аномалії ниркових судин); порушення та зміни кровотоку по хребтових артеріях за рахунок порушення входження в канал шийних хребців при диспластичних змінах шийного відділу хребта зі звуженням просвіту судин, що може призвести до закриття кровотоку, гіпоплазія артерій як результат патології сполучної тканини, яка призводить до дефекту формування сполучнотканинного каркасу судинної стінки; ангіодисплазії брахіоцефальних судин (S-подібна деформація, різноманітні види патологічної звивистості загальних внутрішніх сонних артерій, мішкоподібні аневризми мозкових артерій); вроджені особливості судинного русла, які призводять до ремоделювання артерій м'язового та еластичного типів, порушення їх пружноеластичних властивостей зі змінами периферійного опору; нейроінфекції, травми черепа, нирок, хребта, перенесені з перших років життя; ожиріння та гіперпролактинемія як прояв гіпоталамічного синдрому (разом із ендокринопатіями гіперпролактинемія супроводжується стимуляцією β_1 -рецепторів, метаболічною дією на інтиму судин, гладенькі м'язи артеріол із їх проліферацією та підвищенням чутливості до вазопресорів); заняття силовими видами спорту [8, 13, 15, 18, 19].

Основа формування АГ, поєднаної з ДСТ – дисфункція судинного ендотелію артеріального

кровообігу, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня тяжкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності [20].

Клінічні прояви АГ, поєднаної з ДСТ, можуть виникати у будь-якому віці, частіше в періоди збільшення навантаження на організм і приєднання судинної недостатності мозку. Патологія нижньо-грудного та поперекового відділів хребта може призвести до нейрогенної дисфункції сечової системи, порушення пасажу сечі та розвитку захворювань нирок [30]. Ураження хребта веде також до подразнення вегетативних гангліїв, що знаходяться вздовж хребта, з подальшим підвищенням тонуусу симпатичної нервової системи, рефлекторного спазму периферійних судин. Патологію нирок (нефроптоз, асоційований з аномаліями та вадами розвитку нирок і ниркових судин) спостерігають у значній кількості (80 %) пацієнтів із ДСТ. При поєднанні порушень зі сторони нирок і хребетного стовпа у пацієнта в 2 рази зростає частота АГ і в 4 рази ускладнюється її перебіг [22].

У формуванні та стабілізації АГ в осіб з ДСТ відіграє роль як вроджена, так і набута асоційована з ДСТ патологія хребта (80,4 %), хребетних артерій (23,5%), щитоподібної залози (21,6 %), органів сечовидільної системи (41,7 %), що необхідно враховувати при обстеженні та лікуванні хворих [5, 26].

Висновок. Наявність у пацієнта коморбідності, зокрема, поєднання ДСТ та АГ, потребує індивідуального підходу, комплексної діагностики (клінічних, генеалогічних і лабораторно-інструментальних досліджень) та лікування з урахуванням обох наявних патологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верещагіна Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению : методическое пособие / Г. Н. Верещагіна. – Новосибирск: НГМУ, 2008. – 37 с.

2. Волошин О. М. Недифференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури) / О. М. Волошин, О. Ю. Чумак // Здоров'я дитини. – 2017. – № 6, Т. 12. – С. 720-727.

3. Горбунова С. И. Особенности артериальной гипертензии и поражения сердца на фоне дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста / С. И. Горбунова, М. Е. Евсеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 4. – С. 30–34.

4. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – № 4 (89), Т. 2. – С. 37–40.

5. Доценко Н. Я. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у взрослых / Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова и др. – Харьков : Традиции и доказательная медицина, 2012. – 144 с.

6. Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции / Э. В. Земцовский // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 8–14.

7. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. – СПб. : ТОО «Политекс–Норд–Вест», 2000. – 114 с.

8. Ларина Г. И. Артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани: клинико-морфологические особенности : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Г. И. Ларина. – Омск, 2005. – 24 с.

9. Мартынов А. И. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации паци-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 1, Т. 11. – С. 72.

10. Масловская М. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. В. Масловская, В. А. Лоллини // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 3, Т. 13. – С. 68–76.

11. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль [и др.] // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4 (1). – С. 103–111.

12. Морозенко Д. В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтьєва // Молодий вчений. – 2016. – № 2 (29). – С. 168–172.

13. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов. – М.: ООО «МИА», 2017. – 400 с.

14. Румянцева В. А. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани / В. А. Румянцева, Е. В. Захлязьминская // Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2015. – № 2. – С. 5–17.

15. Смирнова Т. Л. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. Л. Смирнова, Л. И. Герасимова // Cardiology Internal. Medicine. – 2018. – № 8 (152). – С. 40–44.

16. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, Т. И. Рябиченко [и др.] // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4 (1). – С. 112–116.

17. Трисветова Е. Л. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий / Е. Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 15 (3). – С. 431–438.

18. Фадеева Т. С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы: монография / Т. С. Фадеева. – Чебоксары: ИД «Среда», 2018. – 76 с.

19. Шерстюк Л. Л. Прогностичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку коморбідної патології / Л. Л. Шерстюк // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – № 4 (20), Т. 4. – С. 158–164.

20. Шерстюк Л. Л. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л. Л. Шерстюк // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 7 (94). – С. 65–69.

21. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов, И. А. Викторова. – М.: КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

22. Biomarkers of connective tissue disease in patients with intracranial aneurysms / A. Yurt, E. Vardar, M. Selçuki [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2010. – Vol. 17. – P. 1119–1121.

23. Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF- β expression and connective tissue features / S. K. Ganesh, R. Morissette, Z. Xu [et al.] // The FASEB Journal. – 2014. – Vol. 28. – P. 3313–3324.

24. Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects / S. Harsanyi, R. Zamborsky, L. Krajciová [et al.] // Medicina. – 2020. – Vol. 56 (153). – P. 1–12.

25. Evaluation of myofibroblasts by expression of alpha smooth muscle actin: a marker in fibrosis, dysplasia and carcinoma / K. R. Bharath, N. Malathi, S. Narashiman [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Vol. 8(4). – P. 14–17.

26. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders / S. A. Morris, D. B. Orbach, T. Geva [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 388–396.

27. Kushaeva D. S. Age features of chronic cerebrovascular insufficiency in some forms of dysplasia of cerebral arteries / D. S. Kushaeva, M. M. Yakubova // European Science Review. – 2018. – Vol. 11. – P. 170–174.

28. McKusick V. A. Progress in medical genetics: map-based gene discovery and the molecular pathology of skeletal dysplasias / V. A. McKusick, J. S. Amberger, C. A. Francomano // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 63 (1). – P. 98–105.

29. Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms / H. Boudoulas, A. Kolibach, P. Baker [et al.] // Amer. Heart J. – 1989. – Vol. 118. – P. 796–818.

30. Yagoda A.V. Role of dysplastic features in evaluation of qt interval disorder in patients with small heart anomalies / A. V. Yagoda, Ya. S. Grigoryan, N. N. Gladkikh // Medical news of north caucasus. – 2014. – Vol. 9. – P. 157–159.

REFERENCES

1. Vereshhagyna, G.N. (2008). *Systemnaya displaziya soedynitel'noy tkani. Klinicheskie sindromy, diagnostika, podkhody k lecheniyu: metodicheskoe posobyе [Systemic connective tissue dysplasia. Clinical syndromes, diagnostics, approaches to treatment: a methodological guide]*. Novosibirsk: NGMU [in Russian].

2. Voloshyn, O.M., & Chumak, O.Yu., (2017). *Nedyferentsiiiovana dysplaziia spoluchnoi tkanyny i respiratorni*

zakhvoriuvannia v ditei ta pidlitkiv (ohliad literatury) [Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents]. Zdorovia dytyny – Child's Health, 6 (12), 720-727 [in Ukrainian].

3. Gorbunova, S.Y., & Evseviev, M.E., (2006). *Osobnosty arterial'noy gipertenzii i porazheniya serdtsa na fone displazii soedynitel'noy tkani u lits molodogo vozrasta [Features of arterial hypertension and heart damage against*

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- the background of connective tissue dysplasia in young people]. *Medytsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Bulletin of the North Caucasus*, 4, 30-34 [in Russian].
4. Demydov, R.O., Lapshyna, S.A., & Yakupova, S.P. (2015). Dysplaziya soedynitelnoy tkani: sovremennye podkhody k klinike, diagnostike i lecheniyu [Connective tissue dysplasia: modern approaches to the clinic, diagnosis and treatment]. *Innovatsyonnye tekhnologii v meditsyne – Innovative Technologies in Medicine*, 4(89), 2, 37-40 [in Russian].
 5. Docenko, N.Ya., Boev, S.S., Shexunova, Y.A., Gerasymenko, L.V., & Dedova, V.O. (2012). *Kardiologicheskiye aspekty displazii soedynitelnoy tkani u vzroslykh [Cardiological aspects of connective tissue dysplasia in adults]*. Kharkiv: Traditsii i dokazatel'naya meditsina [in Ukrainian].
 6. Zemczovskiy, E.V. (2008). Nedyfferentsirovannyye displazii soedynitelnoy tkani. Popytka novogo osmysleniya kontseptsii [Undifferentiated connective tissue dysplasia. An attempt to rethink the concept]. *Medytsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2, 8-14 [in Russian].
 7. Zemczovskiy, E.V. (2000). *Soedynitelnotkannyye displazii serdtsa [Connective tissue dysplasia of the heart]*. Saint-Petersburg: TOO Polyteks–Nord–Vest [in Russian].
 8. Laryna, G.Y. (2005). Arterial'naya gipertenziya pri displazii soedynitelnoy tkani: kliniko-morfologicheskiye osobennosti [Arterial hypertension in connective tissue dysplasia: clinical and morphological features]. *Candidate's Extended abstract*. Omsk [in Russian].
 9. Martynov, A.Y., & Nechaeva, G.Y. (2016). Natsionalnye rekomendatsii rossiyskogo nauchnogo medytsynskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i rehabilitatsii patsyentov s displaziyami soedynitelnoy tkani [National guidelines of the Russian scientific medical society of physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. *Medytsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Bulletin of the North Caucasus*, 1, 11, 72 [in Russian].
 10. Maslovskaya, M.V., & Lollyny V.A. (2014). Nedyfferentsirovannaya displaziya soedynitelnoy tkani i malye anomalii serdtsa kak prediktor razvitiya narusheniy ritma u patsyentov s ishemycheskoy bolezn'yu serdtsa [Undifferentiated connective tissue dysplasia and minor cardiac anomalies as a predictor of rhythm disturbances in patients with coronary heart disease]. *Vestnik VGMU – Bulletin of VSMU*, 3, 13, 68-76 [in Russian].
 11. Yvanova, Y.Y., Gnusaev, S.F., & Koval, N.Yu. (2012). Metabolicheskiye aspekty nedifferentsirovannoy displazii soedynitelnoy tkani u detey [Metabolic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 4 (1), 103-111 [in Russian].
 12. Morozenko, D.V., & Leontyeva F.S. (2016). Metody doslidzhennia markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanyny u suchasni klinichni ta eksperymentalni medytsyni [Methods of research of markers of connective tissue metabolism in modern clinical and experimental medicine]. *Molody vchenyi – Young Scientist*, 2 (29), 168-172 [in Ukrainian].
 13. Nechaeva, G.Y., & Martynov, A.Y. (2017). *Displaziya soedynitelnoy tkani: serdechno-sosudistyye izmeneniya, sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment]*. Moscow: OOO "MYA" [in Russian].
 14. Romyanceva, V.A., & Zaklyazmynskaya, E.V. (2015). Klinicheskoe i geneticheskoe raznoobrazie nasledstvennykh displaziy soedynitelnoy tkani [Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasias]. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.*, 2, 5-17 [in Russian].
 15. Smyrnova, T.L., & Gerasymova, L.Y. (2018). Osobennosti klinicheskikh proyavleniy sindroma nedyfferentsirovannoy displaziy soedynitelnoy tkani [Features of clinical manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Cardiology Internal. Medicine*, 8 (152), 40-44 [in Russian].
 16. Tymofeeva, E.P., Karceva, T.V., & Ryabychenko, T.Y. (2012). Sovremennyye predstavleniya o syndrome nedyfferentsirovannoy displazii soedynitelnoy tkani [Modern ideas about the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 4 (1), 112-116 [in Russian].
 17. Trysvetova, E.L. (2019). Sovremennyye predstavleniya o fibromuskulyarnoy displazii koronarnykh arteriy [Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 15 (3), 431-438 [in Russian].
 18. Fadeeva, T.S. (2018). *Displaziya soedynitelnoy tkani: novyye gorizonty problemy: monografiya [Connective tissue dysplasia: new horizons of the problem: monograph]*. Cheboksary: YD "Sreda" [in Russian].
 19. Sherstyuk, L.L. (2019). Prognostichnye znacheniya nedyfferentsirovannoy displazii spoluchnoi tkanyny u rozvytku komorbidnoi patolohii [Prognostic value of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of comorbid pathology]. *Ukrainskiy zhurnal medytsyny, biologii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4 (20), 4, 158-164 [in Ukrainian].
 20. Sherstyuk, L.L. (2018). Rol nedyfferentsirovannoy displazii spoluchnoi tkanyny u rozvytku arterialnoi hipertenzii u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu [The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy – Emergency Medicine*, 7 (94), 65-69 [in Ukrainian].
 21. Yakovlev, V.M., Nechaeva, G.Y., Martynov, A.Y., & Vyktorova, Y.A. (2016). *Displaziya soedynitelnoy tkani v praktike vrachey pervychnogo zvena zdavoohraneniya. Rukovodstvo dlya vrachey [Dysplasia of connective tissue in the practice of primary care physicians. A guide for doctors]*. Moscow: KST Ynterforum [in Russian].
 22. Yurt, A., Vardar, E., & Selçuki, M. (2010). Biomarkers of connective tissue disease in patients with intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17, 1119-1121.
 23. Ganesh, S.K., Morissette, R., & Xu, Z. (2014). Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF- β expression and connective tissue features. *The FASEB Journal*, 28, 3313-3324.
 24. Harsanyi, S., Zamborsky, R., & Krajciova, L. (2020). Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects. *Medicina*, 56 (153), 1-12.
 25. Bharath, K.R., Malathi, N., & Narashiman, S. (2014). Evaluation of myofibroblasts by expression of alpha

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
smooth muscle actin: a marker in fibrosis, dysplasia and carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8 (4), 14-17.

26. Morris, S.A., Orbach, D.B., & Geva, T. (2011). Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation*, 124, 388-396.

27. Kushaeva, D.S., & Yakubova, M.M., (2018) Age features of chronic cerebrovascular insufficiency in some forms of dysplasia of cerebral arteries. *European Science Review*, 11, 170-174.

28. McKusick, V.A., Amberger, J.S., & Francomano C.A., (1996). Progress in medical genetics: map-based gene discovery and the molecular pathology of skeletal dysplasias. *Am. J. Med. Genet.*, 63 (1), 98-105.

29. Boudoulas, H., Kolibach, A., & Baker P. (1989). Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Amer. Heart J.*, 118, 796-818.

30. Yagoda, A.V., Grigoryan, Ya.S., & Gladkikh, N.N., (2014) Role of dysplastic features in evaluation of qt interval disorder in patients with small heart anomalies. *Medical News of North Caucasus*, 9, 157-159.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

©Т. М. Бенца

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

РЕЗЮМЕ. Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место в структуре смертности, увеличивает риск развития атеросклеротических, сердечно-сосудистых осложнений. Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, нередко затрудняет диагностику, определяет целевые значения артериального давления и особенности выбора антигипертензивных препаратов.

Основная часть. Одним из факторов риска, который играет важную роль в патогенезе но недостаточно изучен в отношении развития и прогрессирования АГ, является наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Пациенты с ДСТ чаще имеют артериальную гипотензию или нейроциркуляторную дистонию, но в дальнейшем у этих молодых людей часто формируется синдром АГ. Основа формирования АГ, сочетанной с ДСТ, – дисфункция сосудистого эндотелия артериального кровотока, выраженность которой зависит от длительности, степени тяжести АГ, наличия атерогенных дислипидемий, эффективности антигипертензивной терапии и ее ангиопротекторной активности.

Вывод. Наличие коморбидности у пациента, в частности, сочетание ДСТ и АГ, требует индивидуального подхода, комплексной диагностики (клинических, генеалогических и лабораторно-инструментальных исследований) и лечения с учетом обеих имеющихся патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани, артериальная гипертензия, коморбидность.

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND ARTERIAL HYPERTENSION: A MODERN APPROACH TO THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

©Т. М. Bentsa

P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. Arterial hypertension (AH) occupies a leading place in the structure of mortality, increases the risk of developing atherosclerotic, cardiovascular complications. AH is frequently associated with comorbid diseases. Hypertensive patients commonly have one or several co-existent pathologies. The comorbidities have mutual impact on each other, character and severity of complications. Comorbidities influence both the choice of antihypertensive drugs and target blood pressure level.

The main body. One of the risk factors that plays an important role in the pathogenesis, but is not well understood in relation to the development and progression of AH, is the presence of connective tissue dysplasia (CTD). Patients with CTD are more likely to have arterial hypotension or neurocirculatory dystonia, but later these young people often develop hypertension syndrome. The basis for the formation of AH combined with DST is dysfunction of the vascular endothelium of arterial blood flow, the severity of which depends on the duration and severity of AH, the presence of atherogenic dyslipidemias, the effectiveness of antihypertensive therapy and its angioprotective activity.

Conclusion. The presence of comorbidity in a patient, in particular the combination of DST and AH, requires an individual approach, comprehensive diagnostics (clinical, genealogical and laboratory-instrumental studies) and treatment, taking into account both existing pathologies.

KEY WORDS: arterial hypertension; antihypertensive therapy; comorbidity.

Отримано 22.06.2020

МЕНЕДЖМЕНТ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ ЗГІДНО З СУЧАСНИМИ НАСТАНОВАМИ І РЕКОМЕНДАЦІЯМИ

©І. О. Боровик

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Диспепсія є частою причиною звернення за медичною допомогою, це захворювання погіршує якість життя, знижує працездатність хворих, потребує значних економічних ресурсів. Більшість таких пацієнтів звертаються за медичною допомогою до сімейного лікаря.

Мета – проаналізувати нові настанови і рекомендації та сформувати сучасний алгоритм діагностики й лікування функціональної диспепсії (ФД) на етапі первинної медичної допомоги.

Матеріал і методи. У дослідженні застосовано інформаціологічний, бібліосистематичний та аналітичний методи в міжнародних медичних інформаційних електронних базах даних.

Результати. Терміном «недосліджена диспепсія» позначають усі випадки звернення пацієнта за медичною допомогою, якщо ніяких обстежень ще не було проведено. Для встановлення діагнозу ФД необхідно провести ряд додаткових досліджень, щоб виключити органічну природу захворювання. Диспепсія є клінічним діагнозом, а хронічний гастрит – морфологічним. Згідно з сучасними рекомендаціями, завданням сімейного лікаря є визначення показань до ендоскопічного обстеження і проведення діагностики інфекції *Helicobacter pylori*. Тактика «test and treat» щодо інфекції *Helicobacter pylori* при недослідженій диспепсії дає позитивний клінічний ефект, особливо в довгостроковій перспективі, а також відновлює слизову оболонку шлунка та має канцеропревентивну дію. Доведену ефективність у лікуванні різних форм функціональної диспепсії мають інгібітори протонної помпи (ІПП), які рекомендовано призначати курсом 4–8 тижнів з наступним прийомом за потреби. При відсутності ефекту від терапії першої лінії ІПП рекомендується призначення сучасних прокінетиків коротким курсом, трициклічних антидепресантів протягом 6 місяців, а також психологічної терапії. При неможливості досягнення позитивного ефекту при ФД можуть використовуватись, але не мають достатньої доказової бази, такі методи лікування як акупунктура, фітотерапія, призначення пробіотиків та вітамінних комплексів.

Висновки. При зверненні пацієнта з диспепсією завданням сімейного лікаря є визначення показань до ендоскопічного обстеження і проведення діагностики інфекції *Helicobacter pylori* та, при позитивному результаті, – ерадикації *Helicobacter pylori*. Доведену ефективність у лікуванні різних форм функціональної диспепсії мають ІПП, прокінетики, трициклічні антидепресанти, психологічна терапія.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональна диспепсія; гастрит; *Helicobacter pylori*; рекомендації; сімейний лікар.

Вступ. Диспепсія – поширений термін, який часто використовують при різноманітних захворюваннях органів травлення [8]. Основними симптомами диспепсії є абдомінальний біль або дискомфорт в епігастрії по середній лінії живота, нудота і/або блювання, печія, відрижка, аерофагія, регургітація, відчуття переповнення після їжі, здуття живота, анорексія, раннє відчуття насичення [7, 15]. Згідно із сучасними уявленнями, диспепсію можна трактувати і як самостійне нозологічне захворювання, і як синдром [5]. Римські критерії визначають диспепсію як симптомокомплекс, що включає біль, печію, відчуття раннього насичення їжею, тяжкість і переповнення шлунка, що свідчить про ураження верхніх відділів ШКТ, які чітко не пов'язані з фізичним навантаженням і тривають не менше ніж 3 міс. за останні 6 міс. [21, 23, 32]. Як медичні працівники, так і самі пацієнти зазвичай не сприймають симптоми диспепсії як серйозне порушення стану здоров'я. За даними різних авторів, диспепсичні симптоми виявляють у 20–40 % населення Європи та Америки, але лише близько 25 % з них звертаються за медичною допомогою і більшість залишаються некон-

сультованими протягом тривалого часу [3, 19]. При цьому диспепсія погіршує якість життя, знижує працездатність пацієнтів і потребує значних економічних ресурсів [6, 19]. Такі пацієнти практично завжди звертаються за медичною допомогою до сімейного лікаря. Загальні відмінності в основних завданнях лікарів первинної та вторинної медичної допомоги були детально роз'яснені Марінкером [9]. Він стверджував, що роль лікаря загальної практики полягає у маргіналізації (виключенні) небезпек, тоді як роль фахівця полягає у маргіналізації невизначеності та у стратегії управління. Тому тактикою сімейного лікаря є забезпечення раннього виявлення невеликої кількості пацієнтів із симптомами, що представляють серйозні захворювання, при цьому застосовуючи більш зважений та консервативний підхід у веденні більшості пацієнтів, які навряд чи мають серйозне органічне чи психосоматичне захворювання [6, 13, 19, 23].

Мета – проаналізувати нові настанови та рекомендації, сформувавши сучасний алгоритм діагностики і лікування функціональної диспепсії (ФД) на етапі первинної медичної допомоги.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні застосовано інформаціологічний, бібліо-систематичний та аналітичний методи в міжнародних медичних інформаційних електронних базах даних.

Результати й обговорення. У зв'язку з різними підходами до визначення окремих патологічних понять, у нашій країні, на противагу закордонним спеціалістам, які встановлюють діагноз диспепсії, вітчизняні лікарі та пацієнти частіше використовують поняття «гастрит» [4]. Клінічний діагноз «хронічний гастрит» практично не використовується в закордонній літературі. Сучасні адаптовані рекомендації чітко розмежовують поняття диспепсії та гастриту: диспепсія – діагноз клінічний, а хронічний гастрит – морфологічний, коли при біопсії шлунка діагностують атрофічні зміни слизової оболонки (СО) [3]. Отже, гастрит є чисто морфологічним поняттям і може бути діагностований лише після проведення ендоскопічного дослідження з множинною біопсією та наступним морфологічним висновком із вказанням наявності змін в СО шлунка [2, 30]. У клінічній гастроентерології заміна діагнозу «хронічний гастрит» на діагноз «ФД» має певні переваги та недоліки. До позитивних наслідків такої заміни відносять правильне розуміння природи диспепсичних скарг при хронічному гастриті та призначення адекватної терапії; до негативних – відмову від оцінки у хворих на ФД морфологічних змін в СО шлунка [3].

Поняття «недосліджена диспепсія» стосується всіх пацієнтів із новими або повторюваними диспепсичними симптомами, щодо яких раніше не проводилось жодних досліджень. ФД не є тотожною з недослідженою диспепсією. Щоб діагностувати ФД, необхідно провести ряд додаткових досліджень (ЕГДС, УЗД ОЧП, ЗАК, БАК) для підтвердження неорганічної природи захворювання [21, 23]. Патологія ФД є багатофакторною, в ній задіяні кілька механізмів, таких як патологічне спорожнення шлунка, вісцеральна гіперчутливість, порушення шлункової акомодатції та фактори центральної нервової системи. Причинами розвитку ФД є спадковість, шлункова гіперчутливість (надмірна реакція на нормальні подразники з активацією як центральної, так і периферійної нервової системи), інфекція *Helicobacter pylori*, шкідливі звички та аліментарні фактори (куріння, вживання алкогольних напоїв, чаю, кави), застосування НПЗП [15, 21]. Згідно з Римськими критеріями, ФД поділяється на синдром епігастрального болю і постпрандіальний дистрес-синдром [5, 7, 8, 14, 22].

Діагностика ФД складається із встановлення зазначених вище симптомів та виключення органічних захворювань. Тому необхідним є прове-

дення лабораторних та інструментальних досліджень, щоб підтвердити неорганічну природу захворювання. На жаль, Римські критерії погано працюють у випадках встановлення діагнозу ФД, коли немає необхідності проведення верхньої ендоскопії ШКТ [22, 23]. Це призвело до необхідності пошуку альтернативних простих, неінвазивних, недорогих діагностичних підходів, включаючи такі, як таблетка капсаїцину або комбінований сироватковий біомаркер, які б могли точно визначити пацієнтів із ФД. Однак в даний час недостатньо доказів для підтвердження значимості будь-якого з цих обстежень [7, 8, 23].

У веденні пацієнта з диспепсією лікарем первинної медичної допомоги важливим є ретельний збір анамнезу захворювання з оцінкою типових симптомів, наявності тривожних симптомів, оцінкою симптомів та проявів органічної патології стравоходу (ГЕРХ), шлунка (виразки, раку шлунка, гастриту тощо), диспепсії, індукованої прийомом медикаментів, інших функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (СПК, аерофагія, функціональне блювання тощо) [1, 8, 15, 21, 23]. Для виключення органічних захворювань необхідні наступні заходи: переконатися, що у хворого є постійні або рецидивні симптоми диспепсії, вони перевищують за своєю тривалістю 3 останні місяці з початком проявів не менше 6 місяців перед діагностикою, симптоми пов'язані з верхнім відділом шлунково-кишкового тракту; виключити «симптоми тривоги»: дисфагія, блювота з кров'ю, кров у калі, лихоманка, невмотивоване схуднення, виявлення утворення в черевній порожнині, анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, спадковість, обтяжена за раком шлунка, вік старше 45 років; виключити прийом НПЗЗ; провести комплекс обов'язкових досліджень із тестуванням на наявність пілоричного гелікобактеру [1, 3, 15, 21]. Отже, основним питанням у веденні невизначеної диспепсії є встановлення показань до ендоскопічного дослідження. Якщо при вказаних вище дослідженнях органічної патології не виявлено, то проводиться менеджмент ФД [7, 21, 23].

Курація пацієнта з ФД є складним процесом, бо в основі захворювання лежить поєднання як фізіологічних, так і психологічних чинників [11, 12, 21]. Першим кроком є заспокоєння пацієнта, переконання в тому, що захворювання не має загрозливого для життя характеру, надання рекомендацій щодо способу життя і харчування. Основними сучасними терапевтичними напрямками лікування ФД є тестування на наявність інфекції *Helicobacter pylori* з наступною її ерадикацією при позитивному результаті тесту, антисекреторна терапія ІПП, призначення прокінетиків, антидепресантів, психотерапія [7, 21, 23]. Відповідно до

Маастрихтського консенсусу-V, який визначає правила ведення осіб, інфікованих *Helicobacter pylori*, усі пацієнти з ФД підлягають обов'язковому обстеженню щодо інфікованості *Helicobacter pylori* з подальшим проведенням ерадикаційної терапії, так звана тактика «test and treat» [7, 22, 23]. Як у Кіотському, так і у Маастрихтському консенсус-звітах зазначено, що інфекцію *Helicobacter pylori* необхідно виключити, а при позитивних результатах тестів – успішно ліквідувати у тих, хто скаржиться на диспептичні симптоми ще до того, як встановлений діагноз ФД [22, 30]. Успішна ерадикація *Helicobacter pylori* приводить до повного усунення диспепсичних скарг приблизно у 20–25 % пацієнтів із ФД [16–18, 24]. При цьому, згідно з даними останнього мета-аналізу, що включив в себе 23 дослідження, ерадикаційна терапія інфекції *Helicobacter pylori* вірогідно приводить до регресу симптоматики в довгостроковій перспективі, а не при короткочасному спостереженні [1, 23]. Тому необхідно індивідуально працювати з кожним пацієнтом, націлюючи його на довгостроковий позитивний результат і акцентуючи увагу на тому, що антихелікобактеріальна терапія позитивно впливає на СО шлунка та має канцеропреventивну дію [17, 23]. Зазначена тактика дозволяє без шкоди для якості медичної допомоги зменшити кількість ендоскопічних досліджень на 30–70 % і здешевити послугу при ФД [19, 23, 34]. Тактика ведення пацієнтів з невизначеною диспепсією «test and treat» також є економічно не дешевою, проте вона дозволяє у значній кількості пацієнтів не тільки позбутися симптомів захворювання, а і домогтися доброго клінічного результату шляхом покращення стану СО шлунка та канцеропревенції [2, 7].

При збереженні симптомів після успішної ерадикації першою лінією фармакотерапії ФД є призначення кислотосупресивної терапії ІПП у середній добовій дозі від 4 до 8 тижнів, а далі – за вимогою [7, 21, 23]. Терапія ІПП в багатьох країнах визнана як найефективніший та найбільш економічно обґрунтований метод лікування ФД у молодих пацієнтів [6, 23, 34]. Також доведеною є ефективність призначення ІПП як при синдромі епігастрального болю, так і при постпрандіальному дистрес-синдромі [7, 14, 23], можливо тому, що вони часто поєднуються [12]. Настанови при необхідності тривалого призначення ІПП рекомендують підібрати мінімальну ефективну дозу ІПП [23, 33], перед тривалим призначенням ІПП провести тестування і ерадикацію інфекції *Helicobacter pylori*, в подальшому рекомендувати прийом ІПП за потребою при поверненні симптомів диспепсії [16, 22].

Наступним кроком в лікуванні ФД при збереженні симптомів захворювання є призначення

прокінетиків [21, 23, 27]. Звертають увагу на те, що прокінетики не є першою лінією лікування ФД через можливі небажані ефекти при їх прийомі поряд із незначною вигодою. З метою покращення моторики шлунково-кишкового тракту використовують різні препарати цієї групи [7]. Аналіз даних Кокранівської бібліотеки і останній систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень продемонстрував статистично значимий ефект прокінетичної терапії, однак індивідуально найефективнішим був визнаний цизаприд, який відкликаний через підвищений ризик серцевих подій, а ітоприд не виявився більш ефективним, ніж плацебо [26, 27]. Також існують практичні труднощі призначення прокінетиків через їх доступність у деяких країнах. Значно обмеженим фармацевтичними комітетами більшості країн є призначення метоклопраміду, через те, що він має потенційно серйозні побічні ефекти, включаючи незворотну тардивну дискінезію [31]. Домперидон має підтверджені дані клінічних випробувань, що вказують на ефективність його застосування при ФД. Настанови ACG / CAG включали мета-аналіз ефективності домперидону, який показав статистично значущий вплив на симптоми із зведеним RR 0,71 (95 % ДІ 0,53–0,97) [23]. Лікарський засіб доступний у Великобританії, Європі та Канаді, але не у США, де його використання можливе у виняткових випадках за індивідуальним рецептом. Було висловлено занепокоєння щодо безпечності домперидону, оскільки його призначення може збільшити ризик серцевих подій за рахунок продовження QT [10]. Останні вітчизняні настанови та інструкції дозволяють прийом домперидону терміном до десяти днів.

У багатьох країнах в якості прокінетика використовується левосультірид, хоча зазвичай він вважається антипсихотичним препаратом. Було доведено його хороші прокінетичні властивості при добрій переносимості при ФД, порівняно з іншими препаратами цієї групи [10]. Новим перспективним прокінетичним засобом, який є інгібітором ацетилхолінерастери, є акотіамід. Препарат покращує акомодацию та випорожнення шлунка. Він отримав ліцензію на лікування ФД у формі постпрандіального дистрес-синдрому в Японії з 2012 року на основі підтвердженої ефективності в проведених рандомізованих клінічних дослідженнях. У дослідженні взяли участь 897 пацієнтів, поліпшення симптомів відбулося у 52 % тих, хто отримував лікування акотіамідом, порівняно з 35 % при прийомі плацебо ($p < 0,001$). Однак при проведенні мета-аналізу ACG / CAG, який поєднав ці результати з даними за 2010 рік, було підтверджено лише дуже незначний позитивний ефект

[35]. Ще одне 52-тижневе відкрите випробування акотіаміду для постпрандіального дистрес-синдрому підгрупи ФД підтвердило хорошу переносимість і безпечність препарату, поряд з клінічною ефективністю. Але у цьому дослідженні не було контрольної групи, а частота реакції на плацебо при функціональних порушеннях ШКТ зазвичай висока [31]. Отже, прокінетики демонструють обмежену ефективність лікування ФД, але їх можна врахувати, якщо інші стратегії лікування не дають позитивного результату [21, 23, 26, 27].

Наступним напрямком лікування ФД при відсутності позитивного результату від попередніх призначень є прийом нейромодуляторів [12, 21, 23]. Вивчену і доведену ефективність при ФД мають трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін та іміпрамін, та антипсихотичні препарати, такі як сульпірид та левосульпірид [29]. Загальновідомим є факт частого поєднання ФД та синдрому подразненого кишечника, тому призначення трициклічних антидепресантів приносить подвійну вигоду [13]. Але однією з основних небажаних дій амітриптиліну є спричинення запорів, що може обмежувати його використання. Трициклічні антидепресанти рекомендовано призначати терміном 6–12 міс. [12, 21, 23].

Призначення немедикаментозних психотерапевтичних заходів також є дієвим та рекомендується при лікуванні ФД. Забезпечення психологічної терапії вимагає доброї кваліфікації лікаря, володіння мотиваційними навиками і бажання пацієнта. Роль психологічної терапії при ФД залишається недостатньо вивченою. Дослідження щодо ефективності психотерапії є не завжди є

оптимальними через високий ризик упередженості та складності в об'єктивній оцінці отриманих результатів [23].

Триває дослідження додаткових, альтернативних методів лікування ФД, таких як пробіотики [36], фітопрепарати із суміші різноманітних трав [16, 25, 33], акупунктури [20], вітамінних комплексів [24, 28]. Загалом альтернативні методи лікування не рекомендуються міжнародними настановами щодо ФД через недостатність даних щодо їх ефективності, хоча пацієнти можуть скористатись ними, особливо якщо традиційні методи лікування не були дієвими. Проте важливо підкреслити, що на сьогодні немає чітких доказів, що підтверджують результативність їх використання [21, 23].

Висновки. При зверненні пацієнта з диспепсією завданням сімейного лікаря є визначення показань до ендоскопічного обстеження і проведення діагностики інфекції *Helicobacter pylori*. Тактика «test and treat» щодо інфекції *Helicobacter pylori* при невизначеній диспепсії дає позитивний клінічний ефект, особливо в довгостроковій перспективі, а також відновлює СО шлунка та має канцеропреventивну дію. Доведену ефективність при лікуванні різних форм ФД мають ІПП. При відсутності ефекту від терапії першої лінії ІПП рекомендується призначення сучасних прокінетиків, трициклічних антидепресантів, а також психологічної терапії. При неможливості досягти позитивного ефекту при ФД можуть використовуватись, але не мають достатньої доказової бази, такі методи лікування як акупунктура, фітотерапія, призначення пробіотиків та вітамінних комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев Д. Н. Алгоритм лечения больных функциональной диспепсией с позиций современных клинических рекомендаций / Д. Н. Андреев // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – С. 22–25.
2. Відновлення слизової оболонки шлунка при хронічному ерозивному *Helicobacter pylori*-асоційованому гастриті / Л. С. Бабінець, І. О. Боровик, І. М. Галабіцька [ті ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2019. – № 3. – Р. 13–18.
3. Палій І. Г. Функціональна диспепсія: сучасні уявлення про механізми виникнення й тактику ведення пацієнтів / І. Г. Палій // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3. – С. 25–30.
4. Ткач С. М. Функціональная диспепсия и хронический гастрит: сходство и различия / С. М. Ткач // Гастроентерологія. – 2014. – № 3. – С. 103–108.
5. Ткач С. М. Функціональная диспепсия в свете Римских критериев IV / С. М. Ткач // Гастроентерологія. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 65–71.
6. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States / P. M. Barton, P. Moayyedi, N. J. Talley [et al.] // Medical Decision Making. – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 44–55.
7. Black C. J. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines / C. J. Black, L. A. Houghton, A. C. Ford // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2018. – Vol. 11. – P. 1756284818805597. DOI: 10.1177/1756284818805597
8. Brun R. Review: Functional dyspepsia / R. Brun, B. Kuo // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 145–164. DOI: 10.1177/1756283X10362639.
9. Controversies in health care policies: challenges to practice / M. Marshall. – London, 1994. – 132 p.
10. Doggrell S. A. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine / S. A. Doggrell, J. C. Hancox // Expert Opin. Drug Saf. – 2014. – Vol. 13. – P. 131–138.
11. Efficacy of psychotropic drugs in functional dys-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- pepsia: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, P. Luthra, J. Tack [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 411–420.
12. Ford A. C. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, E. M. Quigley, B. E. Lacy [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 109. – P. 1350–1365.
13. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions / A. C. Ford, P. Bercik, D. G. Morgan [et al.] // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146 (4). – P. 932–940.
14. Grudell A. B. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study / A. B. Grudell, M. Camilleri, D. D. Burton // *Aliment. Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1037–1043.
15. Harmon R. C. Review: Evaluation and management of dyspepsia / R. C. Harmon, D. A. Peura // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 3 (2). – P. 87–98.
16. Hu Y. Effect of Chinese patent medicine Si-Mo-Tang oral liquid for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Hu, Y. Bai, Z. Hua // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – P. e0171878.
17. Kang S. J. Helicobacter pylori Eradication Therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis by region and H. pylori prevalence / S. J. Kang, B. Park, C. M. Shin // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8 (9). – P. 1324.
18. Kashyap B. 'Test and treat' policy in dyspepsia: time for a reappraisal / B. Kashyap, I. R. Kaur, P. K. Garg // *Tropical Doctor*. – 2012. – Vol. 42 (2). – P. 109–111.
19. Functional dyspepsia: the economic impact to patients / B. E. Lacy, K. T. Weiser, A. T. Kennedy [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 38. – P. 170–177.
20. Acupuncture for functional dyspepsia / L. Lan, F. Zeng, G. J. Liu [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – No. 10. – P. CD008487. doi: 10.1002/14651858.CD008487.pub2.
21. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia / A. Madisch, V. Andresen, P. Enck [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2018. – Vol. 115 (13). – P. 222–232.
22. Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 6–30.
23. Corrigendum: ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia / P. M. Moayyedi, B. E. Lacy, C. N. Andrews [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 112 (9). – P. 1484.
24. Benefit of supplements in functional dyspepsia after treatment of Helicobacter pylori / R. Pellicano, D. G. Ribaldone, G. M. Saracco [et al.] // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2014. – Vol. 60 (4). – P. 263–268.
25. Pilichiewicz A. N. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men / A. N. Pilichiewicz, M. Horowitz, A. Russo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1276–1283.
26. Prokinetics for functional dyspepsia / R. Pittayanon, Y. Yuan, N. P. Bollegala [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 10 (10). – P. CD009431.
27. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials / R. Pittayanon, Y. Yuan, N. P. Bollegala // *Am. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 114 (2). – P. 233–243. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6.
28. Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy / E. Serin, Y. Gümürdülü, B. Özer [et al.] // *Helicobacter*. – 2002. – Vol. 7. – P. 337–341.
29. Singh H. Efficacy and tolerability of levosulpride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis / H. Singh, R. Bala, K. Kaur // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9. – P. Fc09–Fc12.
30. Sugano K. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers // *Gut*. – 2015. – Vol. 64. – P. 1353–1367.
31. Tack J. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)-results from the European phase 3 open-label safety trial / J. Tack, J. Pokrotnieks, G. Urbonas // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2018. – Vol. 30. – P. e13284.
32. Talley N. J. Functional dyspepsia / N. J. Talley, A. C. Ford // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 1853–1863.
33. von Arnim U. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study / U. von Arnim, U. Peitz, B. Vinson // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1268–1275.
34. Qvigstad G. Oral proton-pump inhibitors and step-down therapy for nonulcer dyspepsia: is this the right approach? / H. L. Waldum, T. C. Martinsen, Ø. Hauso [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 3 (2). – P. 73–76.
35. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies / H. Yamawaki, S. Futagami, M. Wakabayashi [et al.] // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 23–32.
36. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis / J. Zhang, H. M. Wu, X. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (7). – P. e19107.

REFERENCES

1. Andreev, D.N. (2018). Algoritm lecheniya bolnykh funktsionalnoy dispepsiyey s pozitsiyi sovremennykh klinicheskikh rekomendatsiy [Treatment algorithm for patients with functional dyspepsia from the perspective of current clinical guidelines]. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*, 3, 22-25 [in Russian].
2. Babinets, L.S., Borovyk, I.O., Halabitska, I.M., Datsko, T.V., & Butynskiy, Yu.I. (2019). Vidnovlennia slizovoi obolonky shlunka pry khronichnomu erozyvnomu Helicobacter pylori-asotsiiovanomu hastryti [Restoration of the gastric mucosa in chronic erosive Helicobacter pylori-associated gastritis]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 3, 13-18 [in Ukrainian].
3. Palii, I.H. (2013). Funktsionalna dyspepsiia: suchasni uiavlennia pro mekhanizmy vynyknennia i taktyku vedenia patsientiv [Functional dyspepsia: current ideas about the mechanisms of occurrence and tactics of patient management]. *Praktykuiuchy likar – The Practitioner*, 3, 25-30 [in Ukrainian].
4. Tkach, S.M. (2014). Funktsionalnaya dispepsiya i khronicheskii gastrit: skhodstvo i razlichya [Functional dyspepsia and chronic gastritis: similarities and differences]. *Hastroenterologhiia – Gastroenterology*, 3, 103-108 [in Russian].
5. Tkach, S.M. (2016). "Funktsionalnaya dispepsiya v svete Rymsskykh kryteryev IV" [Functional dyspepsia and chronic gastritis: similarities and differences]. *Hastroenterologhiia – Gastroenterology*, 62, 4, 65-71 [in Russian].
6. Barton, P.M., Moayyedi, P., Talley, N.J., Vakil, N.B., & Delaney, B.C. (2008). A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Medical Decision Making*, 28 (1), 44-55.
7. Black, C.J., Houghton, L.A., & Ford, A.C. (2018). Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 11, 1756284818805597. DOI: 10.1177/1756284818805597.
8. Brun, R., & Kuo, B. (2010). Review: Functional dyspepsia. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 11, 145-164, 1756284818805597. DOI: 10.1177/1756284818805597
9. Marshall, M. (Ed.). (1994). *Controversies in health care policies: challenges to practice*. London.
10. Doggrel, S.A., & Hancox, J.C. (2014). Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin. Drug Saf*, 13, 131-138.
11. Ford, A.C., Luthra, P., Tack, J., Boeckstaens, G.E., Moayyedi, P., & Talley, N.J. (2017). Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 66, 411-420.
12. Ford, A.C., Quigley, E.M., & Lacy, B.E. (2014). Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 109, 1350-1365.
13. Ford, A.C., Bercik, P., Morgan, D.G., Bolino, C., Pintos-Sanchez, M.I., & Moayyedi, P. (2014). The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology*, 146 (4), 932-940.
14. Grudell, A.B., Camilleri, M., & Burton, D.D. (2006). Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 24, 1037-1043.
15. Harmon, R.C., & Peura, D.A. (2010). Review: Evaluation and management of dyspepsia. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3 (2), 87-98.
16. Hu, Y., Bai, Y., & Hua, Z. (2017). Effect of Chinese patent medicine Si-Mo-Tang oral liquid for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 12, e0171878.
17. Kang, S.J., Park, B., & Shin, C.M. (2019). Helicobacter pylori Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and H. pylori Prevalence. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (9), 1324.
18. Kashyap, B., Kaur, I.R., Garg, P.K., Das, D., & Goel, S. (2012). 'Test and treat' policy in dyspepsia: time for a reappraisal. *Tropical Doctor*, 42 (2), 109-111.
19. Lacy, B.E., Weiser, K.T., Kennedy, A.T., Crowell, M.D., & Talley, N.J. (2013). Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38, 170-177.
20. Lan, L., Zeng, F., Liu, G.J., Ying, L., Wu, X., Liu, M., & Liang, F.R. (2014). Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008487.
21. Madisch, A., Andresen, V., Enck, P., Labenz, J., Frieling, T., & Schemann, M. (2018). The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 115 (13), 222-232.
22. Malfertheiner, P., Megraud, F., & O'Morain, C.A. (2017). Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut*, 66, 6-30.
23. Moayyedi, P., Lacy, B.E., Andrews, C.N., Enns, R.A., Howden, C.W., & Vakil, N. (2017). Corrigendum: ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, 112 (9), 1484.
24. Pellicano, R., Ribaldone, D.G., Saracco, G.M., Leone, N., De Angelis, C., Arrigoni, A., ..., & Astegiano, M. (2014). Benefit of supplements in functional dyspepsia after treatment of Helicobacter pylori. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 60 (4), 263-268.
25. Pilichiewicz, A.N., Horowitz, M., & Russo, A. (2007). Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am. J. Gastroenterol.*, 102, 1276-1283.
26. Pittayanon, R., Yuan, Y., Bollegala, N.P., Khanna, R., Leontiadis, G.I., & Moayyedi, P. (2018). Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10 (10), CD009431.
27. Pittayanon, R., Yuan, Y., Bollegala, N.P., Khanna, R., Lacy, B.E., Andrews, C.N., ..., & Moayyedi, P. (2019). Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am. J. Gastroenterol.*, 114 (2), 233.
28. Serin, E., Gümürdülü, Y., Özer, B., Kayaselçuk, F., Yilmaz, U., & Koçak, R. (2002). Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B₁₂ deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter*, 7, 337-341.
29. Singh, H., Bala, R., & Kaur, K. (2015). Efficacy and tolerability of levosulpride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *J. Clin. Diagn. Res.*, 9, Fc09-Fc12.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

30. Sugano, K., Tack, J., & Kuipers, E.J. (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64, 1353-1367.

31. Tack, J., Pokrotknieks, J., & Urbonas, G. (2018). Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)-results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol. Motil.*, 30, e13284.

32. Talley, N.J., & Ford, A.C. (2015). Functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.*, 373, 1853-1863.

33. von Arnim, U., Peitz, U., & Vinson, B. (2007). STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Gastroenterol.*, 102, 1268-1275.

34. Waldum, H.L., Martinsen, T.C., Hauso, Ø., & Qvigstad, G. (2010). Oral proton-pump inhibitors and step-down therapy for nonulcer dyspepsia: is this the right approach? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3 (2), 73-76.

35. Yamawaki, H., Futagami, S., Wakabayashi, M., Sakasegawa, N., Agawa, S., Higuchi, K., ..., & Iwakiri, K. (2018). Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 9 (1), 23-32.

36. Zhang, J., Wu, H.M., Wang, X., Xie, J., Li, X., Ma, J., ..., & Tang, X. (2020). Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99 (7), e19107.

МЕНЕДЖМЕНТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ В СООТВЕТСТВИИ С СОВРЕМЕННЫМИ РУКОВОДСТВАМИ И РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

©И. О. Боровик

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Диспепсия является распространенной причиной обращения за медицинской помощью, это заболевание ухудшает качество жизни, снижает работоспособность больных, требует значительных экономических ресурсов. Большинство таких пациентов обращаются за медицинской помощью к семейному врачу.

Цель – проанализировать новые директивы и рекомендации, сформировав современный алгоритм диагностики и лечения функциональной диспепсии на этапе первичной медицинской помощи.

Материал и методы. В исследовании применены информациологический, библиосистематический и аналитический методы в международных медицинских информационных электронных базах данных.

Результаты. Понятием «неисследованная диспепсия» обозначают все случаи обращения пациента за медицинской помощью, если никаких обследований еще не было проведено. Для постановки диагноза функциональной диспепсии необходимо провести ряд дополнительных исследований, чтобы исключить органическую природу заболевания. Диспепсия является клиническим диагнозом, а хронический гастрит – морфологическим. Согласно современным рекомендациям, задачей семейного врача является определение показаний к эндоскопическому обследованию и проведение диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. Тактика «test and treat» инфекции *Helicobacter pylori* при неисследованной диспепсии дает положительный клинический эффект, особенно в долгосрочной перспективе, а также восстанавливает слизистую оболочку желудка и имеет канцеропреентивное влияние. Доказанной эффективностью в лечении различных форм функциональной диспепсии обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые рекомендуется назначать курсом 4–8 недель с последующим приемом по необходимости. При отсутствии эффекта от терапии первой линии ИПП рекомендуется назначение современных прокинетики коротким курсом, трициклических антидепрессантов в течение 6 месяцев, а также психологической терапии. При невозможности достичь положительного эффекта при функциональной диспепсии могут использоваться, но не имеют достаточной доказательной базы, такие методы как акупунктура, фитотерапия, назначение пробиотиков и витаминных комплексов.

Выводы. При обращении пациента с диспепсией задачей семейного врача является определение показаний к эндоскопическому обследованию, а также проведение диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и, при положительном результате, – эрадикация *Helicobacter pylori*. Доказанной эффективностью в лечении различных форм функциональной диспепсии обладают ИПП, прокинетики, трициклические антидепрессанты, психологическая терапия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная диспепсия; гастрит; *Helicobacter pylori*; рекомендации; семейный врач.

MANAGEMENT OF FUNCTIONAL DYSPESIA IN ACCORDANCE WITH MODERN GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS

©I. O. Borovyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Dyspepsia is a common reason for seeking medical health care and significantly decreases the quality of life, reduces the efficiency of patients, requires significant economic resources. Most of these patients are addressed for the health care to a family doctor.

The aim – to analyze new guidelines and recommendations, forming a modern algorithm for diagnostic and treatment of functional dyspepsia in the primary health care.

Material and Methods. The study used informational, bibliographic and analytical methods in international electronic databases.

Results. The “uninvestigated dyspepsia” term is the most common case of seeking medical help, if previous examinations have not been done. Some investigations tests have to be prescribed to diagnose functional dyspepsia and to exclude the organic pathology. Dyspepsia is a clinical diagnosis, while chronic gastritis is a morphological diagnosis. According to the modern guidelines, indications’ determination for the upper endoscopic examination and diagnostic *Helicobacter pylori* is the family doctor’s task. At uninvestigated dyspepsia “test and treat” tactics for *Helicobacter pylori* infection gives a positive clinical benefit, especially in the long term. Also, it repairs the gastric mucosa and has a cancer preventive effect. PPI has proven effectiveness in the treatment of all functional dyspepsia types, and has to be prescribed for 4–8 weeks, with further reception if needed. Modern prokinetics, tricyclic antidepressants, psychological therapy are recommended to be prescribed in the cases of no effect from first-line therapy of PPI. If it is impossible to achieve a positive effect of functional dyspepsia treatment, acupuncture, phytotherapy, probiotics and vitamin complexes treatment methods can be used, but they do not have a sufficient evidence base.

Conclusions. Indications’ determination for upper endoscopic examination and *Helicobacter pylori* diagnostics is the family doctor’s task, and in case of a positive result – eradication of *Helicobacter pylori*. PPIs, prokinetics, tricyclic antidepressants, and psychological therapy have proven benefits in the treatment of functional dyspepsia.

KEY WORDS: functional dyspepsia; gastritis; *Helicobacter pylori*; guidelines; family doctor.

Отримано 21.05.2020

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ СИНДРОМУ СТІЙКОГО ЗАПАЛЕННЯ, ІМУНОСУПРЕСІЇ І КАТАБОЛІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© С. М. Чуклін, С. С. Чуклін, Г. В. Шершень

Львівська обласна клінічна лікарня

РЕЗЮМЕ. Завдяки прогресу в галузі інтенсивної терапії рівень виживання тяжкохворих пацієнтів різко покращився. На теперішній час багатьох пацієнтів виписують з відділень інтенсивної терапії. Проте у частини таких хворих розвивається хронічний критичний стан, який характеризується постійним слабким запаленням, пригніченням імунітету і м'язовим виснаженням. У 2012 році цей стан був описаний як синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму, який може виникати після тяжкої травми і опіків, сепсису, некротичного панкреатиту.

Мета – висвітлення сучасних поглядів на механізми розвитку синдрому стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму.

Матеріал і методи. Пошук літературних джерел проводився за базою MEDLINE.

Результати. Розмноження мієлоїдних клітин-супресорів, дисрегуляція у вродженому і адаптивному імунітеті, розвиток саркопенії є основними патофізіологічними механізмами хронічного критичного стану після тяжких запальних процесів.

Висновок. Синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму забезпечує пояснення основних патофізіологічних механізмів при хронічному критичному стані. Це є підґрунтям для визначення патогенетично спрямованого лікування, яке повинно бути багатомодальним і фокусуватися на перериванні циклу запалення/імуносупресії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний критичний стан; запалення; імуносупресія; катаболізм.

Вступ. Після значного запального впливу (травма, сепсис, опіки, гострий панкреатит тощо) одночасно виникає запальна та імуносупресивна відповідь. Ранні випадки смерті від гострої поліорганної недостатності при цих станах на теперішній час знизилися завдяки успіхам сучасної інтенсивної терапії. Подальший перебіг захворювання у цих пацієнтів можливий найчастіше за двома основними шляхами: 1) хворі легко повертаються до імунного гомеостазу і швидко одужують; 2) пацієнти тривало знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), і в них виникає хронічне запалення, пригнічення адаптивного імунітету, триваючий катаболізм білка з кахектичним виснаженням, виникають рецидивні нозокоміальні інфекції. У цієї групи хворих розвивається так званий хронічний критичний стан (ХКС) за фенотипом «синдрому стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму» (ССЗІК), який вперше був описаний у 2012 році [1], багато хто з них не в змозі досягти функціональної незалежності, виписуються до закладів довготривалого перебування, мають надзвичайно низьку якість життя і, у кінцевому підсумку, повільно помирають.

Мета – висвітлення сучасних поглядів на механізми розвитку ССЗІК, використовуючи літературну базу MEDLINE.

Гранулопоез/мієлопоез

У відповідь на сепсис або травму вивільнення цитокінів, хемокінів та адренергічна стимуляція викликають вивільнення гранулоцитів з кісткового мозку (КМ) і вторинних лімфоїдних органів та

переміщення їх до місця пошкодження/інфекції [2], таким чином залишаючи простір у КМ для розмноження гемопоетичних стовбурових клітин. Ця невідкладна активація відбувається через множинні надлишкові шляхи і механізми, включаючи ліганди, такі як фактори росту (наприклад, G/GM-SF – granulocyte/granulocyte macrophage-colony stimulating factor, FltL – Fms-like tyrosine kinase) і цитокіни (наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-17), а також через мезенхімальні або імунні клітини [3]. Хоча багато хемокінів беруть участь у рекрутменті вроджених імунних клітин, одним із найважливіших є С-Х-С мотив ліганду 12 (CXCL12), також відомий як стромальний клітинний фактор 1 (SDF-1 – stromal cell-derived factor 1) [4]. У нормальних умовах високий рівень CXCL12 у КМ відіграє вирішальну роль у хемотаксисі та утриманні вроджених імунних клітин. Проте у відповідь на патогенний стимул концентрація CXCL12 у КМ швидко знижується і підвищений рівень спостерігається в місці інфекції або запалення [4]. Цей зворотний градієнт залежить від нейроендокринної відповіді на стрес і може слугувати первинним сигналом для масивного витікання клітин з КМ. Крім того, для інтегрованого набору специфічних лейкоцитів у певний час після сепсису або травми потрібні декілька хемокінів [5]. У найближчому періоді ніші КМ заповнюються мезенхімальними клітинами. Згодом відбувається швидке вивільнення білків, таких як FMS-подібний ліганд тирозинкінази-3 (Flt3L – FMS-like tyrosine kinase-3 ligand), який призводить до проліферації гематопоетичних стовбурових клі-

тин (HSCs – hematopoietic stem cells), головним чином короткочасного (ST-HSC – short-term) підтипу [6]. Таким чином, у гострому періоді після нападу значно збільшується кількість лінійно-негативних клітин KM, Sca-1 (stem cells antigen-1) позитивних, c-kit (stem cell factor receptor)-позитивних клітин, мультипотентних клітин-попередників (MPP – multipotent progenitor cell) 1 та MPP2 [7]. Цікаво, що розвиток MPPs диференціюється нерівномірно за мієлоїдною, лімфоїдною і еритроїдною популяціями. Навпаки, середовище цитокінів, присутніх під час інфікування або пошкодження тканин, призводить до мієлопоезу за рахунок еритропоезу і лімфопоезу [8]. Хоча концентрації колонієстимулювального фактора 1, ІЛ-3 та гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor) різко зростають, компенсаторна відповідь еритропоетину зменшується, і помітно пригнічується продукування ІЛ-7. Кінцевим результатом є переважна диференціація до мієлопоезу. Отже, KM складається з майже 95 % мієлоїдних клітин протягом декількох днів перебігу сепсису [9]. Нові стовбурові гемопоетичні клітини переважно диференціюються мієлоїдними шляхами до зрілих гранулоцитів, макрофагів і дендритних клітин. Надзвичайний мієлопоез також призводить до STAT3- (signal transducer and activator of transcription 3) і COX2 (cyclooxygenase-2)-опосередкованого розмноження гетерогенної популяції індукцибельних незрілих мієлоїдних клітин з імуносупресивними властивостями, названими мієлоїдними супресорними клітинами (МСК, MDSCs – myeloid-derived suppressor cells), які є широким спектром мієлоїдних клітин на різних етапах диференціації [10, 11]. Швидке руйнування і повторне заселення кісткового мозку гемопоетичними стовбуровими клітинами і незрілими мієлоїдними клітинами, як вродженими імунними ефекторними клітинами, відоме як «екстремний гранулопоез/мієлопоез» [12, 13]. Під час «екстремного гранулопоезу/мієлопоезу» МСК не дозрівають і передчасно вивільняються з КМ. Кількість зрілих мієлоїдних клітин паралельно зменшується. Надзвичайна мієлопоетична відповідь та розмноження МСК у пацієнтів із сепсисом і травмами на початку корисні для організму, забезпечуючи захист від раннього сильного запалення або вторинних інфекцій [14]. Крім того, МСК також відіграють важливу роль у збереженні вродженого імунітету та продукуванні медіаторів запалення, таких як оксид нітрогену (NO), реактивні види кисню (ROS – reactive oxygen species), фактор некрозу пухлин α (ФНП- α , TNF- α – tumor necrosis factor α) [9]. Тому, на додаток до внеску до системного запалення, надзвичайний мієлопоез є також важливим для раннього і пізнього захисного імунітету при наявності

пригніченого адаптивного імунітету. Водночас, мієлопоез відбувається за рахунок лімфопоезу та еритропоезу, які пригнічуються, і виникають лімфопенія та анемія [15]. Крім того, лімфопенія при сепсисі настає через гострий апоптоз ефекторних Т і В-лімфоцитів [16], відбувається їх поляризація до Th2-клітин, а також розмножується популяція Т-регуляторних (Treg) клітин, а результуюча анемія загострюється шляхом обмеження гепсидин-опосередкованого заліза, яке мінімально реагує на застосування екзогенного заліза та еритропоетину [17].

МСК, як правило, поділяються на дві форми: моноцитарні та гранулоцитарні [18] на підставі клітинних поверхневих маркерів: гранулоцитарні МСК є CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}, а моноцитарні МСК є CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{high} [19]. Хоча ці незрілі мієлоїдні клітини мають кілька функцій, однією з основних є супресія Т-клітин. Імуносупресійна дія МСК виявляється кількома шляхами, які можуть залежати від підтипу [16]. По-перше, МСК секретують протизапальні цитокіни ІЛ-10 і TGF- β (transforming growth factor beta, трансформуючий фактор росту бета). Два з багатьох ефектів цих цитокінів – поляризація макрофагів до фенотипу II типу та збільшення кількості регуляторних Т-клітин. По-друге, МСК виснажують L-аргінін через підвищення синтезу аргінази 1 (ARG1 – arginase 1) та індукцибельної синтази оксиду нітрогену (iNOS – inducible nitric oxide synthase), яка антагонізує розмноження клона, погіршує внутрішньоклітинну сигналізацію та викликає апоптоз у Т-клітинах. По-третє, МСК продукують підвищені концентрації ROS, які, разом з NO, виробляють пероксинітриди. Потім вони нітрозилують кілька поверхневих білків і цистеїнів лімфоцитів, що призводить до зниження чутливості Т-клітин та зміни сигналізації ІЛ-2. Зокрема, нітрозилуванням МНС (major histocompatibility complex) молекул запобігає їх відповідній взаємодії з Т-клітинним рецептором (TCR – T cell receptor) і корецепторами, а також сприяє дисоціації TCR і розмноженню регуляторних Т-клітин [20]. Крім того, NO може перешкоджати стабільності мРНК ІЛ-2, тоді як ROS можуть супресувати функцію природних кілерів (NK – natural killer). Нарешті, прямий контакт МСК із CD40-рецепторами призводить до індукції регуляторних Т-клітин і до підвищення експресії на поверхні клітин PD-L1 (programmed death-ligand 1) і CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) [16].

Ці ефекторні, незрілі мієлоїдні клітини є також субоптимальними, оскільки вони мають знижену здатність до представлення антигену, експресії молекул адгезії та утворення позаклітинних пасток (extracellular traps), а також змінену модель експресії цитокінів та хемокінів [21]. У

хронічній моделі CLP (cecal ligation and puncture) мишей було показано, що через 7 днів після сепсису до 95 % клітин кісткового мозку є мієлоїдними клітинами, переважно незрілими та функціонально подібними до МСК [9]. Brudecki L. зі співавт. показали, що фенотип цих клітин розвивається з часом, а мієлоїдні клітини стають імунодепресивнішими [22]. Ці клітини не тільки пригнічують кістковий мозок, а й значно інфільтрують селезінку, лімфатичні вузли, ретикулоендотеліальні тканини (наприклад, легені та печінку), а також, ймовірно, скелетні м'язи і мозок [23].

Погані клінічні наслідки при сепсисі часто пов'язані з розмноженням МСК. Mathias B. зі співавт. [18] показали, що після тяжкого сепсису або септичного шоку МСК постійно збільшуються в кровообігу, переважно гранулоцитарні, транскрипційно унікальні та імуносупресивні по відношенню до Т-лімфоцитів. Постійні збільшені відсотки МСК у крові у цьому дослідженні асоціювалися з підвищенням внутрішньолікарняних інфекцій, збільшенням тривалості перебування у ВІТ, збільшенням смертності та поганим функціональним станом при виписуванні [18]. Uhel зі співавт. [24] підтвердили ці результати у хворих ВІТ. Хоча як моноцитарні, так і гранулоцитарні МСК були підвищені у цих пацієнтів і обидві ці клітинні популяції гальмували проліферацію Т-клітин, гранулоцитарні МСК були специфічніше збільшені у пацієнтів із сепсисом [24]. Показано, що гранулоцитарні МСК, які демонстрували високий рівень активності ARG1, мали високі рівні маркерів дегрануляції та, найголовніше, їх раннє розмноження передбачало розвиток нозокоміальних інфекцій у цих пацієнтів [24]. Інші автори підтвердили, що особи, які вижили при сепсисі, мають підвищений рівень МСК, а також частоту вторинних внутрішньолікарняних інфекцій [25].

Таким чином, ці дані підтверджують той факт, що тривале розширення МСК після тяжкого сепсису та септичного шоку сприяє наслідкам відповідно до фенотипу ССЗІК. Персистенція МСК, а не їх початкове розмноження, може сприяти виникненню ССЗІК.

DAMPs і PAMPs

Запалення починається з первинного розпізнавання «чужого» і /або «зміненого свого». Вони представляють собою загальні молекули, які характерні для цілих груп патогенних мікроорганізмів і життєво важливі для їх виживання (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), або молекули, які утворюються при пошкодженні власних клітин (damage-associated molecular patterns – DAMPs). PAMP – це пептиди або фрагменти ДНК, отримані від чужорідних патогенів у місці інфікування. DAMP пов'язані з гіалуруновими продуктами

ми, АТФ, аденозином, протеїном S100A, високо мобільним груповим білком B1 (HMGB1 – high-mobility group protein B1), гістонами, нуклеозидами і мітохондріальною або ядерною ДНК.

При ХКС існує постійна наявність у крові DAMP і/або PAMP [26], які можуть сприяти стійкому запаленню при ССЗІК [27]. Є два їх основні джерела: перше – внутрішньолікарняні інфекції та реактивація латентних вірусних інфекцій [28], друге джерело – пошкоджені органи і запальні клітини [29]. Нещодавні дослідження показують, що 61 % пацієнтів, які вижили при сепсисі, мають ХКС, переживають одну або декілька вторинних внутрішньолікарняних інфекцій, у порівнянні з 18 % осіб, які швидко видужали [30]. Walton A. зі співавт. повідомили, що у 100 % пацієнтів, які проводять 14 днів у ВІТ, спостерігається ефект вірусної реактивації [31]. Кілька досліджень довели, що деякі з DAMP, включаючи ядерну ДНК, HMGB1 і S100, значно підвищені у тих, хто вижив при сепсисі, особливо під час перебування у лікарні [32]. Було також показано, що HMGB1 знаходиться в крові на високому рівні вже через 1 годину після тяжкої травми [33]. Hauser C. і Otterbein L. [34] визначили, що при ушкодженні в кровообіг вивільняються мітохондріальні DAMP (mitochondrial DAMPs – MTD), які створюють стан, що нагадує сепсис, і можуть бути ключовою ланкою між травмою, запаленням і синдромом системної запальної відповіді (SIRS – systemic inflammatory response syndrome).

У критичних хворих або травмованих пацієнтів у мезентеріальній лімфі було виявлено 477 білків, включаючи маркери гемолізу, компоненти позаклітинного матриксу, на додаток до класичних білків сироватки [35]. Післятравматичний гемоліз призводить до вивільнення гемоглобіну в позаклітинне середовище, де він перетворюється на окиснювально-відновну молекулу DAMP, яка може зв'язуватися з PAMP, запускати передачу сигналу, опосередковану Toll-подібним рецептором і генерувати ROS, які потенційно впливають на вроджений імунітет [36]. У брижовій лімфі було визначено кілька маркерів пошкодження тканин і мітохондріальних білків, які свідчать про лізовані мітохондрії [35]. Циркулююча мітохондріальна ДНК і формілпептиди можуть опосередковувати органну дисфункцію через активацію поліморфноядерних нейтрофілів [34].

PAMP та DAMP можуть зв'язуватися з багатьма рецепторами розпізнавання патогенів (pathogen-recognition receptors – PRR) на поверхні вроджених імунних клітин [21]. Після цього активуються поширені та надмірні сигнальні шляхи імунітету у різних типах клітин, включаючи імунні, епітеліальні та ендотеліальні [21]. У свою чергу, збільшується

продукування про- і протизапальних цитокінів, реактивних форм кисню і нітрогену, а також збільшується виснаження тканини і апоптоз [21]. Основні класи PRRs включають Toll-подібні рецептори (TLRs – Toll-like receptors), лектинові рецептори C-типу (CLR – C-type lectin receptors), нуклеотид-зв'язуючі олігомеризаційні домен-подібні рецептори (NLRs – nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), геноподібні рецептори, індуковані ретиноевою кислотою (RLRs – retinoic acid-inducible gene-like receptors), рецептори для кінцевих продуктів глікації (RAGE – receptor for advanced glycation end products) [37]. Значна кількість, різноманітність та надлишковість цих рецепторів розпізнавання патогенів підкреслюють їх суттєву роль у захисному імунитеті організму.

Toll-подібні рецептори (TLRs) – найкраще вивчені PRR. TLR, розташовані на плазматичній мембрані, виявляють зовнішні мікробні компоненти і циркулюючі пошкоджуючі сигнали, такі як ліпополісахарид (ЛПС), фосфоліпіди, зимозан, флагелін (flagellin), пептидоглікан (peptidoglycan), S100A8/9 та ендогенні групи HMGB з дистресних клітин [38]. TLRs розташовані в цитоплазмі, проте виявляють вірусні або мікробні нуклеїнові кислоти, а також мітохондріальні нуклеїнові кислоти, асоційовані з пошкодженням клітин [38]. TLR відіграють провідну роль в ініціації вродженої імунної відповіді у співпраці з іншими PRRs через різноманітні та перехресні сигнальні шляхи [39]. У станах постійного запалення в імунних клітинах відбувається ряд геномних змін [40] і спостерігається значне зменшення експресії PRRs на клітинній поверхні вроджених імунних клітин [41]. У результаті основні низхідні сигнальні шляхи, які необхідні для активування цих клітин, такі як MyD88 (myeloid differentiation primary response gene (88)), p38 мітоген-активована протеїнкіназа (MAPK – mitogen-activated protein kinase) і NF-κB (Nuclear factor-κB), значно ослаблені [42]. Отже, істотні вроджені функції імунних клітин, включаючи ерадикацію патогенів, продукцію цитокінів, хемотаксис і представлення антигенів, значно знижуються [43]. Якщо клітини досягають цієї точки пригнічення і джерело запалення не повністю контролюється або виникає вторинне ушкодження, імунні клітини не можуть функціонувати належним чином. У результаті ефективний кліренс патогенів або ушкодженої тканини не відбувається, що схиляє організм до стійкого запалення.

Дисрегульоване гіперзапалення може призвести до появи багатьох симптомів, які спостерігаються на ранній стадії сепсису, включаючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові і подальший синдром поліорганної дисфункції, запалення-коагуляцію через аберантну активацію

тромбоцитів, периферійне розширення кровоносних судин, що приводить до зниження артеріального тиску, з наступною гіперперфузією нирок і нирковою недостатністю [44]. Нирка, ймовірно, є найважливішим органом, пов'язаним з довготривалим відновленням після сепсису. Пацієнти з гострим пошкодженням нирок (ГПН) мають більшу ймовірність розвитку сепсису [45], однак прогресування ГПН у хронічне захворювання нирок (ХЗН) є основним фактором, який продовжує органну дисфункцію при сепсисі, що призводить до ХКС і зниження виживання [1]. Під час сепсису некритичні канальцеві епітеліальні клітини та поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН) вивільняють DAMPs, які активують PRR Toll-подібних рецепторів. Інші автори показали, що пацієнти із сепсисом та ГПН мають підвищений вміст DAMPs у сечі [46]. Крім того, досліджено, що в сечі хворих на сепсис існує надмірна експресія декількох рецепторів DAMP. Місцевий та системний вплив DAMPs призводить до секреції хемокінів паренхіматозними клітинами нирок і дендритними клітинами, що сприяє подальшій локальній ПМН-залежній запальній реакції [47], а також віддаленому системному впливу на інші органи [48]. На додаток до конститутивної експресії в епітеліальних клітинах ниркових канальців, TLR додатково підвищуються при ГПН шляхом епігенетичного ремоделювання, що призводить до збільшення продукування цитокінів у відповідь на ЛПС та ліпотьєхолєву кислоту, викликаючи нирковий «гіперреактивний» стан [49]. Під час сепсису та ХКС нирки також інфільтруються МСК, які мають окиснювальні та імуносупресивні властивості [18]. Кожен нефрон вибірково фільтрує невеликі молекули, такі як DAMP і патогенні антигени, і разом нирки фільтрують приблизно 180 л рідини на добу (увесь обсяг крові більше 30 разів щодобово) [50]. Таким чином, ниркові дендритні клітини і ниркові лімфатичні вузли піддаються впливу DAMPs, збудників та антигенів у крові більш ніж у 30 разів частіше, ніж будь-яка інша тканина.

Клітинна відповідь

Хоча як вроджені, так і адаптивні імунні клітини беруть участь у запальному каскаді з метою видалення патогенних агентів, вони також відіграють важливу і синергічну роль у розрешенні запальної відповіді та участі у відновленні тканин. Ця взаємодія між вродженою та адаптивною реакціями має вирішальне значення для створення ефективної імунної відповіді [51]. Активізація рецепторів розпізнавання патернів та передача сигналів забезпечують як неспецифічну, так і патоген-специфічну клітинну відповідь організму, щоб запобігти або усунути стресові фактори, такі як мікробна інфекція або пошкодження тканин [52]. У кано-

нічній відповіді на травму або інфекцію вивільнення місцевих тканинних факторів ініціює запалення. Ці медіатори запалення активують імунні клітини для залучення у місце пошкодження, видаляють джерело і потенційно генерують до нього довготривалу пам'ять. Як тільки джерело контролюється, запальна відповідь вщухає, як правило, через апоптоз імунних клітин. З іншого боку, надмірна або тривала запальна реакція може призвести до посилення локальної деструкції тканин і погіршення клітинних реакцій, що призводить до поганих клінічних результатів [53]. Ця відповідь також, як правило, пов'язана з раннім виснаженням лімфоцитів й інших імунних клітин, що призводить до глобальної імуносупресії [54]. У станах постійного запалення та пригнічення імунітету ступінь ушкодження є головною детермінантою запалення, що виникає [55]. Наприклад, при невеликій травмі або інфекції відбувається місцева активація запальної відповіді з усуненням клітинних уламків або ерадикацією збудника. При помірній і тяжкій травмі спостерігається посилене ураження тканин, що вимагає тривалої активації запальної відповіді. У цьому випадку запальна відповідь часто переважає і призводить до активізації системної відповіді. Ця дисфункціональна реакція пов'язана з мобілізацією лейкоцитів на периферію, дисрегульованим вивільненням про- та протизапальних цитокінів, судинним компромісом, дисбалансом факторів коагуляції та надмірним виробленням реактивних форм кисню [56]. Коли у пацієнтів розвивається системна відповідь на травму, це потенційно призводить до поліорганної недостатності і значно збільшує ризик смерті.

Стани, пов'язані з персистентним запаленням, як правило, асоціюються з помітним підвищенням рівня циркулюючих як про-, так і протизапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ІЛ-10. У цих станах підвищені рівні цитокінів зберігаються в кровообігу довше, ніж у людей з ефективнішою імунною відповіддю [57]. У великому дослідженні пацієнтів із травмою рівень циркулюючих протизапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 повертався до базових показників протягом 7–14 днів, коли пацієнти отримували лише легку травму. Однак, у тяжче травмованих пацієнтів рівень цих цитокінів у крові залишався підвищеним протягом 28 днів [40]. Подібні спостереження відмічені у септичних хворих, завдяки чому запальна відповідь є вираженішою та тривалішою в осіб з тяжчим захворюванням [1]. Інші медіатори, які значно підвищені в умовах надмірного або стійкого запалення, – це індукцйбельна синтаза оксиду нітрогену (iNOS), яка призводить до підвищеного вивільнення NO, простагландини, глюкокортикоїди та катехоламіни [58]. Показано, що підвищений рівень кожного із цих медіаторів

безпосередньо викликає дисфункцію імунних клітин [59].

Лімфоцити, що піддаються апоптозу під час сепсису, також можуть служити для подальшого пригнічення імунних функцій за допомогою взаємодії з макрофагами, моноцитами або дендритними клітинами. Фагоцитарні клітини запускаються, щоб вивільнити протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-10 і TGF- β , при поглинанні апоптотичних клітин, що робить їх анергічними. Крім того, цей процес може викликати аберації на рівні транскрипції, запобігаючи виробленню прозапальних цитокінів, таким чином ще більше сприяючи імунному паралічу [60]. Імунна толерантність, викликана надмірною дією ендотоксину, може також мати серйозні наслідки для функціональності макрофагів. На додаток до надмірного вивільнення імуносупресивних медіаторів, ендотоксинотолерантні макрофаги мають відносно низький рівень HLA-DR на своїй поверхні, що призводить до відсутності презентації антигену [61]. Ще в 1980-х роках було визнано, що тяжка травма призводить до зниження експресії HLA-DR на моноцитах і пов'язана з підвищеним ризиком зараження в період відновлення, що призводить до пізніх ускладнень і смертності [62]. Ці результати були підтвержені в декількох наступних дослідженнях, які довели, що як сильніша початкова запальна реакція, так і неможливість відновлення експресії HLA-DR, передумовляють і прогнозують у пацієнтів з травмою подальший розвиток сепсису [63]. Тривале пригнічення експресії HLA-DR моноцитів також корелювало з гіршим результатом у пацієнтів із сепсисом [64]. Порушення роботи захисних імунних клітин першої лінії в поєднанні з вираженим апоптозом пов'язано з поганим наслідком сепсису [65]. Хоча моноцити крові та тканинний варіант моноцитів, відомий як макрофаги, є стереотипними вродженими імунними клітинами з ознаками імунної дисфункції після травми, було показано, що інші вроджені імунні клітини мають порушену активність, зокрема нейтрофіли, дендритні клітини та природні клітини-кілери [56]. Імуносупресивний фенотип цих вроджених імунних клітин виявляється зниженням фагоцитозу, зменшенням продукції цитокінів, зниженням цитотоксичної функції та загальною сприйнятливістю до апоптозу [66]. Під час сепсису циркулюючі нейтрофіли виявляють незрілий фенотип, що впливає на трансміграцію, адгезію, хемотаксис, окисну здатність і утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NET – *neutrophil extracellular traps*) [67]. Депресивні ефекторні функції змінюють антимікробний захист нейтрофілів і пов'язані з розвитком вторинних інфекцій *in vivo* і в клінічних умовах [68]. Це також стосується і до NK-клі-

тин, які сильно виснажуються під час сепсису. Дослідження на тваринах і людях показали, що НК-клітини, крім зменшення їх кількості, мають дефект цитотоксичної функції [69].

Інактивація моноцитів після операції, травми й інфекцій сприяє поширенню імунної дисфункції за рахунок зміни функції Т-лімфоцитів. Як відомо, сама лімфопенія виникає після тяжкої травми, а відсутність відновлення лімфоцитів, як відомо, впливає на виживання [70]. Крім зміни кількості лімфоцитів, циркулюючі ефекторні Т-лімфоцити також змінюються – від прозапального фенотипу Th1 до протизапального фенотипу Th2 [71]. Ця зміна фенотипу частково пояснюється пригніченням регуляторними Т-клітинами, які є важливими медіаторами продукції ІЛ-10 та TGF- β . Порушення ефекторних Т-лімфоцитів після травми також призводить до зменшення продукції інтерферону гамма Th1-поляризованими клітинами [72]. Інтерферон- γ виконує ключову функцію в стимулюванні посиленої презентації антигену і антипатогенної активності клітин вродженого імунітету [73]. Після великих операцій, хоча кількість ефекторних Т-клітин зменшується, кількість регуляторних Т-клітин залишається відносно незмінною [74]. Ці регуляторні Т-клітини експресують рецептор 1 запрограмованої смерті (PD-1 – receptor programmed death 1), який може діяти як негативний регулятор на інші імунні клітини, зокрема антиген-презентуючі клітини, що експресують ліганд 1 запрограмованої смерті (PD-L1 – programmed death ligand 1) [75]. Висока експресія PD-1 на Т-лімфоцитах корелює зі ступенем тяжкості захворювання після великої травми [76]. Крім Т-лімфоцитів, уражаються також В-лімфоцити, що призводить до порушення вироблення антитіл, а також до апоптозу [77]. Хоча запропоновані механізми імунної дисфункції, згадані тут, не є вичерпними та, ймовірно, включають складну та динамічну сукупність реакцій при запальній відповіді, стає все зрозумілішим, що травма та інфекція змінюють імунну систему. У хворих, в яких розвиваються більш непридатні фенотипи імунної дисфункції, існує більший ризик розвитку пізніх ускладнень.

М'язовий катаболізм

Дослідження показують, що у пацієнтів із ХКС і ССЗІК спостерігається стійке слабке запалення і катаболізм [78]. Основною причиною цього є дія прозапальних цитокінів, яка призводить, у першу чергу, до втрати м'язової маси. Зростаюча кількість доказів свідчить про важливу роль прозапальних і катаболічних цитокінів у саркопенії [79], що включає ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6 [80]. ІЛ-1 і ФНП – це фактори, що підтримують рекрутинг Т-клітин і розвиток специфічної імунної відповіді проти

антигенів [81]. Обидва активують взаємний синтез і стимулюють секрецію ІЛ-6 [82]. Хоча ці цитокіни найвище синтезуються при гострих станах, таких як сепсис, і активуються під час травми або після операції, вони також відіграють ключову роль при хронічних запальних захворюваннях, що призводить до втрати м'язових клітин та прискорення розпаду м'язового білка, що сприяє саркопенії [83].

Інтерлейкін-6 секретується у відповідь на інфекцію або пошкодження тканин безліччю клітин, таких як нейтрофіли, Т- і В-клітини, макрофаги та ендотеліальні клітини [84]. Прозапальні ефекти ІЛ-6 включають посилений рекрутмент і розмноження Т-клітин, стимуляцію вироблення антитіл В-клітинами, відміну диференціації Treg de novo і посилення транспорту лімфоцитів за рахунок підвищеного синтезу молекул клітинної адгезії, таких як ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1) і CCL-21 (C-C motif chemokine ligand 21) [84]. Окрім активізації функції імунної системи у відповідь на патогени, передача сигналів ІЛ-6 є частиною хронічного запалення слабкого ступеня, яке спостерігається при ССЗІК і бере участь у патогенезі саркопенії [85]. У фізіологічних умовах активність ІЛ-6 обмежена тривалістю ушкодження, тоді як хронічне запалення слабкого ступеня пов'язане з тривалим впливом ІЛ-6. Показано, що ІЛ-6 полегшує атрофію м'язів, пригнічуючи м'язовий анаболізм і енергетичний гомеостаз, а також може безпосередньо опосередковувати катаболізм м'язів [86]. Трансгенні миші із хронічною підвищеною експресією ІЛ-6 демонстрували помітну втрату м'язової маси, що збігалось з підвищеною активністю катепсину. Лікування цих мишей антитілами до рецепторів ІЛ-6 зменшувало згубний вплив ІЛ-6 на м'язи [87]. Проте єдиної дії ІЛ-6 недостатньо для того, щоб викликати втрату м'язів; натомість катаболічний ефект ІЛ-6 залежить від синергетичної взаємодії з іншими факторами, що опосередковують запальну реакцію [88]. Таким чином, опосередкований ІЛ-6 м'язовий катаболізм залежить від хронічного впливу ІЛ-6 і супутньої активності інших протизапальних цитокінів, таких як ФНП- α . Водночас, м'язовий катаболізм може також підтримувати запалення.

Скелетна м'язова система є найбільшим, найбільшим резервом білка в організмі. Сепсис індукує катаболізм, що характеризується значною атрофією м'язів, яка відображає розпад міофібрилярних білків, зменшення синтезу білків, підвищену дисфункцію мітохондрій і вивільнення потенційних прозапальних продуктів розпаду з великої кількості мітохондрій міоцитів [89]. У довготривалому дослідженні показано, що атрофія м'язів викликає серйозну функціональну недостатність в осіб, які пережили ХКС [90].

Нова надзвичайна роль скелетних м'язів – це їх здатність регулювати запалення не тільки локально, а й системно. Підвищений катаболізм скелетних м'язів під час сепсису, через оксидативний клітинний апоптоз, викликаний пошкодженням або аутофагією, може стимулювати імунну відповідь через клітинні складові, що виділяються в кровообіг і діють як DAMP. Інфільтрація скелетної мускулатури популяціями мієлоїдних клітин, включаючи потенційно MCK, визнається при ушкодженні скелетних м'язів та сепсис-індукованій атрофії скелетних м'язів [91]. Фрагменти, такі як mtDNA, АТФ, TFAM (transcription factor A, mitochondrial), N-формільні пептиди, HMGB1, сукцинат та кардіоліпін, відомі як mitoDAMPs, можуть функціонувати як ендogenous аларми для поширення хронічного запалення [92]. Ці чинники, які можуть діяти системно, можуть виділятися під час руйнування скелетних м'язів або атрофії м'язів при ХКС. TFAM, один із потенційних алармінів, що виділяється при ушкодженні скелетних м'язів, має дивергентні локальні та системні функції [93]. Діючи локально всередині тканин, TFAM, зв'язуючись з D-петлею в mtDNA, є необхідним для підвищення регуляції реплікації mtDNA, що призводить до

збільшення числа копій mtDNA. Якщо mtDNA або TFAM виділяється в цитозоль або кровообіг, вони можуть активувати фактори TLR9 шляхів [94]. Тваринна модель індукованого сепсисом запалення серця показує, що принаймні частково шлях mtDNA-TLR9-RAGE залучається і активується, але може бути інгібований інгібітором TLR9 [94].

Висновок. Синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму забезпечує пояснення основних патофізіологічних механізмів при хронічному критичному стані. Він є частим довготерміновим наслідком сепсису, тяжких травм, опіків і некротичного панкреатиту. У пацієнтів із ССЗІК спостерігається тривалий підвищений синтез прозапальних цитокінів (у першу чергу ІЛ-6), вивільнення DAMP і PAMP, апоптоз Т-, В-клітин і дендритних клітин, виснаження Т-клітин, розмноження регуляторних Т-клітин і популяції мієлоїдних клітин-супресорів, перепрограмування антиген-презентуючих клітин, що призводить до зниження експресії HLA-DR і зменшення здатності продукувати прозапальні цитокіни. Це є підґрунтям для визначення патогенетичного лікування ССЗІК, яке повинно бути мультимодальним і фокусуватися на перериванні циклу запалення/імуносупресії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile, A. G. Cuenca, P. A. Efron [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72. – P. 1491–1501.
2. Kratofil R. M. Monocyte conversion during inflammation and injury. Arterioscler / R. M. Kratofil, P. Kubes, J. F. Deniset // Thromb. Vasc. Biol. – 2017. – Vol. 37. – P. 35–42.
3. Myelopoiesis in the context of innate immunity / I. Mitroulis, L. Kalafati, G. Hajishengallis, T. Chavakis // J. Innate Immun. – 2018. – Vol. 10. – P. 365–372.
4. De Filippo K. CXCR4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease / K. De Filippo, S. M. Rankin // Eur. J. Clin. Invest. – 2018. – Vol. 48, Suppl. 2. – e12949.
5. David B. A. Exploring the complex role of chemokines and chemoattractants in vivo on leukocyte dynamics / B. A. David, P. Kubes // Immunol. Rev. – 2019. – Vol. 289. – P. 9–30.
6. Kazi J. U. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications / J. U. Kazi, L. Rönstrand // Physiol. Rev. – 2019. – Vol. 99. – P. 1433–1466.
7. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged / D. C. Nacionales, B. Szpila, R. Ungaro [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 195. – P. 2396–2407.
8. Endotoxemia down-regulates bone marrow lymphopoiesis but stimulates myelopoiesis: the effect of G6PD deficiency / R. Chandra, E. Villanueva, E. Feketova [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – Vol. 83. – P. 1541–1550.
9. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)/CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis / M. J. Delano, P. O. Scumpia, J. S. Weinstein [et al.] // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204. – P. 1463–1474.
10. Talmadge J. E. History of myeloid-derived suppressor cells / J. E. Talmadge, D. I. Gabrilovich // Nat. Rev. Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 739–752.
11. Goldszmid R. S. Host immune response to infection and cancer: Unexpected commonalities / R. S. Goldszmid, A. Dzutsev, G. Trinchieri // Cell Host Microbe. – 2014. – Vol. 15. – P. 295–305.
12. Manz M. G. Emergency granulopoiesis / M. G. Manz, S. Boettcher // Nat. Rev. Immunol. – 2014. – Vol. 14. – P. 302–314.
13. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome / J. C. Mira, S. C. Brakenridge, L. L. Moldawer, F. A. Moore // Crit. Care Clin. – 2017. – Vol. 33. – P. 245–258.
14. Esher S. K. Candida/Staphylococcal polymicrobial intra-abdominal infection: Pathogenesis and perspectives for a novel form of trained innate immunity / S. K. Esher, P. L. Jr. Fidel, M. C. Noverr // J. Fungi. – 2019. – Vol. 5. – E37.
15. Fraenkel P. G. Anemia of inflammation: a review / P. G. Fraenkel // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 101. – P. 85–296.
16. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and ca-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- tabolism syndrome / J. C. Mira, L. F. Gentile, B. J. Mathias [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 253–262.
17. Daily propranolol administration reduces persistent injury-associated anemia after severe trauma and chronic stress / I. G. Alamo, K. B. Kannan, L. E. Bible [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 82. – P. 714–721.
18. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock / B. Mathias, A. L. Delmas, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 265. – P. 827–834.
19. Lai D. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis / D. Lai, C. Qin, Q. Shu // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. Article ID 598654.
20. Lei G. S. Myeloid-derived suppressor cells impair alveolar macrophages through PD-1 receptor ligation during *Pneumocystis pneumonia* / G. S. Lei, C. Zhang, C. H. Lee // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83. – P. 572–582.
21. Sepsis and septic shock / R. S. Hotchkiss, L. L. Moldawer, S. M. Opal [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – Vol. 2. – Article number: 16045.
22. Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response / L. Brudecki, D. A. Ferguson, C. E. McCall, M. El Gazzar // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80. – P. 2026–2034.
23. Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function / P. R. Gielen, B. M. Schulte, E. D. Kers-Rebel [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1253–1264.
24. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis / F. Uhel, I. Azzaoui, M. Gregoire [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – P. 315–327.
25. Schrijver I. T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis / I. T. Schrijver, C. Théroude, T. Roger // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Article 327.
26. Chronic critical illness: Application of what we know / M. D. Rosenthal, A. Y. Kamel, C. M. Rosenthal [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 33. – P. 39–45.
27. Danger in the Intensive Care Unit: DAMPs in critically ill patients / K. Timmermans, M. Kox, G. J. Scheffer, P. Pickkers // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 108–116.
28. Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? / J. A. Stortz, S. L. Raymond, J. C. Mira [et al.] // *ILAR J.* – 2017. – Vol. 58. – P. 90–105.
29. DAMPs activating innate immune responses in sepsis / J. W. Kang, S. J. Kim, H. I. Cho, S. M. Lee // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – Vol. 24, Pt A. – P. 54–65.
30. Evidence for persistent immune suppression in patients WHO develop chronic critical illness after sepsis / J. A. Stortz, T. J. Murphy, S. L. Raymond [et al.] // *Shock.* – 2017. – Vol. 49. – P. 249–258.
31. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A. H. Walton, J. T. Muenzer, D. Rasche [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e98819.
32. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surg / Q. Hu, J. Ren, J. Wu [et al.] // Infect. (Larchmt).* – 2017. – Vol. 18. – P. 610–618.
33. HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans / E. D. Peltz, E. E. Moore, P. C. Eckels [et al.] // *Shock.* – 2009. – Vol. 32. – P. 17–22.
34. Hauser C. J. Danger signals from mitochondrial DAMPs in trauma and post-injury sepsis / C. J. Hauser, L. E. Otterbein // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2018. – Vol. 44. – P. 317–324.
35. Proteomic analysis of human mesenteric lymph / M Dzieciatkowska, M. V. Wohlaer, E. E. Moore [et al.] // *Shock.* – 2011. – Vol. 35. – P. 331–338.
36. Lee S. K. A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system / S. K. Lee, J. L. Ding // *DNA Cell Biol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 36–40.
37. Fischer S. Pattern recognition receptors and control of innate immunity: Role of nucleic acids / S. Fischer // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1203–1209.
38. Fitzgerald K. A. Toll-like Receptors and the Control of Immunity / K. A. Fitzgerald, J. C. Kagan // *Cell.* – 2020. – Vol. 180. – P. 1044–1066.
39. Tartey S. Pathogen recognition and toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells / S. Tartey, O. Takeuchi // *Int. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 36. – P. 57–73.
40. A genomic storm in critically injured humans / W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 2581–2590.
41. Nomellini V. Aging and impairment of innate immunity / V. Nomellini, C. R. Gomez, E. J. Kovacs // *Contrib. Microbiol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 188–205.
42. The effects of protein malnutrition on the TNF-RI and NF-kappaB expression via the TNF-alpha signaling pathway / D. C. de Oliveira, A. A. Hastreiter, A. S. Mello [et al.] // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 69. – P. 218–225.
43. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction / Y. G. Ghnawa, M. Fish, A. Jennings [et al.] // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2020. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 10–14.
44. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: a narrative review / Y. Wang, Y. Ouyang, B. Liu [et al.] // *Thromb. Res.* – 2018. – Vol. 166. – P. 28–36.
45. National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury / A. Bihorac, M. Brennan, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 2570–2583.
46. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction / M. P. B. Jansen, W. P. Pulskens, L. M. Butter [et al.] // *Shock.* – 2017. – Vol. 49. – P. 301–310.
47. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4 / R. Allam, C. R. Scherbaum, M. N. Darisipudi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1375–1388.
48. Lelubre C. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis / C. Lelubre, J. L. Vincent // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 417–427.
49. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response / R. A. Zager, A. C. Johnson, S. Lund, S. Hanson // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – F. 546–556.
50. Tryggvason K. How does the kidney filter plasma? / K. Tryggvason, J. Wartiovaara // *Physiology.* – 2005. – Vol. 20. – P. 96–101.

51. The immune system regulation in sepsis: From innate to adaptive / Y. Qiu, G. W. Tu, M. J. Ju [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 799–816.
52. The interplay between pattern recognition receptors and autophagy in inflammation / Y. Zhu, J. Deng, M. L. Nan [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1209. – P. 79–108.
53. Bauer M. The cellular basis of organ failure in sepsis-signaling during damage and repair processes / M. Bauer, R. Wetzker // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2020. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 4–9.
54. Immune cell phenotype and function in sepsis / T. Rimmelé, D. Payen, V. Cantaluppi [et al.] // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 282–291.
55. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response / M. G. Jeschke, R. P. Mlcek, C. C. Finnerty [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. Article number: R90.
56. Vourc'h M. Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient / M. Vourc'h, A. Roquilly, K. Asehounne // *Front. Immunol.* – 2018. Vol. 9. – Article 1330.
57. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 586.
58. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock / S. Lambden, B. C. Creagh-Brown, J. Hunt [et al.] // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – Article number: 174.
59. The role of neutrophils in severe sepsis / J. C. Alves-Filho, A. de Freitas, F. Spiller [et al.] // *Shock.* – 2008. – Vol. 30, Suppl. – 1. P. 3–9.
60. Precision Immunotherapy for Sepsis / A. M. Peters van Ton, M. Kox, W. F. Abdo, P. Pickkers // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 1926.
61. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis / Y. Zhuang, H. Peng, Y. Chen [et al.] // *Front. Biosci.* – 2017. – Vol. 22. – P. 1344–1354.
62. Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury / D. H. Livingston, S. H. Appel, S. R. Wellhausen [et al.] // *Arch. Surg.* – 1988. – Vol. 123. – P. 1309–1312.
63. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma / A. Gouel-Cheron, B. Allaouchiche, C. Guignant [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – e33095.
64. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock / G. Monneret, A. Lepape, N. Voirin [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1175–1183.
65. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis / M. E. Wakeley, C. C. Gray, S. F. Monaghan [et al.] // *Crit. Care Clin.* – 2020. – Vol. 36. – P. 69–88.
66. Venet F. Management of sepsis-induced immunosuppression / F. Venet, T. Rimmelé, G. Monneret // *Crit. Care Clin.* – 2018. – Vol. 34. – P. 97–106.
67. Kovach M. A. The function of neutrophils in sepsis / M. A. Kovach, T. J. Standiford // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25. – P. 321–327.
68. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression / J. Demaret, F. Venet, A. Friggeri [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 98. – P. 1081–1090.
69. The biology of natural killer cells during sepsis / Y. Guo, N. K. Patil, L. Luan [et al.] // *Immunology.* – 2018. – Vol. 153. – P. 190–202.
70. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis / P. Hohlstein, H. Gussen, M. Bartneck [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – E353.
71. Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study / M. Xue, J. Xie, L. Liu [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 17. – Article number: 57.
72. Depressed T cell-derived IFN-gamma following trauma-hemorrhage: a potential mechanism for diminished APC responses / C. R. Walz, S. Zedler, C. P. Schneider [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392. – P. 339–343.
73. Ni L. Interferon gamma in cancer immunotherapy / L. Ni, J. Lu // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7. – P. 4509–4516.
74. Major surgical trauma differentially affects T-cells and APC / M. Albertsmeier, D. Quaiser, V. von Dossow-Hanfstingl [et al.] // *Innate Immun.* – 2015. – Vol. 21. – P. 55–64.
75. Pauken K. E. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer / K. E. Pauken, E. J. Wherry // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 265–276.
76. Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes-results of an explorative, cross-sectional study / S. Ruhrmann, E. Schneck, M. Markmann [et al.] // *Shock.* – 2020. – Vol. 53. – P. 35–42.
77. Chakraborty S. Complement after trauma: Suturing innate and adaptive immunity / S. Chakraborty, E. Karasu, M. Huber-Lang // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 2050.
78. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers / J. C. Mira, J. Cuschieri, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1989–1996.
79. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia / R. A. Fielding, B. Vellas, W. J. Evans [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2011. – Vol. 12. – P. 249–256.
80. Powerful signals for weak muscles / A. Saini, S. Faulkner, N. Al-Shanti, C. Stewart // *Ageing Res. Rev.* – 2009. – Vol. 8. – P. 251–267.
81. Krüger K. The increasing importance of immune regulatory effects by physical activity / K. Krüger // *Dtsch. Z. Sportmed.* – 2017. – Vol. 68. – S. 277–279.
82. Sarcopenia / J. E. Morley, R. N. Baumgartner, R. Roubenoff [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 137. – P. 231–243.
83. Sarcopenia – mechanisms and treatments / T. E. Jones, K. W. Stephenson, J. G. King [et al.] // *J. Geriatr. Phys. Ther.* – 2009. – Vol. 32. – P. 83–89.
84. Schaper F. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade / F. Schaper, S. Rose-John // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P. 475–487.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

85. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis / G. Bano, C. Trevisan, S. Carraro [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 96. – P. 10–15.
86. IL-6-induced skeletal muscle atrophy / F. Haddad, F. Zaldivar, D. M. Cooper, G. R. Adams // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 911–917.
87. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice / T. Tsujinaka, J. Fujita, C. Ebisui [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 244–249.
88. Sepsis in mice stimulates muscle proteolysis in the absence of IL-6 / A. Williams, J. J. Wang, L. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – R. 1983–1991.
89. Fueling inflammaging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets / A. Picca, A. M. S. Lezza, C. Leeuwenburgh [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – E933.
90. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms / J. Batt, C. C. dos Santos, J. I. Cameron, M. S. Herridge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 238–246.
91. Volumetric muscle loss injury repair using in situ fibrin gel cast seeded with muscle-derived stem cells (MDSCs) / N. Matthias, S. D. Hunt, J. Wu [et al.] // *Stem Cell Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. 65–73.
92. Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders / A. Picca, A. M. S. Lezza, C. Leeuwenburgh [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2018. – Vol. 21. – P. 350–359.
93. A comparison among the tissue-specific effects of aging and calorie restriction on TFAM amount and TFAM-binding activity to mtDNA in rat / A. Picca, V. Pesce, F. Fracasso [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840. – P. 2184–2191.
94. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model / X. Yao, D. Carlson, Y. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0139416.

REFERENCES

1. Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Efron, P.A., Ang, D., Bihorac, A., McKinley, B.A., Moldawer, L.L., & Moore, F.A. (2012). Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(6), 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000
2. Kratoofil, R.M., Kubes, P., & Deniset, J.F. (2017). Monocyte conversion during inflammation and injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37 (1), 35-42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308198
3. Mitroulis, I., Kalafati L., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2018). Myelopoiesis in the context of innate immunity. *Journal of Innate Immunity*, 10 (5-6), 365-372. DOI: 10.1159/000489406
4. De Filippo, K., & Rankin, S.M. (2018). CXCR4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 48 (2), e12949. DOI: 10.1111/eci.12949
5. David, B.A., & Kubes, P. (2019). Exploring the complex role of chemokines and chemoattractants in vivo on leukocyte dynamics. *Immunological Reviews*, 289(1), 9-30. DOI: 10.1111/imr.12757
6. Kazi, J.U., & Rönstrand, L. (2019). FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications. *Physiological Reviews*, 99 (3), 1433-1466. DOI: 10.1152/physrev.00029.2018.
7. Nacionales, D.C., Szpila, B., Ungaro, R., Lopez, M.C., Zhang J., Gentile, L.F., Efron, P.A. (2015). A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *Journal of Immunology*, 195 (5), 2396-2407. DOI:10.4049/jimmunol.1500984
8. Chandra, R., Villanueva, E., Feketova, E., Machiedo, G.W., Hasko, G., DeGulch, E.A., & Spolarics, Z. (2008). Endotoxemia down-regulates bone marrow lymphopoiesis but stimulates myelopoiesis: the effect of G6PD deficiency. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(6), 1541-1550. DOI:10.1189/jlb.1207838
9. Delano, M.J., Scumpia, P.O., Weinstein, J.S., Coco, D., Nagaraj, S., Kelly-Scumpia, K.M., ... Moldawer, L.L. (2007). MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+) CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *Journal of Experimental Medicine*, 204 (6), 1463-1474. DOI:10.1084/jem.20062602
10. Talmadge, J.E., & Gabrilovich, D.I. (2013). History of myeloid-derived suppressor cells. *Nature Reviews Cancer*, 13 (10), 739-752. DOI: 10.1038/nrc3581
11. Goldszmid, R.S., Dzutsev, A., & Trinchieri, G. (2014). Host immune response to infection and cancer: Unexpected commonalities. *Cell Host & Microbe*, 15(3), 295-305. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.003
12. Manz, M.G., & Boettcher, S. (2014). Emergency granulopoiesis. *Nature Reviews Immunology*, 14 (5), 302-314. DOI: 10.1038/nri3660
13. Mira, J.C., Brakenridge, S.C., Moldawer, L.L., & Moore, F.A. (2017). Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Critical Care Clinics*, 33 (2), 245-258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
14. Esher, S.K., Fidel, P.L. Jr., & Noverr, M.C. (2019). Candida/Staphylococcal polymicrobial intra-abdominal infection: Pathogenesis and perspectives for a novel form of trained innate immunity. *Journal of Fungi*, 5 (2), E37. DOI: 10.3390/jof5020037.
15. Fraenkel, P.G. (2017). Anemia of inflammation: a review. *Medical Clinics of North America*, 101 (2), 285-296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005
16. Mira, J.C., Gentile, L.F., Mathias, B.J., Efron, P.A., Brakenridge, S.C., Mohr, A.M., ... Moldawer, L.L. (2017). Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Critical Care Medicine*, 45 (2), 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074
17. Alamo, I.G., Kannan, K.B., Bible, L.E., Loftus, T.J., Ramos, H., Efron, P.A., & Mohr, A.M. (2017). Daily propranolol administration reduces persistent injury-associated anemia after severe trauma and chronic stress. *Jour-*

- nal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82 (4), 714-721. DOI: 10.1097/TA.0000000000001374
18. Mathias, B., Delmas, A.L., Ozrazgat-Baslanti, T., Vanzant, E.L., Szpila, B.E., Mohr, A.M., ... the Sepsis, Critical Illness Research Center Investigators. (2017). Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Annals Surgery*, 265 (4), 827-834. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001783
19. Lai, D., Qin, C., & Shu, Q. (2014). Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *BioMed Research International*, 2014, 598654. DOI: 10.1155/2014/598654
20. Lei, G.S., Zhang, C., & Lee, C.H. (2015). Myeloid-derived suppressor cells impair alveolar macrophages through PD-1 receptor ligation during *Pneumocystis pneumonia*. *Infection and Immunity*, 83 (2), 572-582. DOI: 10.1128/IAI.02686-14
21. Hotchkiss, R.S., Moldawer, L.L., Opal, S.M., Reinhart, K., Turnbull, I.R., & Vincent J.L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45
22. Brudecki, L., Ferguson, D.A., McCall, C.E., & El Gazzar, M. (2012). Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response. *Infection and Immunity*, 80 (6), 2026-2034. DOI: 10.1128/IAI.00239-12
23. Gielen, P.R., Schulte, B.M., Kers-Rebel, E.D., Verrijp, K., Bossman, S.A., Ter Laan, M., ... Adema, G.J. (2016). Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function. *Neuro-Oncology*, 18 (9), 1253-1264. DOI: 10.1093/neuonc/nov034
24. Uhel, F., Azaoui, I., Grégoire, M., Pangault, C., Du-long, J., Tadié, J.M., ... Tarte, K. (2017). Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196 (30), 315-327. DOI: 10.1164/rccm.201606-1143OC
25. Schrijver, I.T., Théroude, C., & Roger, T. (2019). Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 10, 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
26. Rosenthal, M.D., Kamel, A.Y., Rosenthal, C.M., Brakenridge, S., Croft, C.A., & Moore, F.A. (2018). Chronic critical illness: Application of what we know. *Nutrition in Clinical Practice*, 33(1), 39-45. DOI: 10.1002/ncp.10024.
27. Timmermans, K., Kox, M., Scheffer, G.J., & Pickers, P. (2016). Danger in the Intensive Care Unit: DAMPs in critically ill patients. *Shock*, 45 (2), 108-116. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000506
28. Stortz, J.A., Raymond, S.L., Mira, J.C., Moldawer, L.L., Mohr, A.M., & Efron, P.A. (2017). Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? *ILAR Journal*, 58 (1), 90-105. DOI: 10.1093/ilar/ilx007
29. Kang, J.W., Kim, S.J., Cho, H.I., & Lee, S.M. (2015). DAMPs activating innate immune responses in sepsis. *Ageing Research Reviews*, 24(Pt A), 54-65. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.003
30. Stortz, J.A., Murphy, T.J., Raymond, S.L., Mira, J.C., Ungaro, R., Dirain, M.L., ... Brakenridge S.C. (2017). Evidence for persistent immune suppression in patients WHO develop chronic critical illness after sepsis. *Shock*, 49 (3), 249-258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981
31. Walton, A.H., Muenzer, J.T., Rasche, D., Boomer, J.S., Sato, B., Brownstein, B.H., ... Hotchkiss, R.S. (2014). Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*, 9 (2), e98819. DOI: 10.1371/journal.pone.0098819
32. Hu, Q., Ren, J., Wu, J., Li, G., Wu, X., Liu, S., ... Li J. (2017). Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surgical Infections*, 18 (5), 610-618. DOI: 10.1089/sur.2016.276
33. Peltz, E.D., Moore, E.E., Eckels, P.C., Damle, S.S., Tsuruta, Y., Johnson, J.L., ... Abraham, E. (2009). HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock*, 32 (1), 17-22. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181997173
34. Hauser, C.J., & Otterbein, L.E. (2018). Danger signals from mitochondrial DAMPs in trauma and post-injury sepsis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44 (3), 317-324. DOI: 10.1007/s00068-018-0963-2.
35. Dzieciatkowska, M., Wohlaer, M.V., Moore, E.E., Damle, S., Peltz, E., Campsen, J., ... Hansen, K.C. (2011). Proteomic analysis of human mesenteric lymph. *Shock*, 35 (4), 331-338. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318206f654
36. Lee, S.K., & Ding, J.L. (2013). A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system. *DNA and Cell Biology*, 32 (2), 36-40. DOI: 10.1089/dna.2012.1897
37. Fischer, S. (2018). Pattern recognition receptors and control of innate immunity: Role of nucleic acids. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19 (15), 1203-1209. DOI: 10.2174/138920112804583087.
38. Fitzgerald, K.A., & Kagan, J.C. (2020). Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 180 (6), 1044-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.041
39. Tartey, S., & Takeuchi, O. (2017). Pathogen recognition and toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *International Reviews of Immunology*, 36 (2), 57-73. DOI: 10.1080/08830185.2016.1261318
40. Xiao, W., Mindrinos, M.N., Seok, J., Cuschieri, J., Cuenca, A.G., Gao, H., ... Inflammation and host response to injury large-scale collaborative research program. (2011). A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*, 208 (13), 2581-2590. DOI: 10.1084/jem.20111354
41. Nomellini, V., Gomez, C.R., & Kovacs, E.J. (2008). Aging and impairment of innate immunity. *Contribution to Microbiology*, 15, 188-205. DOI: 10.1159/000136358
42. de Oliveira, D.C., Hastreiter, A.A., Mello, A.S., de Oliveira Beltran, J.S., Oliveira Santos, E.W., Borelli, P., & Fock, R.A. (2014). The effects of protein malnutrition on the TNF-RI and NF-kappaB expression via the TNF-alpha signaling pathway. *Cytokine*, 69 (2), 218-225. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.06.004
43. Ghnewa, Y.G., Fish, M., Jennings, A., Carter, M.J., & Shankar-Hari, M. (2020). Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115 (1), 10-14. DOI: 10.1007/s00063-020-00683-2
44. Wang, Y., Ouyang, Y., Liu, B., Ma, X., & Ding R. (2018). Platelet activation and antiplatelet therapy in sep-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- sis: a narrative review. *Thrombosis Research*, 166, 28-36. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.04.007
45. Bihorac, A., Brennan, M., Ozrazgat-Baslanti, T., Bozorgmehri, S., Efron, P.A., Moore, F.A., ... Hobson, C.E. (2013). National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 41 (11), 2570-2583. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829860fc
46. Jansen, M.P.B., Pulskens, W.P., Butter, L.M., Florquin, S., Juffermans, N.P., Roelofs, J.J.T.H., & Leemans, J.C. (2017). Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction. *Shock*, 49 (3), 301-310. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000967
47. Allam, R., Scherbaum, C.R., Darisipudi, M.N., Mulla, S.R., Hägele, H., Lichtneker, J., ... Anders, H.J. (2012). Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23 (8), 1375-1388. DOI: 10.1681/ASN.2011111077
48. Lelubre, C., & Vincent, J.L. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews Nephrology*, 14 (7), 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7
49. Zager, R.A., Johnson, A.C., Lund, S., & Hanson, S. (2006). Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response. *American Journal Physiology – Renal Physiology*, 291 (3), 546-556. DOI: 10.1152/ajprenal.00072.2006
50. Tryggvason, K., & Wartiovaara, J. (2005). How does the kidney filter plasma? *Physiology*, 20, 96-101. DOI: 10.1152/physiol.00045.2004
51. Qiu, Y., Tu, G.W., Ju, M.J., Yang, C., & Luo, Z. (2019). The immune system regulation in sepsis: From innate to adaptive. *Current Protein and Peptide Science*, 20(8), 799-816. DOI: 10.2174/1389203720666190305164128
52. Zhu, Y., Deng, J., Nan, M.L., Zhang, J., Okeunle, A., Li, J.Y., ... Wang, P.H. (2019). The interplay between pattern recognition receptors and autophagy in inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1209, 79-108. DOI: 10.1007/978-981-15-0606-2_6
53. Bauer, M., & Wetzker, R. (2020). The cellular basis of organ failure in sepsis-signaling during damage and repair processes. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115 (1), 4-9. DOI: 10.1007/s00063-020-00673-4
54. Rimmelé, T., Payen, D., Cantaluppi, V., Marshall, J., Gomez, H., Gomez, A., ... Kellum, J.A. (2016). Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*, 45(3), 282-291. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000495
55. Jeschke, M.G., Mlcak, R.P., Finnerty, C.C., Norbury, W.B., Gauglitz, G.G., Kulp, G.A., & Herndon, D.N. (2007). Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical Care*, 11(4), R90. DOI: 10.1186/cc6102
56. Vourc'h, M., Roquilly, A., & Asehnoune, K. (2018). Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient. *Frontiers in Immunology*, 9, 1330. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01330
57. Rea, I.M., Gibson, D.S., McGilligan, V., McNerlan, S.E., Alexander, H.D., & Ross, O.A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9, 586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586
58. Lambden, S., Creagh-Brown, B.C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L.G. (2018). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*, 22(1), 174. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
59. Alves-Filho, J.C., de Freitas, A., Spiller, F., Souto, F.O., & Cunha, F.Q. (2008). The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock*, 30 (1), 3-9. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181818466
60. Peters van Ton, A.M., Kox, M., Abdo, W.F., & Pickkers, P. (2018). Precision Immunotherapy for Sepsis. *Frontiers in Immunology*, 9, 1926. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01926
61. Zhuang, Y., Peng, H., Chen, Y., Zhou, S., & Chen, Y. (2017). Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Frontiers in Bioscience*, 22, 1344-1354. DOI: 10.2741/4547
62. Livingston, D.H., Appel, S.H., Wellhausen, S.R., Sonnenfeld, G., & Polk, H.C. Jr. (1988). Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. *Archives of Surgery*, 123 (11), 1309-1312. DOI: 10.1001/archsurg.1988.01400350023002
63. Gouel-Chéron, A., Allaouchiche, B., Guignant, C., Davin, F., Floccard, B., Monneret, G., & AzuRea Group. (2012). Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *PLoS One*, 7 (3), e33095. DOI: 10.1371/journal.pone.0033095
64. Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N., Bohé, J., Venet, F., Debard, A.L., ... Vanhems, P. (2006). Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 32 (8), 1175-1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8
65. Wakeley, M.E., Gray, C.C., Monaghan, S.F., Hefernan, D.S., & Ayala, A. (2020). Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis. *Critical Care Clinics*, 36 (1), 69-88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006
66. Venet, F., Rimmelé, T., & Monneret, G. (2018). Management of sepsis-induced immunosuppression. *Critical Care Clinics*, 34 (1), 97-106. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
67. Kovach, M.A., & Standiford, T.J. (2012). The function of neutrophils in sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 25 (3), 321-327. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3183283528c9b
68. Demaret, J., Venet, F., Friggeri, A., Cazalis, M.A., Plassais, J., Jallades, L., ... Monneret, G. (2015). Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology*, 98 (6), 1081-1090. DOI: 10.1189/jlb.4A0415-168RR
69. Guo, Y., Patil, N.K., Luan, L., Bohannon, J.K., & Sherwood, E.R. (2018). The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*, 153 (2), 190-202. DOI: 10.1111/imm.12854.
70. Hohlstein, P., Gussen, H., Bartneck, M., Warzecha, K.T., Roderburg, C., Buendgens, L., ... Tacke, F. (2019). Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (3), E353. DOI: 10.3390/jcm8030353
71. Xue, M., Xie, J., Liu, L., Huang, Y., Guo, F., Xu, J., ... Qiu, H. (2019). Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study. *Journal of Translational Medicine*, 17 (1), 57. DOI: 10.1186/s12967-019-1811-9.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

72. Walz, C.R., Zedler, S., Schneider, C.P., Mayr, S., Loehe, F., Bruns, C.J., ... Angele, M.K. (2007). Depressed T cell-derived IFN-gamma following trauma-hemorrhage: a potential mechanism for diminished APC responses. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 392 (3), 339-343. DOI: 10.1007/s00423-007-0164-7
73. Ni, L., & Lu, J. (2018). Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Medicine*, 7(9), 4509-4516. DOI: 10.1002/cam4.1700.
74. Albertsmeier, M., Quaiser, D., von Dossow-Hanfstringl, V., Winter, H., Faist, E., & Angele, M.K. (2015). Major surgical trauma differentially affects T-cells and APC. *Innate Immunity*, 21 (1), 55-64. DOI: 10.1177/1753425913516659
75. Pauken, K.E., & Wherry, E.J. (2015). Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends in Immunology*, 36 (4), 265-276. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008
76. Ruhrmann, S., Schneck, E., Markmann, M., Zink, J., Zajonz, T.S., Arens, C., ... Koch, C. (2020). Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes—results of an explorative, cross-sectional study. *Shock*, 53 (1), 35-42. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001358
77. Chakraborty, S., Karasu, E., & Huber-Lang, M. (2018). Complement after trauma: Suturing innate and adaptive immunity. *Frontiers in Immunology*, 9, 2050. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02050.
78. Mira, J.C., Cuschieri, J., Ozrazgat-Baslanti, T., Wang, Z., Ghita, G.L., Loftus, T.J., ... Brakenridge, S.C. (2017). The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers. *Critical Care Medicine*, 45 (12), 1989-1996. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002697
79. Fielding, R.A., Vellas, B., Evans, W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., ... Zamboni M. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of American Medical Association*, 305 (4), 249-256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
80. Saini, A., Faulkner, S., Al-Shanti, N., & Stewart, C. (2009). Powerful signals for weak muscles. *Ageing Research Reviews*, 8 (4), 251-267. DOI: 10.1016/j.arr.2009.02.001
81. Krüger, K. (2017). The increasing importance of immune regulatory effects by physical activity. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 68 (12), 277-279. DOI: 10.5960/dzsm.2017.308
82. Morley, J.E., Baumgartner, R.N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K.S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137 (4), 231-243. DOI: 10.1067/mlc.2001.113504
83. Jones, T.E., Stephenson, K.W., King, J.G., Knight, K.R., Marshall, T.L., & Scott, W.B. (2009). Sarcopenia – mechanisms and treatments. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 32 (2), 83-89. PMID: 20039588
84. Schaper, F., & Rose-John, S. (2015). Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 26 (5), 475-487. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
85. Bano, G., Trevisan, C., Carraro, S., Solmi, M., Luchini, C., Stubbs, B., ... Veronese, N. (2017). Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 96, 10-15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006
86. Haddad, F., Zaldivar, F., Cooper, D.M., & Adams, G.R. (2005). IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *Journal of Applied Physiology*, 98 (3), 911-917. DOI: 10.1152/jappphysiol.01026.2004
87. Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., Yano, M., Kominami, E., Suzuki, K., ... Monden, M. (1996). Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, 97 (1), 244-249. DOI: 10.1172/JCI118398
88. Williams A., Wang J.J., & Wang L. (1998). Sepsis in mice stimulates muscle proteolysis in the absence of IL-6. *Am. J. Physiol.*, 275, 1983-1991.
89. Picca, A., Lezza, A.M.S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Landi, F., ... Marzetti, E. (2017). Fueling inflammaging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (5), E933. DOI: 10.3390/ijms18050933
90. Batt, J., dos Santos, C.C., Cameron, J.I., & Herdridge, M.S. (2013). Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187 (3), 238-246. DOI 10.1164/rccm.201205-0954SO
91. Matthias, N., Hunt, S.D., Wu, J., Lo, J., Smith Callahan, L.A., Li, Y., ... Darabi R. (2018). Volumetric muscle loss injury repair using in situ fibrin gel cast seeded with muscle-derived stem cells (MDSCs). *Stem Cell Research*, 27, 65-73. DOI: 10.1016/j.scr.2018.01.008
92. Picca, A., Lezza, A.M.S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Bossola, M., ... Marzetti, E. (2018). Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders. *Rejuvenation Research*, 21 (4), 350-359. DOI: 10.1089/rej.2017.1989
93. Picca, A., Pesce, V., Fracasso, F., Joseph, A.M., Leeuwenburgh, C., & Lezza, A.M. (2014). A comparison among the tissue-specific effects of aging and calorie restriction on TFAM amount and TFAM-binding activity to mtDNA in rat. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840 (7), 2184-2191. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.004
94. Yao, X., Carlson, D., Sun, Y., Ma, L., Wolf, S.E., Minei, J.P., & Zang, Q.S. (2015). Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model. *PLoS One*, 10 (10), e0139416. DOI: 10.1371/journal.pone.0139416

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА УСТОЙЧИВОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИММУНОСУПРЕССИИ И КАТАБОЛИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

©С. Н. Чуклин, С. С. Чуклин, Г. В. Шершень

Львовская областная клиническая больница

РЕЗЮМЕ. Благодаря прогрессу в области интенсивной терапии уровень выживания тяжелобольных пациентов резко улучшился. В настоящее время многих пациентов выписывают из отделений интенсивной терапии. Однако, у части таких больных развивается хроническое критическое состояние, которое характеризуется постоянным слабым воспалением, угнетением иммунитета и мышечным истощением. В 2012 году это состояние было описано как синдром устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, который может возникать после тяжелой травмы и ожогов, сепсиса, некротического панкреатита.

Цель – освещение современных взглядов на механизмы развития синдрома устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма.

Материал и методы. Поиск литературных источников проводился по базе MEDLINE.

Результаты. Размножение миелоидных клеток-супрессоров, дисрегуляция во врожденном и адаптивном иммунитете, развитие саркопении являются основными патофизиологическими механизмами хронического критического состояния после тяжелых воспалительных процессов.

Вывод. Синдром устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма обеспечивает объяснение основных патофизиологических механизмов при хроническом критическом состоянии. Это является основой для определения патогенетически направленного лечения, которое должно быть мультимодальным и фокусироваться на прерывании цикла воспаления / иммуносупрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническое критическое состояние; воспаление; иммуносупрессия; катаболизм.

PATHOPHYSIOLOGY OF PERSISTENT INFLAMMATION, IMMUNOSUPPRESSION AND CATABOLISM SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

©S. M. Chuklin, S. S. Chuklin, G. V. Shershen

Lviv Regional Clinical Hospital

SUMMARY. Due to advances in intensive care, the survival rate of critically ill patients has improved dramatically. Currently, many patients are discharged from intensive care units. However, in some of these patients a chronic critical illness develops, which is characterized by persistent low-grade inflammation, depression of immunity and muscle wasting. In 2012, this condition was described as a persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome, which can occur after severe trauma and burns, sepsis, necrotizing pancreatitis.

The aim – to define modern views on the mechanisms of development of persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome.

Material and Methods. The search for literature sources was carried out on the basis of MEDLINE.

Results. Expansion of myeloid-derived suppressor cells, deregulation in innate and adaptive immunity, the development of sarcopenia are the main pathophysiological mechanisms of chronic critical illness after severe inflammatory processes.

Conclusion. The persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome provides an explanation of the underlying pathophysiological mechanisms in chronic critical illness. This is the basis for determining pathogenetically targeted treatment, which should be multimodal and focus on interrupting the inflammation/immunosuppression cycle.

KEY WORDS: chronic critical illness; inflammation; immunosuppression; catabolism.

Отримано 11.05.2020

АДИПОКІНИ ТА ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА: КЛІНІЧНЕ ТА ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

©Я. М. Філенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. В огляді представлені сучасні дані літератури про фізіологічну та патофізіологічну роль гормонів жирової тканини (лептину, резистину, оментину, вісфатину).

Мета – провести аналіз публікацій, що відображають уже відомі аспекти біологічної дії і регуляції адипокінів, та продемонструвати результати останніх досліджень, а також показати тенденції та перспективи розвитку у дослідженні клініко-патогенетичного значення гормонів жирової тканини.

Результати. Основним механізмом негативного впливу жирової тканини на серцево-судинну систему є її гормональна активність. Існує позитивна кореляційна залежність між цифрами артеріального тиску та рівнем адипокінів у плазмі крові. У статті детально розглянута роль адипокінів в розвитку артеріальної гіпертензії, адже вони беруть безпосередню участь у механізмах підвищення артеріального тиску, атерогенезі, регуляції оксидативного стресу, згортанні крові та розвитку неінфекційного запалення. В огляді наведені результати зарубіжних досліджень про взаємозв'язок артеріальної гіпертензії, ліпідного обміну та адипокінового дисбалансу.

Висновки. Порушення секреції та функціонування адипокінів можуть бути провідним фактором у розвитку артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Дані пептиди мають різноспрямований вплив на організм і при порушенні взаємодії сприяють розвитку соціально значущих захворювань, таких як інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, інсульт, атеросклероз, метаболічний синдром.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: адипокіни; гіпертонічна хвороба; лептин; резистин; оментин; вісфатин.

Адипокіни та гіпертонічна хвороба. Вісцеральна жирова тканина є ендокринним органом, який секретує широкий спектр біологічно активних речовин – адипокінів, які впливають на процеси прогресування гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, тромбоутворення, інсулінорезистентності тощо. Серед них інтерлейкіни, ФНП- α , інгібітор тканинного активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, лептин, резистин, оментин, вісфатин та інші, більшість з яких мають негативний кардіометаболічний ефект [2].

За даними мета-аналізу великих досліджень, наявність адипокінового дисбалансу асоціюється з субклінічним ураженням життєво важливих органів. Це проявляється в зниженні фільтраційної функції нирок, мікроальбумінурії, підвищенні жорсткості артерій, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [3].

Як вже зазначалося раніше, відповідно до рекомендацій ВНОК / РМОАГ [4] хворі на ГХ з наявністю адипокінового дисбалансу належать до групи високого або дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень і терапевтичними цілями у них є, крім контролю АГ, корекція інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, порушень вуглеводного обміну і вплив на гормони жирової тканини. З патогенетичного погляду найбільшою мірою всім цим вимогам відповідають два класи антигіпертензивних лікувальних засобів – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і бета-адреноблокатори (БАБ) [4].

Особливістю перебігу артеріальної гіпертензії у сучасних умовах є надзвичайно висока частота коморбідності. Пацієнти з артеріальною гіпер-

тензією (АГ) як правило мають одне або декілька супутніх захворювань, найчастішими з яких є ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет, ожиріння, подагра, хронічна хвороба нирок. Сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії, Американської асоціації серця та Національна клінічна настанова, які базуються на даних доказової медицини, вказують на необхідність особливих підходів до лікування таких хворих. Клінічний перебіг і прогноз у хворих на АГ значною мірою зумовлені наявністю коморбідних захворювань, що мають негативний вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень [3].

Гіпертонічну хворобу (ГХ) має кожен третій дорослий в європейській популяції, і з віком її частота збільшується. ГХ є провідним кардіоваскулярним фактором ризику, що призводить до інсульту, інфаркту, ниркової та серцевої недостатності. Зростання серцево-судинних захворювань, особливо гіпертонічної хвороби, супроводжується змінами параметрів обміну ліпідів та вуглеводів. Гіпертонічна хвороба та метаболічні зміни характеризуються великою поширеністю і хронічним перебігом, а також збільшенням кількості хворих у популяції. Вісцеральна жирова тканина синтезує і виділяє величезну кількість гормонально-активних речовин, що визначають розвиток харчових розладів, інсулінорезистентності, розвиток цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та гіпертрофії лівого шлуночка, дисліпідемії, мікроальбумінурії, гіперкоагуляції [5].

На сьогоднішній день достеменно відомо, що жирова тканина виконує ендокринну функцію та

підтримує судинний гомеостаз. Усе більше даних свідчать про те, що дисфункція периваскулярної жирової тканини розвивається при певних захворюваннях, таких як ожиріння, порушення обміну речовин. Кровоносні судини оточені периваскулярною жировою тканиною, яка складається з кількох типів клітин, серед яких переважають зрілі адипоцити та преадипоцити, та, меншою мірою, мезенхімальні стовбурові клітини. Мезенхімальні стовбурові клітини можуть диференціюватися в адипоцити, остеобласти та ендотеліальні клітини. Інфільтрація макрофагами і Т-клітинами посилюється при запаленні периваскулярної жирової тканини, що й лежить в основі патогенезу судинного запалення [6].

Периваскулярні адипоцити зв'язуються з іншими клітинами периваскулярної жирової тканини та із судинними клітинами, безпосередньо виділяючи адипокіни та секретуючи екзосоми, які містять адипокіни та інші сигнальні молекули. У фізіологічних умовах адипокіни, що секретуються периваскулярними адипоцитами, відіграють важливу роль у регуляції вазомоторного тону та судинного гомеостазу, тоді як дисфункціональні периваскулярні адипоцити в умовах запалення продукують цитокіни, такі як ФНП- α (фактор некрозу пухлин α), IL-6 (інтерлейкін-6) та MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), що сприяють судинним захворюванням [7].

Периваскулярні адипоцити виділяють фактори, які можуть сприяти звуженню судин, або вазодилатації. У фізіологічних умовах периваскулярні адипоцити в першу чергу чинять судинорозширювальну дію, вивільняючи (ADRF) АДРФ (розслаблюючий фактор адипоцитів), що сприяє розширенню судин через ендотеліозалежний або ендотелінезалежний механізми, включаючи активацію VSMC (vascular smooth muscle cell) через активацію калієвих каналів [7].

Крім того, адипонектин, що виробляється периваскулярними адипоцитами, може регулювати (AMP-activated protein kinase)-активовану протеїнкіназу для сприятливого моделювання судинного тону та ремоделювання. Більше того, оментин, що секретується із здорових периваскулярних адипоцитів, може здійснювати вазопротекцію, інгібуючи активність NOX (NADPH-оксидази) та NF (ядерний фактор). Таким чином, у фізіологічних умовах периваскулярні адипоцити можуть сприяти здоров'ю судин та гомеостазу. Однак в умовах порушення обміну речовин периваскулярні адипоцити стають дисфункціональними, що призводить до зниження вироблення адипонектину та відсутності біодоступності NO й втрати судинорозширювальної функції [8].

Більше того, прозапальні цитокіни, що утворюються під час запалення периваскулярної жирос-

вої тканини, посилюють звуження судин та погіршують ендотеліозалежну релаксацію. Ці запальні цитокіни також можуть сприяти проліферації та міграції VSMC (vascular smooth muscle cell). Наприклад, IL-6 збільшує експресію судинних рецепторів AT1 (Ang II [ангіотензин II] рецептора типу 1) і опосередковує медіальну гіпертрофію через комутацію фенотипу VSMC (vascular smooth muscle cell), тоді як MCP-1 чинить паракринну дію на VSMC [9].

Патогенез більшості випадків ГХ у дорослих, як і раніше, залишається недостатньо вивченим. Разом з тим, відкриття біологічних ефектів цитокінів і адипокінів розширило розуміння патофізіологічних механізмів підвищення артеріального тиску (АТ). Встановлено, що хронічне запалення і адипокіновий дисбаланс відіграють важливу роль у розвитку ГХ, гіпертензивного ураження органів-мішеней і атеросклерозу, при цьому механізми їх негативного впливу на серцево-судинну систему залишаються предметом наукових досліджень [10].

Тривалий час вчені F. Mallamaci та F. Cuzzola вважали, що адипоцити виконують функцію лише зберігання, мобілізації ліпідів та для метаболічних потреб організму. Однак після тривалих досліджень було встановлено, що адипоцити синтезують понад 50 типів гормонально-активних речовин. Адипокіни беруть участь у ліпідному обміні, сприяють локальному та системному запаленню, але все більшу увагу вони привертають як регулятори артеріального тиску. Адипоцити синтезують і вивільняють фактори, які впливають на рівень артеріального тиску, такі як адипонектин, лептин, вісфатин, апелін, ангіотензин, фактори судинної релаксації та резистин [10].

Існує позитивна кореляційна залежність між цифрами артеріального тиску (АТ) і рівнем лептину плазми, незалежно від наявності ожиріння та артеріальної гіпертензії. Доведено, що тривало існуюча гіперлептинемія збільшує АТ, чинячи вазоконстрикторний ефект через стимуляцію синтезу ендотеліну-1, посилення реабсорбції натрію і оксидативного стресу. Виявлено, що кореляція між АТ і лептином залежить від статі. У здорових жінок вищі рівні лептину трохи вищі, ніж у популяції здорових чоловіків, але взаємозв'язок між АТ і рівнем лептину більше виражений у чоловіків [10].

Етнічна і расова належність також можуть впливати на взаємозв'язок АТ і лептину. Артеріальна гіпертензія характеризується підвищенням активності симпатичної нервової системи, при цьому β -адренергічна стимуляція призводить до пригнічення експресії гена адипонектину. В свою чергу, гіпоадипонектинемія сприяє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в жировій тканині, приводячи до підвищення артеріального тиску [11].

В одному з досліджень, яке проводили P. Piatti, C. Di Mario у тварин, було виявлено, що на тлі дієти з високим вмістом солі і низькими концентраціями адипонектину в плазмі реєструвалися більш високі значення систолічного артеріального тиску, порівняно з групою контролю [12]. Відновлення нормальної секреції адипонектину супроводжувалося нормалізацією цифр АТ. В іншому дослідженні було виявлено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і навіть у пацієнтів з дуже високим АТ відзначалася гіпоадипонектинемія [12].

Вплив лікувальної терапії на вміст адипокінів у плазмі крові

В умовах коморбідності ГХ з адипокіновим дисбалансом, крім основного завдання антигіпертензивної терапії – досягнення цільового артеріального тиску (АТ), дуже важливими стають такі ефекти терапії як органопротекція, здатність зменшувати інсулінорезистентність і прояви метаболічного синдрому, антиатеросклеротична і протизапальна дія. Слід надавати перевагу антигіпертензивним препаратам з високою ліпофільністю, які здатні зменшити продукцію адипокінів та гіперактивність РААС в периваскулярній та вісцеральній жировій тканині. Згідно з Рекомендаціями з лікування ГХ (ESC, 2013; ESC, 2018), препаратами вибору для стартової терапії є блокатори РААС, а також блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). БРА не тільки не чинять несприятливого впливу на метаболічний профіль хворих, а й збільшують чутливість периферійних тканин до інсуліну, знижують концентрацію атерогенних ліпідів, забезпечують позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін. У ряді досліджень доведено зниження рівня прозапальних і протромбогенних адипокінів при призначенні валсартану, телмісартану, олмесартану [13].

Наявність у телмісартану здатності впливати на гамма-PPAR-рецептори забезпечує більш виражений позитивний вплив на запалення та адипокіновий статус у пацієнтів з ГХ. Тому важливо практично оцінити можливі переваги переведення пацієнтів з ГХ із попередньої терапії на препарати групи сартанів з точки зору потенціювання органопротекторних, протизапальних та гіпотензивних ефектів [14].

Крім того, встановлено, що підвищення показників адипонектину плазми можна досягти також застосуванням раміприлу і АРА-II (лозартану, валсартану, кандесартану. АРА-II чинять стимулювальний вплив на рівень адипонектину за допомогою декількох механізмів. Деякі АРА-II можуть виступати як активатори ядерних рецепторів PPAR γ , тим самим індукуючи безпосередньо синтез адипонектину. Так, телмісартан збільшує ак-

тивність PPAR γ на 30–50 %. Ірберсартан збільшував рівень адипонектину, знижуючи його внутрішньоклітинну деградацію [14].

Найбільш вивченою групою препаратів, які впливають на секрецію і синтез адипокінів, є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Лептин плазми крові корелює з рівнем реніну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Введення ангіотензину II супроводжується підвищенням утворення вільних кисневих радикалів, які можуть бути одним із чинників, що призводять до зниження продукції адипонектину. В одному з досліджень показано, що антагоністи рецепторів до ангіотензину II зменшують кількість підшкірної і вісцеральної жирової тканини, підвищують чутливість периферійних тканин до інсуліну та зменшують рівень лептину [15].

В іншому дослідженні було виявлено, що терапія раміприлом 10 мг знижувала рівень лептину на 16 %, а терапія кандесартаном 16 мг – на 12 % [15].

Блокатори кальцієвих каналів. В одному з досліджень застосування 10 мг амлодипіну було досягнуто зменшення рівня лептину на 12 %. В іншому дослідженні антагоніст кальцієвих каналів – ефонідипін також впливав на значення лептину, зменшуючи його показники на 12 % від вихідного рівня [16].

Було проведено дослідження, де піндолол показав себе як препарат, що знижує показники лептину плазми. Інший β -блокатор – атенолол, навпаки, збільшував рівень лептину плазми. Ефекти інших препаратів цього класу не оцінювалися. У пацієнтів з артеріальною гіпертонією, ожирінням і гіперлептинемією α -блокатори зменшували показники лептину плазми при тривалому застосуванні [17].

У роботі Барбараш О., Груздевой О., Акбашевої О. та інших було показано, що при застосуванні аторвастатину спостерігалось дозозалежне зниження секреції лептину культивованими адипоцитами. Крім того, позитивним ефектом аторвастатину в малій дозі (20 мг/добу) є нормалізація адипокінового статусу, яка проявляється зниженням вмісту лептину та збільшенням протекторного впливу резистину [18].

Висновки. Жирова тканина є активним метаболічним та ендокринним органом, який відіграє ключову роль у розвитку гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Вивчення впливу адипокінів на патогенез гіпертонічної хвороби і пов'язаних з нею ССЗ може служити предиктором ранньої діагностики, профілактики та лікування вищевказаних захворювань. Відомо, що зміна концентрації різних адипокінів впливає на характер виникнен-

ня і перебіг прозапальних або протизапальних реакцій. Продукція більшості медіаторів запалення, таких як ФНП, ІЛ-6, при адипокіновому дисбалансі підвищується і сприяє прогресуванню самого захворювання і пов'язаних з ним метаболічних розладів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення клініко-патогенетичного значення гормонів жирової тканини залишається перспективним науковим напрямком для розроблення нових діагностичних та лікувальних алгоритмів з метою оптимізації ведення цих пацієнтів [7, 8].

ЛІТЕРАТУРА

1. Стаценко М. Е. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертонией и ожирением: роль лептина и адипонектина / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (1). – С. 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.]
2. Trayhurn P. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity / P. Trayhurn, I. S. Wood // Biochemical Society Transactions. – 2005. – No. 33. – P. 1078–1081.
3. Himion L. V. Correction of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus / L. V. Himion, M. O. Rybitskaya // Family Medicine: Scientific-practical Magazine. – 2016. – No. 2. – P. 90–92.
4. Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2008. – No. 7 (6).
5. Fitzgibbons T. P. Epicardial and perivascular adipose tissue and clinical associations / T. P. Fitzgibbons, M. P. Czech // J. Am. Heart Assoc. 2014. – No. 3. – P. e000582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582
6. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models / N. K. Brown, Z. Zhou, J. Zhang [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2014. – No. 34. – P. 1621–1630. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.30302.
7. Villacorta L. Chang. The role of perivascular adipose tissue in vaso-constriction, arterial stiffness, and aneurysm / Villacorta L. Chang // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2015. – No. 21. – P. 137–147. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0048
8. Saxton S. N. Emerging roles of sympathetic nerves and inflammation in perivascular adipose tissue / S. N. Saxton, S. B. Withers, A. M. Heagerty // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2019. – No. 33. – P. 245–259. DOI: 10.1007/s10557-019-06862-4
9. Perivascular adipocytes store norepinephrine by vesicular transport / M. F. Ahmad, D. Ferland, N. Ayala-Lopez [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2019. – No. 39. – P. 188–199. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311720
10. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension / F. Mallamaci, F. Cuzzola, G. Tripepi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2000. – No. 13. – P. 914–920.
11. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction / T. K. Makris, A. N. Hatzichariss, P. G. Krespi [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2003. – No. 89. – P. 287–293.
12. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting / P. Piatti, C. Di Mario, L. D. Monti [et al.] // Circulation. – 2003. – No. 108. – P. 2074–2081.
13. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective / S. C. Benson, H. A. Pershad Singh, C. I. Ho [et al.] // Hypertens. – 2004. – No. 43. – P. 993–1002.
14. Effect of valsartan and eprosartan on adiponectin, leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients / R. Fogari G. Derosa, A. Mugellini [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – No. 24. – P. 258–264.
15. Umeda M. Effects of angiotensin II receptor antagonists on insulin resistance syndrome and leptin in sucrose-fed spontaneously hypertensive rats / M. Umeda, T. Kanda, M. Murakami // Hypertens Res. – 2003. – No. 26. – P. 485–492.
16. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension / K. K. Koh, M. J. Quon, S. J. Lee [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – No. 30. – P. 1605–1607.
17. An alpha1-receptor blocker reduces plasma leptin levels in hypertensive patients with obesity and hyperleptinemia / S. Ihara, K. Shimamoto, H. Watanabe [et al.] // Hypertens. Res. – 2006. – No. 29. – P. 805–811.
18. Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде / О. Л. Барбараш, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № (3). – С. 85–92. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-3-85-92.

REFERENCES

1. Statsenko, M.E., & Derevyanchenko, M.V. (2019). Sostoyaniye magistralnykh arteriy, sosudisty vzrast u bolnykh arterialnoy gipertenziyey i ozhireniyem: rol leptina i adiponektina [The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology*, 24 (1), 7-11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [in Ukrainian].

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

2. Trayhurn, P., & Wood, I.S. (2005). Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*, 33, 1078-1081.
3. Himion, L.V., & Rybitskaya, M.O. (2016). Correction of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Family Medicine: Scientific-Practical. Magazine*, 2, 90-92.
4. Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology. (2008). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 7 (6).
5. Fitzgibbons, T.P., & Czech, M.P. (2014). Epicardial and perivascular adipose tissue and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.*, 3, e000582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582.
6. Brown, N.K., Zhou, Z., & Zhang, J. (2014). Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 34, 1621-1630. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.30302.
7. Chang, V.L. (2015). The role of perivascular adipose tissue in vaso-constriction, arterial stiffness, and aneurysm. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 21, 137-147. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0048.
8. Saxton, S.N., Withers, S.B., & Heagerty, A.M. (2019). Emerging roles of sympathetic nerves and inflammation in perivascular adipose tissue. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 33, 245-259. DOI: 10.1007/s10557-019-06862-4.
9. Ahmad, M.F., Ferland, D., & Ayala-Lopez, N. (2019). Perivascular adipocytes store norepinephrine by vesicular transport. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 39, 188-199. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311720.
10. Mallamaci, F., Cuzzola, F., & Tripepi, G. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 13, 914-920.
11. Makris, T.K., Hatzicharlas, A.N., & Krespi, P.G. (2003). Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 89, 287-293.
12. Piatti, P., Di Mario, C., & Monti, L.D. (2003). Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*, 108, 2074-2081.
13. Benson, S.C., Pershadsingh, H.A., & Ho, C.I. (2004). Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective. *Hypertens.*, 43, 993-1002.
14. Fogari, R., Derosa, G., & Mugellini, A. (2006). Effect of valsartan and eprosartan on adiponectin, leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *J. Hypertens.*, 24, 258-264.
15. Umeda, M., Kanda, T., & Murakami, M. (2003). Effects of angiotensin II receptor antagonists on insulin resistance syndrome and leptin in sucrose-fed spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.*, 26, 485-492.
16. Koh, K.K., Quon, M.J., & Lee, S.J. (2007). Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension. *Diabetes Care*, 30, 1605-1607.
17. Ihara, S., Shimamoto, K., & Watanabe, H. (2006). An alpha1-receptor blocker reduces plasma leptin levels in hypertensive patients with obesity and hyperleptinemia. *Hypertens. Res.*, 29, 805-811.
18. Barbarash, O.L., Gruzdeva, O.V., & Akbasheva, O.Ye. Dozozavisimyie efekty atorvastatina u patsiyentov s infarktom miokarda v gospitalnom periode [Dose-dependent effects of atorvastatin in patients with myocardial infarction in the hospital period]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*, 3, 85-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-3-85-92 [in Russian].

АДИПОКИНЫ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛИНИЧЕСКОЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

©Я. Н. Филенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены современные данные литературы о физиологической и патофизиологической роли гормонов жировой ткани (лептина, резистина, оментина, висфатина).

Цель – провести анализ публикаций, которые отражают уже известные аспекты биологического действия и регуляции адипокинов, и продемонстрировать результаты последних исследований, а также показать тенденции и перспективы развития в исследовании клинико-патогенетического значения гормонов жировой ткани.

Результаты. Основным механизмом негативного влияния жировой ткани на сердечно-сосудистую систему является ее гормональная активность. Существует положительная корреляционная зависимость между цифрами артериального давления и уровнем адипокинов в плазме крови. В статье подробно рассмотрена роль адипокинов в развитии артериальной гипертензии, ведь они принимают непосредственное участие в механизмах повышения артериального давления, атерогенезе, регуляции оксидативного стресса, свертывании крови и развитии неинфекционного воспаления. В обзоре приведены результаты зарубежных исследований о взаимосвязи артериальной гипертензии, липидного обмена и адипокинового дисбаланса.

Выводы. Нарушение секреции и функционирования адипокинов может быть ведущим фактором в развитии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные пептиды имеют разнонаправленное влияние на организм и при нарушении взаимодействия способствуют развитию социально значимых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт, атеросклероз, метаболический синдром.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипокины; гипертоническая болезнь; лептин; резистин; оментин; висфатин.

ADIPOKINES AND HYPERTENSION DISEASE: CLINICAL AND THERAPEUTIC VALUE

©Y. M. Fylenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. The review presents current data from the literature on the physiological and pathophysiological role of adipose tissue hormones (leptin, resistin, omentin, visfatin).

The aim – to analyze publications that reflect already known aspects of the biological action and regulation of adipokines, and demonstrate the results of recent studies, as well as show trends and development prospects in the study of the clinical and pathogenetic significance of adipose tissue hormones.

Results. The main mechanism of the negative impact of adipose tissue on the cardiovascular system is its hormonal activity. There is a positive correlation between blood pressure figures and plasma adipokines levels. The article discusses in detail the role of adipokines in the development of hypertension, because they are directly involved in the mechanisms of blood pressure, atherogenesis, regulation of oxidative stress, blood clotting and the development of non-infectious inflammation. The review presents the results of foreign studies on the relationship between hypertension, lipid metabolism and adipokine imbalance.

Conclusions. Disorders of adipokines secretion and function may be a leading factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. These peptides have different effects on the body and in violation of the interaction contribute to the development of socially significant diseases such as myocardial infarction, hypertension, stroke, atherosclerosis, metabolic syndrome.

KEY WORDS: adipokines; hypertension; leptin; resistin; omentin; visfatin.

Отримано 11.05.2020

Оригінальні дослідження

УДК 312.015.11/.14:616.12-02:616.89-008.19]-092.9-055.1

DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11302

DYNAMICS OF FREE RADICAL OXIDATION INDICES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN MALE RATS' HEART UNDERGONE VARIOUS TYPES OF STRESS

©O. V. Denefil, S. S. Riabokon, I. R. Mits

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Any change of external or internal environment causes body's responses that facilitate its adaptation. Pathogenesis of stress reaction study is always topical as it is aimed at the investigation of optimal adaptation mechanisms to impaired agents.

The aim – to study the dynamics of free-radical oxidation indices and antioxidant protection in male rats' heart undergone chronic prenatal, postnatal stress and their combination.

Material and Methods. The study was performed on 44 white non-pedigreed pubertal three-month-rats. Prenatal stress was induced by keeping pregnant female rats in narrow pencil case for an hour. Postnatal stress was induced in 1.5 to three-month-rats by keeping them in cages with living space restriction twice as much. Combined stress comprised using two methods. Contents of peroxide lipids oxidation products and antioxidant protection were determined in the heart.

Results. Psycho-emotional stress in three-month-rats causes activation processes of peroxide lipids oxidation and antioxidant protection regardless of stressor's period action. On the basis of correlations study it was proved that development mechanisms of chronic stress depend on life-period when stress was sustained.

Conclusions. Processes of peroxide lipids oxidation in all modelling types of stress are intensified in young male-rats' heart during the effect of chronic psycho-emotional stress. Activity of enzyme part of antioxidant protection increases simultaneously with the increase of LPO products in the heart. It is more manifested in prenatal and postnatal stress. Intensification of glutathione system action and disturbances of its activity, especially in animals that undergone prenatal stress were also marked.

KEY WORDS: prenatal and postnatal stress; rats; antioxidant system; lipid peroxide oxidation.

Abbreviations: DC – diene conjugates; LPO – lipid peroxide oxidation; SOD – superoxide dismutase; TBA – thiobarbituric acid; TC – triene conjugates; GSH – reduced glutathione; GP – glutathione peroxidase; GR – glutathione reductase.

Introduction. The question of acute and chronic stress, functional disorders of physiological systems of the body that are associated with it are under consideration of many practitioners and theoretical experts. It should be noted that stress and its consequences are the most frequent causes of morbidity and mortality in the developed countries [1; 2].

Cardiovascular, endocrine, immune systems are mostly affected in chronic stress and higher nervous activity is disturbed [3; 4; 5].

Activation of sympatho-adrenal and hypothalamo-pituitary-adrenal axis systems is the main trigger action of body's response reaction on stress. Prolonged glucocorticoids release is observed in chronic stress. Excessive and constant high concentration of glucocorticoids in blood causes immunosuppression [6], development of thymus atrophy, gastrointestinal ulcers [7; 8; 9], cardiovascular pathology, depression [10; 11].

Stress effect on pregnant and their descendants, children, adolescents is harmful. Chronic diseases of various organs and systems occur due to hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulation in prenatal and postnatal stress as well. These diseases may develop in any age and even have stressor remote effect [12; 13].

The increase of diseases caused by stress as a general pathogenetic agent determines permanent

significance and topicality of this study. The investigation of general pathogenetic agents of stress-induced diseases is aimed at the development of general measures of their correction.

The aim – to study complex action of chronic psycho-emotional stress on young male rats' bodies experienced in prenatal and postnatal periods of their development. Estimation of principal pathogenetic factors of chronic psycho-emotional stress impact in trials permits to extend existing conceptions about its development mechanism on these conditions and proves possible ways of disorders correction.

Material and Methods. The research was carried out on the base of Central Scientific Laboratory of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (attestation certificate No. 053/13 of 03.04.2013).

All trials were carried out before noon in specialized premises at 18–22 C, relative humidity 40–60 % and brightness 250 lux. Experiments were carried out according to European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 03.18.1986), decision of the First National Bioethics Congress (Kyiv, 2001) and the Decree of Public Health Care Ministry of Ukraine No 690 of 09.23.2009. Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Minutes No. 35 of 05.05.2016) did

not find out any violation of morals and ethical norms in carrying out the research work.

The research was carried out on 44 white non-pedigreed pubertal three-month-male rats, weight from 85 to 155 g, keeping in the same premises on basic diet and vivarium regime [14].

Prenatal stress was induced in pregnant female-rats by standard methods [15]. Rats in the third trimester of pregnancy – from 15 to 21 days were kept in narrow pencil cases for an hour in order to reproduce the experiment. The number of newborns was 7–8, and 8–10 newborns were in the female group with non-induced stress. Death of some infant rats was marked among newborns at the age of 1–3 days in the female group with induced stress during pregnancy. Mortality was 20 %. Infant-rats were kept in standard conditions, on standard diet of vivarium till month age with female-rats. Then rats were isolated from female-rats and seated apart in separate cages for three months.

Postnatal stress was induced in 1.5–3 month-rats. Rats were kept in cages with living space restriction twice as much (the requirement for adult-rats is 8–10cm² per rat). They were fixed backs downwards for an hour in the day of experiment whereupon investigation was carried on [16].

Combined stress included the usage of two methods: prenatal and postnatal stress. Randomized selected rats of prenatal induced stress group, 1.5 months of age were in the conditions of living space restriction for three month period. They were fixed backs downwards for an hour in the day of experiment whereupon investigation was carried out.

Infant rats born from non-induced stress female rats that were in standard vivarium conditions on ordinary diet till three months of age were selected for control group.

Euthanasia of rats in all experiments was performed by total heart blood letting after previous sodium thiopental anaesthesia (60 mg/kg of animal body weight intraperitoneally).

Indices evaluation of LPO in animals' heart was performed at DC and TC concentration levels and evaluated by the method [17]. SOD activity in homogenate of the heart was determined by the method [20]. Catalase activity in heart homogenate was determined by the method [21]. GSH concentration by the method [22]. GP activity and GR activity was determined by the method described in the study [23].

Statistical processing of digital data was done by means of Excel ("Microsoft", USA) and STATISTICA 6.0. ("Statsoft", USA) using parametric and nonparametric methods of received data evaluation in System Statistical Research Division of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Arithmetic mean value of sampling (M), its dispersion and error of the mean (m) were calculated for all indices. Accuracy of value differences between independent quantity was determined at normal distribution by Student criterion, otherwise – by U criterion of Mann-Whitney test, correlations – by Pearson criterion (r) [24].

Results and Discussion. Activation of LPO is non-specific response to any kind of stress effect. Thereby we assessed changes of LPO indices in the heart of young male-rats during chronic psycho-emotional stress sustained in prenatal, postnatal periods of their development and in the combined stress periods.

Significant activity of LPO processes was marked in male-rats hearts during all methods of chronic stress investigation (Figure 1). So, DC index was increased in male-rats that sustained prenatal stress comparing with control group up to 53.1 % ($p < 0.001$), postnatal – up to 44.4 % ($p < 0.001$), combined – up to 56.1 % ($p < 0.001$).

Concentration of TC was respectively increased to DC: in male-rats sustained prenatal stress comparing with control group up to 56.6 % ($p < 0.001$), postnatal – up to 45.3 % ($p < 0.001$), combined – up to 57.1 % ($p < 0.001$).

TBA-active products concentration was also increased during all types of stress (Figure 1). The content of TBA-active products in male-rats that sustained prenatal stress was increased comparing with control up to 124.1 % ($p < 0.001$), postnatal stress – up to 85.7 % ($p < 0.001$), combined stress – by 136.3 % ($p < 0.001$).

Indices of antioxidant system were changed together with LPO activation. The activity of enzyme part of antioxidant system in rats' heart was considerably increased (Figure 2). SOD activity in male-rats sustained prenatal stress comparing with control rose in 14.9 times ($p < 0.001$), postnatal stress – in 18.0 times ($p < 0.001$), combined stress – in 17.8 times ($p < 0.001$).

Catalase activity in all experimental groups was also increased comparing with control. Enzyme activity in male-rats after sustained prenatal stress rose in 2.6 times ($p < 0.001$), postnatal stress – in 2.9 ($p < 0.001$), combined – in 2.2 ($p < 0.001$). Minimal (*the lowest*) activity increment of catalase was marked in animals with combined stress (comparing with prenatal – by 16.7 % ($p < 0.01$), postnatal – by 30.1 % ($p < 0.001$)).

In estimation of glutathione system indices in rats' heart (Figure 3) it was determined that in male-rats with prenatal stress comparing with control the increase of GSH concentration is marked by 47.9 % ($p < 0.001$). GP activity in male-rats was also reliably increased by 69.9 % ($p < 0.001$).

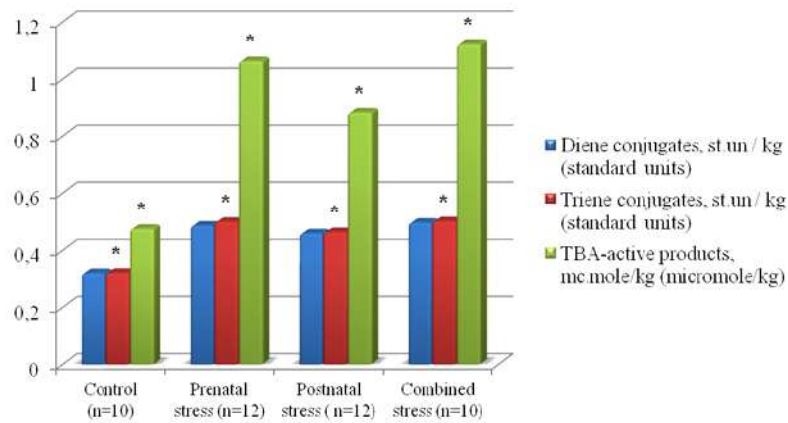


Figure 1. LPO indices changes in the heart of male-rats sustained various types of chronic stress.
note: * – indices are significant comparing with control .

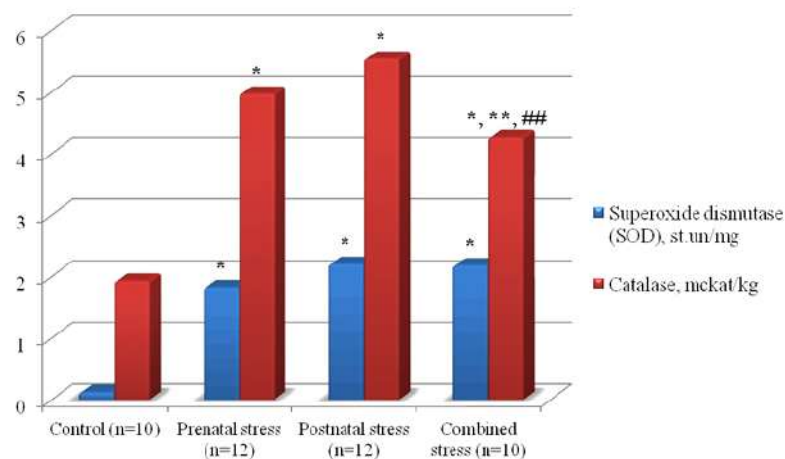


Figure 2. Indices changes of enzyme part of antioxidant system in rats' heart sustained various types of chronic stress.

Notes: 1. * – indices are significant comparing with control; 2. ** – indices are significant comparing with prenatal stress; 3. ## – indices are significant comparing with postnatal stress.

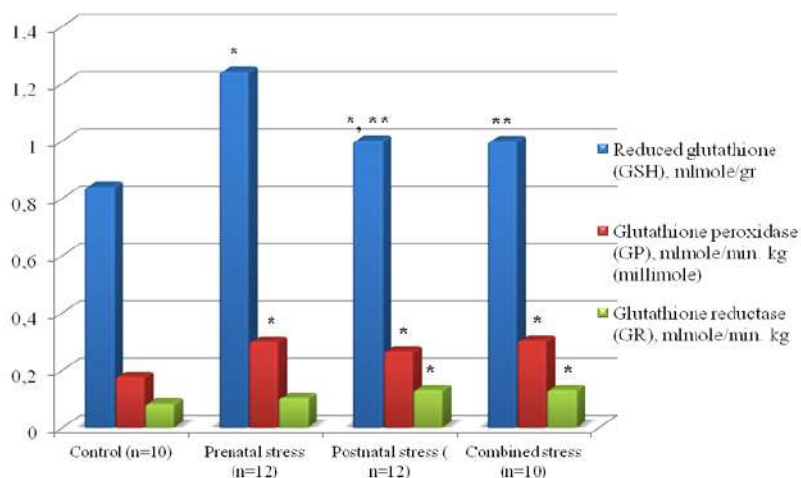


Figure 3. The changes of glutathione system indices induced by chronic stress in animals' heart.
Notes: 1. * – indices are significant comparing with control; 2. ** – indices are significant comparing with prenatal stress.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

GSH was increased by 19.19% ($p < 0.05$) in postnatal-stress rats comparing with control. Values were less (smaller) in this group of male-rats then in prenatal stress animals by 24.1% ($p < 0.02$), and comparing also with female-rats sustained postnatal stress by 16.2% ($p < 0.01$). GP activity was significantly increased comparing with control in male-rats (by 72.2 %, $p < 0.001$). GR activity was increased by 57.8 % ($p < 0.01$).

LPO products and antioxidant system were simultaneously increased during experiments. Correlation analysis of received biochemical indices was carried out for clarification of discovered mechanisms changes.

It was established that in intact male-rats there were no significant correlations between LPO and antioxidant system indices (Table 1).

Table 1. Correlations between lipid peroxide oxidation products and antioxidant system in intact male-rats

Index	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
	DC		TC		TBA-active products	
SOD	-0.14	$p > 0.05$	0.01	$p > 0.05$	-0.32	$p > 0.05$
Catalase	-0.10	$p > 0.05$	-0.12	$p > 0.05$	-0.38	$p > 0.05$
GSH	0.58	$p > 0.05$	0.41	$p > 0.05$	-0.48	$p > 0.05$
GP	-0.23	$p > 0.05$	-0.30	$p > 0.05$	-0.21	$p > 0.05$

Strong negative correlations between LPO and SOD experimental products were revealed in male-rats during prenatal stress. Thus, between DC and SOD – $r = -0.76$ ($p < 0.05$), between TC and SOD – $r = -0.73$

($p < 0.05$), between TBA-active products and SOD – $r = -0.81$ ($p < 0.05$). Strong negative correlations between TBA-active products concentration and GP were also established – $r = -0.75$ ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2. Correlations between lipids peroxide oxidation products and antioxidant system in prenatal stress conditions

Index	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
	DC		TC		TBA-active products	
SOD	-0.76	$p < 0.05$	-0.73	$p < 0.05$	-0.81	$p < 0.05$
Catalase	-0.47	$p > 0.05$	-0.37	$p > 0.05$	-0.30	$p > 0.05$
GSH	-0.26	$p > 0.05$	-0.21	$p > 0.05$	-0.22	$p > 0.05$
GP	-0.50	$p > 0.05$	-0.55	$p > 0.05$	-0.75	$p < 0.05$

Strong positive correlations between LPO products and catalase were revealed in male-rats during postnatal stress (Table 3). Thus, between DC and

catalase – $r = 0.83$ ($p < 0.05$), between TC and catalase – $r = 0.83$ ($p < 0.05$), between TBA-active products and catalase – $r = 0.91$ ($p < 0.05$).

Table 3. Correlations between lipids peroxide oxidation products and antioxidant system caused by postnatal stress conditions in experimental animals

Index	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
	DC		TC		TBA-active products	
SOD	-0.03	$p > 0.05$	-0.02	$p > 0.05$	0.27	$p > 0.05$
Catalase	0.83	$p < 0.05$	0.83	$p < 0.05$	0.91	$p < 0.05$
GSH	-0.16	$p > 0.05$	-0.17	$p > 0.05$	-0.23	$p > 0.05$
GP	0.44	$p > 0.05$	0.44	$p > 0.05$	0.32	$p > 0.05$

Strong negative correlations between all experimental products of LPO and catalase were revealed in male-rats sustained combined stress namely between DC and catalase – $r = -0.94$ ($p < 0.05$), between TC and catalase – $r = -0.94$ ($p < 0.05$), between TBA-active product and catalase – $r = -0.99$ ($p < 0.05$) (Table 4).

Thus, despite of indices increase of antioxidant system activity in chronic stress it was marked their involvement in antiradical, antioxidant and antioxidant protection.

Conclusion. Processes of lipids peroxide oxidation in all modelling types of stress are intensified in young male-rats' heart during the effect of chronic

Table 4. Correlations between peroxide lipids oxidation products and antioxidant system in male-rats caused by combined stress

Index	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
	DC		TC		TBA-active products	
SOD	-0.05	p>0.05	-0.06	p>0.05	-0.16	p>0.05
Catalase	-0.94	p<0.05	-0.94	p<0.05	-0.99	p<0.05
GSH	-0.87	p<0.05	-0.89	p<0.05	-0.85	p<0.05
GP	0.19	p>0.05	0.20	p>0.05	0.13	p>0.05

psycho-emotional stress. Activity of enzyme part of antioxidant protection increases simultaneously with the increase of LPO products in the heart. It is more manifested in prenatal and postnatal stress (superoxide dismutase and catalase activity is increased). Enzyme part of blood antioxidant system

is also activated (ceruloplasmin activity increases, peroxidase blood activity), that is more manifested during postnatal stress. Intensification of glutathione system action and disturbances of its activity, especially in animals that undergone prenatal stress were also marked.

LITERATURE

1. Histone modification of Nedd4 ubiquitin ligase controls the loss of AMPA receptors and cognitive impairment induced by repeated stress / J. Wei, Z. Xiong, J. B. Lee [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2016. – No. 36 (7). – P. 2119–2130.
2. Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology / Y. Dwivedi, B. Roy, G. Lugli [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2015. – No. 5. – P. e682.
3. Vinson G. P. The adrenal cortex and life / G. P. Vinson // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2009. – No. 300 (1–2). – P. 2–6.
4. Crestani C. C. Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: A review of the influence of stress type / C. C. Crestani // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – No. 7. – P. 251.
5. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A / I. Krynytska, M. Marushchak, T. Zaets [et al.] // *Georgian Med News*. – 2017. – No. 267. – P. 43–48.
6. Use of glucocorticoids and risk of infections / M. Cutolo, B. Seriolo, C. Pizzorni [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2008. – No. 8 (2). – P. 153–155.
7. Adrenal insufficiency and colonic inflammation after a novel chronic psycho-social stress paradigm in mice: implications and mechanisms / S. O. Reber, L. Birkender, A. H. Veenema [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – No. 148 (2). – P. 670–682.
8. Трансформація фізіологічних гастропротективних ефектів глюкокортикоїдних гормонів в патологічні ульцерогенні наслідки / Л. П. Филаретова, Т. Т. Подвигина, Т. Р. Багаева, О. Ю. Морозова // *Рос. фізіол. журнал им. И. М. Сеченова*. – 2010. – № 8. – С. 806–816.
9. Peculiarities of stomach lesion in laboratory white rats caused by various modes of stress exertion / O. V. Denefil, M. O. Riabokon, A. O. Pokryshko, S. S. Ryabokon // *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – No. 2. – P. 153–155.
10. Non-genomic effect of glucocorticoids on cardiovascular system / S. R. Lee, H. K. Kim, J. B. Youm [et al.] // *Pflügers Archiv*. – 2012. – No. 464 (6). – P. 549–559.
11. Chronic stress and excessive glucocorticoid exposure both lead to altered Neuregulin-1/ErbB signaling in rat myocardium / R. Dang, Y. Guo, L. Zhang [et al.] // *Steroids*. – 2016. – No. 112. – P. 47–53.
12. Course of posttraumatic stress disorder 40 years after the Vietnam War: Findings from the National Vietnam Veterans Longitudinal Study / C. R. Marmar, W. Schlinger, C. Henn-Haase [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – No. 72 (9). – P. 875–881.
13. Schalinski I. Type and timing of adverse childhood experiences differentially affect severity of PTSD, dissociative and depressive symptoms in adult inpatients / I. Schalinski, M. H. Teicher, D. Nischk // *BMC Psychiatry*. – 2016. – No. 16. – P. 295.
14. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
15. Состояние толерантности к глюкозе у самцов, перенесших хронический пренатальный стресс / А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, М. А. Тихоновская // *Запорож. мед. журнал*. – 2004. – № 6. – С. 38–41.
16. Пат. на корисну модель № 99821 UA МПК: G09B 23/28 Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. О. В. Денефіль, І. Р. Міц – № u201414143; Заявл. 29.12.2014; Опубл. 25.06.2015. Бюл. № 12.
17. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаб. дело*. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
18. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // *Лаб. дело*. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
19. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

20. 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.

21. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

22. 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. – No. 60 (10). – P. 1261–1266.

REFERENCES

1. Wei, J., Xiong, Z., & Lee, J.B. (2016). Histone modification of Nedd 4 ubiquitin ligase controls the loss of AMPA receptors and cognitive impairment induced by repeated stress. *The Journal of Neuroscience*, 36 (7), 2119–2130.

2. Dwivedi, Y., Roy, B., & Lugli, G. (2015). Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology. *Translational Psychiatry*, 5, 682.

3. Vinson, G.P. (2009). The adrenal cortex and life. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 300 (1-2), 2-6.

4. Crestani, C.C. (2016). Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: A review of the influence of stress type. *Frontiers in Physiology*, 7, 251.

5. Krynytska, I., Marushchak, M., & Zaets, T. (2017). Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A. *Georgian Med News*, 267, 43-48.

6. Cutolo, M., Seriolo, B., & Pizzorni, C. (2008). Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmunity Reviews*, 8 (2), 153-155.

7. Reber, S.O., Birkeneder, L., & Veenema, A.H. (2007). Adrenal insufficiency and colonic inflammation after a novel chronic psycho-social stress paradigm in mice: implications and mechanisms. *Endocrinology*, 148 (2), 670-682.

8. Filaretova, L.P., Podvigina, T.T., Bagayeva, T.R., & Morozova, O.Yu. (2010). Transformatsiya fiziologicheskikh gastroprotektivnykh effektov glyukokortikoidnykh gormonov v patologicheskoye ul'tserogennyye posledstviya [Transformation of physiological gastroprotective effects of glucocorticoid hormones into pathological ulcerogenic consequences]. *Ross. fiziol. zh. im. I. M. Sechenova – Russian Physiol. Journal named after I.M. Sechenov*, 8, 806-816 [in Russian].

9. Denefil, O.V., Riabokon, M.O., Pokryshko, A.O., & Ryabokon, S.S. (2017). Peculiarities of stomach lesion in laboratory white rats caused by various modes of stress exertion. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 153-155.

10. Lee, S.R., Kim, H.K., & Youm, J.B. (2012). Non-genomic effect of glucocorticoids on cardiovascular system. *Pflügers Archiv*, 464 (6), 549-559.

11. Dang, R., Guo, Y., & Zhang, L. (2016). Chronic stress and excessive glucocorticoid exposure both lead to altered Neuregulin-1/ErbB signaling in rat myocardium. *Steroids*, 112, 47-53.

12. Marmar, C.R., Schlenger, W., & Henn-Haase, C. (2015). Course of posttraumatic stress disorder 40 years

23. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію / Г. О. Круглікова, І. М. Штутман // Укр. біохім. журн. – 1976. – № 2. – С. 227–233.

24. Орлов А. И. Математика случая: вероятность и статистика – основные факты : учебное пособие / А. И. Орлов. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 110 с.

25. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–19.

after the Vietnam war: Findings from the National Vietnam Veterans Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, 72 (9), 875-881.

13. Schalinski, I., Teicher, M.H., & Nischk, D. (2016). Type and timing of adverse childhood experiences differentially affect severity of PTSD, dissociative and depressive symptoms in adult inpatients. *BMC Psychiatry*, 16, 295.

14. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S., & Filonenko, M.A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for keeping and working with laboratory animals]*. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].

15. Abramov, A.V., Kolesnyk, Yu.M., & Tykhonovskaya, M.A. (2004). Sostoyaniye tolerantnosti k glyukoze u samtsov, perenesshikh khronicheskoy prenatalnyy stress [Glucose tolerance status in males undergoing chronic prenatal stress]. *Zaporozh. med. zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 6, 38-41 [in Russian].

16. Denefil, O.V., Mits, I.R. (2015). *Patent utility model No. 99821 UA IPC: G09B 23/28*. Sposib modeliuвання khronichnoho immobilizatsiynoho stresu, pidsylenoho dieiu hostroho stresu [Method for simulating chronic immobilization stress, exacerbated by acute stress]. [in Ukrainian]

17. Gavrilov, V.B., & Mishkorudnaya, M.I. (1983). Spektrofotometricheskoye opredeleniye sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Lab. delo. – Laboratory Work*, 3, 33-35 [in Russian].

18. Korobeynikova, E.N. (1989). Modifikatsiya opredeleniya produktov POL v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the determination of lipid peroxidation products in the reaction with thiobarbituric acid]. *Lab. delo. – Laboratory Work*, 7, 8-10 [in Russian].

19. Stefanov, O.V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Pre-clinical drug studies: guidelines]*. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

20. Chevare, S., Chaba, I., & Sokey, Y. (1985). Rol superoksididmutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniya yeye v biologicheskikh materialakh [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method of its determination in biological materials]. *Lab. delo. – Laboratory Work*, 11, 678-681 [in Russian].

21. Korolyuk, 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].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

22. 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.

23. Kruhlikova, H.O., & Shtutman, I.M. (1976). Hlutation-peroksydazna ta hlutationreduktazna aktyvnist pechinky shchuriv pislia vvedennia selenitu natriiu [Glutathione peroxidase and glutathione reductase activity of rat liver after sodium selenate administration]. *Ukr. biokhim. zhurn. – The Ukrainian Biochemical Journal*, 2, 227-233 [in Ukrainian].

24. Orlov, A.I. (2004). *Matematika sluchaya: veroyatnost i statistika – osnovnyye fakty: uchebnoye posobiye [Case mathematics: Probability and statistics – key facts: tutorial]*. Moscow: MZ-Press [in Russian].

25. Korzhov, V.I., Zhadan, V.N., & Korzhov, M.V. (2007). Rol sistemy glutationa v protsesakh detoksikatsii i antioksidantnoy zashchity [The role of the glutathione system in the processes of detoxification and antioxidant protection]. *Zhurnal AMN Ukraini – Journal of AMS of Ukraine*, 13 (1), 3-19 [in Russian].

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В СЕРЦІ ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВИДІВ СТРЕСУ

©О. В. Денефіль, С. С. Рябоконе, І. Р. Міц

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. На будь-яку зміну зовнішнього чи внутрішнього середовища організм відповідає реакціями, які сприяють пристосуванню до неї. Проблема вивчення патогенезу стресової реакції є актуальною і на сьогодні в зв'язку з необхідністю дослідження оптимальних механізмів адаптації до різних пошкоджуючих агентів.

Мета – вивчити динаміку показників антиоксидантного захисту та вільнорадикального окиснення у серці щурів-самців, які зазнали хронічного пренатального, постнатального стресу та їх поєднання.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 44 білих беспородних статевозрілих щурах-самцях віком 3 місяці. Хронічний пренатальний стрес викликали шляхом утримування вагітних самоць протягом 1 години в тисних пеналах. Після народження одномісячних тварин відлучали від самоць і відсаджували в окремі клітки. Хронічний постнатальний стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку шляхом утримування у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі, у день досліду їх фіксували протягом 1 години спинкою донизу, після чого проводили дослідження. Поєднаний стрес включав застосування на одних щурах двох методик: пренатального і постнатального стресу. В серці визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи.

Результати. Хронічний психоемоційний стрес викликає активацію процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту незалежно від періоду дії стресора. На підставі вивчення кореляційних зв'язків доведено, що механізми розвитку хронічного стресу залежать від періоду життя, коли був перенесений стрес.

Висновки. У серці молодих щурів-самців при дії хронічного психоемоційного стресу інтенсифікуються процеси перекисного окиснення ліпідів при усіх змодельованих видах стресу. Одночасно зі збільшенням у серці продуктів ПОЛ зростає активність ферментної ланки антиоксидантного захисту, вираженіше за пренатального і постнатального стресу, та активується ферментна ланка антиоксидантної системи крові, що найбільше виражено за постнатального стресу. Також відмічено інтенсифікацію роботи системи глутатіону, а також порушення її діяльності, особливо у тварин що зазнали пренатального стресу

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пренатальний і постнатальний стрес; щури; антиоксидантна система; перекисне окиснення ліпідів.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В СЕРДЦЕ КРЫС-САМЦОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТРЕССА

©О. В. Денефиль, С. С. Рябоконе, И. Р. Миц

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. На любое изменение внешней или внутренней среды организм отвечает реакциями, которые способствуют приспособлению к ней. Проблема изучения патогенеза стрессовой реакции является актуальной и на сегодняшний день в связи с необходимостью исследования оптимальных механизмов адаптации к различным повреждающим агентам.

Цель – изучить динамику показателей антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления липидов в сердце крыс-самцов, подвергшихся хроническому пренатальному, постнатальному, а также комбинированному стрессу.

Материал и методы. Исследование выполнено на 44 белых беспородных половозрелых трёхмесячных крысах-самцах. Хронический пренатальный стресс вызывали путем содержания беременных самок в тесных пе-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення налах в течение 1 часа. После рождения одномесячных животных отлучали от самок и помещали в отдельные клетки. Хронический постнатальный стресс у крыс вызывали с 1,5 до 3-месячного возраста путем содержания в клетках с вдвое ограниченным жизненным пространством, в день опыта их фиксировали в течение 1 часа спинкой вниз, после чего проводили исследования. Комбинированный стресс включал применение на одних крысах пренатального и постнатального стресса. В сердце определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы.

Результаты. Хронический психоэмоциональный стресс вызывает активацию процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты независимо от периода действия стрессора. На основании изучения корреляционных связей доказано, что механизмы развития хронического стресса зависят от периода жизни, когда был перенесен стресс.

Выводы. В сердце молодых крыс-самцов при воздействии хронического психоэмоционального стресса интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов. Одновременно с увеличением в сердце продуктов ПОЛ возрастает активность ферментного звена антиоксидантной защиты, больше при пренатальном и постнатальном стрессе, и активируется ферментное звено антиоксидантной системы крови, наиболее выраженное при постнатальном стрессе. Также отмечена интенсификация работы системы глутатиона, нарушение ее деятельности, особенно у животных, подвергшихся пренатальному стрессу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пренатальный и постнатальный стресс; крысы; антиоксидантная система; перекисное окисление липидов.

Отримано 7.05.2020

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

©Ye. H. Zaremba, N. O. Rak, O. V. Zaremba, O. V. Zaremba-Fedchyshyn,
M. M. Virna, L. O. Odnorih

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SUMMARY. The aim – to improve the diagnosis efficiency of patients with arterial hypertension (AH) combined with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) based on the study of clinical course, the severity of UCTD external and internal symptoms with determining the levels of IL-1, IL-6, TNF- α , free and general blood oxyproline.

Material and Methods. The study implied examination of 90 patients (52 women and 38 men) with AH of stage 2 from first to third degrees with manifestations of UCTD, who were on inpatient treatment in the Cardiology Department of the Lviv City Communal Clinical Emergency Hospital. The mean age of patients was (61.14 \pm 2.58) years. Patients were divided into 3 groups depending on the stage and degree of hypertension. Group I (n=16) included patients with hypertension of the first degree, group II (n=35) – with AH of the second degree, group III (n=39) – with AH of the third degree. The control group consisted of 20 patients with hypertension without manifestations of CTD.

Patients underwent clinical (checkup, palpation, percussion, auscultation), laboratory (determination of IL-1, IL-6, TNF- α , free and general oxyprolin blood levels) and instrumental studies (ECG, echocardiography, DBPM, ultrasound examination of internal organs and vessels of the lower extremities, ultrasound duplex examination of the carotid and vertebral arteries, radiological examination of the osteoarticular system), consultations of an ophthalmologist, neurologist, traumatologist and dentist.

Results. As a result of the study, in the group I of patients (n=16) UCTD of slight degree of severity was revealed in 13 (81 %), of medium degree – in 3 (19 %) persons. In the group II of patients (n=35), UCTD of moderate severity was found in 30 (86 %), severe – in 5 patients (14 %). In the group III of patients (n=39), UCTD of moderate severity was found in 32 patients (82 %), severe – in 7 (18 %). In the study of the level of TNF- α , an increase compared to the control group was detected, particularly, in the group I of patients its level exceeded in 37.4 times, in the group II – in 39.6 times, in the group III – in 46.2 times ($p<0.001$). IL-1 β increased by 2.6-fold ($p<0.05$) in the group I of patients compared to the control group, 3.1-fold ($p<0.01$) – in the group II, and by 3.7-fold, that was the foremost ($p<0.001$), in patients of the group III. In turn, IL-6 in the group I of patients exceeded the indicators of the control group by 4.3 times ($p<0.001$), in the group II – 4.8 times ($p<0.001$), in the group III – 5.7 times ($p<0.001$). The study of the level of free oxyproline revealed its increase in comparison with the control group, namely in the group I of patients exceeded in 6.12 times, in the group II – in 6.81 times, in the group III – by 7.56 times ($p<0.01$). The study of the general of bound oxyproline revealed its increase in comparison with the control group, namely in the group I of patients exceeded by 6.98 times, in the group II – by 7.79 times, in the group III – by 9.42 times ($p<0.01$), which indicates an increase in fibrillogenesis and more pronounced destructive and inflammatory processes in connective tissue.

Conclusions. Patients with AH of the stage 2 from first to third degrees with manifestations of UCTD have increased levels of IL-1, IL-6 and TNF- α , which are not only sensitive markers of inflammation, but also play an important role in the pathogenesis and progression of vascular lesions, occurrence and destabilization of atherosclerotic plaques and thrombotic vessels occlusion. The determination of blood oxyprolin in patients with hypertension combined with UCTD confirms the presence of CTD, namely the decay of collagen is more pronounced in patients with severe dysplasia.

KEY WORDS: hypertension; undifferentiated connective tissue dysplasia; research methods (determination of IL-1, IL-6, TNF- α , free and general blood oxyproline levels).

Introduction. AH in patients with UCTD is observed much earlier than essential AH, namely in 8–9 years in boys and 10–12 years – in girls, which further complicates the prognosis [1, 2]. Increased blood pressure (BP) in patients with UCTD – an independent form of symptomatic hypertension, which occurs against the background of primary lesions in connective tissue dysplasia (CTD) of all target organs, thus, has its own peculiarities. Factors determining AH manifestation in UCTD: a family history of AH, which is documented in 83.5 % of patients with CTD with a clear predominance on maternal line (60 %), neuroinfection, trauma of the skull, kidney, spine (transferred from the first years of life), spinal pathology (scolio-

sis, osteochondropathy, juvenile osteochondrosis, etc.) [3, 4, 5, 6].

The course of hypertension is accompanied by the natural occurrence of the cardiovascular system (CVS) morpho-functional changes and immunometabolic disorders. The cytokine level of immune regulation, as a source of inflammatory mediators, plays a particularly important role in the development and progression of hypertension [7, 8]. Cytokines regulate the development of local protective responses in tissues involving different types of blood cells, endothelium, connective tissue and epithelium. The role of cell growth factors and cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α and TNF- β), which take part in the develop-

ment of myocardial hypertrophy, has been extensively studied in recent years [9, 10]. Particularly important in the implementation of the inflammatory response is IL-1 β , which is produced by endothelial cells and smooth muscle cells, as well as IL-6, which induces the synthesis of proteins of the acute phase of inflammation, enhances the expression of adhesive molecules, stimulates the release of vasopressor prostaglandins and nitric oxide from endothelium. TNF- α – a polypeptide cytokine that performs regulatory and effector functions in the immune response and inflammation, relates to proinflammatory cytokines, performs important functions during the onset of inflammation: activates the endothelium, promotes adhesion of leukocytes to the endothelium due to the induction of expression of endothelial cells subsequent transendothelial leukocytes migration into the inflammation site, activates leukocytes (granulocytes, monocytes, lymphocytes), induces the production of cytokines that have a synergistic effect with TNF- α , IL-1, IL-6 and interferon- β (IFN β) [11].

The clinical manifestations of CTD are based on 24 abnormalities of collagen structures, the specific weight of which in the human body is about 30 %, in addition, 40 % is in the skin, 50 % – in the skeletal tissues, 10 % – in the stroma of the internal organs. In the structural composition of the myocardium, along with cardiomyocytes and other cells (65 % of which include fibroblasts, endothelial cells and smooth myocytes of the walls of the blood vessels, cells of the cardiac system, macrophages) there are of type I collagen fibers, and in a smaller amount of type III, formally forming connective tissue myocardial skeleton [3]. One of the major amino acids of collagen that reflects its catabolism is oxyproline. About 20 % of oxyproline-containing peptides released from collagen molecules are excreted in the urine, and 80 % are metabolized in the liver. Almost 90 % of urinary oxyproline is a component of small molecular weight peptides, and about 9 % – of large (mainly fragments of N-terminal procollagen type I propeptides) [4]. The level of free oxyproline serves as a marker of collagen-related degradation processes, however, general reflecting both degradation and collagen biosynthesis processes. Biochemical assessment of oxyproline levels in biological fluids is the most accessible for practical application: blood, urine, gastric juice and saliva. Increased amount of free oxyproline in the blood and urine and decreased level of bound can indicate impaired collagen synthesis and correlate with the severity of the pathological process. The main biochemical markers of CTD which should be considered, are the levels of oxyproline and glycosaminoglycans in the urine, as well as lysine, proline, oxyproline in serum as they have the highest diagnostic value.

The aim of the study – to improve the diagnosis effectiveness of the patients with hypertension combined with UCTD based on the study of clinical course, the severity of external and internal UCTD symptoms with determining the levels of IL-1, IL-6, TNF- α , free and general blood oxyproline.

Material and Methods. The study implied examination of 90 patients (52 women and 38 men) with AH of the stage 2 from first and third degrees with manifestations of UCTD, who were on inpatient treatment in the Cardiology Department of the Lviv City Communal Clinical Emergency Hospital. The mean age of patients was (61.14 \pm 2.58) years. Patients were divided into 3 groups depending on the stage and degree of hypertension. Group I (n=16) included patients with hypertension of the first degree, group II (n=35) – with AH of the second degree, group III (n=39) – with AH of the third degree. The control group consisted of 20 patients with hypertension without manifestations of CTD.

Meeting of the Ethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University of February 26, 2018 (excerpt from protocol No. 2) gave a positive conclusion for the examination of the observance of ethical and moral principles while performing the dissertation on the topic: "Features of clinical course of clinical course hypertension associated with connective tissue dysplasia".

Patients underwent clinical (checkup, palpation, percussion, auscultation), laboratory (determination of IL-1, IL-6, TNF- α , free and general oxyproline blood levels) and instrumental (ECG, echocardiography, DBPM, ultrasound examination of internal organs and vessels of the lower extremities, ultrasound duplex examination of the carotid and vertebral arteries, radiological examination of the osteoarticular system) studies, consultations of an ophthalmologist, neurologist, traumatologist and dentist.

Detection of CTD symptoms was performed by the method of Kadurina Tamara Ivanovna (2010).

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Office Excel 2007 and Statistica 10.0. The data are presented as $M \pm m$ (M is the mean, m is the standard error of the mean). The reliability of the results was evaluated using the Student's t-test. The difference in indicators was considered significant with $p < 0.05$.

Results and Discussion. As a result of the study, in the group I of patients (n=16) UCTD of slight degree of severity was revealed in 13 (81 %) persons, of medium degree – in 3 (19 %). In the group II of patients (n=35), UCTD of moderate severity was found in 30 (86 %), severe – in 5 patients (14 %). In the group III of patients (n=39), UCTD of moderate severity was observed in 32 patients (82 %), severe – in 7 patients (18 %).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

In the detection of external phenotypic signs in patients with hypertension, the most common manifestations of UCTD were skin striae, which accounted for 60 % in the group I, 72 % for the group II, 80 % of patients in the group III, hypermobility of the joints of slight grade in the group I – in 25 %, in the group II – in 50 %, in the group III of patients – in 70 % of patients. Spinal pathology in the form of mild scoliosis was observed in all three groups of patients. The other most common external signs of UCTD were: flatfoot present in the group I – 60 %, the group II – 78 %, the group III – in 81.8 % of patients. The appearance of patients with hypertension was supplemented by the stigma of dis-embriogenesis, among which macrodactyly of the first toe in the group I – 70 % of patients, the group II – 83.2 %, the group III – in 90 % of patients.

Among the interior features of UCTD in patients with hypertension often abnormal chords in the ventricles of the heart, which in group I – in 45.45 %, in II – in 55 % and in group III – in 60 % were observed, that points inferiority of connective tissue of the heart. Pathology of the eye in the form of retinal angiopathy was found in the group I – in 60 %, in the

group II – in 85 %, in the group III – 90 patients, anomalies of the gall bladder (inflections, sections) in the group I of patients – 40 %, group II – 55 %, group III – in 60 % of patients. Congenital malformation of cerebral vessels was observed in I – 60 %, II – 85 % and III – 90.9 % of patients.

In patients with AH of the second stage from first to third degrees with UCTD, there were signs of a systemic inflammatory response, which were manifested by increased levels of proinflammatory cytokines in the blood. In the study of the level of TNF- α , the increase compared to the control group was observed, namely in the group I of patients exceeded in 37.4 times, in the group II – by 39.6 times, in the group III – in 46.2 times ($p < 0.001$). IL-1 β increased by 2.6-fold ($p < 0.05$) in the group I of patients, compared to 3.1 times ($p < 0.01$) – in the group II, and by 3.7 times in the group III, what was foremost in comparison with the control group ($p < 0.001$) of patients. In turn, IL-6 in the group I of patients exceeded the indicators of the control group by 4.3 times ($p < 0.001$), in the group II – 4.8 times ($p < 0.001$), in the group III – 5.7 times ($p < 0.001$) (Table I).

Table I. Indicators of nonspecific immune response factors in patients with hypertension combined with undifferentiated connective tissue dysplasia

Indicators	Control group, n=20, (M \pm m)	Group I, n=16, (M \pm m)	Group II, n=35, (M \pm m)	Group III, n=39, (M \pm m)
IL-1 β , pg / ml	1.8 \pm 0.2	4.77 \pm 1.13	5.64 \pm 1.18 *	6.66 \pm 1.23**
IL-6, pg / ml	2.05 \pm 0.37	8.74 \pm 1.47 **	9.86 \pm 1.41	11.59 \pm 1.38 **
TNF- α , pg / ml	0.05 \pm 0.01	1.89 \pm 0.4 **	1.97 \pm 0.42	2.24 \pm 0.47 **

Note: # – $p < 0.05$; * – $p < 0.01$; ** – $p < 0.001$ – significance of difference of indicators in comparison with control group.

The study of blood oxyproline content allows us to evaluate the metabolism of fibrillar collagen connective tissue protein, which includes oxyproline. Oxyproline is one of the major amino acids of collagen, which makes it a marker that reflects catabolism of this protein. Oxyproline refers to the basic amino acid contained in collagen, the ratio of its fractions reflects the process of synthesis and decay of collagen. General oxyproline characterizes the breakdown activity associated with the activity of collagen biosynthesis as a process to compensate for its decay. According to the literature data, the normal level of free oxyproline is (12.20 \pm 3.08) μ mol/l and the level of general oxyproline is (49.8 \pm 8.24) μ mol/l [3]. The study of

the level of free oxyproline revealed its increase in comparison with the control group, namely in the first group of patients exceeded in 6.12 times, in the second – 6.81 times, in the third group – in 7.56 times ($p < 0.01$). The study of the level of general oxyprolin revealed its increase in comparison with the control group, namely in the group I of patients exceeded in 6.98 times, in the group II – in 7.79 times, in the group III – in 9.42 times ($p < 0.01$), which indicates an increase in fibrillogenesis, more pronounced destructive and inflammatory processes in the connective tissue (Table II). Increased collagen formation is due to enhanced production of weak, immature collagen of type III.

Table II. Blood oxyproline in patients with hypertension combined with undifferentiated connective tissue dysplasia

Indicators	Control group, n=20, (M \pm m)	Group I, n=16, (M \pm m)	Group II, n=35, (M \pm m)	Group III, n=39, (M \pm m)
Free oxyproline, μ mol/l	7.58 \pm 0.62	46.37 \pm 11.51	51.64 \pm 6.41	57.31 \pm 5.3
General oxyproline, μ mol/l	38.26 \pm 3.38	71.67 \pm 13.71	80.09 \pm 9.34	96.69 \pm 7.10

Note: $p < 0.01$ – the significance of the difference of indicators compared to the control group.

The change in the levels of connective tissue markers depending on the degree of activity of the underlying pathology explains the high level of pro-inflammatory cytokines in serum (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- β), which are pathogenetically linked to the levels of biochemical connective tissue markers and have an adaptation-compensatory nature aimed at collagen metabolism intensifying. Collagen genesis is stimulated by a number of signaling molecules, namely: platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor, IL-1, IL-4, TNF- β and TNF- α . The increase in the concentration of free oxyproline reflects the degree of collagen decay, which is most pronounced on the first stages of the pathological process that occurs in connective tissue. In group III of patients with hypertension combined with UCTD, the level of free oxyproline was higher than in patients of groups II and I, which indicates a more pronounced collagen decay. An increase in the concentration of general oxyproline in biological fluids indicates the intensification of collagen metabolism observed in connective tissue destructive and inflammatory processes. The content of general oxyproline is more significantly increases when fibrillogenesis intensifies, indicating more pronounced destructive and inflammatory processes in connective tissue. According to the study, collagen decay was more pronounced in the group III of patients with UCTD combined hypertension.

ЛІТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество терапевтов. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 11 (1). – С. 2–76.
2. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 400 с.
3. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ, 2009. – 704 с.
4. Разработаны комитетом экспертов Российского кардиологического общества. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 2.
5. Заремба Є. Х. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини в практиці сімейного лікаря / Є. Х. Заремба, Н. О. Рак, О. В. Заремба-Федчишин // Здоров'я суспільства. – 2017. – № 3–4 (6). – С. 20–27.
6. Geister B. P. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant

Prospects for further research. The aim of the study was to identify external and internal signs of CTD, through a comprehensive somatometric, clinical (examination, palpation, percussion, auscultation) examinations, laboratory, instrumental studies and consultations of specialists with the study of the impact of CTD on the clinical course of hypertension as a risk factor development of hypertension, further improving the diagnosis and providing practical advice on this category of people.

Conclusions. 1. In patients with AH of the second stage from first to third degrees with manifestations of UCTD there is an increase in levels of IL-1, IL-6 and TNF- α , which are not only the sensitive markers of inflammation, but also play an important role in the pathogenesis and progression of vascular lesions, occurrence and destabilization of atherosclerotic plaques and vessels thrombotic occlusion.

2. Determination of blood oxyproline in patients with the second stage hypertension of first – third degrees confirms the presence of CTD, indicates the collagen decay, which is more pronounced in patients with severe dysplasia.

3. The study of UCTD in patients with hypertension opens a new approach in the treatment of hypertension, enables an individual complex of balanced nutrition measures applying and the use of various biocorrectors aimed at strengthening the connective tissue, preventing the development and progression of the disease.

hypertension / B. P. Geister, B. M. Egan, J. T. Cohen // J. American College Cardiol. – 2012. – No. 60 (14). – P. 1550–1551.

7. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения : руководство для врачей / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов, И. А. Викторова. – М. : КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

8. Заремба Є. Х. Возрастные различия проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с артериальной гипертензией: прогноз / Є. Х. Заремба, Н. О. Рак, О. М. Шевчун-Пудлик // Лечебное дело. – 2017. – № 5 (57). – С. 26–28.

9. Скляр Є. Я. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенційною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином / Є. Я. Скляр, О. М. Бочар // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 2. – С. 162–165.

10. Стаднік С. М. Роль системного запалення у морфогенезі ураження артеріальної системи / С. М. Стаднік, В. А. Лафаренко, В. А. Пилипюк // Ліки України. – 2016. – № 3. – С. 11–15.

11. Цитокиновий профіль в динаміці лікування артеріальної гіпертензії / П. Г. Кравчун, О. М. Шелест, Ю. О. Ковальова, Б. О. Шелест // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 2. – С. 152–155.

REFERENCES

1. (2016). Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo terapevtov. Natsionalnyye rekomendatsii rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziymi soyedinitelnoy tkani [National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. *Medical Journal of the North Caucasus*, 11 (1), 2-76 [in Russian].
2. Nechaeva, G.I., & Martynov, A.I. (2017). *Displaziya soyedinitelnoy tkani: serdechno-sosudistyye izmeneniya, sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Dysplasia of connective tissue: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment]*. Moscow: Publishing House Medical Information Agency [in Russian].
3. Kadurina, T.I., & Gorbunova, V.N. (2009). *Displaziya soyedinitelnoy tkani [Dysplasia of connective tissue]*. Saint-Petersburg: ALBI [in Russian].
4. (2013). Razrabotany komitetom ekspertov Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitelnoy tkani v kardiologii. Diagnostika i lecheniye. Rossiyskiye rekomendatsii (1-y peresmotr) [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian Recommendations (1st revision)]. *Russkiy kardiolog. Zhurn. – Russian Cardiology Journal*, 1, 2 [in Russian].
5. Zarembo, Ye.H., Rak, N.O., & Zarembo-Fedchishin, O.V. (2017). Osoblyvosti perebihu arterialnoi hipertenzii poiednanoi z displaziieiu spoluchnoi tkanyny v praktytsi simeinoho likaria [Features of the course of arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia in the practice of a family doctor]. *Hromadske zdorovia – Public Health*, 3-4 (6), 20-27 [in Ukrainian].
6. Geister, B.P., Egan, B.M., & Cohen, J.T. (2012). Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J. American College Cardiologists.*, 60 (14), 1550-1551.
7. Yakovlev, V.M., Nechaeva, G.I., Martynov, A.I., & Viktorova, I.A. (2016.) *Displaziya soyedinitelnoy tkani v praktike vrachey pervichnogo zvena zdravookhraneniya [Dysplasia of connective tissue in the practice of primary care physicians]*. Moscow: KST Interforum [in Russian].
8. Zarembo, Ye.H., Rak, N.O., & Shevchun-Pudlik, O.M. (2017). Vozrastnyye razlichiya proyavleniy nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani u patsiyentov s arterialnoy gipertenziiyey: prognoz [Age differences in manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with hypertension: a prognosis]. *Med. Delo – Medical Business*, 5 (57), 26-28 [in Russian].
9. Sklyarov, E.Y., & Bochar, O.M. (2016). Riven interleukinu-6 u patsiyentiv z esentsiinoiu hipertenziiieiu u poiednani z ozhyrinniam pry pryznachenni telmisartanu abo olmesartanu v kompleksnii terapii z atorvastatynom [The level of interleukin-6 in patients with essential hypertension in combination with obesity when given telmisartan or olmesartan in complex therapy with atorvastatin]. *Bukovyn. med. Visn. – Bukovyna Medical Bulletin*, 2, 162-165 [in Ukrainian].
10. Stadnik, S.M., Lafarenko, V.A., & Pylypiuk, V.A. (2016). Rol systemnoho zapalenniia u morfohenezi urazheniia arterialnoi systemy [The role of systemic inflammation in the morphogenesis of lesions of the arterial system]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 3, 11-15 [in Ukrainian].
11. Kravchun, P.G., Shelest, O.M., Kovaleva, Yu.O., & Shelest, B.A. (2014). Tsytokinovyi profil v dynamitsi likuvaniia arterialnoi hipertenzii [Cytokine profile in the dynamics of treatment of hypertension]. *Hipertenziia – Hypertension*, 2, 152-155 [in Ukrainian].

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

©Є. Х. Заремба, Н. О. Рак, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, Л. О. Одноріг

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Мета – покращити ефективність діагностики хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), поєднану з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ), на основі вивчення клінічного перебігу, вираженості зовнішніх і внутрішніх симптомів НДСТ із визначенням рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , вільного та загального оксипроліну крові.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 90 хворих (52 жінок та 38 чоловіків) з АГ II стадії 1–3 ступенів з проявами НДСТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Кошарського некомерційного підприємства Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Середній вік хворих становив (61,14 \pm 2,58) років. Пацієнти були поділені на 3 групи залежно від стадії та ступеня АГ. До першої групи (n=16) увійшли хворі з АГ 1 ступеня, до другої (n=35) – з АГ 2 ступеня та до третьої (n=39) – з АГ 3 ступеня. Контрольну групу склали 20 хворих з АГ без проявів ДСТ.

Хворим проведено клінічні (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні (визначення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , вільного та загального оксипроліну крові), інструментальні дослідження (ЕКГ, ехоКГ, ДМАТ, УЗД внутрішніх органів та судин нижніх кінцівок, УЗ дуплексне обстеження сонних і хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи), консультації офтальмолога, невропатолога, травматолога, стоматолога.

Результати. В результаті проведеного дослідження в обстежених I групи хворих (n=16) НДСТ легкого ступеня виявлено в 13 (81%), середнього ступеня – в 3 осіб (19%). У II групі хворих (n=35) НДСТ середнього ступеня тяжкості виявлено в 30 (86%), тяжкого ступеня – в 5 пацієнтів (14%). У III групі хворих (n=39) НДСТ середнього ступеня тяжкості виявлено в 32 пацієнтів (82%), тяжкого ступеня – в 7 пацієнтів (18%). При дослідженні рівня ФНП- α ви-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

явлено його підвищення, порівняно з групою контролю, а саме у I групі хворих перевищував в 37,4 раза, у II – в 39,6 раза, у III групі – в 46,2 раза ($p < 0,001$). ІЛ-1 β у порівнянні з показниками контрольної групи підвищився в 2,6 раза ($p < 0,05$) у I групі хворих, у 3,1 раза ($p < 0,01$) у II групі та найбільше, у 3,7 раза ($p < 0,001$), у III групі хворих. ІЛ-6 у I групі хворих перевищив показники контрольної групи в 4,3 раза ($p < 0,001$), у II групі – в 4,8 раза ($p < 0,001$), у III групі – в 5,7 раза ($p < 0,001$). При дослідженні рівня вільного оксипроліну виявлено його підвищення, порівняно з групою контролю, а саме, у I групі хворих у 6,12 раза, у II – 6,81 раза, у III групі – в 7,56 раза ($p < 0,01$). При дослідженні рівня загального оксипроліну виявлено його підвищення, порівняно з групою контролю, а саме у I групі хворих в 6,98 раза, у II – в 7,79 раза, у III групі – в 9,42 раза ($p < 0,01$), що свідчить про підвищення фібриногенезу, більш виражені деструктивні й запальні процеси в сполучній тканині.

Висновки. У хворих на АГ II стадії 1–3 ступенів з проявами НДСТ виявлено підвищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНО- α , які є не лише чутливими маркерами запалення, а й відіграють важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникненні та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин. Визначення оксипроліну крові в хворих на АГ, поєднану з НДСТ, підтверджує наявність ДСТ, а саме розпад колагену більш виражений у хворих з тяжким ступенем дисплазії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія; недиференційована дисплазія сполучної тканини; методи дослідження (визначення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α , вільного та загального оксипроліну крові).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

©Е. Ф. Заремба, Н. О. Рак, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин,
М. М. Вирна, Л. О. Однориг

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РЕЗЮМЕ. Цель – повысить эффективность диагностики больных артериальной гипертензией (АГ), сочетанной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), на основе изучения клинического течения, выраженности внешних и внутренних симптомов НДСТ с определением уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , свободного и общего оксипролина крови.

Материал и методы. Проведено обследование 90 больных (52 женщин и 38 мужчин) АГ II стадии 1–3 степеней с проявлениями НДСТ, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Коммунального некоммерческого предприятия Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Львов. Средний возраст больных составил (61,14 \pm 2,58) года. Пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от стадии и степени АГ. В I группу ($n=16$) вошли больные АГ 1 степени, во II ($n=35$) – АГ 2 степени, в III ($n=39$) – АГ 3 степени. Контрольную группу составили 20 больных АГ без проявлений ДСТ.

Больным проведены клинические (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторные (определение уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , свободного и общего оксипролина крови), инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, УЗИ внутренних органов и сосудов нижних конечностей, УЗ дуплексное обследование сонных и позвоночных артерий, рентгенологическое исследование костно-суставной системы), консультации офтальмолога, невропатолога, травматолога, стоматолога.

Результаты. В результате проведенного исследования в I группе больных ($n=16$) НДСТ легкой степени тяжести обнаружена у 13 (81 %), средней степени – у 3 человек (19 %). Во II группе больных ($n=35$) НДСТ средней степени тяжести выявлена у 30 (86 %), тяжелой степени – у 5 пациентов (14 %). В III группе больных ($n=39$) НДСТ средней степени тяжести выявлена у 32 пациентов (82 %), тяжелой степени – у 7 пациентов (18 %). При исследовании уровня ФНО- α выявлено его повышение, по сравнению с группой контроля, а именно, в I группе больных – в 3,7 раза, во второй – в 39,6 раза, в III группе – в 46,2 раза ($p < 0,001$). ИЛ-1 β , по сравнению с показателями контроль группы, повысился в 2,6 раза ($p < 0,05$) в I группе больных, в 3,1 раза ($p < 0,01$) – во II группе, и в 3,7 раза ($p < 0,001$) в III группе больных. ИЛ-6 в I группе больных превысил показатели контроль группы в 4,3 раза ($p < 0,001$), во II группе – в 4,8 раза ($p < 0,001$), в III группе – в 5,7 раза ($p < 0,001$). При исследовании уровня свободного оксипролина обнаружено его повышение, по сравнению с группой контроля, а именно, в I группе больных в 6,12 раза, во II – 6,81 раза, в III группе – в 7,56 раза ($p < 0,01$). При исследовании уровня общего оксипролина обнаружено его повышение, по сравнению с группой контроля, а именно, в I группе больных – в 6,98 раза, во II – в 7,79 раза, в III группе в 9,42 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о повышении фибриллогенеза, более выраженных деструктивных и воспалительных процессах в соединительной ткани.

Выводы. У больных АГ II стадии 1–3 степеней с проявлениями НДСТ отмечается повышение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что является не только чувствительным маркером воспаления, но и играет важную роль в патогенезе и прогрессировании процессов сосудистого поражения, возникновении и дестабилизации атеросклеротических бляшек и тромботической окклюзии сосудов. Определение оксипролина крови у больных АГ, сочетанной с НДСТ, подтверждает наличие ДСТ, а именно, распад коллагена более выражен у больных с тяжелой степенью дисплазии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; недифференцированная дисплазия соединительной ткани; методы исследования (определение уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , свободного и общего оксипролина крови).

Отримано 4.05.2020

ВПЛИВ ПРОБІОТИЧНО-ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ТЛІ ЕКСКРЕТОРНОЇ ГІПОФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

©Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. При поєднанні первинного остеоартрозу та панкреатогенної ексекреторної недостатності підшлункової залози у пацієнтів розвиваються зміни імунологічного статусу.

Мета – дослідити ефективність впливу додаткового призначення до комплексної терапії пацієнтів із первинним остеоартрозом із панкреатогенною ексекреторною недостатністю підшлункової залози пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу Біон 3 на корекцію порушень імунного статусу.

Матеріал і методи. Обстежено 67 пацієнтів із первинним остеоартрозом у поєднанні з панкреатогенною ексекреторною недостатністю підшлункової залози. Імунний статус пацієнтів оцінювали за рівнями CD3, CD22, CD4 і CD8, CD16, Ig M, G, A та активністю комплементу. Пацієнтів було поділено на дві групи: 1-а група отримувала протокольне лікування, 2-а група додатково до протокольного лікування отримувала пробіотично-вітамінно-мінеральний комплекс Біон 3.

Результати й обговорення. У досліджуваних пацієнтів виявлено наявність вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом на тлі зростання рівнів усіх досліджуваних класів імуноглобулінів, а також зниження неспецифічної резистентності за рівнем активності комплементу. Після комплексного лікування імунологічний статус пацієнтів статистично значимо покращився у обох групах, проте у 2-й групі лікувальний ефект був вагомішим ($p < 0,05$).

Висновок. Використання у комплексному лікуванні хворих на первинний остеоартроз у поєднанні із панкреатогенною ексекреторною недостатністю підшлункової залози пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу Біон 3 за схемою по 1 таблетці один раз на добу протягом 6 тижнів сприяє нормалізації показників імунного статусу ($p < 0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинний остеоартроз; ексекреторна недостатність підшлункової залози; імунний статус; пробіотично-вітамінно-мінеральний комплекс.

Вступ. При прогресуванні як первинного остеоартрозу (ПОА), так і панкреатогенної гіпофункції підшлункової залози (ПЗ) унаслідок супутнього хронічного панкреатиту (ХП), стеатопанкреатозу або вікових змін при старінні виникають зміни імунологічної реактивності організму. Внаслідок цього спостерігається пригнічення активності клітинної ланки імунітету та стимуляція гуморальних факторів імуногенезу. Часто притаманна вторинна супресія клітинного імунітету. Зростання показників циркулюючих імунних комплексів при одночасному зменшенні Т-хелперів, зміни імунорегуляторного індексу вказують на імунологічний дисбаланс у хворих. Підвищений рівень TNF- α призводить до високого рівня системних реакцій, пов'язаних із запаленням та активацією зірчастих клітин, що, поряд зі значним підвищенням рівня TGF- β , вказує на прогресування дегенеративних процесів в уражених суглобах, а також на активне формування фіброзу ПЗ. Порушення імунного статусу у пацієнтів з ПОА на тлі зовнішньосекреторної недостатності ПЗ є спільною патогенетичною ланкою цих коморбідних явищ, що потребує поглибленого вивчення і розробки методів корекції [1–3].

Мета – дослідити ефективність впливу додаткового призначення до комплексної терапії

пацієнтів із первинним остеоартрозом із панкреатогенною ексекреторною недостатністю підшлункової залози пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу Біон 3 на корекцію порушень імунного статусу.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 67 пацієнтів з ПОА у поєднанні із ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії віком від 25 до 74 років (32 чоловіки і 35 жінок). Контрольну групу складало 30 здорових людей, зіставних за віком і статтю.

Імунний статус хворих на ПОА з ХП оцінювали за такими показниками імунітету: кількість загальної популяції CD3, CD22, CD4 і CD8, CD16, які визначали у цитотоксичному тесті з використанням моноклональних антитіл цих класів імуноферментним методом за рівнем експресії мембранних антигенів. Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією сироваткових Ig основних класів (M, G, A), які визначали методом радіальної імунодифузії за G. Mancini, принцип якого ґрунтується на взаємодії антигену досліджуваної сироватки і антитіла (антисироватки до Ig). Активність системи комплементу визначали за гемолітичним тестом CH50 за 50,0 % гемолізом.

Хворих поділили на дві групи: 1-а (33 пацієнти) отримувала протокольну схему лікування.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Вона включала: курс препаратів базисної терапії, а саме нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори і/або хондростимулятори, ферментні засоби (панкреатин), а спазмолітики, прокінетики, інгібітори протонної помпи у режимі «за вимогою»; 2-а група (34 пацієнти) отримувала додатково до протокольної схеми пробіотично-вітамінно-мінеральний комплекс Біон 3 по 1 таблетці один раз на добу протягом 6 тижнів.

Результати й обговорення. Вихідні дані у обох групах були зіставними. У таблиці 1 наведено ди-

наміку показників імунного статусу до та після застосування запропонованих схем лікування. Аналіз вхідних даних до лікування показав наявність при ПОА у поєднанні із ХП вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом, Т-лімфоцитопенії I-II ст. Одночасно у пацієнтів зростав вміст у сироватці крові всіх класів імуноглобулінів, що свідчило про наявність хронічного торпідного запального процесу. Також встановили зниження неспецифічної резистентності за рівнем активності комплементу.

Таблиця 1. Динаміка показників імунного статусу під впливом запропонованих методик лікування

Показник імунограми	Група порівняння				
	контроль (n=30)	1 група (n=33)		2 група (n=34)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3, %	66,41±0,61	45,45±0,74* p ₂₋₃ <0,05	52,67±1,25**	44,65±0,74*** p ₄₋₅ <0,05	54,87±1,12**** p ₂₋₅ <0,05
CD22, %	14,98±0,12	20,75±0,38* p ₂₋₃ <0,05	18,74±0,39**	20,68±0,35*** p ₄₋₅ <0,05	18,02±0,37**** p ₂₋₅ <0,05
CD16, %	13,26±0,10	10,04±0,19* p ₂₋₃ <0,05	11,76±0,36**	9,96±0,11*** p ₄₋₅ <0,05	12,59±0,21**** p ₂₋₅ <0,05
CD4, %	39,99±0,76	30,71±0,45* p ₂₋₃ <0,05	35,32±0,56**	30,54±0,53*** p ₄₋₅ <0,05	37,75±0,32**** p ₂₋₅ <0,05
CD8, %	26,15±0,65	13,84±0,34* p ₂₋₃ <0,05	18,43±0,49**	13,57±0,32*** p ₄₋₅ <0,05	20,13±0,65**** p ₂₋₅ <0,05
Ig G, г/л	8,42±0,14	12,27±0,26* p ₂₋₃ <0,05	11,34±0,23**	12,39±0,17*** p ₄₋₅ <0,05	10,43±0,14**** p ₂₋₅ <0,05
Ig A, г/л	1,79±0,05	2,76±0,16* p ₂₋₃ <0,05	2,65±0,07**	2,53±0,15*** p ₄₋₅ <0,05	2,15±0,07**** p ₂₋₅ <0,05
Ig M, г/л	1,55±0,01	2,89±0,17* p ₂₋₃ <0,05	2,14±0,05**	2,92±0,12*** p ₄₋₅ <0,05	1,95±0,09**** p ₂₋₅ <0,05
ЦІК, ум. Од.	64,75±0,64	234,45±7,34* p ₂₋₃ <0,05	178,92±4,09**	238,37±6,28* p ₄₋₅ <0,05	163,35±4,28**** p ₂₋₅ <0,05
Комплемент (C _{H50}), гем.од	290,32±2,05	154,65±3,65* p ₂₋₃ <0,05	198,55±4,47**	149,54±3,54*** p ₄₋₅ <0,05	203,47±4,65**** p ₂₋₅ <0,05
IPI (CD4/CD8)	1,69±0,02	2,14±0,06* p ₂₋₃ <0,05	2,04±0,03**	2,12±0,02*** p ₄₋₅ <0,05	1,89±0,03**** p ₂₋₅ <0,05

Примітки: 1. * – (<0,05);
2. ** – (<0,05);
3. *** – (<0,05);
4. **** – (P₁₋₅<0,05).

Дослідження показало, що динаміка параметрів імунного статусу в 2-й групі, пацієнтам якої додатково призначали пробіотично-вітамінно-мінеральний комплекс Біон 3, була більш статистично достовірно значимою, ніж така у 1-й групі (p<0,05). У 2-й групі пацієнтів рівень CD3 після проведеного лікування зріс на 22,9 %, CD4 – на 23,6 %, CD8 – на 48,3 %, рівень CD16 – на 26,4 %, рівень CD22 знизився на 12,9 %, що практично наближалось до вікових норм. У 1-й групі хоча й з'явилася позитивна динаміка (рівень CD3 підви-

щився на 15,9 %, CD4 – на 15,0 %, CD8 – на 37,2 %, рівень CD16 – на 17,1 %, рівень CD22 знизився на 9,7 %), проте після лікування імунологічні показники залишались на рівні Т-лімфоцитопенії I ст. Також статистично значимо знизився рівень усіх досліджуваних класів імуноглобулінів у обох групах: Ig G знизився на 7,6 % у 1-й групі і на 15,8 % – у 2-й групі, Ig M – на 25,9 % і 33,2 % відповідно, Ig A – на 5,9 % і 15,0 % відповідно. У 2-й групі після лікування регрес вказаних показників був статистично значимо більш вагомим (p<0,05). Рівень актив-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ності комплементу зріс у обох досліджуваних групах після лікування (на 28,4 % у 1-й групі і на 36,1 % – у 2-й групі), що свідчить про активацію неспецифічних факторів захисту імунної системи після лікування, проте лікувальний ефект у 2-й групі був вагомим. Також статистично значимо знизився рівень ЦІК після лікування – у 1-й групі на 23,7 %, у 2-й групі – на 31,5 %.

Отримані дані динаміки параметрів імунної системи довели вищу ефективність комплексної терапії із включенням курсу пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу Біон 3, що дозволяє рекомендувати його до практичного використання у пацієнтів з первинним остеоартрозом на тлі функціональної недостатності ПЗ панкреатогенного характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Babinets L. S. The trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas / L. S. Babinets, I. M. Halabitska // *Health of Society*. – 2019. – No. 8 (2). – P. 41–44.

2. Osteoarthritis / Glyn-Jones S. Palmer, A. J. R. Agricola, R. Price [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – No. 386 (9991). – P. 376–387.

REFERENCES

1. Babinets, L.S., & Halabitska, I.M. (2019). The trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Health of Society*, 8 (2), 41-44.

2. Glyn-Jones, S., Palmer, A.J.R., Agricola, R., Price, A.J., Vincent, T.L., Weinans, H., & Carr, A.J. (2015). Osteoarthritis.

Висновки 1. У хворих на ПОА у поєднанні із ХП виявили наявність вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом, Т-лімфоцитопенію I–II ст., активацію гуморальної ланки імунітету за рівнями імуноглобулінів, а також зниження неспецифічної резистентності за рівнем активності комплементу.

2. Встановили, що використання у комплексному лікуванні хворих на ПОА у поєднанні із ХП пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу Біон 3 за схемою по 1 таблетці один раз на добу протягом 6 тижнів сприяє нормалізації показників імунного статусу ($p < 0,05$).

У перспективі подальших досліджень плануємо вивчити вплив вказаного терапевтичного комплексу на параметри трофологічного статусу.

3. Quality of life after acute pancreatitis a systematic review and meta-analysis / S. A. Pendharkar, K. Salt, L. D. Plank [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – No. 43 (8). – P. 1194–1200.

The Lancet, 386 (9991), 376-387.

3. Pendharkar, S.A., Salt, K., Plank, L.D., Windsor, J.A., & Petrov, M.S. (2014). Quality of life after acute pancreatitis a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*, 43 (8), 1194-1200.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКО-ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ НА ФОНЕ ЭКСКРЕТОРНОЙ ГИПОФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. При сочетании первичного остеоартроза и панкреатогенной экскреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов развиваются изменения иммунологического статуса.

Цель – усовершенствовать известный способ лечения путем дополнительного назначения пациентам с первичным остеоартрозом в сочетании с панкреатогенной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы пробиотическо-витаминно-минерального комплекса, направленного на коррекцию нарушений в иммунном статусе.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с панкреатогенной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Иммунный статус пациентов оценивали по уровням CD3, CD22, CD4 и CD8, CD16, Ig M, G, A и активности комплемента. Пациенты были поделены на две группы: первая группа получала протокольное лечение, вторая группа дополнительно к протокольному лечению получала пробиотическо-витаминно-минеральный комплекс.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Результаты. У исследуемых пациентов выявлено наличие вторичной иммунной недостаточности по отношению супрессорному варианту на фоне роста уровней всех исследуемых классов иммуноглобулинов, а также снижение неспецифической резистентности по уровню активности комплемента. После комплексного лечения иммунологический статус пациентов статистически значительно улучшился в обеих группах, однако во 2-й группе лечебный эффект оказался более весомым.

Вывод. Использование в комплексном лечении больных первичным остеоартрозом в сочетании с панкреатогенной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы пробиотическо-витаминно-минерального комплекса Бион 3 по схеме по 1 таблетке один раз в сутки в течение 6 недель способствует нормализации показателей иммунного статуса ($p < 0,05$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный остеоартроз; экскреторная недостаточность поджелудочной железы; иммунный статус; пробиотическо-витаминно-минеральный комплекс.

INFLUENCE OF PROBIOTIC-VITAMIN-MINERAL COMPLEX ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AT OSTEOARTHRITIS AND EXCRETORY HYPOFUNCTION OF PANCREAS

©L. S. Babinets, I. M. Halabitska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Changes of the immunological status develop in patients at a combination of primary osteoarthritis and pancreatogenic excretory insufficiency of a pancreas.

The aim of the study – to improve the known method of treatment by additional administration to patients with primary osteoarthritis in combination with pancreatogenic exocrine insufficiency of the pancreas probiotic-vitamin-mineral complex aimed at correcting disorders in the immune status.

Material and Methods. 67 patients with primary osteoarthritis in combination with pancreatogenic exocrine pancreatic insufficiency were examined. Patients' immune status was assessed by levels of CD3, CD22, CD4 and CD8, CD16, Ig M, G, A and complement activity. Patients were divided into two groups: group 1 received protocol treatment, group 2 in addition to protocol treatment received a probiotic-vitamin-mineral complex.

Results and Discussion. The studied patients revealed the presence of secondary immune deficiency in the relative suppressor variant against the background of increasing levels of all studied classes of immunoglobulins, as well as a decrease in nonspecific resistance in the level of complement activity. After comprehensive treatment, the immunological status of patients improved statistically significantly in both groups, but in group 2 the therapeutic effect was more significant.

Conclusion. It was found that the use in the complex treatment of patients with primary osteoarthritis in combination with pancreatogenic exocrine insufficiency of the pancreas probiotic-vitamin-mineral complex Bion 3 according to the scheme of 1 tablet once a day for 6 weeks contributes to the normalization of immune status.

KEY WORDS: primary osteoarthritis; excretory insufficiency of the pancreas; immune status; probiotic-vitamin-mineral complex.

Отримано 22.05.2020

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ВЕДЕННЯ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦІЄНТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ЗА ДОСВІДОМ ХОРВАТІЇ ТА СЛОВЕНІЇ)

©Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Через поширеність і хронічні ускладнення, що супроводжують цукровий діабет (ЦД), він є значною проблемою охорони здоров'я, а також фінансовим і організаційним тягарем для людей і держави. Вартість медичного супроводу пацієнта з ЦД 2-го типу в п'ять разів перевищує середні витрати на одного пацієнта в популяції.

Мета – проаналізувати алгоритми діагностики і ведення пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу за європейськими протоколами (Хорватії та Словенії) у цілому і на прикладі клінічної ситуації.

Обговорення. Хворі на ЦД 2-го типу потребують всебічної допомоги із дотриманням принципів догляду за пацієнтами із хронічними захворюваннями в сімейній медицині. Керуючи хворим на ЦД, сімейний лікар виконує наступні важливі завдання: запобігти виникненню ЦД за допомогою заходів пропаганди здорового способу життя; виявити осіб з високим ризиком ЦД і намагатися відтермінувати початок хвороби; виявити ЦД шляхом раннього розпізнавання пацієнта з високим ризиком його виникнення; зменшити виникнення можливих ускладнень і смертність від ЦД шляхом адекватного раціонального лікування.

Висновки. Цукровий діабет є важливою проблемою для громадського здоров'я через високий рівень захворюваності і все більшу поширеність. Лікування пацієнтів із діабетом – це командна робота. Вона вимагає узгодження багатьох зацікавлених сторін у системі охорони здоров'я. Сімейний лікар керує та координує догляд за пацієнтом, який, з усіма його очікуваннями, бажаннями та уявленнями про хворобу і життя з нею, є центром цього комплексу заходів. Ведення пацієнта з цукровим діабетом повинно відповідати наступним рекомендаціям: клінічна мета лікування хворих на діабет – метаболічна регуляція та профілактика хронічних ускладнень. Мета, орієнтована на пацієнта – це його якість життя і задоволеність наданою допомогою. Найважливішим є удосконалення способу життя, чого досягти найскладніше.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет; критерії діагностики; ведення пацієнтів; метаболічна регуляція; спосіб життя.

Вступ. За епідеміологічними даними, понад 30 млн дорослих в Європейському Союзі страждають на цукровий діабет (ЦД). Поширеність ЦД збільшилась з 7,6 % у 2003 р. до 8,6 % у 2006 р. Очікується, що найближчим часом ЦД уразить більше 10 % населення Європи [2]. В Україні відбувається зростання кількості хворих на ЦД, яка вже перевищує відмітку 2 млн осіб. ЦД стає неінфекційною пандемією у світі [1]. За оцінкою експертів ВООЗ, у світі прогнозується приріст числа хворих, що страждають на ЦД, до 300 млн осіб. У Хорватії поширеність ЦД у віковій групі від 18 до 65 років становить 6,1 %, а у старшій – від 15 до 20 %. Поширеність у віковій групі від 20 до 80 років становить 9,2 % [3]. За поширеністю ЦД Словенія відповідає статистиці європейських країн [4].

Через поширеність і хронічні ускладнення, що супроводжують ЦД, він є значною проблемою охорони здоров'я, а також фінансовим і організаційним тягарем для людей і держави. Вартість медичного супроводу пацієнта з ЦД 2-го типу в п'ять разів перевищує середні витрати на одного пацієнта в популяції. Причини – частіші госпіталізації, в основному через серцево-судинні захворювання. Хворий на ЦД часто відвідує кабінет сімейної медицини, такі візити тривають найдовше, прово-

диться більше процедур, консультується у більшій кількості фахівців. Ця хвороба є обтяжливою для кожного пацієнта, оскільки є соціальним і економічним тягарем для нього і його сім'ї, причиною ранньої або стійкої втрати працездатності, а також ранньої смерті [6].

Мета – проаналізувати алгоритми діагностики і ведення пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу за європейськими протоколами (Хорватії та Словенії) у цілому і на прикладі клінічної ситуації.

Основна частина. ЦД – це група захворювань обміну речовин із такою загальною характерною ознакою як гіперглікемія, що виникає внаслідок дефектів секреції інсуліну. Існує кілька видів захворювання: 1) ЦД 1-го типу (раніше називався «інсулінозалежним» діабетом), 2) ЦД 2-го типу (раніше його називали «неінсулінозалежним» діабетом), 3) гестаційний ЦД (перше виявлення під час вагітності), 4) інші види діабету [1, 8].

ЦД 1-го типу є результатом аутоімунного або ідіопатичного руйнування β -клітин підшлункової залози (ПЗ) та наслідком основного дефіциту інсуліну. Він виникає в ранньому дитинстві та юності при першому тяжкому клінічному прояві гіперглікемії. Лікування проводиться на рівні стаціонарної ланки. Сімейний лікар бере участь у виявленні

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення захворювання та у подальшому спостереженні у формі спільної відповідальності за лікування і догляд за хронічними ускладненнями.

Гестаційний ЦД визначається тим, що він уперше виникає під час вагітності, найчастіше у другому триместрі, через підвищення діабетогенних гормонів і нечутливості до інсуліну. Гіперглікемія відповідає критеріям, встановленим для цього типу діабету (глюкоза в плазмі натще $\geq 5,1$ ммоль/л). Обстеження на цей тип ЦД проводять гінекологи та сімейні лікарі, вперше між 23-м та 28-м тижнями вагітності. Пацієнти, у яких не діагностовано ЦД, мають пройти пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ). Тут порогові значення для встановлення діагнозу є нижчими за ПТТГ для виявлення ЦД 1-го і 2-го типів ($>8,5$ ммоль/л). Пацієнтку лікує ендокринолог/діабетолог. Сімейний лікар піклується про пацієнта після пологів, як такого, що перебуває в зоні більш високого ризику ЦД.

Інші типи ЦД включають захворювання порушення зовнішньої функції ПЗ, різні генетичні порушення, а також ЦД як наслідок прийому медикаментів чи інших речовин [5].

Діабет 2 типу – це найпоширеніший тип діабету, який уражає багато органів через хронічну гіпоглікемію, а також є фактором ризику серцево-судинних захворювань і ускладнень, пов'язаних з порушенням мікроциркуляції. Процедура діагностики визначається наявністю або відсутністю симптомів і значенням глюкози натще або в стандартизованому тесті на ПТТГ (із 75 г глюкози після голодування пацієнта). Оскільки захворювання може мати тривалий доклінічний перебіг, важливим є раннє виявлення, оскільки воно зменшує або затримує виникнення хронічних ускладнень. Важливим є виявлення предіабету або порушення регуляції глюкози, оскільки в цих умовах підвищується ризик розвитку ЦД. Поширеність захворювання збільшується у людей віком старше 40 р., найчастіше його діагностують в осіб, яким 60 і 70 р. [4].

Якісна допомога вимагає командного підходу в практиці сімейної медицини, включаючи необхідні консультації з іншими фахівцями. У європейських країнах роль сімейного лікаря в боротьбі з ЦД різна. Це залежить від позиції сімейного лікаря в національній системі охорони здоров'я, освіти лікаря та членів його команди. Кількість консультацій з фахівцями залежить від клінічного прояву ЦД і коморбідних станів, на які страждає пацієнт.

Пацієнти потребують всебічної допомоги із дотриманням принципів догляду за хронічними хворими в сімейній медицині. Керуючи хворим на ЦД, сімейний лікар виконує наступні важливі завдання: запобігати виникненню ЦД за допомогою заходів пропаганди здорового способу життя; виявляти осіб із високим ризиком ЦД і намага-

тися відтермінувати початок хвороби; виявляти ЦД шляхом раннього розпізнавання пацієнта з високим ризиком його виникнення; зменшувати виникнення можливих ускладнень і смертність від ЦД шляхом адекватного раціонального лікування [6].

Серед причинних факторів виникнення ЦД 2-го типу суттєву роль можуть відігравати генетично детерміновані дефекти, хоча їх механізми не зовсім з'ясовані. Постійна гіперглікемія виникає на трьох рівнях: ПЗ не виробляє достатню кількість інсуліну для задоволення потреб організму, стійкість периферійних тканин до інсуліну, посилення вироблення печінкової глюкози. На ранніх стадіях вивільнення інсуліну збільшується для подолання стійкості периферійних тканин. Пізніше продукція його стає недостатньою. Чітко встановлено, що ожиріння підвищує напруженість обміну речовин і сприяє виникненню ЦД [1].

Метаболічний синдром корелює з діабетом. Він зумовлює три з п'яти факторів: підвищення глюкози в крові, підвищення артеріального тиску, порушення ліпідного обміну (підвищення тригліцеридів), низький рівень холестерину ЛПВЩ і абдомінальне ожиріння.

Початок діабету 2-го типу пов'язаний із збільшенням маси тіла та нездоровим способом життя, насамперед із нездоровою їжею та зниженою фізичною активністю.

Клінічна презентація мультиморбідна, хоча є багато пацієнтів, які не мають таких типових клінічних ознак як спрага, поліурія, втрата ваги, втома та схильність до інфекцій. Часто пацієнти і медичні працівники пропускають такі важливі стани-передумови, як предіабет і метаболічний синдром, які збільшують ризик розвитку ЦД.

Процедура діагностики включає наступні пункти: 1) сімейна та особиста історія; 2) глюкоза в аналізі крові; 3) пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ); 4) повне клінічне обстеження [7].

Ретельний збір сімейного анамнезу дає дані про гіпертонічну хворобу, діабет, дисліпідемію та ранні ознаки серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, інсульт, захворювання периферійних судин) або захворювання нирок у сім'ї пацієнта та в його найближчих родичів.

Особистий анамнез хвороби може дати інформацію про можливі симптоми діабету (полідипсія, поліурія, незрозуміла втрата ваги, схильність до інфекції (частими є баланіт і вульвовагініт), також можуть бути наявними проблеми із зором через змінену рефракцію кришталика, спричинену гіперглікемією). Для жінок мають важливе значення факти щодо маси тіла новонароджених дітей або дані про гестаційний ЦД. Потрібно розпитувати

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення щодо симптомів інших захворювань, які є ускладненнями діабету і можуть виявлятися при підозрі на ЦД (насамперед, серцево-судинних і неврологічних симптомів, найчастіше периферійної сенсорної нейропатії). Необхідно отримати інформацію про спосіб життя, включаючи харчові звички, дані про зміну маси тіла, фізичну активність, куріння та вживання алкоголю. Також сімейному лікарю потрібні відповідні факти про соціальне середови-

ще, сімейні та робочі стосунки, оскільки вони впливають на результати лікування [4, 7].

Лабораторними критеріями верифікації ЦД є вміст глюкози натще в плазмі (без споживання калорій принаймні протягом 8 годин) $\geq 7,0$ або глюкози в плазмі через дві години після початку ПТТГ понад 11,1 ммоль/л. Дуже важливо виявити ЦД на стадії предіабету – гіперглікемії без діагностичних критеріїв діабету (табл. 1).

Таблиця 1. Тестові значення, що свідчать про наявність предіабету

Показник	Експрес-визначення глюкози в плазмі крові (ммоль/л)		Глюкоза в плазмі крові 120 хв ПТТГ (ммоль/л)
ПГН	6,1–6,9		–
ПГН (ізолюване)	6,1–6,9	i	<7,8
ПТГ (ізолюване)	<6,1	i	7,8–11,0
ПГН і ПТГ	6,1–6,9	i	7,8–11,0

Примітка. ПГН – порушення глюкози натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози.

Для ранньої діагностики ЦД важливо не пропустити у пацієнта метаболічний синдром, пам'ятаючи про критерії його діагностики. Метаболічний синдром вимагає визначення наступних трьох факторів: 1) окружність талії: чоловіки ≥ 94 см, жінки ≥ 80 см; 2) тригліцериди: $\geq 1,7$ ммоль/л (або лікування гіполіпідемічними препаратами для зниження холестерину ЛПНЦ); 3) артеріальний тиск: систолічний ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст. (або лікування антигіпертензивними ліками), 4) глюкоза в крові: 5,6 ммоль/л (або лікування гіпоглікемічними препаратами). Якщо одне випадкове вимірювання глюкози в крові в будь-який час протягом доби показує вміст глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л, це є клінічною ознакою, що підтверджує ЦД [8].

Рутинне клінічне обстеження, що включає оцінку стану живлення і вимірювання артеріального тиску, є мінімально достатнім для встановлення діагнозу ЦД разом із наведеними вище пунктами діагностичного процесу.

Організація медичного догляду за пацієнтами проводиться сімейним лікарем із його командою у вигляді планових і позапланових відвідувань. Заплановані візити відповідають рекомендаціям щодо ведення ЦД, розробленим експертними групами: Американською асоціацією діабету (ADA), Міжнародною федерацією діабету (IDF), Діагностичною групою первинної допомоги (PCDG), Сімейними лікарями Хорватії – групою щодо ЦД (CroDiabGP) та національним стандартам кожної країни. Вони призначені для забезпечення регуляції обміну речовин і контролю над хронічними ускладненнями. Дуже важливо, щоб візити були організовані так, щоб вони були відокремлені від ведення гострих станів. В Україні раніше це називалося диспансеризацією, виконання плану якої да-

вало позитивні результати із незначними фінансовими затратами держави [7].

Спостереження за хворими на ЦД планується принаймні один раз на рік або більше, якщо цього вимагає клінічний статус і регулювання програми ведення ЦД. Перший плановий візит – це коли вперше розпізнаються симптоми хвороби. Мета візиту – це низка клінічних обстежень, лабораторних досліджень і всебічна оцінка стану, яку детально висвітлено вище. Коли ЦД підтверджений, ПТГ слід перевірити у пацієнтів з дисліпідемією і в осіб старше 50 р. [4].

У програму запланованого візиту входить клінічне обстеження (маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ), вимірювання артеріального тиску, обстеження щодо діабетичної стопи, направлення на експертизу очного дна), виконання низки лабораторних тестів (глюкоза в крові, HbA1c, скринінг тест-смужками білків, глюкози та кетонів у випадковому зразку сечі, ліпіди натще (загальний холестерин, холестерин ЛПНЦ та ЛПВЦ, тригліцериди)), печінкові ферменти (насамперед АЛТ), креатинін у сироватці крові та оцінка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікроальбумінурія не менше двох разів на рік у разі гіпертензії). У разі виявлення нормальних результатів їх повторюють раз на рік [8].

Раз на рік сімейний лікар повинен оцінювати стан пацієнта, включаючи спосіб життя, психосоціальний статус, тенденції маси тіла, підхід до цільових значень глікемії, артеріального тиску, ліпідів (цілі можна індивідуально коригувати), наявність (контроль) хронічних ускладнень, участь пацієнта в лікуванні та прихильність пацієнта.

Позапланові візити призначені для вирішення гострих, непередбачених проблем, таких як

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

поганий контроль глікемії, гострі стрибки глікемії та непередбачені зміни клінічного стану, а також розвиток інших захворювань. Організація догляду за пацієнтом з ЦД у кабінеті повинна забезпечувати швидку і хорошу доступність лікаря або іншої адекватно освіченої особи, яка проводить обстеження.

Наводимо алгоритм практичного ведення пацієнта з ЦД. Для встановлення діагнозу лікарю з його помічниками потрібно впровадити комплексні діагностичні процедури, оцінити фактори ризику, провести навчання пацієнта щодо захворювання і лікування, скласти план лікування [5].

Дуже важливим є навчання пацієнта принципів дієти і способу життя. Якщо фармакологічне лікування необхідно призначити негайно, проводять швидке його призначення і виконання залежно від початкових значень глікемії та інших показників захворювання. На першому контролі медики оцінюють прихильність пацієнта, можливі побічні ефекти ліків і регуляцію метаболічного статусу. Якщо через три місяці після проведення заходів метаболічний статус все ще не врегулюється, вводять більш жорсткі заходи.

Якщо лікування комбінацією двох медикаментів не приводить до досягнення цільового метаболічного статусу необхідно направити пацієнта до діабетолога для призначення інсуліну. Допускається самостійне додаткове призначення сімейним лікарем інсуліну до попереднього лікування.

Подальшу допомогу при нерегульованому ЦД також надає сімейний лікар. Звичайний перебіг ЦД потребує додаткових заходів кожні кілька років для досягнення регуляції метаболічного синдрому, оскільки з часом відбувається поступове погіршення функції ПЗ. Потрібно оцінити, наскільки добре метаболізм регулюється, на основі рівнів HbA1c. Регуляція обміну речовин важлива для запобігання хронічним ускладненням ЦД [4].

У випадках, коли регуляція метаболічного синдрому не досягнута, спочатку доводиться сумніватися в прихильності пацієнта, а також у дотриманні нефармакологічних заходів. Особливе значення має зниження маси тіла. Необхідно спробувати різноманітні процедури спрямування хворого на схуднення, які є доступними і прийнятними для пацієнта. Необхідне додаткове інформування і виявлення перешкод на шляху дотримання режиму харчування для досягнення цільової маси тіла [2].

Для наочності відпрацювання алгоритму діагностики і ведення пацієнта з ЦД розглянемо клінічну ситуацію. Пацієнт К., 58 років, вимірював глюкозу в крові під час відвідування свого друга і виявив 8,3 ммоль/л. У зв'язку з цим він звернувся до свого сімейного лікаря, щоб перевірити ре-

зультат. Його спрямували до лабораторії, де, крім глюкози в крові, також перевірили ліпидограму. Індекс маси тіла пацієнта – 29 кг/м², а окружність талії – 104 см. Пацієнт курить. Тричі на тиждень протягом 30–40 хвилин проявляє помірну фізичну активність. Його артеріальний тиск становить 148/92 мм рт. ст.

Два результати вимірювання глюкози натще – 7,6 ммоль/л і 8,3 ммоль/л. Загальний холестерин – 5,8 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,0 ммоль/л, ЛПНЩ – 4,0 ммоль/л, тригліцериди – 2,1 ммоль/л.

Оцінюючи наведене, треба зазначити, що параметри, які пацієнт вимірював під час відвідування свого друга, не можна інтерпретувати однозначно, оскільки вони можуть бути пов'язані з його прийомом їжі. Якщо у пацієнта були симптоми ЦД раніше, а вміст глюкози в крові вище 11,1 ммоль/л, ці результати будуть достатніми для діагностики ЦД, незалежно від факту зв'язку з прийомом їжі. Два тести на вміст глюкози натще в крові з результатом $\geq 7,0$ ммоль/л відповідають діагностичним критеріям ЦД. Цей пацієнт також відповідає критеріям метаболічного синдрому. Ще до встановлення діагнозу можна вважати, що пацієнт має підвищений ризик розвитку ЦД на підставі наявності факторів позитивного сімейного анамнезу, абдомінального ожиріння, віку і гіперліпідемії.

Встановивши діагноз ЦД, сімейний лікар повинен призначити інші тести на час першого запланованого візиту: HbA1c, проби з сечею, креатинін, ШКФ і печінкові ферменти, скринінг-тест для діабетичної стопи. Пацієнта направляють на обстеження очного дна.

Подальше спостереження залежить від врегулювання цільового рівня глюкози. Частота спостереження в офісі залежить від стану регуляції метаболізму:

- якщо гіперглікемія регулюється, пацієнту проводять спостереження один раз на рік;
- медична сестра може перевірити пацієнта вдома між запланованими спостереженнями;
- якщо гіперглікемія не регулюється, спостереження проводяться частіше, 2–6 разів на рік; кількість спостережень коригується при змінах у лікуванні;
- ліпіди та артеріальний тиск вимірюють при необхідності, дотримуючись професійних рекомендацій;
- якщо параметри регулюються, їх контролюють раз на рік (ліпіди, робота нирок тощо).

У нашого пацієнта вміст HbA1c становив 7,3 ммоль/л, що вказує на недостатню метаболічну регуляцію щодо цільових значень глюкози. Ліпидограма показує підвищення ЛПНЩ (4,0 ммоль/л), тоді як результати аналізу креатиніну та сечі є нор-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення мальними. Повторне вимірювання артеріального тиску показує середні значення 150/98 мм рт. ст.

Якщо немедикаментозне лікування не дає результату, буде необхідно вводити ліки, зазвичай починаючи з метформіну в початковій дозі, щоб поступово його збільшувати, якщо це буде необхідно. Якщо захворювання далі буде неконтрольованим, необхідно додати інші ліки, як правило, із групи сульфонілсечовини. Якщо й далі метаболічна регуляція буде поганою (HbA1c вище 7,0 %), окрім максимальної дози двох комбінацій лікарських засобів необхідно ввести інсулін або направити пацієнта до діабетолога для введення лікування інсуліном. Також потрібно вивчити, чи приймає пацієнт ліки, які можуть перешкоджати регулюванню обміну речовин. Насамперед це стосується діуретиків з групи гідрохлортиазидів у більш високих дозах (не менше 25 мг) або тривалого лікування кортикостероїдами. Лікування кортикостероїдами вимагає більш частого контролю регулювання ЦД.

Висновки. Цукровий діабет є важливою проблемою для громадського здоров'я через висо-

кий рівень захворюваності і все більшу поширеність. Лікування пацієнтів із діабетом – це командна робота. Вона вимагає узгодження багатьох зацікавлених сторін у системі охорони здоров'я. Сімейний лікар керує та координує догляд за пацієнтом, який, з усіма його очікуваннями, бажаннями та уявленнями про хворобу і життя з нею, є центром вказаного комплексу заходів. Ведення пацієнта з цукровим діабетом повинно відповідати наступним рекомендаціям: клінічна мета лікування хворих на діабет – метаболічна регуляція та профілактика хронічних ускладнень. Мета, орієнтована на пацієнта – це якість його життя і задоволеність наданою допомогою. Найважливішим є удосконалення способу життя, чого досягти найскладніше. Регулярні й адекватно проведені заходи з ведення пацієнта з цукровим діабетом необхідні для мотивації до змін і наполегливості у їх проведенні і удосконаленні.

У перспективі подальшого аналізу алгоритму ведення пацієнта з цукровим діабетом за європейськими рекомендаціями плануємо розглянути методики лікування і соціальні заходи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. Проф. Ю. М. Мостового. – 26-те вид., змін. – Київ : Центр ДЗК, 2019. – 792 с.

2. The European EUCCLID pilot study on care and complications in an unselected sample of people with type 2 diabetes in primary care / K. J. Gorter, J. Wens, K. Khunti [et al.] // *Prim. Care Diabetes*. – 2010. – No. 4. – P. 17–23.

3. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia / Ž. Metelko, I. Pavlič-Renar, T. Poljičanin [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – No. 81. – P. 263–267.

4. Milica Katić. Family medicine / Milica Katić, Igor Švab. – Izdavač: Medicinska naklada, Zagreb. – 2017. – No. 512. – P. 53–68.

5. Petek D. Sladkorna bolezen tipa 2. In: Švab I, Rotar-Pavlič D. *Družinska medicina*. – Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine. – 2012. – P. 9–16; 75–90.

6. Vinter-Repalust N. Obstacles which patients with type 2 diabetes meet while adhering to the therapeutic regimen in everyday life: Qualitative study / N. Vinter-Repalust, G. Petricek, M. Katic // *Croat. Med. J.* – 2014. – No. 45. – P. 630–636.

7. Vrca Botica M. Prevencija šećerne bolesti – razine prevencije / Vrca Botica M., Pavlič Renar I. eds. *Šećerna bolest u odraslih*. – 1 ed. – Zagreb : Školska knjiga, 2012. – P. 20–29.

8. Vrca Botica M. Rano otkrivanje šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini / Vrca Botica M, Pavlič Renar I. eds. *Šećerna bolest u odraslih*. 1. – Zagreb : Školska knjiga, 2012. – P. 30–39.

REFERENCES

1. Mostovyy, Yu.M. (Ed.). (2019). *Suchasni klasyfikatsiia standarty likuvannia zakhvoriuvan vnutrishnikh orhaniv. Nevidkladni stany v terapii. Analizy: normatyvni pokaznyky, traktuvannia zmin [Modern classifications and standards of treatment of diseases of internal organs. Emergencies in therapy. Analyzes: normative indicators, interpretation of changes]*. Kyiv: Tsentr DZK [in Ukrainian].

2. Gorter, K.J., Wens, J., Khunti, K., Claramunt, X.C., Topsever, P., Drivsholm, T., et al. (2010). The European EUCCLID pilot study on care and complications in an unselected sample of people with type 2 diabetes in primary care. *Prim. Care Diabetes*, 4, 17-23.

3. Metelko, Z., Pavlic-Renar, I., Poljicanin, T., Szirovitza, L., & Turek, S. (2008). Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 81, 263-267.

4. Katic, M., & Svab, I. (2017). *Family medicine*. Medicinska naklada. Medical edition: Zagreb.

5. Petek, D., Svab, I., & Rotar-Pavlic, D. (2012). Sladkorna bolezen tipa 2. *Druzinska medicina*, 9-16, 75-90.

6. Vinter-Repalust, N., Petricek, G., & Katic, M. (2014). Obstacles which patients with type 2 diabetes meet while adhering to the therapeutic regimen in everyday life: Qualitative Study. *Croat. Med. J.*, 45, 630-636.

7. Vrca Botica, M., & Pavlic Renar, I. (2012). Prevencija secerne bolesti – razine prevencije. *Secerna bolest u odraslih*, 20-29.

8. Vrca Botica, M., & Pavlic Renar, I. (2012). Rano otkrivanje secerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini. *Secerna bolest u odraslih*, 30-39.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ПО ОПЫТУ ХОРВАТИИ И СЛОВЕНИИ)

©Л. С. Бабинец, Ю. Я. Коцаба

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Из-за распространенности и хронических осложнений, которые сопровождают сахарный диабет (СД), он является значительной проблемой здравоохранения, а также финансовым и организационным бременем для людей и государства. Стоимость медицинского сопровождения пациента с СД 2-го типа в пять раз превышает средние затраты на одного пациента в популяции.

Цель – проанализировать алгоритмы диагностики и ведения пациента с сахарным диабетом 2-го типа согласно европейским протоколам (Хорватии и Словении) в целом и на примере клинической ситуации.

Обсуждение. Больные СД 2-го типа нуждаются во всесторонней помощи с соблюдением принципов ухода за пациентами с хроническими заболеваниями в семейной медицине. Управляя больным СД семейный врач выполняет следующие важные задачи: предотвратить возникновение СД с помощью мероприятий пропаганды здорового образа жизни; выявить лиц с высоким риском СД и попытаться отсрочить начало болезни; выявить СД путем раннего распознавания пациента с высоким риском его возникновения; уменьшить возникновение возможных осложнений и смертность от СД путем адекватного рационального лечения.

Выводы. Сахарный диабет является важной проблемой для общественного здоровья вследствие высокого уровня заболеваемости и все большей распространенности. Лечение пациентов с диабетом – это командная работа. Она требует согласования многих заинтересованных сторон в системе здравоохранения. Семейный врач руководит и координирует уход за пациентом, со всеми его ожиданиями, желаниями и представлениями о болезни и жизни с ней, который находится в центре данного комплекса мероприятий. Ведение пациента с сахарным диабетом должно отвечать следующим рекомендациям: клиническая цель лечения больных диабетом – метаболическая регуляция и профилактика хронических осложнений. Цель, ориентированная на пациента – это его качество жизни и удовлетворенность оказанной помощью. Важнейшим является совершенствование образа жизни, которого достичь очень сложно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; критерии диагностики; ведение пациентов; метаболическая регуляция; образ жизни.

CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF OUTPATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (IN THE EXPERIENCE OF CROATIA AND SLOVENIA)

©L. S. Babinets, Yu. Ya. Kotsaba

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Due to the prevalence and chronic complications that accompany diabetes mellitus (DM), it is a significant health problem, as well as a financial and organizational burden for people and the state. Medical care for a patient with type 2 diabetes is five times more expensive than the average cost per patient in the population.

The aim – to analyze the algorithms for diagnosing and managing a patient with type 2 diabetes according to European protocols (Croatia and Slovenia) in general and on the example of the clinical situation.

Discussion. Patients with type 2 diabetes need comprehensive care in accordance with the principles of care for chronic patients in family medicine. When managing patients with diabetes, the family doctor performs the following important tasks: to prevent the occurrence of diabetes through measures to promote a healthy lifestyle; identify people at high risk of diabetes and try to delay the onset of the disease; detect diabetes by early recognition of a patient at high risk; reduce the occurrence of possible complications and mortality from diabetes through adequate management.

Conclusion. Diabetes is an important public health problem due to its high incidence and increasing prevalence. Treating patients with diabetes is a team effort. It requires the coordination of many stakeholders in the health care system. The family doctor manages and coordinates the care of the patient, who is at the center of this set of activities with all his expectations, desires and ideas about the disease and life with it. Management of a patient with diabetes mellitus should meet the following recommendations: the clinical goal of treatment of patients with diabetes is metabolic regulation and prevention of chronic complications. The goal focused on the patient is his quality of life and satisfaction with the care provided. The most important thing is to improve your lifestyle, which is the most difficult thing to achieve.

KEY WORDS: diabetes mellitus; diagnostic criteria; patient management; metabolic regulation; lifestyle.

Отримано 5.05.2020

АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ЖІНОК РАНЬОГО ТА ПІЗЬОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ

©Б. Ю. Бідованець¹, Я. Я. Боднар², Т. К. Головата², А. М. Пришляк²

¹Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»
Тернопільської обласної ради

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. На сьогодні дизурія у жінок перименопаузального періоду є однією із найсерйозніших проблем медицини. Тісний анатомо-функціональний зв'язок сечової системи із репродуктивними органами жінок та їх нейроендокринною системою потребує застосування комплексних методів дослідження у випадках різних патологічних станів, у тому числі зумовлених віковими змінами жіночого організму.

Мета – вивчення морфологічних змін слизової оболонки сечового міхура у жінок раннього та пізнього менопаузального періодів та їх залежність від рівнів прогестерону та естрадіолу.

Матеріал і методи. Досліджено біоптати слизової оболонки сечового міхура в ділянці трикутника та лівої бокової стінки у 62 жінок. З них до групи пацієнток раннього менопаузального періоду віднесено 20, пізнього менопаузального періоду – 28 пацієнток. Контрольну групу склали 14 жінок репродуктивного періоду в віці 35–45 років. Застосовані гістологічний та біохімічний методи дослідження.

Результати. Доведено, що в слизовій оболонці сечового міхура при дизурії у жінок перименопаузального періоду виникають виразні дистрофічні та дегенеративні пошкодження, які супроводжуються запальними реакціями у власній пластинці та компенсаторними гіперпластичними процесами. Рівень гормонів прогресивно знижується в обох групах пацієнток порівняно з групою контролю.

Висновки. У обстежених жінок раннього та пізнього менопаузального періодів рівень зниження гормонів має пряму відповідність із ступенем вираження морфологічних проявів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: морфологія слизової оболонки сечового міхура; ранній і пізній менопаузальні періоди; прогестерон; естрадіол.

Вступ. У зв'язку зі збільшенням очікуваної тривалості життя на сьогоднішній день менопаузу необхідно розглядати (МП) як явище, яке настає у середині життя жінки, а не наприкінці, як це вважалося колись. Це, в свою чергу, потребує ранньої діагностики та своєчасного лікування симптомів, притаманних цьому періоду, що дозволяє значно покращити тривалість і якість життя, зберегти працездатність, запобігти незворотним патологічним змінам в організмі, які часто не піддаються навіть хірургічній корекції, нарешті, зекономити значні фінансові ресурси, враховуючи і невпинне зростання кількості населення, а отже, і частки людей похилого віку.

Під час II Всесвітньої асамблеї ООН із проблем старіння (8–12 квітня 2002 року, Мадрид, Іспанія) задекларовано [1], що у світі відбувається безпрецедентна зміна демографічної структури, і що до 2050 року кількість осіб віком понад 60 років зросте від 600 млн до майже 2 млрд, а частка осіб віком понад 60 років, як очікується, повинна подвоїтися, причому завдяки більшій тривалості життя у жінок їхня частка у гендерній структурі буде превалювати.

Урогенітальні (УГ) розлади (УГ естроген-дефіцитний синдром, УГ атрофія) – симптомокомплекс з боку нижніх відділів сечостатевої системи,

який виникає на ґрунті вираженого дефіциту естрогенів (ЕГ), частота і ступінь вираженості якого зростає з віком: якщо в 55–60 років скарги на УГ симптоми висловлюють 30 % жінок, то після 75 років – близько 60–75 % [2, 3]. При опитуванні 970 жінок віком понад 18 років автори [4] виявили, що найчастіше порушення сечовипускання спостерігалось у віці після 45 років (у 61 %), у віці 40–45 років – у 23 %, і до 40 років – у 16 %, причому третина респонденток відмовилися відповідати, і лише 29 % жінок своєчасно зверталися до лікарів. До 75 років вже 2/3 жінок турбують УГ розлади, а після 75 років складно зустріти жінку, в якій не спостерігалось б окремих симптомів із боку сечостатевої системи [5]. УГ розлади, що виникають переважно через 2–5 років після настання МП, пов'язані з атрофічними процесами, що розвиваються в сечостатевому тракті у зв'язку із прогресивним дефіцитом ЕГ [6, 7]. Важливе значення мають анатомо-фізіологічні особливості, спадковість, гормональний фон тощо. Проте ця патологія у науковій літературі, зокрема у вітчизняній, згадується зрідка та фрагментарно. Проблема охоплює, як мінімум, дві галузі медицини і поглиблюється різним підходом до її вирішення.

Мета – з'ясувати морфофункціональні особливості сечового міхура у жінок перименопау-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

зального періоду та їх залежність від рівня основних статевих гормонів – прогестерону та естрадіолу.

Матеріал і методи дослідження. Робота проведена у клініці онкології та на кафедрі патологічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

При поділі досліджуваних жінок на групи ми керувалися загальноприйнятою класифікацією періодів менопаузи: 45–51 рік – пременопауза, 51–52 роки – менопауза, понад 52 роки – постменопауза [8, 9].

Таким чином, жінок пременопаузального періоду та менопаузи ми віднесли до групи пацієнток раннього менопаузального періоду, яка складала 20 осіб. Групу жінок пізнього менопаузального періоду (понад 52 роки) склали 28 осіб. Контрольну групу склали 14 жінок репродуктивного періоду (35–45 років). Критеріями включення слугували жіноча стать, вік понад 35 років, інформована згода пацієнтки на проведення дослідження. Критеріями виключення – наявність ендокринологічної, неврологічної, інфекційної, тяжкої серцево-судинної чи гастроентерологічної патології, запальних процесів сечостатевої системи, а також системних захворювань сполучної тканини, перенесені операції на гіпофізі, щитоподібній та надниркових залозах чи яєчниках, прийом гормональних препаратів протягом останніх 3 років, інвазивна форма онкогінекологічної патології, дисеміновані форми онкологічних захворювань.

Для проведення кількісного визначення прогестерону (ПГ) та естрадіолу (Е2) використовували набір реагентів фірми «ХЕМА Со., Ltd.» для загальноприйнятих лабораторних методів дослідження [10, 11]. Статистичну обробку отриманих показників проводили за допомогою програми Microsoft Excel, достовірність різниці між порівнюваними величинами визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Student, в інших випадках – за допомогою U-критерію Манн-Whitney-Wilcoxon.

З метою дослідження морфологічних особливостей сечового міхура в період менопаузи виконано біопсію його стінки у ділянках трикутника та бокової стінки у 62 жінок віком 35–74 роки. Огляд сечового міхура проводили цистоскопом Richard Wolf із тубусом 19,5F і телескопом із кутом заломлення 30° і 70°, біопсію виконували жорсткими зігнутими ложкоподібними біопсійними щипцями із лівої бокової стінки та трикутника. Матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну, потім піддавали градуйованому спирту для дегідратації та вкладали в парафіновий віск. З парафінових блоків робили зрізи товщиною 4–5 мкм за

допомогою мікротома МС-2. Для гістологічного дослідження зрізи тканин фарбували гематоксином (розчин Маєра) та еозином. Мікроскопічне вивчення проводили за допомогою мікроскопа Granum. Мікрофотографування зображень здійснювали за допомогою цифрової відеокамери Granum DSM 310. Фотографії обробляли за допомогою програми Tour View з метою виявлення загальної структури патологічних змін та гістологічних співвідношень між стромою і паренхімою, а також елементами мікроциркуляторного русла.

При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми відповідно до 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 (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., а також етичного кодексу вченого України (2009 р.).

Результати й обговорення. Відомо, що ЕГ недостатність є другою за частотою і значимістю причиною розвитку гіперактивного сечового міхура. Більшість жінок віком понад 45 років вказують на збіг початку захворювання із настанням МП. Поширеність цього симптомокомплексу залежить від тривалості постменопаузи і збільшується з 30 % жінок у 55–60 років до близько 60–75 % після 75 років, що пов'язують із наростанням ЕГ дефіциту, і як наслідок цього, з ішемією сечового міхура та атрофією уротелію [3].

Проведене нами лабораторне дослідження вмісту в крові основних гормонів показало, що рівень Е2 у жінок раннього менопаузального періоду недостовірно ($p > 0,05$) відрізнявся від показника контрольної групи на 4,7 % – $(101,5 \pm 18,8)$ нг/л проти $(106,5 \pm 25,6)$ нг/л. Однак у жінок пізнього менопаузального періоду показник рівня Е2 на 47,5 % знижувався, порівняно з контрольною групою, $(55,9 \pm 9,2)$ нг/л проти $(106,5 \pm 25,6)$ нг/л, та на 44,9 % по відношенню до групи жінок раннього менопаузального періоду. Ці показники були статистично достовірні ($p < 0,05$) (рис. 1).

Значення рівня прогестерону (ПГ) прогресивно знижувалися залежно від віку (рис. 2). Так, показник у жінок першої групи спостереження був майже у 2 рази нижчий (48,2 %), ніж у контролі – $(2,6 \pm 0,4)$ нг/л проти $(5,4 \pm 1,2)$ нмоль/л ($p < 0,05$), а у другій групі рівень ПГ в крові знижувався майже в 3,5 раза (64,8 %) – до $(1,9 \pm 0,3)$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Мікроскопічні зміни епітеліального покриву слизової оболонки сечового міхура у 1-й групі

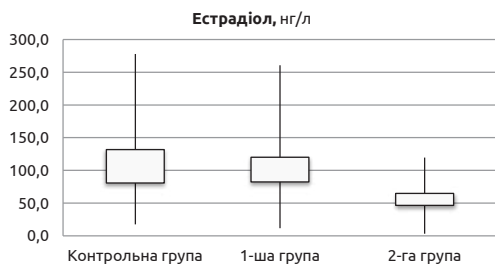


Рис. 1. Показники естрадіолу в жінок досліджуваних груп.

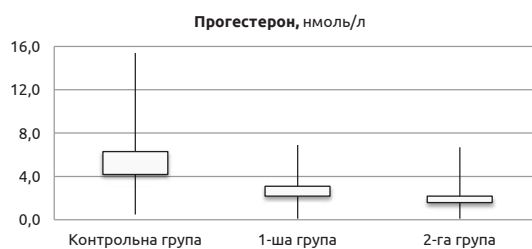


Рис. 2. Показники прогестерону в жінок досліджуваних груп.

жінок на різних ділянках, навіть у межах одного випадку, були різними, але характерними для всіх випадків спостережень. Перехідний епітелій був нерівномірної товщини, місцями до утворення одного шару сплосчених клітин та десквамації з утворенням дрібних або глибоких ерозій.

Власна пластинка слизової оболонки була потовщена, в ній визначалися різної інтенсивності лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати з домішками плазмоцитів, нейтрофільних і еозинофільних лейкоцитів і фібробластів із поширенням запалення на епітелій і підслизову основу (рис. 3).

У підслизовій основі виявляли набряк або лімфектазії, периваскулярну запальну інфільтрацію і проліферацію колагенових волокон, що призводили до її потовщення.

Описані структурні зміни супроводжувалися порушенням внутрішньоорганної гемодинаміки з різним ступенем вираження. Переважали дилатація вен і венул з їх повнокров'ям, стаз еритроцитів у субепітеліальних мікросудинах, утворення тромбів у дрібних венах поєднувалося з діapedезними крововиливами у всій товщі слизової оболонки і підслизового шару.

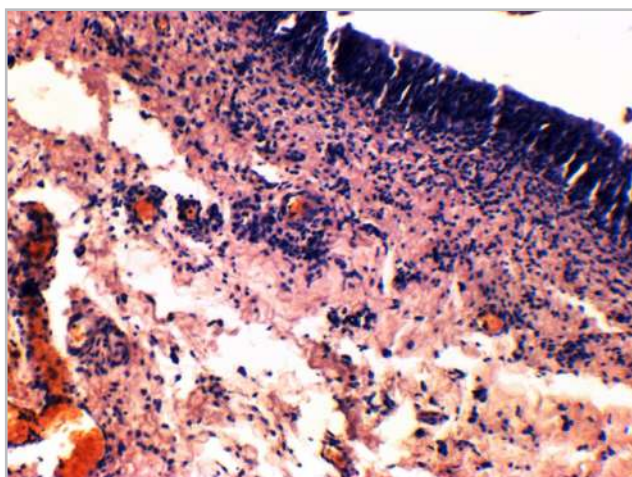


Рис. 3. Гіперплазія уротелію, повнокров'я судин підслизової основи та виражена запальна інфільтрація. Фрагмент слизової оболонки сечового міхура жінки першої групи дослідження. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

У 5 випадках цієї групи в уротелії були виявлені доброякісні проліферативні і метапластичні зміни, гіперплазія уротелію зі збільшенням числа клітинних шарів. Нерідко зустрічалися осередки інвагінації уротелію у власну пластинку слизової оболонки – гнізда Брунна.

Аналіз гістоструктури слизової оболонки сечового міхура у жінок другої групи показав, що у більшості випадків домінуючими ознаками ставали плоскоклітинна метаплазія перехідного епітелію з базальноклітинною проліферацією, вираженим акантозом, з гідропічною або кератогіаліною дистрофією поряд із ерозіями, крововиливами та запальною інфільтрацією власного шару слизової оболонки сечового міхура та підлеглого підслизового шару (рис. 4).

Поглиблювалися та поширювалися розлади гемодинаміки – повнокров'я венул і вен, стаз еритроцитів у прекапілярах, крововиливи, тромбоз дрібних вен. Можна стверджувати, що подібні перманентні розлади кровообігу сприяли хронізації запального процесу, розвитку гіперпластичних та дегенеративних змін, склерозуванню власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи.

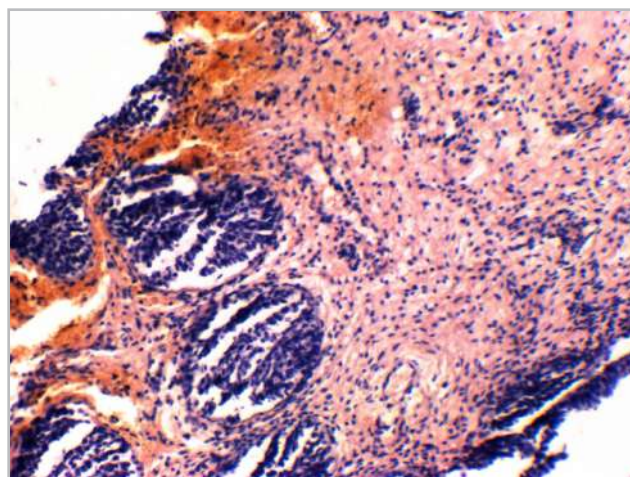


Рис. 4. Інвагінації уротелію в підслизову оболонку з утворенням гнізд Брунна, крововиливи. Фрагмент стінки сечового міхура жінки другої дослідної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Висновки. У слизовій оболонці сечового міхура жінок раннього та пізнього менопаузальних періодів за умови дизуричних розладів виникають прогресуючі запальні, деструктивні, дегенеративно-гіперпластичні та склеротичні зміни, які супроводжуються глибокими гемодинамічними розладами. Ступінь вираження морфологічних змін прямо залежить від рівня статевих гормонів.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження морфологічно обґрунтовує доцільність застосування замісної гормонотерапії у жінок перименопаузального періоду та в постменопаузі для лікування УГ розладів, а також може бути основою для розробки препаратів, які покращують метаболізм та регенерацію уротелію в цієї категорії жінок. У перспективі – морфологічні дослідження стану слизової оболонки сечового міхура в умовах корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Политическая декларация второй Всемирной ассамблеи по проблемам старения (8–12 апреля 2002 года, г. Мадрид, Испания) [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций, – Режим доступа: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/ageing_decl.shtml.
2. Местная терапия урогенитальных нарушений в пери- и постменопаузе / Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, И. А. Куликов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 25–28.
3. Кулаков В. И. Гинекология: национальное руководство / В. И. Кулаков, Г. М. Савельева, И. Б. Манухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 462–469, 485–492.
4. Результаты эпидемиологического исследования распространения нарушений мочеиспускания у женщин / И. А. Аполихина, Ф. Н. Махмеджанова, В. Е. Балан, И. А. Курючкина // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 4–6.
5. Тихомиров А. Л. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Лечащий врач. – 2003. – Т. 7, № 3.

6. Samsioe B. Urogenital aging – a hidden problem // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 178, No. 5. – P. S245–S249.
7. Utian W.H. Menopause in modern perspective: a guide to clinical practice. – New York: Appleton-Century-Crofts, 1980.
8. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: Медпресс-информ, 2004. – С. 471–481.
9. Кулаков В. И. Гинекология: учебник для студентов медицинских вузов / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. С. Гаспаров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – С. 394–397.
10. Прогестерон-ИФА: инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения прогестерона в сыворотке (плазме) крови / сост. Д. С. Кострикин [руков. службы клиентского сервиса ООО «ХЕМА»]. – ТУ №9398-036-18619450-2007. – Регистр. удостов. № ФСР 2009/04162 от 20.02.2009 г. – Document: K2071. – Instruction ver. 202. – Format ver. 011.
11. Estradiol ELISA: user`s manual [Text] / DRG instruments GmbH, Germany. – EIA-2693. – Ver. 11.0. – 09/2010.

REFERENCES

1. *Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Aging* (Second World Assembly on Aging, Madrid, Spain, 8-12 of April, 2002). Retrieved from: https://www.un.org/en/events/pastevents/pdfs/Madrid_plan.pdf.
2. Ovsyannikova, T.V., Makarov, I.O., Borovkova, E.I., & Kulikov, I.A. (2010). Mestnaya terapiya urogenitalnykh narusheniy v peri- i postmenopauze [The local therapy of urogenital disorders in peri- and postmenopause]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya – Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 4 (3), 25-28 [in Russian].
3. Kulakov, V.I., Savelieva, G.M., & Manukhin, I.B. (2009). *Ginekologiya: natsionalnoe rukovodstvo [Gynecology: National guideline]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
4. Apolikhina, I.A., Makhmedzhanova, F.N., Balan, V.E., & Kuriuchkina, I.A. (2012). Rezultaty epidemiologicheskogo issledovaniya rasprostraneniya narusheniy mocheispuksaniya u zhenshchin [The results of the epidemiology study of urination disorders in women]. *Ginekologiya – Gynecology*, 14 (2), 4-6 [in Russian].
5. Tikhomirov, A.L., & Oleinik, Ch.G. (2003). Urogenitalnye rasstroystva v postmenopauze i zamestitelnaya

- gormonoterapiya [The urogenital disorders in postmenopause and the substitute hormone therapy]. *Lechashchiy vrach – Treating Physician*, 7 (3). Retrieved from: <http://www.lvrach.ru/2003/07/4530495> [in Russian].
6. Samsioe, B. (1998, May 01). Urogenital aging – a hidden problem. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 178 (5), S245-249. DOI:10.1016/S0002-9378(98)70555-1.
7. Utian, W.H. (1980). *Menopause in modern perspective. A guide to clinical practice*. New York: Appleton-Century-Crofts.
8. Serov, V.N., Prilepskaia, V.N., & Ovsiannikova, T.V. (2004). *Ginekologicheskaya endokrinologiya [Gynecological endocrinology]*. Moscow: Medpress-inform [in Russian].
9. Kulakov, V.I., Serov, V.N., & Gasparov, A.S. (2005). *Ginekologiya: uchebnik dlya studentov medytsynskikh vuzov [Gynecology: the textbook for medical students]*. Moscow: LLC "Meditsynskoe informatsyonnoe agenstvo" [in Russian].
10. Progesteron-ELISA: the manual on reagents using for enzyme immunoassay detection of progesterone blood serum (plasma). Comp. by D.S. Kostrikin [the clinical service head of LLC "ХЕМА"]. Tech.Req. No. 9398-036-

АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЖЕНЩИН РАННЕГО И ПОЗДНЕГО МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПЕРИОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА

©Б. Ю. Бидованец¹, Я. Я. Боднар², Т. К. Головата², А. М. Пришляк²

¹Коммунальное некоммерческое предприятие «Тернопольский областной клинический онкологический диспансер» Тернопольского областного совета

²Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. На сегодня дизурия у женщин перименопаузального периода составляет одну из наиболее серьезных проблем медицины. Тесная анатомо-функциональная связь мочевыводящей системы с репродуктивными органами женщин и их нейроэндокринной системой требует применения комплексных методов исследования в случаях разных патологических состояний, в том числе обусловленных возрастными изменениями женского организма.

Цель – исследование морфологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин раннего и позднего менопаузального периодов и их зависимость от уровней прогестерона и эстрадиола.

Материал и методы. Исследованы биоптаты слизистой оболочки мочевого пузыря в области треугольника и левой боковой стенки у 62 женщин. Из них к группе пациенток раннего менопаузального периода отнесено 20, позднего менопаузального периода – 28 пациенток. Контрольную группу составили 14 женщин репродуктивного периода в возрасте 35–45 лет. Применены гистологический и биохимический методы исследования.

Результаты. Доказано, что в слизистой оболочке мочевого пузыря при дизурии у женщин перименопаузального периода возникают отчетливые дистрофические и дегенеративные повреждения, которые сопровождаются воспалительными реакциями в собственной пластинке и компенсаторными гиперпластическими процессами. Уровень гормонов прогрессивно снижается в обеих группах пациенток в сравнении с группой контроля.

Выводы. У исследуемых женщин раннего та позднего менопаузального периодов уровень снижения гормонов имеет прямое соответствие со степенью выраженности морфологических проявлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфология слизистой оболочки мочевого пузыря; ранний и поздний менопаузальный периоды; прогестерон; эстрадиол.

ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BLADDER IN WOMEN OF EARLY AND LATE MENOPAUSAL PERIODS DEPENDING ON HORMONES

©B. Yu. Bidovanets¹, Ya. Ya. Bodnar², T. K. Golovata², A. M. Pryshliak²

¹Municipal Non-Profit Institution of Ternopil Regional Council "Ternopil Regional Clinical Oncology Centre"

²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Currently the dysuria in perimenopausal women is one of the most challenging issues in world health care. The close anatomical and functional relations of the female urinary system with reproductive organs and their neuroendocrine system cause the necessity of use of complex investigation methods of different pathologies including aging caused ones.

The aim – to study the morphological changes of the urinary bladder in women in early and late menopausal periods and their dependencies of the progesterone and estradiol levels.

Material and Methods. We studied the biopsy specimens of the urinary bladder mucosa taken from the trigon and lateral wall in 62 women. 20 patients were in early menopausal period, 28 were in late. 14 women 35–45 years old were in the control group. We use histological and the biochemical study methods.

Results. We proved that in case of dysuria in perimenopausal women there are the distinct dystrophic and degenerative alterations in the urinary bladder mucosa. They are accompanied by inflammatory reactions in lamina propria and compensatory hyperplastic processes. The hormones' levels decreased progressively in both patients' groups in comparison to the control group.

Conclusion. The decrease of hormones' levels in women in early and late menopausal periods is directly corelated with the severity of morphology signs.

KEY WORDS: the morphology of the urinary bladder mucosa; early and late menopausal periods; progesterone; estradiol.

Отримано 12.06.2020

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ З РІЗНИМ РЕЗЕРВОМ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СЕРЦЯ

©О. С. Волошин¹, Г. Б. Гуменюк¹, М. В. Волошин², Ю. С. Сморчок², Н. Г. Зіньковська³

¹Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

³Кременецька обласна гуманітарно-педагогічна академія імені Тараса Шевченка

РЕЗЮМЕ. Функціональний стан організму значною мірою визначається характером та ефективністю механізмів його адаптації. Дослідження функціональних можливостей серцево-судинної системи дозволяє отримати широкий масив інформації про реактивність організму у відповідь на коливання умов середовища.

Мета – дослідити особливості показників діяльності серцево-судинної системи, рівень адаптаційного потенціалу, рівень тренуваності апарату зовнішнього дихання, толерантність до розумових навантажень з метою оцінки функціонального стану організму осіб із різним рівнем працездатності серця.

Матеріал і методи. В ході роботи обстежено 60 практично здорових осіб юнацького віку. Вивчали показники частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, адаптаційного потенціалу за Баєвським, резервні можливості системи дихання за Скібінським і рівень тренуваності апарату зовнішнього дихання за Розенталем, досліджували індекс Робінсона, а також показники толерантності до розумового навантаження.

Результати. В обстежених із рівнем індексу Руф'є вище середнього (1-а група) 88,9 % осіб має задовільний рівень адаптаційного потенціалу, тоді як в осіб із середнім рівнем індексу Руф'є (2-а група) задовільний рівень адаптаційних реакцій мали лише 60,0 % обстежених.

В осіб 1-ої групи резервні можливості системи дихання мають кращі показники: у 22,3 % осіб встановлено добрий рівень індексу Скібінського, 66,7 % обстежених мали задовільний рівень цього показника. Водночас в осіб 2-ої групи добрий рівень індексу Скібінського мали 10 % обстежених, 80 % осіб – задовільний, ще 10 % – низький рівень. Серед обстежених 1-ї групи домінують особи з високим рівнем толерантності до розумового навантаження – 60 %.

Висновки. У групі з вищими показниками функціональних резервів серця на 20,8 % більше осіб із задовільним рівнем адаптаційного потенціалу, на 12,3 % більше обстежених із добрим рівнем індексу Скібінського. Особи з більшим резервом працездатності серця демонструють кращі показники толерантності до розумового навантаження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональний стан; індекс Руф'є; адаптаційний потенціал; індекс Скібінського; проба Розенталя.

Вступ. Функціональний стан організму значною мірою визначається характером та ефективністю механізмів його адаптації. Фізіологічним проявом адаптаційного потенціалу є належна якість перебігу пристосувальних реакцій організму без порушення рівноваги між діяльністю серця і гемодинамічними показниками. Адаптаційний потенціал системи кровообігу вважають відображенням співвідношення рівня функціонування, ступеня напруги регуляторних механізмів домінуючої системи і функціонального резерву [1].

Дослідження функціональних можливостей серцево-судинної системи дозволяє отримати широкий масив інформації про реактивність організму у відповідь на коливання умов середовища. Важливе значення у сучасній фізіології має кількісне вираження функціональної характеристики серцево-судинної системи [2]. Дослідження показують значну кореляційну залежність адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи з показниками діяльності серця, меншою є кореляція з масою тіла [3].

Діапазон пристосувальних можливостей організму та механізми їх реалізації тісно пов'язані з

рівнем соматичного здоров'я. Вагоме значення в цьому сенсі мають дослідження загальної адаптованості до фізичних навантажень і рівень аеробної здатності організму. Функціональні показники серцево-судинної і дихальної систем визначають фізіологічну характеристику індивідуального здоров'я людини [4].

Особливо вагоме значення має оцінка функціонального стану організму, адаптаційного потенціалу і рівня соматичного здоров'я осіб юнацького віку [5–8]. Особи цієї вікової категорії формуються за умов зниженої динамічної активності, гіпокінезії, порушення звичних добових ритмів, значного інформаційного навантаження [9]. Зазначене впливає на функціональний стан серцево-судинної системи, що особливо проявляється після навантажень, зокрема у вигляді шлуночкової екстрасистолії [10]. Важливість досліджень зазначеної спрямованості визначає також факт негативної динаміки показників стану здоров'я молоді в Україні [7, 8].

Слід зазначити, що функціональний стан організму і ефективність адаптаційних реакцій істотно залежать від домінуючого контуру регуляції. Автономна нервова система однією з перших реагує на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення зміни погодних умов і визначає початок формування адаптаційних реакцій організму [11]. Розширення діапазону пристосувальних реакцій, спрямованих на підтримання оптимального рівня функціонального стану організму, має особливе значення за сучасних умов істотних змін клімату, що вимагає відповідних реакцій регуляторних систем, кардіореспіраторної системи, фізичного розвитку організму і соматичного здоров'я в цілому [12].

Мета – дослідити особливості показників діяльності серцево-судинної системи, рівень адаптаційного потенціалу, рівень тренуваності апарату зовнішнього дихання, толерантність до розумових навантажень для оцінки функціонального стану організму й адаптаційних можливостей осіб із різним рівнем працездатності серця.

Матеріал і методи дослідження. Робота є фрагментом комплексного дослідження функціонального стану організму осіб юнацького вікового періоду. В ході роботи було обстежено 60 практично здорових осіб віком 19–21 рік у період з 9 до 11 години. За рівнем функціональних резервів серця обстежених поділили на осіб із рівнем індексу Руф'є вище середнього (1-а група) і середнім рівнем (2-а група) [13]. З метою дослідження особливостей функціонального стану організму в осіб із різним рівнем працездатності серця вивчали показники частоти серцевих скорочень, систолічного і діастолічного артеріального тиску, досліджували показники адаптаційного потенціалу за Баєвським [13], резервні можливості системи дихання за Скібінським і рівень тренуваності апарату зовнішнього дихання за Розенталем [13, 14], досліджували індекс Робінсона, а також показники толерантності до розумового навантаження в осіб юнацького віку [13, 15]. При рівні довірчої вірогідності 0,95 ($p < 0,05$) визначали довірчий коефіцієнт t і порівнювали його із значенням за таблицею Стюдента при даній кількості спостережень [16]. З метою кореляційного аналізу отриманих даних досліджували коефіцієнт кореляції Пірсона [17]. Статистичну обробку отриманого цифрового матеріалу проводили з використанням статистичного пакета STATISTICA 6.1. та пакета програм Microsoft Excel 2014.

Результати й обговорення. У 30,76 % обстежених індекс Руф'є (IP) мав значення вище середнього (1-а група), у 69,23 % осіб – середній рівень (2-а група). Значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) були в межах норми, хоча в обстежених другої групи показник виявився вищим, відповідно ($77,56 \pm 2,92$) і ($82,20 \pm 3,02$) уд./хв. Значення систолічного артеріального тиску становило ($115,11 \pm 1,64$) мм рт. ст. в осіб 1-ої групи і ($111,0 \pm 3,14$) мм рт. ст. – в осіб 2-ої групи. Показник діастолічного артеріального тиску суттєво не відрізнявся в обох

групах і склав відповідно ($71,44 \pm 2,81$) і ($71,50 \pm 2,99$) мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Функціональний стан організму (ФСО) істотно залежить від успішності роботи регуляторних систем, зокрема, гуморальної і автономної нервової. Вказані контури регуляції активно впливають на синусний вузол провідної системи серця, що пояснює тісний зв'язок між успішністю роботи серцево-судинної системи, ФСО і якістю пристосувальних реакцій. Серед усього контингенту обстежених показник адаптаційного потенціалу за Баєвським мав задовільний рівень у 73,68 % осіб, у 15,78 % відзначено напруження механізмів адаптації, в 10,52 % – незадовільний рівень адаптації. Серед осіб з рівнем IP вище середнього 88,9 % осіб мають задовільний рівень адаптаційного потенціалу і лише у 11,1 % спостерігали напруження механізмів адаптації. У другій групі задовільний рівень адаптаційних реакцій мали 60,0 % обстежених, 20 % осіб – напруження пристосувальних механізмів і ще у 20 % відзначено незадовільний рівень адаптації ($p < 0,05$) (рис. 1).

В осіб з IP вище середнього резервні можливості системи дихання та її стійкість до кисневого голодування мають кращі показники: 22,3 % становили особи із добрим рівнем індексу Скібінського, 66,7 % обстежених мали задовільний рівень цього показника, а 11,0 % осіб – незадовільний рівень. Серед осіб з середнім рівнем IP лише у 10 % відзначено добрий, у 80 % – задовільний, ще у 10 % – незадовільний рівень показника індексу Скібінського ($p < 0,05$) (рис. 2).

Аналіз рівня тренуваності апарату зовнішнього дихання за допомогою проби Розенталя показав наступне. У 44,5 % осіб із значенням IP вище середнього спостерігали незначне зростання показників життєвої ємності легень (ЖЄЛ) протягом 5 проб, у групі з середнім рівнем функціональних резервів серця частка таких осіб склала 30,0 %. У решти обстежених обох груп показники ЖЄЛ під час проби суттєво не змінювались. Негативної динаміки проби Розенталя в обох групах, незалежно від рівня функціональних резервів серця, не спостерігали.

За результатами аналізу показник індексу маси тіла в осіб із рівнем серцевої працездатності вище середнього становить ($20,5 \pm 4,23$) кг/м², що відповідає нормі. В обстежених із середнім рівнем індексу Руф'є цей показник склав ($26,25 \pm 2,52$) кг/м², що на 3,25 перевищує показник норми і на 2,88 більше середнього значення усього контингенту обстежених ($p > 0,05$).

Значення індексу Робінсона (індексу подвійного добутку у спокої) характеризує критерії резерву та економізації функцій серцево-судинної системи. В усього контингенту обстежених цей

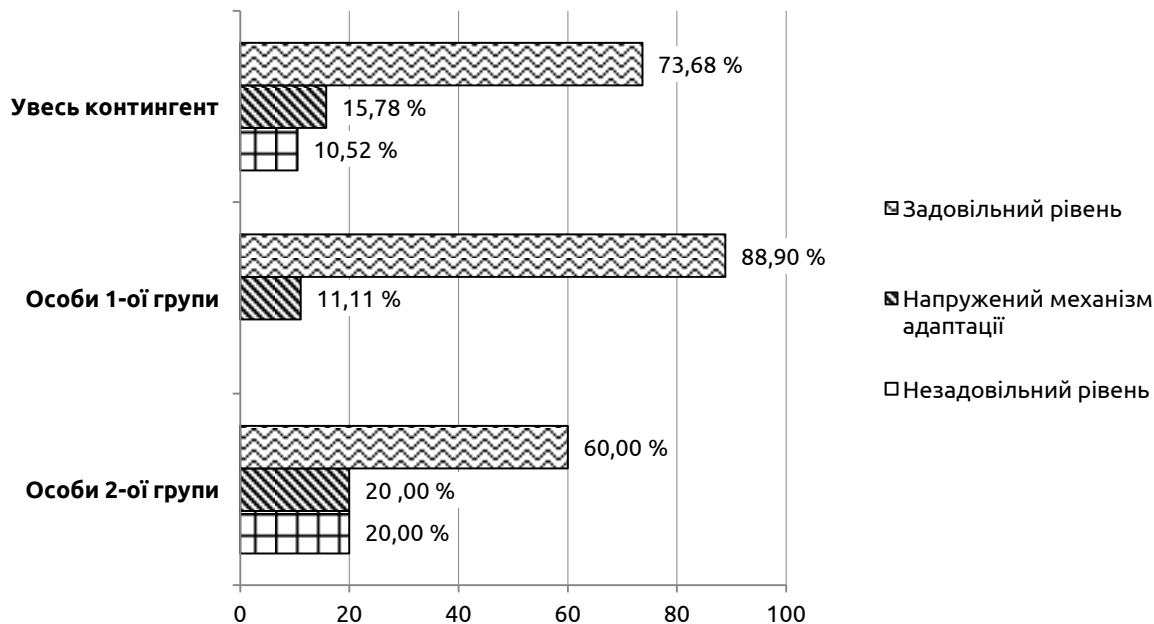


Рис. 1. Показники адаптаційного потенціалу в осіб із різним резервом працездатності серця (кількість осіб у %).

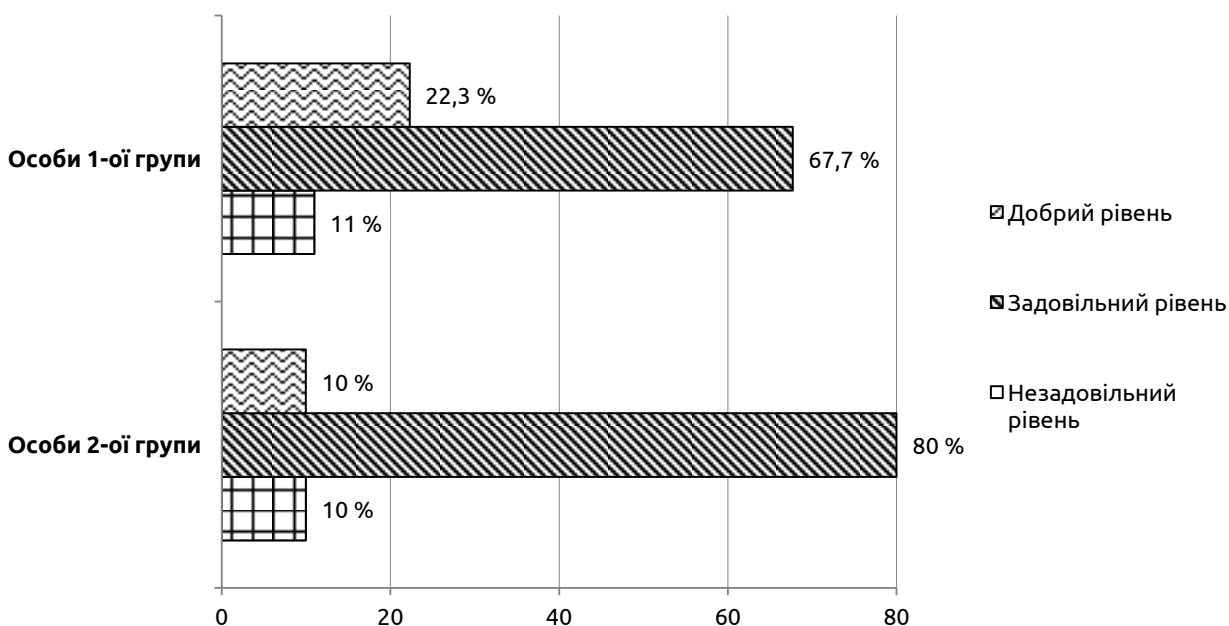


Рис. 2. Показники функціональних можливостей системи дихання за Скібінським в осіб із різним резервом працездатності серця (кількість осіб у %).

показник систолічної роботи серця склав $(79,53 \pm 3,02)$. В осіб 1-ої групи індекс Робінсона відповідає значенню вище середнього і становить $76,40 \pm 3,15$, а в обстежених 2-ої групи – $82,66 \pm 3,96$ (середній рівень індексу Робінсона) ($p < 0,05$).

Дослідження толерантності нервової системи до розумового навантаження дозволило встановити таке: 16,66 % осіб мають високий рівень толерантності до розумового навантаження,

50,0 % – збережений рівень, 22,23 % – помірно знижений, а 11,10 % – знижений рівень толерантності ($p > 0,05$).

У групі з рівнем серцевої працездатності вище середнього 60 % осіб мають високий рівень толерантності до розумового навантаження, у 20 % встановлено збережений рівень толерантності і ще у 20 % – помірно знижений рівень. У групі з середнім рівнем функціональних резервів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
серця 61,53 % обстежених мають збережений рівень толерантності до розумового навантаження, у 23,07 % встановлено помірно знижену толерантність, ще 15,38 % осіб мали знижений рівень толерантності. Середнє значення лабільності нервової системи перед розумовим навантаженням в осіб 1-ої групи становило $204,2 \pm 7,64$, у другій групі обстежених – $188,50 \pm 13,00$. Після розумового навантаження ці показники склали відповідно $208,20 \pm 4,22$ і $177,00 \pm 11,07$ ($p < 0,05$).

Використання коефіцієнта кореляції Пірсона дозволило встановити позитивний кореляційний зв'язок між індексом Робінсона і показниками лабільності нервової системи до та після розумового навантаження. Позитивний кореляційний зв'язок встановлено між показниками обстежених як 1-ої, так і 2-ої груп, однак високого рівня кореляція відсутня. При цьому найбільше значення кореляційного зв'язку – 0,55 – відзначено між показником індексу Робінсона і лабільністю нервової системи перед розумовим навантаженням в осіб із рівнем працездатності серця вище середнього.

Висновки. 1. За умов спокою показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також частоти серцевих скорочень, відповідають нормі в обстежених обох груп, хоча в осіб 2-ої групи середнє значення ЧСС вище на 4,64 уд./хв. Ступінь механічного навантаження на стінки судин обстежених зберігається у фізіологічних межах, як в

осіб з індексом Руф'є вище середнього, так і з середнім рівнем індексу.

2. Отримані дані свідчать про потенційно кращий функціональний стан організму осіб із вищим резервом працездатності серця. Серед обстежених із вищими показниками функціональних резервів серця на 20,8 % більше осіб із задовільним рівнем адаптаційного потенціалу, на 12,3 % більше обстежених із добрим рівнем індексу Скібінського, на 14,6 % більше осіб з незначною позитивною динамікою проби Розенталя, що свідчить про вищий рівень резервних можливостей і тренуваність апарату зовнішнього дихання ($p < 0,05$).

3. Особи з більшим резервом працездатності серця демонструють кращі показники толерантності до розумового навантаження, що свідчить про адекватний рівень лабільності нервової системи і сили нервових процесів в осіб цієї групи. Рухливість нервових процесів в осіб 1-ої групи після розумового навантаження підвищилась на 4,0, тоді як в осіб 2-ої групи – зменшилась на 11,5 ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Вивчення особливостей функціонального стану організму осіб юнацького віку є фрагментом комплексного дослідження. Отримані дані можуть бути спрямовані на оптимізацію навчального процесу із врахуванням функціональних резервів кардіореспіраторної системи і функціонального стану осіб цього вікового періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вернигородський В. С. Оцінка реабілітаційного потенціалу і реабілітаційний прогноз у хворих на гіпотиреоз / В. С. Вернигородський, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 2 (143). – С. 100–103.

2. Показники кінцевого діастолічного і систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного і хвилинного об'єму серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів у здорових чоловіків і жінок Поділля за даними електрокардіографії / О. В. Власенко, І. В. Гунас, Р. О. Шеремета, І. Л. Рокунець // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – № 2, Т. 18. – С. 461–465.

3. Оцінка адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи студентів I курсу / Т. Г. Дерека, В. М. Туманова, І. І. Бистра, О. В. Гацко // Journal «ScienceRise: Pedagogical Education». – 2017. – № 10 (18). – С. 13–17.

4. Воскобойнікова Г. Л. Концепція комплексної оцінки адаптаційних можливостей у формуванні і збереженні індивідуального здоров'я людини / Г. Л. Воскобойнікова // Наука і освіта. – 2014. – №8. – С. 35–39.

5. Волошин О. С. Оцінка стану соматичного здоров'я осіб юнацького віку з різним рівнем функціонального резерву серця / О. С. Волошин, Г. Б. Гуменюк // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 1. – С. 28–33.

6. Леонтьєва Зоряна. Розрахунок адаптаційного потенціалу, оцінка адаптаційних можливостей організму і рівнів здоров'я студентів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького / Зоряна Леонтьєва // Праці НТШ. Медичні науки. Оригінальні дослідження: клінічні науки. – 2017. – Т XLVII. – С. 64–70.

7. Козак Д. В. Щоденна рухова активність – запорука міцного здоров'я під час навчання студентів спеціальності «Здоров'я» / Д. В. Козак, В. Б. Коваль, В. В. Шафранський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2015. – № 2 (64). – С. 28–31.

8. Гербут К. В. Оцінка фізичного стану старшокласників міста Чернівці / К. В. Гербут, В. Г. Хоменко // Young Scientist. – 2015. – № 4 (19). – С. 67–72.

9. Волошин О. С. Оцінка характеру психомоторної активності та фізичного розвитку організму осіб юнацького віку / О. С. Волошин, Г. Б. Гуменюк // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 4. – С. 77–79.

10. Іванов І. В. Оцінка рівня функціонального стану серцево-судинної системи у студенток 1–4 курсів спеціалізації «Фітнес» / І. В. Іванов, Л. А. Рубан, М. О. Бурмакіна // Наука і освіта. – 2014. – №4. – С. 64–68.

11. Вадзюк С. Н. Вплив вестибулярного навантаження на систему кровообігу за різних типів погоди /

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

С. Н. Вадзюк, Р. М. Шмата, Л. Б. Лозіна // *Art of Medicine*. – 2019. – № 4 (12). – С. 36–43.

12. Денефіль О. В. Аналіз серцево-судинної захворюваності населення м. Тернополя залежно від впливу показників атмосферного тиску / О. В. Денефіль, В. Р. Снітинський // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2014. – Т. 2. – С. 97–101.

13. Зінченко В. Б. Фізичне виховання. Методи самоконтролю фізичного стану: практикум для студентів усіх напрямів підготовки / В. Б. Зінченко, В. В. Білецька, Л. В. Ясько. – К.: НАУ, 2015. – 48 с.

14. Марчик В. Л. Функціональні проби та індекси в дослідженні фізичного стану людини: методичні рекомендації / В. Л. Марчик, І. І. Мінжоріна. – Кривий Ріг: КПІ ДВНЗ «КНУ», 2016. – 64 с.

15. Експрес-діагностика толерантності до навантажень у студентів вищих навчальних закладів: методичні рекомендації; укладачі: Г. В. Охромій, О. М. Дзюба, Н. Ю. Макарова, С. В. Ноздрін. – К.: ДУ «УІСД МОЗ України», Дніпропетровськ: ДВНЗ «УДХТУ», ДГУ, 2014. – С. 30.

16. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXEL: учебно-методическое пособие / М. А. Шеламова, Н. И. Инсарова, В. Г. Лещенко. – Минск: БГМУ, 2010. – 96 с.

17. Методичні вказівки до практичних занять із дисципліни «Медична статистика» / Укладач д-р мед. наук, проф. Т. В. Єрошкіна. – Дніпропетровськ: Ліра, 2014. – С. 21–22.

REFERENCES

1. Vernyhorodskiy, V.S., Fetisova, N.M., & Vernyhorodska, M.V. (2018). Otsinka reabilitatsiinoho potentsialu i reabilitatsiynyi prohnaz u khvorykh na hipotyreozy [Estimation of rehabilitation potential and rehabilitation prognosis in patients with hypothyroidism]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 1/2 (143), 100-103 [in Ukrainian].

2. Vlasenko, O.V., Hunas, I.V., Sheremeta, R.O., & Rokunets, I.L. (2014). Pokaznyky kintsevoho diastolichnoho i systolichnoho obiemiv livoho shlunochka, udarnoho i khvylynnoho obiemu sertsia, fraktsii vykydu ta udarnoho u sertsevoho indeksu u zdorovykh cholovikiv i zhinok Podillia za danymy elektrokardiografii [Indicators of end-diastolic and systolic volumes of the left ventricle, stroke and cardiac output, ejection fraction and stroke and heart indices in healthy men and women of Podillya according to electrocardiography]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu – Bulletin of Vinnytsia National Medical University*, 2 (18), 461-465 [in Ukrainian].

3. Dereka, T.H., Tumanova, V.M., Bystra, I.I., & Hatsko, O.V. (2017). Otsinka adaptatsiinoho potentsialu sertsevo-sudynnoi systemy studentiv I kursu [Evaluation of the adaptive potential of the cardiovascular system of first-year students]. *Journal "ScienceRise: Pedagogical Education"*, 10 (18), 13–17 [in Ukrainian].

4. Voskoboynikova, H.L. (2014). Kontseptsiia kompleksnoi otsinky adaptatsiinykh mozhlyvostei u formuvanni i zberezhenni indyvidualnoho zdorovia liudyny [The concept of a comprehensive assessment of adaptive capabilities in the formation and preservation of individual human health]. *Nauka i osvita – Science and Education*, 8, 35-39 [in Ukrainian].

5. Voloshyn, O.S., & Humenyuk, H.B. (2019). Otsinka stanu somatychnoho zdorovia osib yunatskoho viku z riznym rivnem funktsionalnoho rezervu sertsia [Estimation of somatic health of adolescents with different levels of functional reserve of the heart]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 1, 28-33 [in Ukrainian].

6. Leontyeva, Z. (2017). Rozrakhunok adaptatsiinoho potentsialu, otsinka adaptatsiinykh mozhlyvostei orhanizmu i rivniv zdorovia studentiv Lvivskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyskoho [Calculation of adaptive potential, assessment of adaptive

capabilities of the body and levels of health of students of Lviv National Medical University named after Danylo Halyskyi]. *Pratsi NTSH. Medychni nauky. Oryhinalni doslidzhennia: klinichni nauky – Proceedings of NTSH. Medical sciences. Original research: Clinical Sciences*, 47, 64-70 [in Ukrainian].

7. Kozak, D.V., Koval, V.B., Shafranskyi, V.V. (2015). Shchodenna rukhova aktyvnist – zaporuka mitsnoho zdorovia pid chas navchannia studentiv spetsialnosti "Zdorovia" [Daily physical activity - the key to good health during the training of students majoring in "Health"]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organizations of Ukraine*, 2 (64), 28-31 [in Ukrainian].

8. Herbut, K.V., & Khomenko, V.H. (2015). Otsinka fizychnoho stanu starshoklasnykiv mista Chernivtsi [Assessment of the physical condition of high school students in Chernivtsi]. *Young Scientist*, 4 (19), 67-72 [in Ukrainian].

9. Voloshyn, O.S., Humenyuk, H.B. (2017). Otsinka kharakteru psykhomotornoi aktyvnosti ta fizychnoho rozvytku orhanizmu osib yunatskoho viku [Estimation of the nature of psychomotor activity and physical development of the body of young people]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 4, 77-79 [in Ukrainian].

10. Ivanov, I.V., Ruban, L.A., & Burmakina, M.O. (2014). Otsinka rivnia funktsionalnoho stanu sertsevo-sudynnoi systemy u studentok 1–4 kursiv spetsializatsii "Fitnes" [Estimation of the level of functional state of the cardiovascular system in students of 1-4 years of study in Fitness specialization]. *Nauka i osvita – Science and Education*, 4, 64-68 [in Ukrainian].

11. Vadzyuk, S.N., Shmata, R.M., & Lozina, L.B. (2019). Vplyv vestybuliarnoho navantazhennia na systemu krovoobihu za riznykh typiv pohody [Influence of vestibular load on the circulatory system in different types of weather]. *Art of Medicine*, 4 (12), 36-43 [in Ukrainian].

12. Denefil, O.V., Snitynskyi, V.R. (2014). Analiz sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti naseleння m. Ternopolia zalezno vid vplyvu pokaznykiv atmosfernoho tysku [Analysis of cardiovascular morbidity of the population of Ternopil depending on the influence of atmospheric pressure indicators]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhoro-*

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
ny zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine, 2, 97-101 [in Ukrainian].

13. Zinchenko, V.B., Biletska, V.V., & Yasko, L.V. (2015). *Fizyczne vykhovannia. Metody samokontroliu fizychnoho stanu: praktykum dlia studentiv usikh napriamiv pidhotovky [Physical education. Methods of self-control of a physical condition: practicum for students of all directions of preparation]*. Kyiv: NAU [in Ukrainian].

14. Marchyk, V.L., & Minzhorina, I.I. (2016). *Funktsionalni proby ta indeksy v doslidzhenni fizychnoho stanu liudyny: metodychni rekomendatsii [Functional tests and indices in the study of the physical condition of man: guidelines]*. Kryvyi Rih: KPI DVNZ "KNU" [in Ukrainian].

15. Okhromiy, H.V., Dzyuba, O.M., Makarova, N.Y., & Nozdrin, S.V. (2014). *Ekspres-diahnostyka tolerantnosti do navantazhen u studentiv vyshchych uchbovykh zakladiv:*

metodychni rekomendatsii [Express-diagnostics of tolerance to loadings at students of higher educational institutions: methodical recommendations]. Kyiv: State Institution "UISD of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipropetrovsk: "UDKHTU" [in Ukrainian].

16. Shelamova, M.A., Insarova, N.I., & Leshchenko, V.G. (2010). *Statisticheskii analiz mediko-biologicheskikh daniykh s ispolzovaniyem programmy YeXEL: uchebno-metodicheskoye posobiye [Statistical analysis of biomedical data using the EXEL program: a teaching tool]*. Minsk: BSMU [in Russian].

17. Yeroshkina, T.V. (Ed.). (2014). *Metodychni vkazivky do praktychnykh zaniat iz dystsypliny "Medychna statystyka" [Methodical instructions for practical classes in the discipline "Medical Statistics"]*. Dnipropetrovsk: Lira [in Ukrainian].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ РЕЗЕРВОМ ТРУДОСПОСОБНОСТИ СЕРДЦА

©Е. С. Волошин¹, Г. Б. Гуменюк¹, М. В. Волошин², Ю. С. Смрщок², Н. Г. Зинковская³

¹Тернопольский национальный педагогический университет имени Владимира Гнатюка

²Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

³Кременецкая областная гуманитарно-педагогическая академия имени Тараса Шевченко

РЕЗЮМЕ. Функциональное состояние организма в значительной степени определяется характером и эффективностью механизмов его адаптации. Исследование функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы позволяет получить широкий массив информации о реактивности организма в ответ на колебания условий среды.

Цель – исследовать особенности показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, уровень адаптационного потенциала, уровень тренированности аппарата внешнего дыхания, толерантность к умственным нагрузкам для оценки функционального состояния организма лиц с различным уровнем работоспособности сердца.

Материал и методы. В ходе работы обследовано 60 практически здоровых лиц юношеского возраста. Изучали показатели частоты сердечных сокращений, артериального давления, адаптационного потенциала по Бавескому, резервные возможности дыхательной системы по Скибинскому и уровень тренированности аппарата внешнего дыхания по Розенталю, исследовали индекс Робинсона, а также показатели толерантности к умственной нагрузке.

Результаты. У обследованных с уровнем индекса Руфье выше среднего (1-я группа) 88,9 % лиц имеют удовлетворительный уровень адаптационного потенциала, тогда как у лиц со средним уровнем индекса Руфье (2-я группа) удовлетворительный уровень адаптационных реакций имели только 60,0 % обследованных.

У лиц 1-ой группы резервные возможности дыхательной системы имеют лучшие показатели: хороший уровень индекса Скибинского установлен у 22,3 % лиц, 66,7 % обследованных имели удовлетворительный уровень этого показателя. В то же время у лиц 2-ой группы хороший уровень индекса Скибинского имели 10 % обследованных, 80 % лиц – удовлетворительный, еще 10 % – низкий уровень. Среди обследованных первой группы доминируют лица с высоким уровнем толерантности к умственной нагрузке – 60 %.

Выводы. В группе с высокими показателями функциональных резервов сердца на 20,8 % больше лиц с удовлетворительным уровнем адаптационного потенциала, на 12,3 % больше обследованных с хорошим уровнем индекса Скибинского. Лица с высшим резервом работоспособности сердца демонстрируют лучшие показатели толерантности к умственной нагрузке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональное состояние; индекс Руфье; адаптационный потенциал; индекс Скибинского; проба Розенталю.

FEATURES OF FUNCTIONAL CONDITION OF THE BODY OF YOUNG PERSONS WITH DIFFERENT RESERVE OF HEART DISABILITY

©O. S. Voloshyn¹, H. B. Humenyuk¹, M. V. Voloshyn², Yu. S. Smorshchok², N. H. Zinkovska³

¹*Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University*

¹*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

¹*Kremenets Taras Shevchenko Regional Humanitarian-Pedagogical Academy*

SUMMARY. The functional state of the body is largely determined by nature and effectiveness of mechanisms of its adaptation. The study of functional capabilities of cardiovascular system allows to get a wide array of information about the reactivity of body in response to fluctuations in environment.

The aim – to study activity of cardiovascular system, adaptive potential, training of breathing apparatus, tolerance to mental load.

Material and Methods. 60 practically healthy young persons were examined. The indicators of heart rate, blood pressure, Baevsky adaptive potential, Skibinsky index indicators, Rosenthal tests, Robinson index and mental load tolerance were studied.

Results. 88.9 % of young people had a satisfactory level of adaptive capacity in group with Ruffier index is above average. Only 60.0 % of the examined had a satisfactory level of adaptive capacity in group with average level of the Ruffier index.

The respiratory system has better performance in group 1: the good level of Skibinsky index was set in 22.3 % of people, and 66.7 % had a satisfactory level of this index. At the same time, 10 % of the surveyed had a good level of Skibinsky index in group 2, 80 % of them had the satisfactory index, and another 10 % had a low level of Skibinsky index. The persons with high level of tolerance to mental load dominate in group 1 and formed 60 %.

Conclusions. There are more people with satisfactory level of adaptive potential in 20.8 %, 12.3 % more people with a good level of Skibinsky index in the group with high rates of functional reserves of the heart. Persons with large reserve of heart performance demonstrate the best indicators of tolerance to mental load.

KEY WORDS: functional status; Ruffier index; adaptive potential; Skibinsky index; Rosenthal test.

Отримано 20.05.2020

НАНОЧАСТИНКИ ОКСИДУ ЦИНКУ ПОСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ГЕРБІЦИДОМ ГЛІФОСАТОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

©Я. Ю. Гапоненко, Н. Я. Летняк, М. М. Корда

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Розвиток нанотехнологій сприяє появі нових ультрависокодисперсних форм речовин – наноматеріалів, які широко використовують у наукових дослідженнях, промисловості та медицині. Характерна для наночастинок здатність посилювати транспорт хімічних речовин і лікарських засобів у клітини і через бар'єри організму робить актуальним питання про можливість потенціювання токсичної дії хімічних контамінантів при їх сумісному надходженні в організм.

Мета – вивчити вплив наночастинок оксиду цинку на здатність гербіциду гліфосату викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові й печінці експериментальних щурів.

Матеріал і методи. Досліди виконані на щурах-самцях, яким внутрішньошлунково протягом 14 днів вводили у вигляді суспензії 0,5 мл наночастинок ZnO у дозі 100 мг/кг та гліфосат (у формі гербіциду раундапу) в дозі 250 мг/кг маси тіла. Токсиканти вводили сумісно та окремо. У сироватці й печінці визначали сумарну активність NO-синтази, каталази, супероксиддисмутази, вміст NOx, ТБК-активних продуктів, окисномодифікованих білків, відновленого глутатіону, церулоплазмину і загальну антиоксидну активність сироватки.

Результати. Встановлено, що під впливом наночастинок оксиду цинку більшість показників зазнавали негативних змін. Введення щурам гербіциду гліфосату призводило до більш вираженого зсуву всіх досліджуваних показників. Проте максимальні зміни показників зареєстровано у групі тварин, яким сумісно вводили наночастинок оксиду цинку та гліфосат. У цьому випадку показники вмісту ТБК-активних продуктів, NOx, окисно-модифікованих білків й активності NO-синтази і супероксиддисмутази в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів достовірно погіршувалися, порівняно з аналогічними показниками у групі тварин, яким вводили тільки гербіцид.

Висновок. Наночастинок оксиду цинку посилюють здатність гербіциду гліфосату викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес у сироватці крові й печінці експериментальних щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: наночастинок оксиду цинку; гліфосат; оксидативний та нітрооксидативний стрес.

Вступ. Зважаючи на широке використання багатьма країнами світу у різних сферах виробництва, побуті й медицині, наноматеріали набувають характеру нового глобального антропогенного чинника, який може характеризуватись потенційною небезпекою як для здоров'я людини, так і для стану екологічних систем [10]. Характерні для наночастинок малі розміри та велика сумарна площа поверхні, в поєднанні з іншими фізико-хімічними властивостями, можуть зумовлювати досить непрогнозовані токсикологічні властивості. Токсичні ефекти наноматеріалів залежать від багатьох вихідних станів наночастинок та можуть реалізуватися як на тканинному рівні, після проникнення наночастинок у внутрішнє середовище організму та захоплення клітинами, так і опосередковано, за рахунок їх впливу на видовий склад, чисельність і активність компонентів кишкового мікробіоценозу [4, 5, 7].

Одним із пріоритетних видів наноматеріалів є нанопорошок оксиду цинку (нано-ZnO), який широко використовують у всезростаючих масштабах, зокрема у медицині та фармакології, харчовій промисловості та сільському господарстві, виробництві комерційних продуктів та косметології [14, 17]. Необхідно зазначити, що дані щодо токсичності нано-ZnO є вельми суперечливими. Дея-

кі дослідження свідчать про мінімальну токсичність наночастинок оксиду цинку або про повну її відсутність [11, 20]. Токсикологічні дослідження інтратрахеального введення наночастинок оксиду цинку, проведені на мишах В. Wang, дали неоднозначні результати: від відсутності токсичності до запалення з формуванням гранульом у легенях і смерті експериментальних тварин. На сьогодні питання про механізми токсичності наночастинок оксиду цинку залишається відкритим [20].

Наночастинок характеризуються тим, що мають властивість проходити крізь біологічні бар'єри в межах організму, які не проникні для більших частинок. При цьому адсорбовані на їх поверхні токсини можуть проникати у внутрішнє середовище клітини або впливати на мембранні циторецептори, ініціюючи імунну реакцію, що зумовлює актуальність вивчення токсикологічних властивостей наночастинок при їх надходженні в організм разом із традиційними контамінантами довкілля [7, 8].

До небезпечних речовин антропогенного походження, що надходять у навколишнє середовище, належать хімічні засоби боротьби з небажаною рослинністю – гербіциди. Обсяг цих біологічно активних і часто високотоксичних для людини і тварин речовин, що використовуються щорічно

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення в світовій практиці, нині досягає понад 2 млн т. Один з найпоширеніших у світі гербіцидів – гліфосат. Препарати на його основі застосовують у більш як 130 країнах [15]. Проте, попри надзвичайно широке застосування, щодо безпечності гліфосату для здоров'я людини залишається ряд питань.

Тому, враховуючи інтенсивний розвиток нанотехнологій і, зокрема, широке використання наночастинок ZnO у різних галузях промисловості, необхідно дослідити як їх безпосередній токсичний вплив на біологічні системи, так і механізм їх дії при сумісному застосуванні з найбільш поширеними хімічними речовинами.

Мета – вивчити вплив наночастинок оксиду цинку на здатність хімічного токсиканта гліфосату викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові й печінці експериментальних щурів.

Матеріал і методи дослідження. В експериментах використовували безпородних щурів-самців масою 160 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Інтوکсикацію в щурів моделювали шляхом щоденного внутрішньошлункового введення впродовж 14-ти діб 0,5 мл наночастинок оксиду цинку у вигляді суспензії в дозі 100 мг/кг маси тіла [13] і гліфосату (у формі гербіциду раундапу) в дозі 250 мг/кг маси тіла. Токсиканти вводили сумісно та окремо. Як контроль використовували інтактних тварин.

Диспергування наночастинок у воді чи розчині гліфосату проводили за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-М750Т (20–25 кГц, 750 Вт) протягом 5 хв.

Усіх піддослідних тварин було поділено на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольні) тварини; 2-га – щури, яким вводили наночастинок оксиду цинку; 3-тя – тварини, уражені гліфосатом; 4-та – щури, яким сумісно вводили наночастинок оксиду цинку та гліфосат.

Тварин виводили з експерименту на 15-ту добу під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тварини). Дослідженню підлягали сироватка крові й гомогенат печінки. У сироватці крові визначали загальний вміст нітратів і нітритів (NOx) [16], рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [1], окисномодифікованих білків (ОМБ) [6], активність каталази (КТ) [3], вміст відновленого глутатіону (Г-SH) [12], церулоплазміну (ЦП) [2] і загальну антиоксидну активність (ЗАА) [18]. У печінці визначали сумарну активність NO-синтази [19], активність супероксиддисмутази (СОД) [9] і рівень ТБК-АП [1].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.0 з використанням параметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх

показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами встановлювали за допомогою критерію Стюдента. Зміни вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові й печінці щурів за умов впливу наночастинок оксиду цинку і гліфосату наведено в таблиці 1. Як можна побачити з цих даних, двотижневне введення щурам розчину наночастинок оксиду цинку викликало достовірні зміни показників інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, функціонального стану системи синтезу оксиду азоту і системи антиоксидного захисту, порівняно з аналогічними показниками у групі інтактних тварин. Зокрема, вміст ТБК-АП у сироватці крові збільшився у 1,2 раза, а у печінці – у 1,5 раза ($p < 0,05$). Введення тваринам нано-ZnO призвело до достовірного збільшення рівня альдегідо- і кетоніохідних як нейтрального так і основного характеру відповідно у 1,4 та 1,7 раза ($p < 0,05$), порівняно з показниками контрольної групи тварин. Внутрішньошлункове введення гліфосату призвело до ще вираженіших змін інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення і системи антиоксидного захисту. Так, вміст ТБК-АП перевищував показник контролю на 48 % у сироватці крові і на 90 % у печінці дослідних тварин ($p < 0,05$). Введення гліфосату також викликало окисну модифікацію як нейтральних, так і лужних амінокислот сироватки крові. На 14-ту добу експерименту вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетоніохідних нейтрального характеру), збільшився у 1,7 раза ($p < 0,05$), порівняно з інтактними щурами, а тих, що визначалися при 430 нм (альдегідо- та кетоніохідні основного характеру), – у 2,0 рази ($p < 0,05$).

Як відомо, активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів у тканинах, а й від функціонального стану системи антиоксидного захисту. З метою дослідження впливу наночастинок оксиду цинку і гліфосату на стан антиоксидної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну та відновленого глутатіону й загальну антиоксидну активність сироватки крові. Встановлено достовірне зменшення вмісту ЦП в сироватці (в 1,2 раза, $p < 0,05$), активності КТ у сироватці (в 1,2 раза, $p < 0,05$) і гомогенаті печінки (в 1,5 раза, $p < 0,05$), а також СОД у печінці (в 1,3 раза, $p < 0,05$) щурів, яким вводили наночастинок, порівняно з контролем. Введення тваринам гліфосату

Таблиця 1. Вплив наночастинок оксиду цинку та гліфосату на показники інтенсивності оксидативного і нитрооксидативного стресу в сироватці крові й печінці щурів (M±m, n=8)

Показник	Групи тварин			
	інтактні	нано-ZnO	гліфосат	нано-ZnO+гліфосат
Сироватка крові				
ТБК-АП, мкмоль/л	7,53±0,45	9,26*±0,53	10,69*±0,65	16,56*#±0,80
ОМБ ₃₇₀ , мкмоль/мг білка	0,8±0,03	1,16*±0,05	1,36*±0,07	1,52*±0,08
ОМБ ₄₃₀ , мкмоль/мг білка	0,53±0,02	0,88*±0,04	1,06*±0,05	1,24*#±0,05
ЦП, мг/л	227,3±7,12	197,16*±6,80	170,67*±6,23	141,87*#±6,05
КТ, мкат/л	0,61±0,03	0,48*±0,04	0,40*±0,05	0,34*±0,04
GSH, ммоль/л	2,84±0,19	2,40±0,17	2,02*±0,18	1,57*±0,15
ЗАА, %	59,68±3,15	51,89±2,75	44,20*±2,60	33,15*#±2,65
NO _x , ммоль/л	3,24±0,21	4,53*±0,35	5,83*±0,38	7,12*#±0,35
Гомогенат печінки				
ТБК-АП, мкмоль/кг	28,36±2,04	42,54*±2,85	53,88*±3,02	59,55*±2,92
СОД, ум. од/г	32,05±1,72	24,6*±1,58	20,03*±1,28	15,26*#±1,12
КТ, мкат/мг	35,15±2,01	25,10*±1,86	20,67*±1,72	18,02*±1,61
NO синтаза, нмоль/мг білка	2,53±0,21	3,28*±0,23	4,30*±0,38	5,81*#±0,40

Примітка. * – зміни достовірні порівняно з контролем (p<0,05); # – зміни достовірні порівняно з групою тварин, яким вводили гліфосат (p<0,05).

супроводжувалося глибокими порушеннями функціонування антиоксидної системи. Відомо, що з комплексу ферментів системи антиоксидного захисту СОД першою вступає в процес знешкодження супероксидного аніон-радикала, який утворюється в результаті надходження до організму токсичних чинників. На 14-ту добу експерименту після введення гліфосату активність СОД у печінці знизилась в 1,6 раза (p<0,05). Збільшення в клітині концентрації вільних радикалів зумовлює зменшення активності СОД, можливо, внаслідок необоротного відновлення міді в активному центрі або в результаті окиснення в ньому функціональних груп, зокрема тіолових. Також, цілком імовірно, токсиканти викликають конформаційні зміни молекули ферменту, що призводить до втрати ним своїх функціональних властивостей. Одним із основних антиоксидантів плазми крові є церулоплазмін. Особливістю цього білка є висока стабільність до токсичної дії активних форм кисню, що дозволяє йому зберігати біологічну активність за умов їх інтенсивної генерації. Ми встановили достовірне (в 1,4 раза, p<0,05) зменшення ЦП через 14 діб після введення гліфосату. Під впливом гербіциду спостерігали достовірне зниження активності КТ у сироватці крові (в 1,5 раза) і гомогенаті печінки (у 1,7 раза) та вмісту в сироватці ще одного важливого антиоксиданта – G-SH (у 1,4 раза, p<0,05) порівняно з аналогічними показниками у групі контролю. ЗАА сироватки крові в щурів, яким вводили гліфосат, достовірно (на 35,2 %, p<0,05) зменшувалася порівняно з контролем.

До максимально виражених змін досліджуваних показників призвело введення наночастинок оксиду цинку сумісно з гліфосатом. У цьому випадку вміст ТБК-АП збільшувався у сироватці крові у 2,2 раза і у печінці у 2,1 раза, порівняно з контрольною групою тварин, і достовірно перевищував показники щурів, яким вводили тільки гліфосат. У сироватці крові щурів, яким вводили наночастинок оксиду цинку разом з гліфосатом, вміст ОМБ₃₇₀ та ОМБ₄₃₀ був достовірно вищим (у 1,9 раза і 2,4 раза відповідно, p<0,05), порівняно з інтактною групою тварин. При цьому вміст ОМБ₄₃₀ достовірно перевищував аналогічний показник у тварин, яким вводили тільки гербіцид.

Введення наночастинок оксиду цинку сумісно з гліфосатом призводило до достовірного зниження активності СОД у печінці (у 2,1 раза), КТ у сироватці крові (у 1,7 раза) і гомогенаті печінки (у 1,9 раза), вмісту ЦП (у 1,6 раза) і G-SH (у 1,8 раза) у сироватці крові та ЗАА сироватки (у 1,8 раза), порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі тварин.

Токсичне ураження печінки призводить до формування медіаторів запалення, основними з яких є прозапальні цитокіни, що можуть моделювати систему синтезу оксиду азоту в тканинах, зокрема спричиняти гіперактивацію індуцибельної форми синтази оксиду азоту. Тому цікаво було дослідити вплив комбінованого застосування наночастинок оксиду цинку й гліфосату на загальну активність NO-синтази у печінці та вміст метаболітів оксиду азоту в крові. Як свідчать отримані результати, при введенні наночастинок загальна

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

активність NO-синтази в печінці достовірно (у 1,3 раза) підвищувалася, порівняно з групою інтактних тварин. Ще більшою мірою активність ферменту зростала в щурів, яким вводили гліфосат – у 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем. У тварин, яким вводили сумісно наночастинки та гліфосат, цей показник був максимальним і у 2,3 раза ($p < 0,05$) перевищував показник контролю. Очевидно, активацією NO-синтази можна пояснити отримані нами результати, що свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові щурів, яким вводили наночастинки чи гліфосат окремо та сумісно. Слід також зазначити, що у тварин, яким вводили наночастинки оксиду цинку разом з гліфосатом, показники вмісту як NOx, так і активності NO-синтази, були достовірно вищими, ніж у щурів, які отримували тільки гербіцид гліфосат. Ці дані вказують на те, що при дії гліфосату сумісно з наночастинками індуцибельна форма синтази оксиду азоту індукується більшою мірою, ніж при його дії без наночастинок. Можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенезі ураження печінки при дії наночастинок оксиду цинку сумісно з гліфосатом.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що наночастинки оксиду цинку посилюють здатність гербіциду гліфосату викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові й печінці експериментальних щурів. Такий синергізм токсичних ефектів досліджуваних чинників, найімовірніше, зумовлений здатністю наночастинок оксиду цинку абсорбувати на своїй поверхні токсичні сполуки та сприяти їх транспорту до тканин і клітин, зокрема в гепатоцити. Також, оскільки наночастинки оксиду цинку безпосередньо стимулюють окислювальні процеси в клітинах, то можлива сумація прооксидних ефектів досліджуваних чинників. Крім того, можливо, що наночастинки змінюють метаболічні шляхи в клітинах, призводячи до токсифікації ксенобіотиків хімічної природи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.
3. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
4. Лахтин В. М. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин // Вестн. РАМН. – 2008. – № 4 – С. 50–55.
5. Леоненко Н. С. Особливості фізико-хімічних властивостей та токсичної дії наноматеріалів – до проблеми оцінки їхнього небезпечного впливу на живі організми (огляд літератури) / Н. С. Леоненко, О. В. Демецька, О. Б. Леоненко // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2016. – № 1. – С. 64–77.
6. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // Буковин. мед. вісн. – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.
7. Микитюк М. В. Наночастинки та перспективи їх застосування в біології і медицині / М. В. Микитюк // Проблеми екології та медицини. – 2011. – № 5–6. – С. 41–49.
8. Трахтенберг І. М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості / І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 4 (37). – С. 62–74.
9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
10. Чекман І. С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І. С. Чекман // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122–129.
11. Цинк і наночинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 2 (94), Т. III/IV. – С. 42–47.
12. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl group / G. L. Ellman // Arch of Bioch. and Biophys. – 1959. – No. 82. – P. 70–77.
13. Oral exposure to zinc oxide nanoparticles induced oxidative damage, inflammation and genotoxicity in rat's lung / N. Howaida, H. Atti, M. Shalaby, M. Arafah // Life Science Journal. – 2013. – No. 10 (1). – P. 1969–1979.
14. Jiang J. The advancing of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. / J. Jiang, J. Cai // Bioinorganic Chemistry and Applications. – 2018. Article ID 1062562, 18 p. DOI: 10.1155/2018/1062562
15. Neiva T. J. C. In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation / T. J. C. Neiva, A. C. R. Moraes, R. Schwyzer [et al.] // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2010. – No. 32 (4). – P. 291–294.
16. Ridnour L. A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media / L. Ridnour, J. E. Sim, M. Hayward [et al.] // Anal. Biochem. – 2000. – No. 281. – P. 223–229.
17. Jensen Interaction of biologically relevant proteins with ZnO nanomaterials: A confounding factor for in vitro toxicity endpoints. / E. Da. Silva, Y. Kembouchea, U. Tegnera [et al.] // Toxicology in Vitro. – 2019. – No. 56. – P. 41–51.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

18. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J. M. Gutteridge, R. J. Sharp [et al.] // *Clin. Sci. and Mol. Med.* – 1974. – No. 47. – P. 215–222.

19. N-Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine / D. Stuehr,

N. S. Kwon, C. Nathan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – No. 266. – P. 6259–6263.

20. Wang B. Acute toxicological impact of nano- and submicroscaled zinc oxide powder on healthy adult mice / B. Wang, W. Feng, M. Wang [et al.] // *Journal of Nanoparticle Research.* – 2008. – No. 10 (2). – P. 263–276.

REFERENCES

1. Andreyeva, L.I., Kozhemyakin, L.A., & Kishkun A.A. (1988). Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the method of lipid peroxides determination by the test with thiobarbituric acid]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 11, 41-43 [in Russian].

2. Kolb, V.G., & Kamyshnikov, V.S. (1982). *Spravochnik po klinicheskoy khimii [Manual om Clinical Chemistry]*. Minsk: Belarus[in Russian].

3. Koroliuk, M.A., Ivanova, L.I., & Mayorova, I.G. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of catalase activity determination]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 1, 16-19 [in Russian].

4. Lakhtin, V.M., Afanasev, S.S., Lakhtin, M.V. (2008). Nanotekhnologii i perspektivy ikh ispolzovaniya v meditsine i biotekhnologii [Nanotechnology and the prospects for their use in medicine and biotechnology]. *Vestn. RAMN – Bulletin of RAMN*, 4, 50-55 [in Russian].

5. Leonenko, N.S., Demetska, O.V., & Leonenko, O.B. (2016). Osoblyvosti fizyko-khimichnykh vlastyvostei ta toksychnoi dii nanomaterialiv – do problemy otsinky yiknoho nebezpechnoho vplyvu na zhyvi orhanizmy (ohliad literatury) [Features of physicochemical properties and toxic effects of nanomaterials – to the problem of assessing their dangerous effects on living organisms]. *Suchasni problemy toksykologii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky – Modern Problems of Toxicology, Food and Chemical Safety*, 1, 64–77 [in Ukrainian].

6. Meshchyshen, I.F. (1998). Metod vyznachennia oksylivualnoi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi [Method of determination of oxidative modification of plasma (blood serum) proteins]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Journal*, 1 (2), 156-158 [in Ukrainian].

7. Mykytiuk, M. V. (2011). Nanochastyntky ta perspektyvy yikh zastosuvannya v biolohii i medytsyni [Nanoparticles and prospects for their application in biology and medicine]. *Problemy ekolohii ta medytsyny – Problems of Ecology and Medicine*, 5-6, 41-49 [in Ukrainian].

8. Trakhtenberh, I.M., & Dmytrukha, N.M. (2013). Nanochastyntky metaliv, metody otrymannya, sfery zastosuvannya, fizyko-khimichni ta toksychni vlastyvosti [Metal nanoparticles, production methods, areas of application, physicochemical and toxic properties]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi – Ukrainian Journal on Problems of Work Medicine*, 4 (37), 62-74[in Ukrainian].

9. Chevri, S., Chaba, I., & Sekei, Y. (1985). Rol superoksidmutazy v oksylitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniya yeye v biologicheskome materiale [Importance of superoxide dismutase in oxidative processes of

a cell and method of its determination in biological material]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 11, 678-681 [in Russian].

10. Chekman, I.S. (2009). Nanochastyntky: vlastyvosti ta perspektyvy zastosuvannya [Nanoparticles: properties and usage perspectives]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal – Ukrainian Biochemistry Journal*, 1 (81), 122-129 [in Ukrainian].

11. Chekman, I.S., Ulberh, Z.R., Rudenko, A.D., Marushko, Yu.V., Hruzina, T.H., Reznichenko, L.S., Dybkova, S.M., Hrebelyk A.I. (2013). Tsynk i nanotsynk: vlastyvosti, zastosuvannya u klinichnii praktytsi [Zinc and nanozinc: dominance, stagnation in clinical practice]. *Ukr. med. Chasopys – Ukrainian Medical Review*, 2 (94, III/IV, 42-47 [in Ukrainian].

12. Ellman, G.L. (1959). Tisne sulfhydryl group. *Arch. of Bioch. and Biophys.* (82), 70-77.

13. Howaida, N., Atti, H., Shalaby, M., Arafah, M. (2013). Oral exposure to zinc oxide nanoparticles induced oxidative damage, inflammation and genotoxicity in rat's lung. *Life Science Journal*, 10 (1), 1969-1979.

14. Jiang, J., & Cai, J. (2018). The advancing of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. Article ID 1062562, 18. Retrieved from: <https://doi.org/10.1155/2018/1062562>.

15. Neiva, T.J.C., Moraes, A.C.R., Schwyzer, R., Rocha, T.R.F., Fries, D.M., Silva, A.M., & Benedetti, A.L. (2010). In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 32 (4), 291-294.

16. Ridnour, L., Sim, J.E. & Hayward, M. (2000). A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media. *Anal. Biochem.*, 281, 223-229.

17. Silva, E. Da., Kembouchea, Y., Tegnera, U., Baunb, A., & Keld A. (2019). Jensen Interaction of biologically relevant proteins with ZnO nanomaterials: Aconfounder factor for in vitro toxicity endpoints. *Toxicology in Vitro*, 56, 41-51.

18. Stock, J., Gutteridge, J.M. & Sharp, R.J. (1974). Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clin. Sci. and Mol. Med.*, 47, 215-222.

19. Stuehr, D.N., Kwon, N.S. & Nathan, C. (1991). Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *J. Biol. Chem.*, 266, 6259-6263.

20. Wang, B., Feng, W., & Wang, M. (2008). Acute toxicological impact of nano- and submicroscaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *Journal of Nanoparticle Research*, 10 (2), 263-276.

НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЦИНКА УСИЛИВАЮТ ВЫЗВАННЫЙ ГЕРБИЦИДОМ ГЛИФОСАТОМ ОКСИДАТИВНЫЙ И НИТРООКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

©Я. Ю. Гапоненко, Н. Я. Летняк, М. М. Корда

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Развитие нанотехнологий способствует появлению новых ультравысокодисперсных форм веществ – наноматериалов, которые широко используют в научных исследованиях, промышленности и медицине. Характерная для наночастиц способность усиливать транспорт химических веществ и лекарственных средств в клетки и через барьеры организма делает актуальным вопрос о возможности потенцирования токсического действия химических контаминантов при их совместном поступлении в организм.

Цель – изучить влияние наночастиц оксида цинка на способность гербицида глифосата вызывать оксидативный и нитрооксидативный стресс в сыворотке крови и печени экспериментальных крыс.

Материал и методы. Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах, которым внутривентрикулярно в течение 14 дней вводили в виде суспензии 0,5 мл наночастиц ZnO в дозе 100 мг/кг и глифосат (в форме гербицида раундапа) в дозе 250 мг/кг массы тела. Токсиканты вводили совместно и по отдельности. В сыворотке и печени определяли суммарную активность NO-синтазы, каталазы, супероксиддисмутазы, содержание NOx, ТБК-активных продуктов, окислительно-модифицированных белков, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا и общую антиоксидантную активность сыворотки.

Результаты. Установлено, что под влиянием наночастиц оксида цинка большинство исследуемых показателей испытывали достоверные изменения. Введение крысам гербицида глифосата приводило к выраженным изменениям всех показателей. Однако максимальные изменения показателей зарегистрированы в группе животных, которым совместно вводили наночастицы оксида цинка и глифосат. В этом случае показатели содержания ТБК-активных продуктов, NOx, окислительно-модифицированных белков и активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови и гомогенате печени крыс достоверно изменялись, по сравнению с аналогичными показателями в группе животных, которым вводили только гербицид.

Выводы. Наночастицы оксида цинка усиливают способность глифосата вызывать оксидативный и нитрооксидативный стресс в сыворотке крови и печени экспериментальных крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наночастицы оксида цинка; глифосат; оксидативный и нитрооксидативный стресс.

ZINC OXIDE NANOPARTICLES ENHANCE OXIDATIVE AND NITRO-OXIDATIVE STRESS CAUSED BY HERBICIDE GLYPHOSATE

©Ya. Yu. Haponenko, N. Ya. Letniak, M. M. Korda

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The development of nanotechnologies contributes to the emergence new ultra high dispersed substance forms called nanomaterials which are widely used in scientific research, industry and medicine. The capability of nanoparticles to increase the transport of chemicals and drugs into cells and through the body barriers provides the possibility of the potentiating of chemical contaminants toxicity in case of their simultaneous intake into the organism.

The aim – to explore the effect of zinc oxide nanoparticles on the ability of herbicide glyphosate to cause oxidative and nitro-oxidative stress in blood serum and liver of experimental rats.

Material and Methods. Suspension of ZnO nanoparticles (0.5 ml) at a dose of 100 mg/kg and glyphosate (in the form of herbicide roundup) at a dose of 250 mg/kg of body weight were administered intragastrically to male rats for 14 days. The toxicants were administered simultaneously and separately. The total activity of NO-synthase, catalase, superoxide dismutase, content of NOx, thiobarbituric acid reactive substances, oxidative modified proteins, reduced glutathione, ceruloplasmin and total serum antioxidant activity were measured in serum and liver.

Results and Discussion. It was shown that zinc oxide nanoparticles affect negatively on the majority of studied parameters. The administration of glyphosate resulted in more profound changes of all indices. However, the maximal changes of the parameters were evidenced in the group of animals that were co-administered with zinc oxide nanoparticles and glyphosate. In that case, the content of thiobarbituric acid reactive substances, oxidative modified proteins, NOx and activity of NO-synthase and superoxide dismutase in rats were significantly worse compared with the similar indices in animals that were administered with the chemical toxicant only.

Conclusions. Zinc oxide nanoparticles enhance the capability of the herbicide glyphosate to cause oxidative and nitro-oxidative stress in blood serum and liver of the experimental rats.

KEY WORDS: nano-ZnO; glyphosate; oxidative and nitro-oxidative stress.

Отримано 12.05.2020

ПРОФІЛАКТИКА РЕПЕРFUЗІЙНО-РЕОКСИГЕНАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ КРОВІ

©Н. І. Герасимюк, І. І. Лойко

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Хірургічне лікування хронічної артеріальної недостатності полягає в проведенні реконструктивних втручань на магістральному артеріальному руслі нижніх кінцівок. Порушенням кислотно-лужного балансу при реоксигенації ішемізованої кінцівки не надається достатньої уваги при лікуванні реперфузійно-реоксигенаційного синдрому.

Мета – покращити ефективність запобігання реперфузійно-реоксигенаційному синдрому в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок шляхом медикаментозної корекції кислотно-лужного балансу крові.

Матеріал і методи. Дослідження проводили загалом у 79 пацієнтів із атеросклеротичним ураженням аорто-клубово-стегнового сегмента. Оцінку кислотно-лужного балансу крові проводили на мікрогазоаналізаторі ABL-330 "Radiometer" та "Stat ProfAile ultrac". 30 пацієнтів із високим ризиком розвитку РРС були прооперовані після проведення підготовки, доповненої препаратом для корекції кислотно-лужного балансу крові (Трометамол).

Результати. Рівень рН венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у пацієнтів із ІІБ стадією ХАН знаходиться в межах, що відповідає компенсованому, із ІІІА стадією – субкомпенсованому, із ІІІБ – ІV стадією – декомпенсованому метаболічному ацидозу. У них встановлено помітне, порівняно з контрольною групою, зниження HCO_3^- і SBC. При цьому вміст SBC нижчий у 1,4 ($p < 0,05$) разів, а HCO_3^- – у 1,3 ($p < 0,05$) разів, порівняно зі здоровими особами. Найсуттєвіші зміни КЛБ спостерігаються у пацієнтів із ІІІБ – ІV стадією ХАН. Використання Трометамолу дає можливість вже напередодні оперативного втручання підвищити рН до рівня 7,21 од., парціальний тиск PCO_2 та вміст в крові T CO_2 , збільшити у 1,6 разів ($p < 0,05$) вміст у венозній крові SBC та у 1,4 разів ($p < 0,05$) вміст HCO_3^- .

Висновки. Корекція кислотно-лужного балансу є необхідною умовою запобігання реперфузійному пошкодженню при реваскуляризації артеріального русла нижніх кінцівок у пацієнтів із ХАН.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна недостатність; реперфузійний синдром.

Вступ. Ураження магістральних артерій нижніх кінцівок оклюзивного походження складають близько 1/5 всіх патологічних змін системи кровообігу [1]. Лікування хронічної артеріальної недостатності полягає в проведенні реконструктивних втручань на магістральному артеріальному руслі нижніх кінцівок [2]. Технічно бездоганні оперативні втручання не гарантують збереження ішемізованої нижньої кінцівки і відновлення периферійного кровотоку [3]. Відновлення кровотоку в цій ділянці супроводжується розвитком комплексу пов'язаних реакцій в ішемізованій нижній кінцівці [4, 5]. Ці патологічні зміни призводять до постішемічного збіднення перфузії тканин м'язів гомілки із їх реперфузійним пошкодженням [5]. Пусковим фактором розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому є поступлення в ішемізовані тканини кисню [6]. Невідповідність між кількістю кисню в артеріальній крові і можливістю тканин до його утилізації є основним чинником цього процесу [7]. Це є наслідком таких факторів: порушення в системі кисневотранспортної функції крові, балансу електролітів крові, прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та кислотно-лужного балансу [3, 9]. Порушенню кислотно-лужного балансу у цьому патофізіологічному ланцюгу, за даними літератури, не надається до-

статньої уваги при лікуванні реперфузійно-реоксигенаційного синдрому [10].

Мета – покращити ефективність запобігання реперфузійно-реоксигенаційному синдрому в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок шляхом корекції кислотно-лужного балансу крові.

Матеріал і методи дослідження. Всі пацієнти були прооперовані. У 52 спостереженнях проведено аорто-біфеморальне алошунтування, у 17 з них одночасно проведено стегно-дистальне аутоvenoзне шунтування, у 27 пацієнтів проведено однічне аорто-клубово-стегнове алошунтування, у 6 з них одночасно здійснено стегно-дистальне аутоvenoзне шунтування. 30 пацієнтів із високим ризиком розвитку РРС були прооперовані після проведення підготовки, доповненої середником для корекції кислотно-лужного балансу крові (КЛБ) (Трометамол). Кількість препарату для застосування була однаковою (в мл 0,3 моль/л розчину) = M (маса тіла в кг) \times ВЕ (дефіцит основи в ммоль/л). Для попередження та лікування РРС Трометамол застосовували за дві доби до хірургічного втручання і в перші 2–3 доби раннього післяопераційного періоду. Дослідження проводили загалом у 79 пацієнтів із атеросклеротичним ураженням аорто-клубово-стегнового сегмента. У контрольній групі

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення було 22 особи без ознак атеросклеротичного ураження кінцівок. Оцінку кислотно-лужного балансу крові (КЛБ) проводили на мікрогазоаналізаторі ABL-330 «Radiometer» (Данія) та «Stat ProfAile ultrac» (США). Для дослідження забір крові проводили до хірургічного втручання, на 1, 3 і 5 добу раннього післяопераційного періоду. Обробку результатів дослідження проведено за критеріями варіаційної статистики з використанням програм EXEL і STATISTIC.

Результати й обговорення. При аналізі показників КЛБ крові із підшкірної вени ішемізованих нижніх кінцівок у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням аорто-клубово-стегнового сегмента встановлено його зміну в сторону метаболічного ацидозу. До показників, які визначають характер зсуву КЛБ у хворих, належить зниження рН венозної крові. У пацієнтів із ІІБ стадією ХАН величина рН венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки знаходиться в межах, що відповідають компенсованому метаболічному ацидозу. Зсув рН венозної крові у пацієнтів цієї групи відбувається завдяки зниженню буферних систем організму як результат ішемії в нижніх кінцівках та підвищеному вмісту продуктів анаеробного обміну речовин. У хворих із ІІБ стадією ХАН встановлено помітне, порівняно із контрольною групою, зниження HCO_3^- і SBC. У пацієнтів із ІІІА стадією ХАН рівень рН венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки визначається в межах субкомпенсованого метаболічного ацидозу. При вказаних обставинах вміст SBC нижчий у 1,4 ($p < 0,05$) раза, а HCO_3^- – у 1,3 ($p < 0,05$) раза, порівняно зі здоровими обстеженими. Падіння концентрації бікарбонатів призводить до дефіциту буферних ос-

нов і свідчить про нагромадження нелетких органічних кислот в організмі хворих із атеросклеротичним ураженням артеріального русла нижніх кінцівок.

Найпомітніші зміни КЛБ були у пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН. Рівень рН венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у хворих із даною стадією ХАН знаходиться в межах декомпенсованого метаболічного ацидозу. Вміст SBC нижчий у 1,7 ($p < 0,001$) раза, а HCO_3^- – у 1,6 ($p < 0,05$) раза, порівняно з контрольною групою. При цьому відбувається виражене зміщення буферних основ і зниження вмісту бікарбонатів. Дефіцит буферних основ у венозній крові ішемізованої нижньої кінцівки в 9 разів перевищує їх рівень в осіб контрольної групи.

У 13 пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН і ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому (PPC) реконструкція аорто-клубово-стегнового сегмента здійснювалась після проведення системної підготовки з метою профілактики та лікування PPC без корекції КЛБ [9]. Показники КЛБ у першу добу раннього післяопераційного періоду вказували на поглиблення декомпенсованого ацидозу (табл. 1). Поряд із несуттєвим зниженням рівня рН венозної крові проблемної нижньої кінцівки спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження як PCO_2 , так і TCO_2 . Вміст SBC був на 19,2 % нижчий, а вміст HCO_3^- незначно вищий (5,6 %), порівняно із показниками, отриманими напередодні оперативного втручання. Відбувався більш виражений зсув буферних основ, падіння вмісту бікарбонатів. Дефіцит буферних основ у венозній крові проблемних нижніх кінцівок майже у 10 разів перевищував їх рівень в осіб контрольної групи.

Таблиця 1. Зміна показників кислотно-лужного балансу крові при ревазуляризації артеріального русла нижньої кінцівки у пацієнтів із ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому

Строки операційного процесу	Показники					
	рН, од.	PCO_2 , мм рт. ст.	TCO_2 , ммоль/л	SBE, ммоль/л	SBC, ммоль/л	HCO_3^- , ммоль/л
До операції	7,04±0,05	38,17±0,91	17,41±0,83	-16,17±2,15	11,53±2,28	14,56±2,34
1 доба після операції	7,02±0,11	34,16±1,53 <0,05	14,72±0,98 <0,05	-17,82±3,04	9,27±2,08	15,41±2,44
3 доба після операції	7,22±0,08	36,28±1,95	17,81±0,94	-15,24±2,75	11,51±2,32	19,32±2,51 <0,05
5 доба після операції	7,24±0,07 <0,05	39,42±2,09	22,83±1,36	-8,17±1,53	17,63±2,47 <0,05	22,59±2,53 <0,05

Зазначене вище свідчить про необхідність передопераційної корекції КЛБ. 36 пацієнтам із ІІІБ–ІV стадією ХАН і ризиком розвитку PPC реконструкцію аорто-клубово-стегнового сегмента здійснювали після проведення системної підготовки з метою профілактики та лікування PPC [9] та корекції КЛБ препаратом Трометамол (табл. 2). Дослідження КЛБ, проведені до оперативного втручання, встановили значні зміни в його стані.

Разом з підвищенням рН до рівня 7,21 од. зростали показники PCO_2 та вміст в крові TCO_2 , збільшувався у 1,6 раза ($p < 0,05$) вміст у венозній крові SBC, у 1,4 раза ($p < 0,05$) вміст у венозній крові HCO_3^- . Ревазуляризація артеріального русла у пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН несуттєво сприяла зниженню рівня КЛБ. А вже на 5 добу поопераційного періоду рівень КЛБ досяг величин здорових осіб.

Таблиця 2. Зміна показників кислотно-лужного балансу крові при ревазуляризації артеріального русла нижньої кінцівки у пацієнтів із ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому при застосуванні корегуючої терапії

Строки операційного процесу	Показники					
	pH, од.	P CO ₂ , мм рт. ст.	T CO ₂ , мМоль/л	SBE, мМоль/л	SBC, мМоль/л	H CO ₃ , мМоль/л
До операції	7,21±0,06	41,45±1,34	19,47±0,91	-11,38±1,83	17,76±2,41	19,63±2,68
1 доба після операції	7,18±0,08	39,64±1,31	22,92±1,15	-7,53±1,24	15,84±2,37	17,08±1,76
3 доба після операції	7,24±0,08	38,52±1,58	23,45±1,32	-6,75±1,29 <0,05	18,16±2,41	19,15±1,96
5 доба після операції	7,33±0,07	41,82±2,25	24,53±1,47	-3,52±0,76 <0,05	22,83±2,64	23,71±2,34

ХАН нижніх кінцівок знаходиться у тісній взаємодії із реакцією середовища організму, зокрема із кислотно-лужним балансом крові [3]. КЛБ впливає на всі функції організму, насамперед на кислотно-транспортну функцію крові [8]. КЛБ венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у пацієнтів із ураженням аорто-клубово-стегнового сегмента при наростанні ступеня ХАН зміщується в сторону метаболічного ацидозу. Рівень pH венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у пацієнтів із ІІБ стадією ХАН знаходиться в межах, що відповідають компенсованому метаболічному ацидозу. У них встановлено помітне, порівняно із групою здорових осіб, зниження H CO₃ і SBC. Рівень же pH венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у пацієнтів із ІІІА стадією ХАН знаходиться в межах, що відповідають вже субкомпенсованому метаболічному ацидозу. При цьому вміст SBC нижчий у 1,4 (p<0,05) раза, а H CO₃ – у 1,3 (p<0,05) раза, порівняно зі здоровими особами. Найвираженіші зміни КЛБ спостерігаються у пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН. При цьому відбувається виражений зсув буферних основ і зниження вмісту бікарбонатів, а рівень pH венозної крові ішемізованої нижньої кінцівки у хворих із цією стадією ХАН знаходиться в межах декомпенсованого метаболічного ацидозу.

У пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН ревазуляризація артеріального русла нижніх кінцівок у ранньому післяопераційному періоді поглиблює прояв декомпенсованого ацидозу [3]. Причиною поглиблення декомпенсації метаболічного аци-

дозу слід вважати розлади кислотно-транспортної функції крові, як результат поступлення в ішемізовані тканини збагаченої киснем крові [2]. Це сприяє утворенню недоокиснених продуктів обміну, що спонукають до ще більшого зсуву КЛБ у кислий бік [3].

Необхідно проводити ревазуляризацію артеріального русла нижніх кінцівок у пацієнтів із ІІІБ–ІV стадією ХАН при ризикі розвитку PPC на фоні системної підготовки з метою профілактики та лікування PPC одночасно із корекцією КЛБ [8, 10]. Саме такий підхід до вирішення питання дає можливість вже напередодні оперативного втручання підвищити pH до рівня 7,21 од., парціальний тиск P CO₂ та вміст в крові T CO₂ збільшити у 1,6 раза (p<0,05) вміст у венозній крові SBC та у 1,4 раза (p<0,05) вміст H CO₃. Оперативне втручання сприяє несуттєвому зниженню рівня рівня КЛБ, а на 5 добу післяопераційного періоду рівень КЛБ досягає величин осіб контрольної групи.

Висновки. У пацієнтів із атеросклеротичним ураженням нижніх кінцівок кислотно-лужний баланс венозної крові змінюється у напрямку метаболічного ацидозу і не нормалізується у ранньому післяопераційному періоді після реконструктивних операцій.

Корекція кислотно-лужного балансу є необхідною умовою попередження реперфузійного пошкодження при ревазуляризації артеріального русла нижніх кінцівок у пацієнтів із хронічною артеріальною недостатністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Калинин Р. Е. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенникова. – М. : GEOTAP-Медиа, 2014. – 152 с.
2. Percival T. J. Reperfusion strategies in the management of extremity vascular injury with ischaemia / T. J. Percival, T. E. Rasmussen. // British Journal of Surgery 2012. – Vol. 99 (Suppl 1). – P. 66–74.

3. Геник С. М. Реперфузійний синдром після ревазуляризації ішемії нижніх кінцівок / С. М. Геник, А. В. Симчич // Серце і судини. – 2016. – № 3. – С. 104–108.

4. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 45. – P. 5–67.

5. Васина Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Вла-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
сов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16 (1). – С. 4–15.

6. Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia-reperfusion injury / A. R. Anzell, R. Maizy, K. Przyklenk, T. H. Sanderson // *Mol. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 2547–2564.

7. Santistevan J. R. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach / J. R. Santistevan // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 35. – P. 889–909.

8. The effect of antioxidants on ischemia-reperfusion injury in flap surgery, antioxidants, emad shalaby / Mehmet

Bozkurt, Melihcan Sezgic, Percin Karakol [et al.] // *Intech. Open.* DOI: 10.5772/intechopen.85500.

9. Eltzschig H. K. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation / H. K. Eltzschig, T. Eckle // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1391–401.

10. Профілактика та лікування реперфузійного пошкодження тканин при реконструкції артеріального русла аорто-стегно-підколінного сегмента в умовах хронічної критичної ішемії / І. К. Венгер, О. Б. Колотило, С. Я. Костів [та ін.] // *Шпитальна хірургія.* – 2018. – № 3. – С. 75–77.

REFERENCES

1. Kalinin, R.E., Suchkov, Y.A., & Pshennikova, A.S. (2014). *Endotelialnaya disfunktsiya i sposoby ee korrektsii pri obliteriruyushchem ateroskleroze [Endothelial dysfunction and methods for its correction in obliterating atherosclerosis]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

2. Percival, T.J., & Rasmussen, T.E. (2012). Reperfusion strategies in the management of extremity vascular injury with ischaemia. *British Journal of Surgery*, 99 (Suppl. 1), 66-74.

3. Henyk, S.M., & Symchych, A.V. (2016). Reperfuziyni syndrom pislia revaskulyaryzatsii ishemii nyzhnikh kintsivok [Reperfusion syndrome after revascularization of lower extremity ischemia]. *Sertse i sudyny – Heart and Vessels*, 3, 104-108 [in Ukrainian].

4. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.*, 45, 5-67.

5. Vasina, L.V., Petryshhev, N.N., & Vlasov, T.D. (2017). Endotelialnaya disfunktsiya i ee osnovnye marker [Endothelial dysfunction and its main markers]. *Regionarnoe krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya – Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 16 (1), 4-15 [in Russian].

6. Anzell, A.R., Maizy, R., Przyklenk, K., & Sanderson T.H. (2018). Mitochondrial quality control and disease:

Insights into ischemia reperfusion injury. *Mol. Neurobiol.*, 55, 2547-2564.

7. Santistevan, J.R. (2017). Acute limb ischemia: an emergency medicine approach. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 35, 889-909.

8. Mehmet Bozkurt, Melihcan Sezgic, Percin Karakol, Can Uslu, Tefvik Balikci, & Emad Shalaby (2019). The effect of antioxidants on ischemia-reperfusion injury in flap surgery, antioxidants. *Intech. Open.* DOI: 10.5772/intechopen.85500.

9. Eltzschig, H.K., & Eckle, T. (2011). Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nat. Med.*, 17, 1391-1401.

10. Venher, I.K., Kolotylo, O.B., Kostiv, S.Ya., Vaida, A.R., & Herasymuk, N.I. (2018). Profilaktyka ta likuvannya reperfuziynoho poskodzhennia tkanyn pry rekonstruktsii arterialnogo rusla aorto-stehno-pidkolinnogo sehmenta v umovakh khronichnoi krytychnoi ishemii [Prevention and treatment of reperfusion tissue damage in the reconstruction of the arterial bed of the aorto-femoral-popliteal segment in conditions of chronic critical ischemia]. *Shpytalna khirurhiia – Hospital Surgery*, 3, 75-77 [in Ukrainian].

ПРОФИЛАКТИКА РЕПЕРFUЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

©Н. И. Герасимюк, И. И. Лойко

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Хирургическое лечение хронической артериальной недостаточности заключается в проведении реконструктивных вмешательств на магистральном артериальном русле нижних конечностей. Нарушениям кислотно-щелочного баланса при реоксигенации ишемизированной конечности не предоставляется достаточного внимания при лечении реперфузионно-реоксигенационного синдрома.

Цель – повысить эффективность предупреждения реперфузионно-реоксигенационного синдрома у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей путем медикаментозной коррекции кислотно-щелочного баланса крови.

Материал и методы. Исследование проводилось на 79 пациентах с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента. Оценку кислотно-щелочного баланса крови проводили на микрогазоанализаторах ABL-330 "Radiometer" и "Stat ProfAile ultras". 30 пациентов с высоким риском развития РРС были прооперированы после проведения подготовки, дополненной препаратом для коррекции кислотно-щелочного баланса крови (Трометамол).

Результаты исследования. pH венозной крови ишемизированной нижней конечности у пациентов с IIB стадией ХАН находится в пределах, соответствующих компенсированному, с IIIA стадией – субкомпенсированному, с

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення IIIB – IV стадией – декомпенсованому метаболічному ацидозу. У них встановлено помітне, по порівнянню з контрольною групою, зниження HCO_3 і SBC. При цьому вміст SBC був нижче в 1,4 ($p < 0,05$) рази, а HCO_3 – в 1,3 ($p < 0,05$) рази по порівнянню з здоровими людьми. Найбільш суттєві зміни КЛБ спостерігаються у пацієнтів з IIIB – IV стадией ХАН. Використання Трометамол дає можливість уже наперед оперативного втручання підвищити рН до рівня 7,21 од., парціальне тиск P_{CO_2} і вміст в крові T_{CO_2} , збільшити в 1,6 рази ($p < 0,05$) вміст в венозній крові SBC і в 1,4 рази ($p < 0,05$) вміст HCO_3 .

Висновки. Корекція кислотно-щелочного балансу є необхідним умовою запобігання реперфузійного пошкодження при ревазуляризації артеріального русла нижніх кінцівок у пацієнтів з ХАН.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна недостаточність; реперфузійний синдром.

PREVENTION OF REPERFUSION-REOXYGENATION SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES BY CORRECTION OF ACID-ALKALINE STATUS OF BLOOD

©N. I. Herasymiuk, I. I. Loyko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Surgical treatment of chronic arterial insufficiency consists in reconstructive interventions on the main arterial bed of the lower extremities. Not enough attention is paid to disruption of acid-base balance in reoxygenation of the ischemic limb in the treatment of reperfusion-reoxygenation syndrome.

The aim – to improve the effectiveness of prevention of reperfusion-reoxygenation syndrome in patients with chronic critical ischemia of lower extremities by correction of acid-base balance of the blood.

Material and Methods. The study was performed in a total of 79 patients with atherosclerotic lesions of the aorto/iliac-femoral segment. Assessment of acid-base balance of blood was performed on a microgas analyzer ABL – 330 “Radiometer” and “Stat ProfAile ultrac”. Thirty patients at high risk of developing RRS were operated after preop care supplemented by the medication to correct acid-base balance (Trometamol).

Results and Discussion. The pH level of venous blood of the ischemic lower extremity in patients with stage IIB of CAI is in the range that corresponds to compensated, with stage IIIA – subcompensated, with stage IIIB-IV – decompensated metabolic acidosis. A noticeable, compared with the control group, decrease in HCO_3 and SBC was found. The content of SBC is 1.4 times lower ($p < 0,05$), and HCO_3 – 1.3 ($p < 0,05$) times lower compared to healthy individuals. The most significant changes in AAB are observed in patients with stage IIIB-IV CAI. The use of Trometamol makes it possible to increase partial pressure P_{CO_2} and T_{CO_2} in blood, pH up to 7.21 units, and 1.6 times ($p < 0,05$) increase of the contents of SBC in venous blood and 1.4 times ($p < 0,05$) of HCO_3 contents.

Conclusions. Correction of acid-alkaline balance is necessary for the prevention of reperfusion injury during revascularization of the arterial bed of the lower extremities in patients with CAI.

KEY WORDS: arterial insufficiency; reperfusion syndrome.

Отримано 5.06.2020

КІЛЬКІСНИЙ МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СІМ'ЯНИКІВ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ КАДМІЮ ХЛОРИДУ

©М. С. Гнатюк, С. О. Коноваленко, Л. В. Татарчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сучасні дослідники вказують на негативний вплив шкідливих факторів довкілля на генеративну функцію у чоловіків. Функціонально-структурні зміни гемомікроциркуляторного русла, яке першим реагує на шкідливі фактори екзогенного походження, у сім'яниках вивчені недостатньо.

Мета – провести морфометричний аналіз особливостей ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла сім'яників при дії на організм кадмію хлориду.

Матеріал і методи. Морфологічно вивчені сім'яники 60 білих щурів-самців, які були поділені на дві групи. 1-а група включала 30 інтактних тварин, 2-а – 30 щурів, яким підшкірно вводили хлорид кадмію в дозі 6 мг/кг впродовж 4-х тижнів. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. Гемомікроциркуляторне русло сім'яників вивчали за допомогою наповнення їх судин туш-желатиною сумішшю, яку вводили через черевну аорту. Із сім'яників виготовляли просвітлені та гістологічні препарати, забарвлені гематоксиліном-еозином. Морфометрично визначали діаметри артеріол, передкапілярних артеріол, гемокапілярів, закапілярних венул, венул та щільність мікросудин лівого та правого сім'яників. Кількісні показники обробляли статистично.

Результати. Тривала дія на організм кадмію хлориду призводила до виражених змін кількісних морфологічних показників судин гемомікроциркуляторного русла сім'яників експериментальних тварин, порівняно з контрольними. Діаметр артеріол лівого сім'яника у змодельованих експериментальних умовах зменшився на 19,2 % ($p < 0,001$), передкапілярних артеріол – на 23,3 % ($p < 0,001$) гемокапілярів – на 16,7 % ($p < 0,001$). Діаметр закапілярних венул лівого сім'яника при цьому збільшився на 32,7 %, венул – на 28,3 % ($p < 0,001$), а щільність мікросудин зменшилася на 30,0 % ($p < 0,001$), що свідчить про погіршення його кровопостачання.

Ступінь ремоделювання мікросудин у правому сім'янику виявився менш вираженим. Діаметр артеріол правого сім'яника зменшився на 18,2 %, передкапілярних артеріол – на 22,6 %, а гемокапілярів – на 15,8 % ($p < 0,001$). Діаметр закапілярних венул правого сім'яника при цьому збільшився на 31,5 %, венул – на 27,8 % ($p < 0,001$), а щільність мікросудин зменшилася на 27,1 % ($p < 0,001$). Світлооптично морфологічні зміни структур домінували у лівому сім'янику.

Висновок. Тривала дія на організм кадмію хлориду призводить до вираженого ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла сім'яників, яке характеризується вираженим звуженням його приносячої (артеріол, передкапілярних артеріол), обмінної (гемокапілярів) ланок та розширенням закапілярних венул і венул, венозним повнокрів'ям, гіпоксією, дистрофічними, некробіотичними змінами клітин і тканин, інфільтративними та склеротичними процесами, які домінують у лівому сім'янику.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сім'яники, гемомікроциркуляторне русло, морфометрія, кадмію хлорид.

Вступ. Сьогодні спостерігається зростання техногенного навантаження на довкілля, в результаті чого в ньому зростає кількість хімічних речовин та їхніх метаболітів, які можуть негативно впливати на органи і системи організму та погіршувати перебіг різних патологій. Особливо шкідливими для живих організмів є солі важких металів, до яких належить кадмію хлорид [6]. Репродуктивна система у чоловіків при цьому може ускладнитися азооспермією (відсутність сперматозоїдів в еякуляті) [2]. Останніми десятиріччями показники репродуктивного і сексуального здоров'я чоловіків знижуються у багатьох країнах світу, але в Україні вони мають стрімку вкрай негативну тенденцію [2, 5, 7]. Сучасні дослідники підкреслюють недооцінювання негативного впливу факторів довкілля на генеративну функцію у чоловіків.

Судини гемомікроциркуляторного русла, де проходить транскапілярний обмін, відіграють важливу роль у трофічному забезпеченні клітин та тканин і у патоморфогенезі їх ушкоджень. Варто вказати, що особливості ремоделювання гемомікроциркуляторного русла сім'яників при дії на організм кадмію хлориду досліджені недостатньо. Відомо також, що функціонально-структурні зміни у судинах гемомікроциркуляторного русла є першими ранніми ознаками при впливах на організм негативних факторів ендогенного та екзогенного походження [3].

Мета – провести морфометричний аналіз особливостей ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла сім'яників при дії на організм кадмію хлориду.

Матеріал і методи дослідження. Комплексом морфологічних методів вивчені сім'яники

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 60 статевозрілих білих щурів-самців, які були поділені на дві групи. 1-а група (контрольна) включала 30 тварин, які перебували у звичайних умовах віварію, 2-а – 30 щурів, яким підшкірно вводили хлорид кадмію в дозі 6 мг/кг впродовж 4-х тижнів [7]. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту.

Гемомікроциркуляторне русло сім'яників вивчали за допомогою наповнення їх судин туш-желатиною сумішшю, яку вводили через черевну аорту. Через 3–4 години після заповнення кровоносного русла сім'яників вказаною сумішшю проводили їх забір і фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну впродовж 2 тижнів. На заморожуючому мікротомі виготовляли зрізи товщиною 30–40 мкм, які зневоднювали в етилових спиртах зростаючої концентрації, просвітлювали у метиловому ефірі саліцилової кислоти і поміщали у полістирол. Виготовлені за вказаною методикою мікропрепарати досліджували за допомогою бінокулярного мікроскопа МБР-3, МБД-15 при різних збільшеннях. Із частини сім'яників із заповненими туш-желатиною сумішшю судинами виготовляли також гістологічні препарати, забарвлені

гематоксиліном-еозином [4]. Морфометрично визначали діаметри артеріол (ДА), передкапілярних артеріол (ДПА), гемокапілярів (ДГ), закапілярних венул (ДЗВ), венул (ДВ) та щільність мікросудин (ЩМ) на 1 мм² тканин лівого (ЛС) та правого (ПС) сім'яників [1, 3]. Кількісні показники обробляли статистично. Обробка отриманих результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті Statistica. Різницю між порівнюваними величинами визначали за критеріями Стьюдента та Манна–Уїтні [8]. Проведення експериментів та евтаназію дослідних тварин виконували з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у дослідних та інших наукових цілях», а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006) [9].

Результати й обговорення. Отримані результати проведеного дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Морфометрична характеристика гемомікроциркуляторного русла сім'яників дослідних тварин (M±m)

Показник	Група тварин	
	перша	друга
ДДАЛС, мкм	18,20±0,30	14,70±0,27***
ДПАЛС, мкм	10,82±0,12	8,30±0,12***
ДГЛС, мкм	6,12±0,09	5,10±0,09***
ДЗВЛС, мкм	12,58±0,15	16,70±0,15***
ДВЛС, мкм	26,57±0,30	34,10±0,33***
ЩМЛС	843,3±28,2	2690,5±23,1***
ДАПС, мкм	18,22±0,30	14,90±0,30***
ДПАПС, мкм	10,85±0,12	8,40±0,12***
ДГПС, мкм	6,12±0,09	5,15±0,06***
ДЗВПС, мкм	12,54±0,15	16,50±0,12***
ДВПС, мкм	26,53±0,30	33,90±0,33***
ЩМПС	3836,8±30,3	2794,7±24,2***

Примітка. ***– p<0,001.

У результаті всестороннього аналізу даних вказаної таблиці встановлено, що тривала дія на організм кадмію хлориду призводила до виражених змін кількісних морфологічних показників судин гемомікроциркуляторного русла, порівняно з контрольними. Так, діаметр артеріол лівого сім'яника у змодельованих експериментальних умовах з вираженою статистично достовірною різницею (p<0,001) зменшився з (18,20±0,30) мкм до (14,70±0,27) мкм, тобто на 19,2 %. Аналогічно змінювався також діаметр передкапілярних артеріол вказано-

го сім'яника. Так, діаметр передкапілярних артеріол неушкодженого лівого сім'яника дорівнював (10,82±0,12) мкм, а в разі ушкодження кадмію хлоридом – (8,30±0,12) мкм. Наведені морфометричні параметри статистично достовірно (p<0,001) відрізнялися між собою. При цьому останній кількісний морфологічний показник виявився меншим за аналогічний контрольний на 23,3 %. Просвіти гемокапілярів у досліджуваних умовах експерименту також з високим ступенем статистично достовірної різниці (p<0,001) зменшилися на 16,7 %.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

У результаті кількісного морфологічного аналізу встановлено, що венозні судини гемомікроциркуляторного русла лівого сім'яника при дії на організм дослідних тварин кадмію хлориду розширювалися. Так, у змодельованих експериментальних умовах діаметр закапілярних венул лівого сім'яника статистично достовірно ($p < 0,001$) збільшився на 32,7 %, а венул – на 28,3 % ($p < 0,001$). Щільність мікросудин при цьому на одиниці площі тканин досліджуваного органа виражено зменшилася майже на 30,0 % ($p < 0,001$), що свідчило про погіршення його кровопостачання [3, 5].

Структурна перебудова судин гемомікроциркуляторного русла правого сім'яника при дії на організм дослідних тварин кадмію хлориду виявилася аналогічною вищеописаній. Варто зазначити, що в результаті аналізу досліджуваних морфометричних параметрів встановлено, що ступінь ремоделювання мікросудин гемомікроциркуляторного русла у лівому та правому сім'яниках виявився неоднаковим. Так, діаметр артеріол правого сім'яника у змодельованих умовах експерименту з вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) зменшився на 18,2 %, порівняно з аналогічним контрольним показником, діаметр передкапілярних артеріол – на 22,6 % ($p < 0,001$), а гемокapілярів – на 15,8 % ($p < 0,001$). Виносні судини гемомікроциркуляторного русла (закапілярні венули та венули) під впливом кадмію хлориду розширювалися. Так, діаметр закапілярних венул правого сім'яника при цьому з високим ступенем статистично достовірної різниці ($p < 0,001$) збільшився

на 31,5 %, а венул – на 27,8 % ($p < 0,001$). Щільність мікросудин у цих експериментальних умовах зменшилася з $(3836,8 \pm 30,3)$ до $(2794, 7 \pm 24,2)$, тобто на 27,1 % ($p < 0,001$).

Гістологічно виявлене розширення переважно венозних судин сім'яників, особливо закапілярних венул та венул, які розширені, переповнені кров'ю, з осередками стазів, тромбозів, діapedезних, паравазальних крововиливів. Виразене венозне повнокров'я ускладнювалося гіпоксією, яка призводила до дистрофічних та некробіотичних змін ендотеліоцитів, міоцитів судин, сперматогенних епітеліоцитів, стромальних структур, інфільтрації та склерозу. Структурні зміни домінували у лівому сім'янику, що пов'язано з особливостями венозного відтоку [3, 5].

Висновок. Тривала дія на організм кадмію хлориду призводить до вираженого ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла сім'яників, яке характеризується вираженим звуженням його приносячої (артеріол, передкапілярних артеріол), обмінної (гемокapілярів) ланок та розширенням закапілярних венул і венул, венозним повнокров'ям, гіпоксією, дистрофічними, некробіотичними змінами клітин і тканин, інфільтративними та склеротичними процесами, які домінують у лівому сім'янику.

Перспективи подальших досліджень. Детальне усестороннє вивчення досліджених явищ та процесів представляє перспективну проблему з метою їхнього врахування при діагностиці, корекції та профілактиці уражень сім'яників хімічними речовинами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Базалицька С. В. Чоловіча неплідність в Україні: особливості пато- і морфогенезу / С. В. Базалицька. – К. : ТОВ «Четверта хвиля», 2016. – 262 с.
3. Гнатюк М. С. Особливості ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла яєчок при пострезекційній портальній гіпертензії / М. С. Гнатюк, С. О. Коноваленко, Л. В. Татарчук // Шпитальна хірургія. – 2019. – Вип. 4. – С. 37–42.
4. Горальський Л. П. Основы гістологічної техніки і морфологічних методів досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.
5. Долинко Н. П. Влияние гинкго билоба на морфометрические и функциональные показатели спермато-

зоидов в условиях хронической этаноловой интоксикации / Н. П. Долинко // Вестник Могилевского государственного университета имени А. А. Куляшова. Серия Природонаучные науки. – 2015. – № 2 (46). – С. 99–102.

6. Дубініна А. А. Токсичні речовини і методи їх визначення / А. А. Дубініна. – Харків : ХДУХТ, 2016. – 106 с.

7. Коноваленко С. О. Структурні зміни в яєчку при дії на організм хлориду кадмію / С. О. Коноваленко, В. В. Лотоцький, Л. В. Татарчук // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2016. – № 45. – Р. 199–206.

8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.

9. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резніков // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

REFERENCES

1. Avtandilov, G.G. (2002). *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Basis of quantitative pathological anatomy]*. Moscow: Meditsyna [in Russian].
2. Bazalytska, S.V. (2016). *Cholovicha neplidnist v Ukraini: osoblyvosti pato- i morphohenezu [Male infertility in Ukraine: features of pathogenesis and morphogenesis]*. Kyiv: TOV "Chetverta khvyliya" [in Ukrainian].
3. Hnatyuk, M.S., Konovalenko, S.O., & Tatarchuk, L.V. (2019). Osoblyvosti remodeliuvannya sudyn hemomikrotsyirkulatornoho rusla yaiechok pry postrezektsiini portalnii hipertenzii [Peculiarities of vascular remodeling of hematomicrocirculatory bed at post-resection portal hypertension]. *Shpytalna khirurhiya – Hospital Surgery*, 4, 37-42 [in Ukrainian].
4. Goralsky, L.P., Khomich, V.T., & Kononsky, O.I. (2011). *Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi i pry patolohii [Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology]*. Zhytomyr: Polissia [in Ukrainian].
5. Dolynko, N.P. (2015). Vliyanie ginko biloba na morfometricheskiye i funktsionalnye pokazateli spermatozoidov v usloviyakh khronicheskoy etanolovoy intoksikatsii [The influence of ginkgo biloba on the morphometric and functional indicator of spermatozoa in conditions of chronic ethanol intoxication]. *Vestnik Mogelevskoho derzhavnoho universytetu im. A.A. Kuliashova. Seriya Pryrodnychi nauky – Bulletin of Mogilev State University by A.A. Kuliashov. Natural Science Series*, 2 (46), 99-102 [in Russian].
6. Dubinina, A.A. (2016). *Toksychni rechovyiny i metody yikh vyznachennia [Toxic substances and methods for their determination]*. Kharkiv: KHDUKHT [in Ukrainian].
7. Konovalenko, S.O., Lototskyi, V.V., & Tatarchuk, L.V. (2016). Strukturni zminy v yaiechku pry dii na orhanism khlorydu kadmiiu [Structural changes in the testis when exposed to cadmium chloride]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia – Problems of Military Health Care*, 45, 199-206 [in Ukrainian].
8. Lapach, S.N., Gubenko, A.V., & Babych, P.N. (2001). *Statisticheskye metody v mediko-biologicheskyykh issledovaniyakh Excell [Statistical methods in biomedical research Excell]*. Kyiv: Morion [in Russian].
9. Rezykov, O.H. (2003). Zahalni etychni pryntsypy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles experiments on animals]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 8, 1, 142-145 [in Ukrainian].

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЕМЕННИКОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ КАДМИЯ ХЛОРИДА

©М. С. Гнатюк, С. О. Коноваленко, Л. В. Татарчук

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Современные исследователи указывают на негативное влияние вредных факторов окружающей среды на генеративную функцию у мужчин. Функционально-структурные изменения гемомикроциркуляторного русла, которое первым реагирует на вредные факторы экзогенного происхождения, в семенниках изучены недостаточно.

Цель – провести морфометрический анализ особенностей ремоделирования сосудов гемомикроциркуляторного русла семенников при воздействии на организм кадмия хлорида.

Материал и методы. Морфологически изучены семенники 60 белых крыс-самцов, которые были поделены на две группы. Первая группа включала 30 интактных животных, вторая – 30 крыс, которым подкожно вводили хлорид кадмия в дозе 6 мг/кг в течение 4-х недель. Эвтаназию животных осуществляли кровопусканием в условиях тиопенталового наркоза через месяц от начала эксперимента. Гемомикроциркуляторное русло семенников изучалось с помощью наполнения их сосудов тушь-желатиновой смесью, которую вводили через брюшную аорту. Из семенников изготавливали просветленные и гистологические препараты, окрашенные гематоксилином-эозином. Морфометрически определяли диаметры артериол, передкапиллярных артериол, гемокапилляров, посткапиллярных венул, венул и плотность микрососудов левого и правого семенников. Количественные показатели обрабатывали статистически.

Результаты. Длительное воздействие на организм кадмия хлорида приводило к выраженным изменениям количественных морфологических показателей сосудов гемомикроциркуляторного русла семенников по сравнению с контрольными. Диаметр артериол левого семенника в смоделированных экспериментальных условиях уменьшился на 19,2 % ($p < 0,001$), передкапиллярных артериол – на 23,3 % ($p < 0,001$), гемокапилляров – на 16,7 % ($p < 0,001$). Диаметр посткапиллярных венул левого семенника при этом увеличился на 32,7 %, венул – на 28,3 % ($p < 0,001$), а плотность микрососудов уменьшилась на 30,0 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об ухудшении его кровоснабжения.

Степень ремоделирования микрососудов в правом семеннике оказалась менее выраженной. Диаметр артериол правого семенника уменьшился на 18,2 %, передкапиллярных артериол – на 22,6 %, а гемокапилляров – на 15,8 % ($p < 0,001$). Диаметр посткапиллярных венул правого семенника при этом увеличился на 31,5 %, венул – на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 27,8 % ($p < 0,001$), а плотність мікрососудов зменшилась на 27,1 % ($p < 0,001$). Светооптично морфологічні зміни структур домінували в лівому семеннику.

Вывод. Длительное воздействие на организм кадмия хлорида приводит к выраженному ремоделированию сосудов гемомикроциркуляторного русла семенников, характеризующемуся выраженным сужением его приносящих (артериол, прекапиллярных артериол), обменных (гемокапилляров) звеньев и расширением посткапиллярных венул и венул, венозным полнокровием, гипоксией, дистрофическими, некробиотическими изменениями клеток и тканей, инфильтративными и склеротическими процессами, которые доминировали в левом семеннике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семенники; гемомикроциркуляторное русло; морфометрия; кадмия хлорид.

QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE FEATURES REMODELING OF HEMOMICROCIRCULATORY BED OF THE TESTES AT THE ACTION ON THE BODY OF CADMIUM CHLORIDE

©M. S. Hnatiuk, S. O. Konovalenko, L. V. Tatarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Modern researchers point to the negative impact of harmful environmental factors on the reproductive function in men. Functional and structural changes of the hemomicrocirculatory bed, which is the first to respond to harmful factors of the environment, have not been sufficiently studied in the testes.

The aim – to conduct a morphometric analysis of the features remodeling of the hemomicrocirculatory bed of the testes when exposed to the body of cadmium chloride.

Material and Methods. Morphologically there were studied the testes of 60 white male rats, which were divided into two groups. Group 1 included 30 intact animals, group 2 – 30 rats who were subcutaneously administered cadmium chloride at a dose of 6 mg/kg for 4 weeks. Euthanasia of the animals was performed by bloodletting under thiopental anesthesia a month after the start of the experiment. The hemomicrocirculatory bed of the testes was studied by filling their vessels with a mascara-gelatin mixture that was injected through the abdominal aorta. Enlightened and histological preparations stained with hematoxylin-eosin were made from the testes. The diameters of arterioles, precapillary arterioles, hemocapillaries, postcapillary venules, venules, and the density of microvessels of the left and right testes were determined morphometrically. Quantitative indicators were processed statistically.

Results. Prolonged exposure to the body of cadmium chloride led to marked changes in the quantitative morphological parameters of the vessels of the hemomicrocirculatory bed of testes compared with control. The diameter of the arterioles of the left testis in the simulated experimental conditions decreased by 19.2 % ($p < 0.001$), precapillary arterioles – by 23.3 % ($p < 0.001$), hemocapillaries – by 16.7 % ($p < 0.001$). The diameter of the postcapillary venules of the left testis thus increased by 32.7 %, venules – by 28.3 % ($p < 0.001$), and the density of the microvessel decreased by 30.0 % ($p < 0.001$), which indicated a deterioration of his blood supply.

The degree of remodeling of the microvasculature in the right testis was less pronounced. The diameter of arterioles of the right testis decreased by 18.2 %, precapillary arterioles – by 22.6 %, and hemocapillaries – by 15.8 % ($p < 0.001$). The diameter of the postcapillary venules of the right testis increased by 31.5 %, venules by 27.8 % ($p < 0.001$), and the density of microvessels decreased by 27.1 % ($p < 0.001$). Morphological changes in structures dominated the left testis.

Conclusion. Prolonged action on the body of cadmium chloride leads to a pronounced remodeling of the vessels of the hemomicrocirculatory bed of the testes, which is characterized by pronounced its narrowing of the bringing (arterioles, precapillary arterioles), metabolic (hemocapillaries) units, enlargement of postcapillary venules and venules, venous plethora, hypoxia, dystrophic, necrobiotic changes of cells and tissues, infiltrative and sclerotic processes that dominated the left testis.

KEY WORDS: testes; hemomicrocirculatory bed; morphometry; cadmium; chloride.

Отримано 4.05.2020

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ, УСКЛАДНЕНОЇ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРFUZІЄЮ КІНЦІВКИ, НА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ БАЛАНС ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КАРБАЦЕТАМОМ

©І. І. Горбань

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Мета – з'ясувати вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та ефективність корекції виявлених порушень карбацетамом.

Матеріал і методи. Експерименти виконано на 108 нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Усіх тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Усі втручання виконані під тіопентало-натрієвим наркозом. У першій дослідній групі тваринам моделювали ішемію-реперфузію кінцівки шляхом накладання проксимально на ліву лапку смужки еластичного джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм на 120 хв. У другій дослідній групі моделювали гостру крововтрату (20 % від об'єму циркулюючої крові) шляхом пересікання стегнової вени. У третій дослідній групі ці ушкодження поєднували. У четвертій дослідній групі тваринам з гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки внутрішньоочеревинно вводили карбацетам в дозі 5 мг на кілограм маси тварини. В контрольній групі тварин вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію, накладали джгут на 2 год без припинення кровотоку і в подальшому брали для досліджень через 1 год.

Через 1 і 2 години, а також через 1, 7 і 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу тварин дослідних груп виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. В гомогенаті печінки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти й активність каталази. На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Результати. Внаслідок моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки в печінці зростала величина АПІ з максимумом через 7 діб спостереження, що зумовлено як підвищенням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, так і збільшенням активності каталази. До 14 доби величина АПІ знижувалася, проте не досягала рівня контролю. Під впливом гострої крововтрати величина АПІ у печінці різко зменшувалася, що викликано зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ на тлі зниження активності каталази. Додаткова двогодинна ішемія кінцівки з наступною реперфузією на тлі гострої крововтрати зумовлювала ще більше зниження величини АПІ в печінці, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з іншими дослідними групами у всі терміни спостереження. Застосування карбацетаму у групі тварин з гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції, викликало істотне зростання величини АПІ через 7–14 діб експерименту, що свідчить про його антиоксидантний вплив.

Висновки. Внаслідок двогодинної ішемії та реперфузії кінцівки в печінці суттєво зростає величина АПІ з максимумом через 7 діб реперфузійного періоду, яка до 14 доби не досягає рівня контрольної групи. За умов гострої крововтрати величина АПІ в печінці різко зменшується, досягає мінімуму через 1 добу й до 14 доби залишається істотно меншою, ніж у контролі. Додаткове моделювання ішемії-реперфузії кінцівки на тлі гострої крововтрати супроводжується найбільшим зниженням величини АПІ в печінці у всі терміни спостереження.

Застосування впродовж 7–14 діб реперфузійного періоду карбацетаму в тварин із гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції, викликає істотне зростання величини АПІ, що свідчить про ефективність препарату за умов модельованої патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка; крововтрата; ішемія-реперфузія кінцівки; антиоксидантно-прооксидантний баланс; карбацетам.

Вступ. Тероризм і локальні збройні конфлікти стали характерною ознакою сьогодення. За даними статистики, у 80–90 % випадків смертей унаслідок застосування вогнепальної зброї та вибухових пристроїв відмічають ураження кінцівок з масивною крововтратою [10]. Золотим стандартом рятування життя таких поранених і постраждалих визнано застосування кровоспинних джгутів з повною зупинкою артеріального кровотоку не більше як на дві години [18].

Проте існує ряд досліджень, в яких встановлено, що повне знекровлення кінцівки навіть протягом двох годин може зумовити пошкодження нервів і судин під джгутом, міонекроз, рабдоміоліз,

тромбоз глибоких вен [7, 11]. Однак ще більші порушення як у м'яких тканинах кінцівки, так і на системному рівні, автори відмічали після її реперфузії. Потрапляючи у системний кровотік, токсини з ішемізованої кінцівки можуть зумовити метаболічний ацидоз, гіперкаліємію та міоглобінемію [16], накопичення в гомогенатах м'язів, внутрішніх органів та плазмі крові супероксид-радикалу [13], зниження загального антиоксидантного захисту [12], збільшення утворення прозапальних цитокінів [20]. Усе це на тлі додаткових ушкоджень створює передумови для розвитку поліорганної недостатності [8, 19, 21].

Застосування джгута при пораненнях кінцівок рідко є своєчасним, тому, як правило, поєдну-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ється з масивною крововтратою. Спільним патогенним механізмом ішемії-реперфузії і крововтрати є поглиблення процесів ліпідної пероксидації, зумовлене гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) [15, 17], що посилюється внаслідок надходження токсинів з ішемізованої кінцівки.

На сьогодні системний вплив гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки на стан ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в печінці – центральному органі детоксикації, – вивчений недостатньо. Немає даних щодо ефективності за цих умов карбацетаму, який має антиоксидантну, імуномодельовальну, детоксикаційну, мембраностабілізуючу і тканинопротекторну дію [4].

Мета – з'ясувати вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та ефективність корекції виявлених порушень карбацетамом.

Усіх тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних (по 6 щурів у групі). Усі втручання виконані під тіопенталонатрієвим наркозом. У першій дослідній групі тваринам моделювали ішемію-реперфузію кінцівки шляхом накладання проксимально на ліву лапку смужки еластичного джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм на 120 хв. Джгут затягували відповідно до нанесеного на ньому індикатора ефективного тиску, який припиняє кровотік. У другій дослідній групі моделювали гостру крововтрату (20 % від об'єму циркулюючої крові) шляхом пересікання стегової вени. У третій дослідній групі ці ушкодження поєднували. У

четвертій дослідній групі тваринам із гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки з корегувальною метою внутрішньоочередово вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії та вуглекімії НАН України, Донецьк) в дозі 5 мг на кілограм маси тварини [4]. В контрольній групі тварин вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію, накладали джгут на 2 год без припинення кровотоку і в подальшому брали для досліджень через 1 год.

Через 1 і 2 години, а також через 1, 7 і 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого наркозу піддослідних тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. В гомогенаті печінки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ) – одного із основних скринінгових показників активності процесів ліпідної пероксидації [3], і активність каталази – ключового компонента ферментативної ланки антиоксидантного захисту [6]. На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = активність каталази / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) [4].

Оцінку вірогідності відмінностей між експериментальними групами проводили з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати й обговорення. В результаті проведених експериментів встановлено, що величина АПІ після моделювання ішемії-реперфузії кінцівки зростала (табл. 1, рис. 1) й в усі терміни статистично вірогідно перевищувала рівень контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Величина АПІ печінки (ум.од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartили)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	2 год	3 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 25,14 (22,11; 27,73) (n=6)					
Дослідна група 1 Ішемія-реперфузія	69,62* (66,04; 79,77) (n=6)	67,14* (61,12; 70,59) (n=6)	60,93* (55,37; 68,75) (n=6)	92,09* (82,04; 68,75) (n=6)	77,59* (70,58; 82,15) (n=6)
Дослідна група 2 Крововтрата	13,08* (12,42; 13,46) (n=6)	7,83* (7,27; 8,30) (n=6)	4,53* (4,05; 4,91) (n=6)	7,04* (6,78; 7,86) (n=6)	11,21* (10,65; 11,55) (n=6)
Дослідна група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	9,65* (9,31; 10,20) (n=6)	4,57* (4,51; 4,65) (n=6)	2,81* (2,74; 2,94) (n=6)	3,61* (3,42; 4,02) (n=6)	5,71* (5,14; 6,70) (n=6)
P ₁₋₂	<	<	<	<	<
P ₁₋₃	<	<	<	<	<
P ₂₋₃	<	<	<	<	<

Примітки: 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$);

2. P₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2;

3. P₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3;

4. P₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

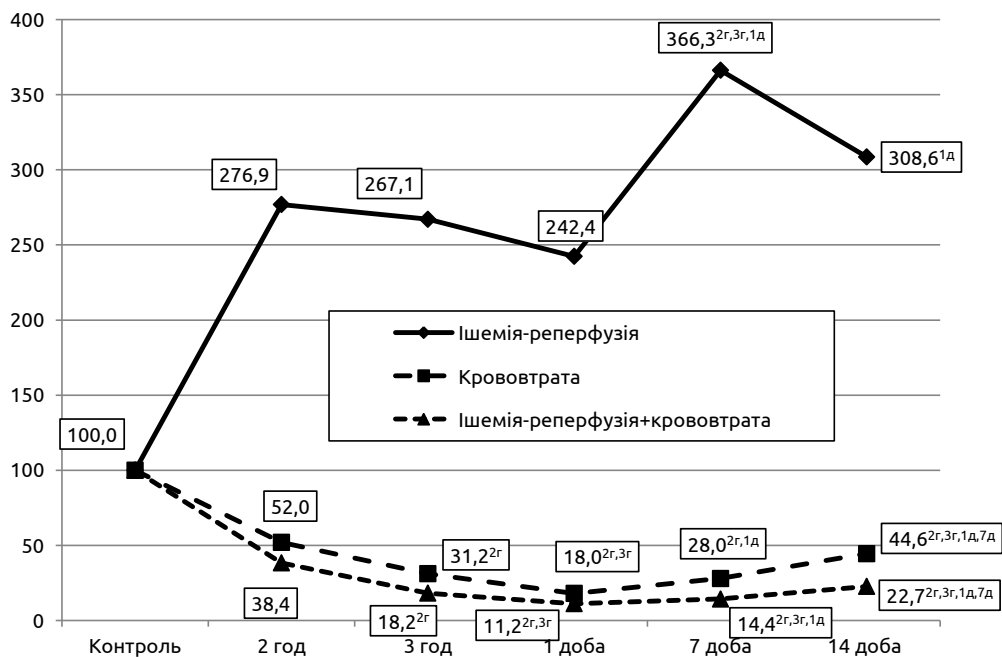


Рис. 1. Динаміка величини АПІ печінки (у відсотках до рівня контролю) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

(Примітка. ^{2г,3г,1д,7д} – відмінності стосовно відповідно 2 і 3 год, а також 1 і 7 діб експерименту статистично вірогідні, $p < 0,05$).

Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й був у 3,66 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). В цей термін показник також перевищував усі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). До 14 доби показник знижувався, проте був у 3,09 раза більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати величина АПІ навпаки, знижувалася, й в усі терміни спостереження виявилася статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ($p < 0,05$). Показник досягав мінімальної величини через 1 добу (на 82,0 % порівняно з контролем) й був істотно меншим порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). До 14 доби величина АПІ в цій групі зростала, проте через 14 діб залишалася на 55,4 % меншою, ніж у контролі ($p < 0,05$), хоча в цей термін статистично вірогідно перевищувала результати 3 год, 1 і 7 діб спостереження ($p < 0,05$).

За умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки порушення величини АПІ печінки були найбільшими. Показник вже через 1 год експерименту порівняно з контролем знижувався на 61,6 % і до 1 доби досягав 11,2 % від рівня контролю ($p < 0,05$). В цей термін показник виявився істотно меншим, порівняно з іншими термінами спостереження ($p < 0,05$). До 14 доби величина АПІ печінки зростала, ставала істотно більшою, порівняно з 3 год, 1 і 7 добами спостереження ($p < 0,05$), проте залишалася на 77,3 % статистично вірогідно меншою, порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що після моделювання гострої крововтрати (дослідна група 2) величина АПІ у всі терміни спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки (дослідна група 1) ($p_{1-2} < 0,05$). Після нанесення гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки (дослідна група 3), показник теж у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ($p_{1-3} < 0,05$) та дослідній групі 2 ($p_{2-3} < 0,05$).

Застосування карбацетаму протягом 7 діб тваринам з гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції (рис. 2) зумовлювало істотне збільшення величини АПІ – на 50,4 % ($p < 0,05$). За умов уведення карбацетаму протягом 14 діб показник зростав на 54,6 % ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й залишався на 64,9 % меншим ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що внаслідок ішемії-реперфузії кінцівки в печінці зростає величина АПІ з максимумом через 7 діб спостереження. Слід зазначити, що наведені відхилення величини АПІ зумовлені як зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ, так і значно більшим підвищенням активності каталази. Подібні порушення, на думку окремих авторів, мають компенсаторний характер і виникають у відповідь на надходження у печінку прооксидантних

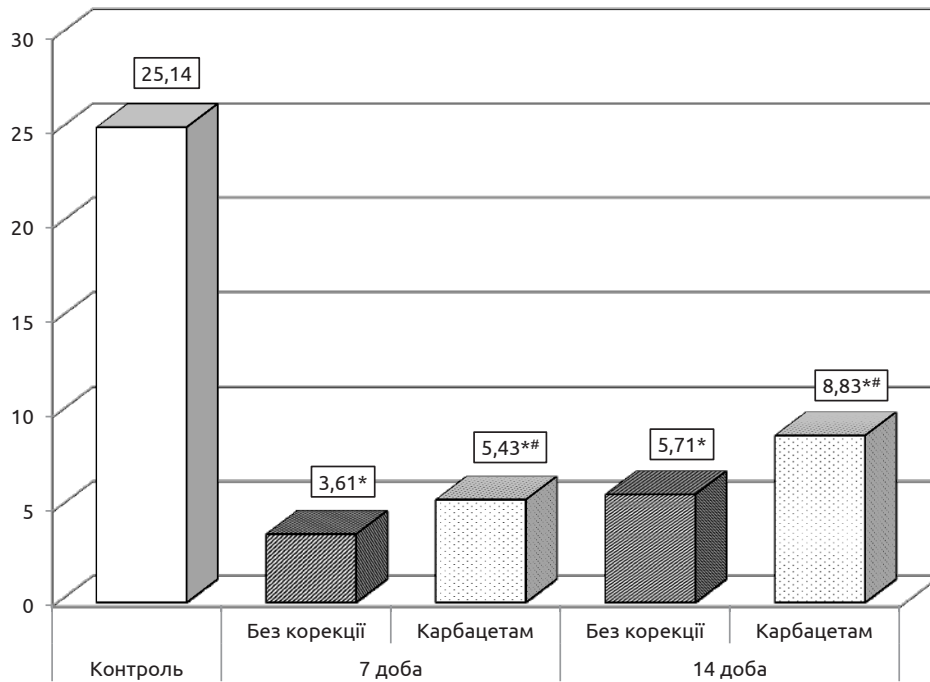


Рис. 2. Вплив карбацетаму на величину АПІ печінки (ум. од.) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

Примітка. * – відмінності стосовно контролю статистично вірогідні, $p < 0,05$; # – відмінності стосовно групи без корекції статистично вірогідні, $p < 0,05$.

чинників та ендотоксинів з ішемізованої протягом двох годин кінцівки після її реперфузії [1, 5]. Варто зауважити, що виявлені порушення є тривалими в часі й не стихають до закінчення експерименту (14 доба), що, очевидно, є свідченням напруження антиоксидантних механізмів на тлі тривалого в часі автокаталітичного збільшення активності процесів ПОЛ.

Під впливом гострої крововтрати величина АПІ у печінці різко зменшується, що викликано зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ та зниженням активності каталази і вказує на посилення прооксидантних механізмів і виснаження чинників антиоксидантного захисту. В основі цих процесів лежить посилення гіпоксії органа внаслідок обмеженого кровопостачання. Проте ми вперше встановили, що додаткова двогодинна ішемія кінцівки з наступною реперфузією на тлі гострої крововтрати зумовлює ще більше зниження величини АПІ в печінці, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з іншими дослідними групами. Отже сукупність прооксидантних чинників та токсинів з ішемізованої протягом двох годин кінцівки, який умовно вважається безпечним терміном, за умов гострої крововтрати чинять додатковий негативний вплив на паренхіму печінки, що зумовлює посилення процесів ліпопероксидації та виснаження антиоксидантного захисту і є одним з пускових механізмів системної

відповіді організму на запалення [2]. Подібну реакцію з боку печінки на ішемію-реперфузію кінцівки за умов поєднаної травми живота встановлено й іншими авторами [14].

З метою корекції виявлених порушень ми застосували карбацетам, який за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, посилював прооксидантний вплив на паренхіму нирок [9]. Дослідження показали, що препарат зумовлював суттєве зростання величини АПІ в печінці після 7–14 діб застосування. В основі його позитивної дії, очевидно, лежить антиоксидантна, імуномодулювальна, детоксикаційна, мембраностабілізувальна і тканинопротекторна дія, що було доведено окремими авторами [4]. Таким чином, карбацетам є перспективним засобом корекції прооксидантних порушень у печінці за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, що вимагає подальшого доклінічного вивчення.

Висновки. 1. Унаслідок двогодинної ішемії та реперфузії кінцівки в печінці суттєво зростає величина АПІ з максимумом через 7 діб реперфузійного періоду, яка до 14 доби не досягає рівня контрольної групи, що свідчить про значну активацію в печінці прооксидантних чинників та компенсаторне посилення антиоксидантного захисту.

2. За умов гострої крововтрати величина АПІ в печінці різко зменшується, досягає мінімуму че-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

рез 1 добу й до 14 доби не досягає рівня контролю, що свідчить про значне посилення прооксидантних механізмів, викликане гіпоксією органа. Додаткове моделювання ішемії-реперфузії кінцівки на тлі гострої крововтрати супроводжується найбільшим зниженням величини АПІ в печінці у всі терміни спостереження, що вказує на нашарування патогенних механізмів обох втручань.

3. Застосування впродовж 7–14 діб реперфузійного періоду карбацетаму у тварин з гострою

крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції, викликає істотне зростання величини АПІ, що свідчить про ефективність препарату за умов модельованої патології.

Перспективи подальших досліджень. У перспективні доцільно поглибити дослідження функціональних порушень печінки за умов гострої крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки та встановити за цих умов ключові механізми дії карбацетаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біохімічні зміни у сироватці крові щурів при ішемічно-реперфузійному синдромі (експериментальне дослідження) / А. А. Телев'як, Т. О. Вересюк, П. Р. Сельський, І. І. Боймиструк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – № 2 (34). – С. 122–128.
2. Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокиновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кацак, К. В. Шепітько // Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 42–47.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на антиоксидантний-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 1 (65). – С. 40–42.
5. Максимів Р. В. Динаміка балансу антиоксидантно-прооксидантних механізмів у внутрішніх органах під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки / Р. В. Максимів, А. А. Гудима, В. М. Сидоренко // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2017. – № 1. – С. 37–44.
6. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Телев'як А. Т. Динаміка показників переокисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в м'язовій тканині задніх кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження) / А. Т. Телев'як // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – № 3 (35). – С. 132–139.
8. Цимбалюк Г. Ю. Стан добового діурезу нирок в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, травми органів черевної порожнини, ускладненої гіповолемічним шоком, та їх поєднання у ранньому періоді травматичної хвороби / Г. Ю. Цимбалюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – № 3 (35). – С. 163–169.
9. Шацький В. В. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом / В. В. Шацький, А. А. Гудима, Л. Я. Федонюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2019. – № 4. – С. 144–153.
10. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma / E. M. Bulger, D. Snyder, K. Schoelles [et al.] // Prehosp. Emerg. Care. – 2014. – No. 18. – P. 163–173.
11. Clasper J. C. Limb complications following prehospital tourniquet use / J. C. Clasper, K. V. Brown, P. Hill // J. R. Army Med. Corps. – 2009. – Vol. 155. – P. 200–202.
12. Comparison of changes in markers of muscle damage induced by eccentric exercise and ischemia/reperfusion / Q. S. Su, J. G. Zhang, R. Dong [et al.] // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2010. – Vol. 20, No. 5. – P. 748–756.
13. Concentration decrease of nitric oxide in the post-ischemic muscle is not only caused by the generation of O₂⁻ / F. Stoffels, F. Lohöfener, M. Beisenhertz [et al.] // Microsurgery. – 2007. – Vol. 27, No. 6. – P. 565–568.
14. Kuzminskyi I. V. Bile production features in case of ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal trauma complicated with massive blood loss / I. V. Kuzminskyi, V. O. Krylyuk, M. A. Maksymenko // Journal of Education, Health and Sport, formerly Journal of Health Sciences. – 2018. – Vol. 8, No. 10. – P. 209–218.
15. Leukocytes and the inflammatory response in ischemiareperfusion injury / I. Francischetti, J. B. Moreno, M. Scholz, W. B. Yoshida // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 575–584.
16. Morsey H. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction / H. Morsey, M. Aslam, N. Standfield // Am. J. Surg. – 2003. – Vol. 185. – P. 360–363.
17. Murphy E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 581–609.
18. Snyder D. Efficacy of prehospital application of tourniquets and hemostatic dressings to control traumatic external hemorrhage / D. Snyder, A. Tsou, K. Schoelles. – Washington DC, United States, 2014. – 147 p. – URL : https://www.ems.gov/pdf/research/Studies-and-Reports/Prehospital_Applications_Of_Tourniquet_And_Hemostatic_Dressings.pdf
19. Tsimbalyuk G. Y. Features of transport of potassium ions in ischemia-reperfusion syndrome of lower extremities, abdominal trauma and hypovolemic shock / G. Y. Tsimbalyuk, V. O. Krylyuk // Journal of Education, Health and Sport. – 2018. – Vol. 8, No. 9. – P. 1785–1795.

20. Van der Spuy L. Complications of the arterial tourniquet / L. Van der Spuy // *South Afr. J. Anaesth. Analg.* – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 14–18.

21. Volotovska N. V. Changes in the glutathione system's activity of internal organs in the first hours of experi-

mental limb ischemia-reperfusion syndrome, combined with blood loss and mechanical injury / N. V. Volotovska, T. C. Nhokwara, I. V. Zhulkevych // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2019. – No. 1. – С. 23–27. URL : <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10043>.

REFERENCES

1. Televiak, A.T., Veresiuk, T.O., Selsky, P.R., & Boy-mystruk, I.I. (2018). Biokhimichni zminy u syrovatsi krovi shchuriv pry ishemichno-reperfuziynomu syndromi (eksperymentalne doslidzennia) [Biochemical changes in blood serum of rats with reperfusion-ischemic syndrome (the experimental study)]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2 (34), 122-128 [in Ukrainian].

2. Hudyma, A.A., Kashchak, T.V., & Shepitko, K.V. (2019). Antyoksydantno-prooksydantnyi ta tsytokinovy balans u piznii period kombinovanoi travmy v eksperymentii [Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment]. *Svit medytsyny ta biolohii – World of Medicine and Biology*, 1 (67), 42-47 [in Ukrainian].

3. Stefanov, O.V. (Ed). (2001). *Doklinichni doslidzhenia likarskykh zasobiv: metod. rek. [Preclinical drug research: guidelines]*. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

4. Kozak, D.V. (2014). Vplyv karbatsetamu na antyoksydantnyi-prooksydantnyi balans tkanyny sertsia, lehen i pechinky v dynamitsi politravmy [Influence of carbacetam on antioxidant-prooxidant balance of heart, lung and liver tissue in the dynamics of polytrauma]. *Shpytalna khirurgiia – Hospital Surgery*, 1 (65), 40-42 [in Ukrainian].

5. Maksymyv, R.V., Hudyma, A.A., & Sydorenko, V.M. (2017). Dynamika balansu antyoksydantno-prooksydantnykh mekhanizmiv u vnutrishnikh orhanakh pid vplyvom arterialnogo dzhhuta i reperfuziini kintsivky [Dynamic of balance of antioxidant-prooxidant mechanism in internal organs under the influence of blood harnesses and limb reperfusion]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ya. Kovalchuka – Hospital Surgery. Journal named by L. Ya. Kovalchuk*, 1, 37-44 [in Ukrainian].

6. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I., Mayorova, I.H., & Tokarev, V.Ye. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoye delo – Laboratory Work*, 1, 16-19 [in Russian].

7. Televiak, A.T. (2018). Dynamika pokaznykiv perekysnoho okslennia lipidiv ta antyoksydantnoho zakhystu v miazovii tkanyni zadnikh kintsivok shchuriv pry rozvytku ishemichno-reperfuziynoho syndromu (eksperymentalne doslidzhenia) [The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in muscle tissue of the hind limbs of the rats in development of the ischemic-reperfusion syndrome (experimental study)]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (35), 132-139 [in Ukrainian].

8. Tsybalyuk, H.Yu. (2018). Stan dobovoho diurezu nyrok v umovakh ishemichno-reperfuziynoho syndromu kintsivok, travmy orhaniv cherevnoi porozhnyny, uskladnenoї hipovolemichnym shokom, ta yikh poiednannia u rannomu periodi travmatychnoi khvoroby [Daily urine re-

nal state under ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal injury with hypovolemic shock and their combination in the early period of traumatic disease]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (35), 163-169 [in Ukrainian].

9. Shatsky, V.V., Gudyma, A.A., & Fedoniuk, L.Ya. (2019). Dynamika antyoksydantno-prooksydantnoho balansu kirkovoho i mozkovoho shariv nyryky pislia hostroi krovovtraty, uskladnenoї ishemiiu-reperfuziieu kintsivky, ta yoho korektsiia karbatsetamom [Dynamics of antioxidant-prooxidant balance of renal cortex and medulla after acute blood loss complicated by ischemia-reperfusion of the extremity, and its correction with carbacetam]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 4, 144-153 [in Ukrainian].

10. Bulger, E.M., Snyder, D., Schoelles, K., Gotschall, C., Dawson, D., Lang, E., ... & McSwain Jr, N. (2014). An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp. Emerg. Care*, 18, 163-173.

11. Clasper, J.C., Brown, K.V., & Hill, P. (2009). Limb complications following pre-hospital tourniquet use. *J. R. Army Med. Corps.*, 155, 200-202.

12. Su, Q.-S., Zhang, J.-G., Dong, R., Hua, B., & Sun, J.-Z. (2010). Comparison of changes in markers of muscle damage induced by eccentric exercise and ischemia/reperfusion. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 20, 5, 748-756.

13. Stoffels, F., Lohöfener, F., Beisenhirtz, M., Lisdat, F., & Büttemeyer, R. (2007). Concentration decrease of nitric oxide in the postischemic muscle is not only caused by the generation of O₂^{•-}. *Microsurgery*, 27, 6, 565-568.

14. Kuzminskyi, I.V., Krylyuk, V.O., & Maksymenko, M.A. (2018). Bile production features in case of ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal trauma complicated with massive blood loss. *Journal of Education, Health and Sport, formerly Journal of Health Sciences*, 8, 10, 209-218.

15. Francischetti, I., Moreno, J.B., Scholz, M., & Yoshida, W. B. (2010). Leukocytes and the inflammatory response in ischemiareperfusion injury. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 25 (4), 575-584.

16. Morsey, H., Aslam, M., & Standfield, N. (2003). Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction. *Am. J. Surg.*, 185, 360-363.

17. Murphy, E., & Steenbergen, C. (2008). Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.*, 88 (2), 581-609.

18. Snyder, D., Tsou, A., & Schoelles, K. (2014). Efficacy of prehospital application of tourniquets and hemostatic dressings to control traumatic external hemorrhage. Washington DC, United States. 147 p. Retrieved from: <https://www.ems.gov/pdf/research/Studies-and-Reports/>

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
Prehospital_Applications_Of_Tourniquet_And_Hemostatic_Dressings.pdf

19. Tsimbalyuk, G.Y., & Krylyuk, V.O. (2018). Features of transport of potassium ions in ischemia-reperfusion syndrome of lower extremities, abdominal trauma and hypovolemic shock. *Journal of Education, Health and Sport*, 8, 9, 1785-1795.

20. Van der Spuy, L. (2012). Complications of the arterial tourniquet. *South Afr. J. Anaesth Analg.*, 18 (1), 14-18.

21. Volotovska, N.V., Nhokwara, T.C., & Zhulkevych, I.V. (2019). Changes in the glutathione systems activity of internal organs in the first hours of experimental limb ischemia-reperfusion syndrome, combined with blood loss and mechanical injury. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (1), 23-27. Retrieved from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10043>

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ КОНЕЧНОСТИ, НА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС ПЕЧЕНИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ КАРБАЦЕТАМОМ

©И. И. Горбань

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Цель – выяснить влияние острой кровопотери, осложненной ишемией-реперфузией конечности, на антиоксидантно-прооксидантный баланс печени и эффективность коррекции выявленных нарушений карбацетамом.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 108 нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г. Всех животных разделили на пять групп: контрольную и четыре опытных. Все вмешательства выполнены под тиопенталонатриевым наркозом. В первой опытной группе животным моделировали ишемию-реперфузию конечности путем наложения проксимально на левую лапку полоски эластичного жгута «SWAT-T» (США) шириной 10 мм на 120 мин. Во второй опытной группе моделировали острую кровопотерю (20 % от объема циркулирующей крови) путем пересечения бедренной вены. В третьей опытной группе эти повреждения сочетали. В четвертой опытной группе животным с острой кровопотерей и ишемией-реперфузией конечности внутривенно вводили карбацетам в дозе 5 мг на килограмм массы животного. В контрольной группе животных вводили в наркоз, применяя эквивалентную дозу тиопентала натрия, накладывали жгут на 2 часа без прекращения кровотока и в дальнейшем брали для исследований через 1 ч.

Через 1 и 2 часа, а также через 1, 7 и 14 суток в условиях тиопенталонатриевых наркозов животных опытных групп выводили из эксперимента методом тотального кровопускания из сердца. В гомогенате печени определяли содержание реагентов к тиобарбитуровой кислоте и активность каталазы. На основании этих данных рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ).

Результаты. Вследствие моделирования только ишемии-реперфузии конечности в печени возрастала величина АПИ с максимумом через 7 суток наблюдения, что обусловлено как повышением содержания реагентов к тиобарбитуровой кислоте, так и увеличением активности каталазы. До 14 суток величина АПИ снижалась, однако не достигала уровня контроля. Под влиянием острой кровопотери величина АПИ в печени резко уменьшалась, что вызвано ростом содержания реагентов к тиобарбитуровой кислоте на фоне снижения активности каталазы. Дополнительная двухчасовая ишемия конечности с последующей реперфузией на фоне острой кровопотери предопределяла еще большее снижение величины АПИ в печени, что оказалось статистически достоверным по сравнению с другими опытными группами во все сроки наблюдения. Применение карбацетама в группе животных с острой кровопотерей, осложненной ишемией-реперфузией конечности, по сравнению с животными без коррекции, вызвало существенный рост величины АПИ через 7–14 суток эксперимента, что свидетельствовало о его антиоксидантном влиянии.

Выводы. Вследствие двухчасовой ишемии и реперфузии конечности в печени существенно возрастает величина АПИ с максимумом через 7 суток реперфузионного периода, которая до 14 суток достигает уровня контрольной группы. В условиях острой кровопотери величина АПИ в печени резко уменьшается, достигает минимума через 1 сутки и до 14 суток остается существенно меньше, чем в контроле. Дополнительное моделирование ишемии-реперфузии конечности на фоне острой кровопотери сопровождается наибольшим снижением величины АПИ в печени во все сроки наблюдения.

Применение в течение 7–14 суток реперфузионного периода карбацетама у животных с острой кровопотерей, осложненной ишемией-реперфузией конечности, по сравнению с животными без коррекции, вызывает существенный рост величины АПИ, что свидетельствует об эффективности препарата в условиях моделируемой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; кровопотеря; ишемия-реперфузия конечности; антиоксидантно-прооксидантный баланс; карбацетам.

THE EFFECT OF ACUTE BLOOD LOSS COMPLICATED BY LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE OF THE LIVER AND ITS CORRECTION BY CARBACETAM

©I. I. Horban

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim – to establish the effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the antioxidant-prooxidant balance of the liver and the efficacy of the carbacetam in correction of identified abnormalities.

Material and Methods. The experiments were conducted on 106 non-linear male rats weighing 200–220 g. All animals were divided into five groups: control and four experimental ones. All procedures were carried out under thiopental sodium anesthesia. In the first experimental group, animals were induced the limb ischemia-reperfusion injury by a method of applying a band of an elastic tourniquet SWAT-T. (USA), the width of 10 mm, proximally to the rat's left hind leg for 120 minutes. The animals of the second experimental group were inflicted the acute blood loss (20 % of circulating blood volume) by severing a femoral vein. In the third experimental group, these lesions were combined. In the fourth experimental group, animals with acute blood loss concurrently with limb ischemia-reperfusion were intraperitoneally injected with carbacetam at a dose of 5 mg/kg body weight. Animals were administered anesthesia receiving an equivalent dose of thiopental sodium, as well as were applied a tourniquet for 2 hours without stopping the bleeding and were subsequently used for research an hour later.

After 1 and 2 hours as well as 1, 7 and 14 days, the animals were withdrawn from the experiment by means of complete exsanguination from the heart under thiopental sodium anesthesia. Thiobarbituric acid reactive substances content and catalase activity were determined in the liver homogenate. The prooxidant/antioxidant ratio (ProAntidex) was calculated based on the above data.

Results and Discussion. The prooxidant/antioxidant ratio value increased in the liver with a maximum of abnormalities after 7 days of the observation as a result of the limb ischemia-reperfusion model only, which was caused by an increase in both the thiobarbituric acid reactive substances content and catalase activity. The value of ProAntidex decreased up to 14th day not reaching the control level. The prooxidant/antioxidant ratio value severely decreased in the liver under the effect of acute blood loss, which was attributable to an increase in the thiobarbituric acid reactive substances content simultaneously with a decrease in catalase activity. An additional two-hour limb ischemia followed by further reperfusion concurrently with the acute blood loss caused an even greater decrease in the value of ProAntidex in the liver, which was *statistically significant* at all observation periods compared to the other experimental groups. Administration of the carbacetam to the animals with acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion, compared to the animals without correction, resulted in substantial increase in prooxidant/antioxidant ratio value after 7 and 14 days of the experiment, indicating its prooxidant effect.

Conclusions. The prooxidant/antioxidant ratio value considerably increases in the liver as a result of two-hour limb ischemia and reperfusion injury, with a maximum of abnormalities after 7 days of reperfusion period, not reaching the control level up to 14th day. In the presence of acute blood loss the value of ProAntidex in the liver severely decreases, reaches the minimum after 1 day and remains substantially lower up to 14th day than in the control group. An additional limb ischemia-reperfusion injury model simultaneously with acute blood loss is accompanied by the most significant decrease in the prooxidant/antioxidant ratio value in the liver at all observation periods.

Administration of the carbacetam to the animals with acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion within 7–14 days of the reperfusion period, compared to the animals without treatment, leads to considerable increase in the prooxidant/antioxidant ratio value, indicating the efficacy of the medication in the modelled pathology.

KEY WORDS: liver; blood loss; limb ischemia-reperfusion; antioxidant-prooxidant balance.

Отримано 12.05.2020

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ТА ПАТОЛОГІЧНОЮ ЗВИВИСТІСТЮ КАРОТИДНИХ АРТЕРІЙ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КАРОТИДНИХ СТЕНОЗІВ

©О. З. Діденко, І. І. Кобза, О. Г. Яворський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Однією з провідних причин розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), що поступається лише атеросклерозу (АС), є патологічні звивистості (ПЗ) каротидних артерій (КА).

Мета – вивчити особливості динаміки артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ у поєднанні АС або ПЗ КА до та після каротидної ендартеректомії (КЕ).

Матеріал і методи. Відібрано 104 пацієнти з АГ та каротидними стенозами з метою проведення КЕ. Пацієнтів поділено на дві групи: 76 хворих з АС КА (група 1), та 28 хворих з ПЗ КА, що не поєднувалась з АС та(або) з фібром'язовою дисплазією (група 2). Пацієнтам проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) за 2 дні та через 3 місяці після КЕ. Вік хворих складав від 36 до 70 років. Оцінювали середні показники систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) за добу, день, ніч; середнього пульсового АТ (ПАТ); варіабельність САТ та ДАТ за добу, день, ніч.

Результати. До операції у хворих групи 1 спостерігали достовірно вищий рівень середнього САТ за добу ($p < 0,001$), за день ($p < 0,001$), за ніч ($p < 0,0001$); середнього ДАТ за добу ($p < 0,001$), за день ($p < 0,01$), за ніч ($p < 0,001$); достовірно вищі показники денних значень варіабельності САТ ($p < 0,02$) та ДАТ ($p < 0,03$). Рівень ПАТ був вище нормативних значень в обох групах та достовірно вищий у групі 1.

Після операції у хворих групи 1 відбулась достовірна позитивна динаміка усіх показників ДМАТ. У хворих групи 2 фіксували достовірну позитивну динаміку тільки середнього нічного ДАТ ($p < 0,01$) та не спостерігали достовірних змін решти показників САТ та ДАТ. Достовірно позитивну динаміку варіабельності АТ спостерігали у хворих з АС КА.

Висновки. У пацієнтів з АС КА хірургічне лікування асоційоване зі стійким зниженням АТ, на відміну від хворих з ПЗ КА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія; атеросклероз; каротидний стеноз; патологічна звивистість; каротидна ендартеректомія.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) – головний фактор ризику розвитку хвороб системи кровообігу, яка заслуговує на першочергову увагу не лише з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей впливу на неї. Від АГ страждає близько 40 % населення Землі. Користь від корекції АТ доведена у цілому ряді великих багатоцентрових досліджень, така корекція сприяє реальному збільшенню тривалості життя в Західній Європі та США. Проте навіть у розвинутих країнах більш ніж 40 % хворих не отримують лікування, дві третини з них є не контрольованими, і тільки близько 34 % контролюють рівень АТ [1, 2].

Відомо, що АГ є причиною не менше ніж 70–75 % інсультів та залишається основним фактором ризику розвитку ряду серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідизації та смертності. Дані плацебоконтрольованих досліджень та мета-аналізів показують, що адекватний контроль АТ може зменшити частоту інсультів на 39 % [2, 3]. Щорічно АГ виявляють в 1 млн українців. Усього в Україні зареєстровано понад 12 млн осіб, хворих на АГ, а частота мозкового інсульту та смертності від нього є найвищими в Європейському регіоні [3].

Основною причиною розвитку гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу за ішеміч-

ним типом є атеросклероз (АС) брахіоцефальних артерій, який діагностують у 10 % населення світу у віці до 65 років. У 65–85 % спостережень АС ураження спостерігається в екстракраніальному відділі внутрішньої сонної артерії (ВСА) [4]. Однією з провідних причин розвитку ішемічного інсульту, що поступається лише АС, є патологічні звивистості (ПЗ) ВСА, частота яких коливається від 10 до 40 % [5]. Прояви ПЗ ВСА можуть коливатися – від незначно вираженої неврологічної симптоматики до розвитку ішемічного інсульту. ПЗ артерій можуть бути вродженого та набутого генезу, однак питання етіології та патогенезу залишаються відкритими [6–8]. Підвищений АТ мають більш ніж 50 % хворих із патологією гілок дуги аорти, який може бути не тільки проявом АГ, а й компенсаторною реакцією організму на зміни кровотоку в церебральних судинах [9, 10]. Однозначної думки про існування центрального механізму розвитку АГ у хворих із каротидним стенозом немає. Деякі автори вивчали спробу зниження АТ після каротидної ендартеректомії (КЕ) як один з механізмів зменшення АТ з допомогою хірургічного втручання у вказаній групі пацієнтів [11–13].

Мета – вивчення особливостей динаміки артеріального тиску у пацієнтів з АГ у поєднанні АС або ПЗ каротидних артерій до та після хірургічного лікування каротидних стенозів.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження було відібрано 104 пацієнти з АГ, що перебували на обстеженні у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні з метою проведення КЕ.

Вік пацієнтів коливався від 36 до 70 років (середній вік хворих склав $(53,4 \pm 7,5)$ років). Пацієнтів було поділено на дві групи. У групу 1 увійшли 76 хворих з АС ураженням каротидних судин, у групу 2 – 28 хворих з ПЗ каротидних судин, що не поєднувалась з АС та(або) з фібром'язовою дисплазією. У 26 хворих групи 2 спостерігали подовження ВСА з утворенням петель та спіралей (коулінг) та у 2 хворих – кутоподібні деформації відповідних судин (кінкінг). Для оцінки особливостей динаміки АТ усім пацієнтам проводили добуве моніторування АТ (ДМАТ) за 2 дні до операції – перше обстеження (1 обст.), та через 3 місяці після операції – друге обстеження (2 обст.). КЕ була проведена під місцевою анестезією. Оцінювали середні показники систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) за добу, день, ніч; середнього

пульсового АТ (ПАТ); варіабельність САТ та ДАТ за добу, день, ніч. Враховували нормативні значення АТ, що обумовленні в Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування АГ (ESH/ESC Guidelines, 2018). Нормальним вважали середньодобовий рівень АТ $<130/80$ мм рт. ст., середній рівень АТ вдень $<135/85$ мм рт. ст., вночі – $<120/70$ мм рт. ст. Нормою для пульсового АТ за даними ДМАТ був показник середньодобового ПАТ <45 мм рт. ст. [14]. Згідно з даними рекомендаціями, підвищеною варіабельністю вважається значення стандартного відхилення від середнього АТ, що перевищувало вдень $15/14$ мм рт. ст., вночі $14/12$ мм рт. ст. для САТ/ДАТ [15]. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою програм Statistics ver 10.0 for Windows та Microsoft Excel 2010 з використанням t-критерію Стьюдента для встановлення достовірності відмінностей між незалежними вибірками.

Результати й обговорення. У таблиці 1 подані результати ДМАТ у двох групах у доопераційному періоді обстеження.

Таблиця 1. Результати доопераційного добового моніторування артеріального тиску в обох групах

Показники	Середнє значення, $M \pm \sigma$	
	група 1, n=76	група 2, n=28
Середній вік, роки	$62,4 \pm 3,17$	$41,4 \pm 4,16^*$
САТ за добу, мм рт. ст.	$152 \pm 12,1$	$137 \pm 8,2^*$
САТ за день, мм рт. ст.	$154 \pm 11,7$	$140 \pm 10,2^*$
САТ за ніч, мм рт. ст.	$147 \pm 15,6$	$128 \pm 10,7^*$
ДАТ за добу, мм рт. ст.	$92 \pm 9,0$	$82 \pm 6,8^*$
ДАТ за день, мм рт. ст.	$94 \pm 8,9$	$87 \pm 6,9^*$
ДАТ за ніч, мм рт. ст.	$87 \pm 10,4$	$76 \pm 9,7^*$
ПАТ, мм рт. ст.	$60 \pm 10,2$	$51 \pm 9,3^*$

Примітка. M – середнє значення; σ – стандартне відхилення; * – достовірність змін між групами 1 і 2, $p < 0,05$.

На етапі доопераційного обстеження в обох групах усі показники ДМАТ виходили за рамки нормативних значень. Для хворих з АС каротидних артерій характерні вищі показники АТ, достовірно вищий рівень середнього САТ за добу ($p < 0,001$), за день ($p < 0,001$), за ніч ($p < 0,0001$) та достовірно вищі показники середнього ДАТ за добу ($p < 0,001$), за день ($p < 0,01$), за ніч ($p < 0,001$). Рівень ПАТ був вище нормативних значень в обох групах, проте достовірно вищий у групі хворих з АС каротидних артерій. Важливо зазначити, що підвищені рівні нічних значень систолічного та діастолічного АТ, а також пульсового АТ, є вагомими предикторами серцево-судинних подій [6, 7].

Аналіз величин варіабельності АТ у двох групах (табл. 2) під час 1 обст. показав відхилення від нормативів.

На доопераційному етапі у хворих групи 1 спостерігали значне підвищення показників варіабельності САТ, та, в меншій мірі, показників варіабельності ДАТ.

У хворих групи 2 фіксували незначне підвищення добових значень варіабельності САТ та ДАТ, натомість денна та нічна варіабельність АТ не перевищувала критичних значень. У хворих групи 1 спостерігали достовірно вищі показники денних значень варіабельності САТ ($p < 0,02$) та ДАТ ($p < 0,03$). Слід зазначити, що підвищення хоча б одного із шести нормативних значень варіабельності АТ асоціюється з підвищенням частоти серцево-судинних ускладнень на 70 % [15].

Через 3 місяці після КЕ у жодного пацієнта не спостерігали інсульту або ТІА.

Результати післяопераційного обстеження (табл. 3) показали вагоме достовірне зниження показників систолічного та діастолічного АТ у хворих із АС каротидних артерій.

У хворих групи 1 відбулась достовірна позитивна динаміка усіх показників ДМАТ: середнього

Таблиця 2. Результати варіабельності артеріального тиску до операції

Показники варіабельності	Середнє значення, М±σ	
	група 1, n=42	група 2, n=48
САТ за добу, мм рт. ст.	17,2±2,81	15,5±3,92
САТ за день, мм рт. ст.	16,2±3,34	14,1±3,77*
САТ за ніч, мм рт. ст.	14,4±2,62	13,2±2,11
ДАТ за добу, мм рт. ст.	14,3±2,44	13,9±2,20
ДАТ за день, мм рт. ст.	13,2±2,53	11,0±2,35*
ДАТ за ніч, мм рт. ст.	11,7±2,78	10,7±2,12

Примітка. М – середнє значення; σ – стандартне відхилення; * – достовірність змін між групами 1 і 2, p<0,05.

Таблиця 3. Результати післяопераційного добового моніторингу артеріального тиску в обох групах

Показники	Група 1		Група 2	
	до операції, 1 обст.	після операції, 2 обст.	до операції, 1 обст.	після операції, 2 обст.
САТ за добу, мм рт. ст.	152,0±12,1	138,0±11,2*	137,0±8,2	138,0±10,3
САТ за день, мм рт. ст.	154,0±11,7	141,0±10,4*	140,0±10,2	141,0±11,2
САТ за ніч, мм рт. ст.	147,0±11,6	130,0±10,2*	128,0±10,7	129,0±9,8
ДАТ за добу, мм рт. ст.	92,0±9,0	84,0±8,7*	82,0±6,8	80,0±7,3
ДАТ за день, мм рт. ст.	94,0±8,9	86,0±7,8*	87,0±6,9	86,0±7,4
ДАТ за ніч, мм рт. ст.	87,0±10,4	78,0±9,7*	76,0±9,7	71,0±8,7*
ПАТ, мм рт. ст.	60,0±10,2	53,0±9,1*	55,0±9,3	59,0±9,7

Примітка. М – середнє значення; σ – стандартне відхилення; * – достовірність змін між 1 і 2 обстеженнями, p<0,05.

САТ за добу (p<0,0001), за день (p<0,0001), за ніч (p<0,0002); середнього ДАТ за добу (p<0,001), за день (p<0,001), за ніч (p<0,007). Враховуючи те, що зниження САТ було вагомим, ніж ДАТ, ми отримали достовірні позитивні зміни ПАТ (p<0,091). У групі хворих з ПЗ каротидних артерій (група 2) фік-

сували достовірну позитивну динаміку середнього нічного ДАТ (p<0,01), проте не спостерігали достовірних змін решти показників систолічного та діастолічного АТ.

У таблиці 4 наведено результати динаміки варіабельності АТ у двох групах через 3 місяці після КЕ.

Таблиця 4. Результати динаміки варіабельності артеріального тиску через 3 місяці після операції

Показники варіабельності	Група 1		Група 2	
	до операції, 1 обст.	після операції, 2 обст.	до операції, 1 обст.	після операції, 2 обст.
САТ за добу, мм рт. ст.	17,2±3,16	14,9±1,67*	15,5±3,92	16,0±1,77
САТ за день, мм рт. ст.	16,2±3,34	14,6±2,68*	14,1±3,77	14,2±2,78
САТ за ніч, мм рт. ст.	14,4±2,62	12,0±2,33*	13,2±2,11	12,9±2,57
ДАТ за добу, мм рт. ст.	14,3±2,44	12,7±2,13*	11,9±2,20	11,5±3,10
ДАТ за день, мм рт. ст.	13,2±2,53	12,3±2,53	11,0±2,35	11,9±2,5
ДАТ за ніч, мм рт. ст.	11,7±2,78	10,1±2,07*	10,7±2,12	10,1±2,49

Примітка. М – середнє значення; σ – стандартне відхилення; * – достовірність змін між 1 і 2 обстеженнями, p<0,05.

У хворих групи 1 фіксували достовірну позитивну динаміку варіабельності АТ. Спостерігали вагоме зниження показників варіабельності САТ протягом доби (p<0,002), дня (p<0,005) та ночі (p<0,0001). Показники варіабельності ДАТ також мали позитивну динаміку, окрім варіабельності ДАТ протягом дня (p>0,05).

У групі хворих з ПЗ каротидних артерій (група 2) після операції достовірної позитивної ди-

наміки варіабельності АТ не було, навіть спостерігали незначну тенденцію до її підвищення. Можливо, це підвищення варіабельності АТ пояснюється порушенням процесів саморегуляції судин головного мозку в умовах турбулентного потоку крові по звивистих судинах та відсутності адаптаційних механізмів після відновлення нормального кровопостачання структур головного мозку.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Висновки. На доопераційному етапі у пацієнтів з АГ та АС каротидних артерій фіксувались вищі показники ДМАТ, ніж у пацієнтів з АГ та ПЗ каротидних артерій.

У пацієнтів з АС каротидних артерій хірургічне лікування асоційоване зі стійким зниженням АТ.

У пацієнтів з ПЗ каротидних артерій після КЕ показники ДМАТ, у тому числі й варіабельність,

зберігались на доопераційному рівні. Відбулось зниження тільки нічного діастолічного АТ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей перебігу, діагностики та лікування АГ у пацієнтів з каротидними стенозами до та після хірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лашкул З. В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки / З. В. Лашкул // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2. – С. 134–141.

2. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART – MR study / M. Majon, Y. Van der Graaf, L. Frank // *Annals of Neurology*. – 2012. – Vol. 71. – P. 825–833.

3. Кополовець І. Хірургічне лікування хворих із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу при атеросклеротичних ураженнях екстракраніальних відділів сонних артерій / І. Кополовець, В. Сіротські, Т. Франковичова // Харківська хірургічна школа. – 2015. – № 3 (72). – С. 91–95.

4. Treatment of resistant arterial hypertension in the remote period after carotid endarterectomy / A. N. Vachev, E. V. Frolova, D. V. Nefedova // *Angiol. Sosud. Khir.* – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 170–174.

5. Кузик Ю. І. Патологічні звивистості внутрішньої сонної артерії у пацієнтів молодого та середнього віку: клініко-морфологічні особливості / Ю. І. Кузик // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 4. – С. 74–77.

6. Morphological changes of the internal carotid artery: prevalence and characteristics. A clinical and ultrasonographic study in a series of 19 804 patients over 25 years old / H. G. Martins, F. Mayer, P. Batista [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol. 25 (1). – P. 171–177.

7. Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases / J. P. Welby, S. T. Kim, C. M. Carr [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2019. – Vol. 40 (10). – P. 1738–1743.

8. Current understanding of dolichoarteriopathies of

the internal carotid artery: A review / J. Yu, L. Qu, D. Xu B [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 14 (8). – P. 772–784.

9. Three-year follow-up of blood pressure after treating hypertensive patients with symptomatic carotid artery stenosis / C. K. Hong, Y. S. Shim, Y. C. Lim [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2016. – Vol. 158 (12). – P. 2385–2392.

10. Does surgical technique influence the postoperative hemodynamic disturbances and neurological outcomes in carotid endarterectomy? / S. B. Deşer, M. K. Demirag, F. Kolbakir // *Acta Chir. Belg.* – 2018. – Vol. 27. – P. 1–5.

11. Effects of carotid artery stenosis treatment on blood pressure / J. Chung, B. M. Kim, H. K. Paik [et al.] // *Neurosurg.* – 2012. – Vol. 10. – P. 755–760.

12. Blood pressure-lowering effect of carotid artery stenting in patients with symptomatic carotid artery stenosis / J. C. Yong, B. K. Chang, H. S. Hyun [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* – 2014. – Vol. 156. – P. 69–75.

13. Surgical revascularization of symptomatic Kinking of the internal carotid artery / J. H. Hao, L. Y. Zhang, K. Lin [et al.] // *Vasc. Endovascular Surg.* – 2016. – Vol. 50 (7). – P. 470–474.

14. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (12). – P. 2284–2309.

15. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1359–1364.

REFERENCES

1. Lashkul, Z.V. (2014). Osoblyvosti epidemiolohii arterialnoii hipertenzii ta ii uskladnen na rehionalnomu rivni z 1999 po 2013 roky [Peculiarities of epidemiology of arterial hypertension and its complications at the regional level from 1999 to 2013]. *Suchasni medychni tekhnolohii – Modern Medical Technologies*, 2, 134-141 [in Ukrainian].

2. Majon, M., Van der Graaf, Y., & Frank, L. (2012). Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART – MR study. *Annals of Neurology*, 71, 825-833.

3. Kopolovets, I., Sihotski, V., & Frankovichova, T. (2015). Khirurhichne likuvannia khvorykh iz hostryim ishemichnym porushenniam mozkovoho krovoobihu pry aterosklerotychnykh urazhenniah ekstrakranialnykh viddiliv sonnykh arterii [Surgical treatment of patients with acute ischemic cerebral circulatory disorders with atherosclerotic lesions of the extracranial carotid arteries]. *Kharkivska khirurhichna shkola – Kharkiv Surgical School*, 3 (72), 91-95 [in Ukrainian].

4. Vachev, A.N., Frolova, E.V., & Nefedova, D.V. (2017). Treatment of resistant arterial hypertension in the remote period after carotid endarterectomy. *Angiol. Sosud. Khir.*, 23 (1), 170-174.

5. Kuzyk, Yu.I. (2014). Patolohichni zvyvystosti vnutrishnoi sonnoi arterii u patsientiv molodoho ta serednoho viku: kliniko-morfolohichni osoblyvosti [Pathological tortuosities of the internal carotid artery in young and middle-aged patients: clinical and morphological features]. *Shpytalna khirurhiia – Hospital Surgery*, 4, 74-77 [in Ukrainian].

6. Martins, H.G., Mayer, A., Batista, P., Soares, F., Almeida, V., & Pedro, A.J (2018). Morphological changes of

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- the internal carotid artery: prevalence and characteristics. A clinical and ultrasonographic study in a series of 19 804 patients over 25 years old. *Eur. J. Neurol.*, 25(1), 171-177.
7. Welby, J.P., Kim, S.T., Carr, C.M., Lehman, V.T., Rydberg, C.H., & Wald, J.T. (2019). Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases. *Am. J. Neuroradiol.*, 40(10), 1738-1743.
8. Yu, J., Qu, L., Xu, B., Wang, S., Li, C., & Xu, X. (2017). Current understanding of dolichoarteriopathies of the internal carotid artery: A review. *Int. J. Med. Sci.*, 14 (8), 772-784.
9. Hong, C.K., Shim, Y.S., Lim, Y.C., Shin, Y.S., Park, H., & Chung, J. (2016). Three-year follow-up of blood pressure after treating hypertensive patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Acta Neurochir.*, 158 (12), 2385-2392.
10. Deşer, S.B., Demirag, M.K., & Kolbakir, F. (2018). Does surgical technique influence the postoperative hemodynamic disturbances and neurological outcomes in carotid endarterectomy? *Acta Chir. Belg.*, 27, 1-5.
11. Chung, J., Kim, B.M., Paik, H.K., Hyun, D-K., & Park, H. (2012). Effects of carotid artery stenosis treatment on blood pressure. *J. Neurosurg.*, 117, 755-760.
12. Yong, J.C., Chang, B.K., Hyun, H.S., Young, S.E., & Jae CH. (2014). Blood pressure-lowering effect of carotid artery stenting in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Acta Neurochirurgica.*, 156, 69-75.
13. Hao, J.H., Zhang, L.Y., Lin, K., Liu, W.D., Zhang, S.G., & Wang, J.Y. (2016). Surgical revascularization of symptomatic kinking of the internal carotid artery. *Vasc. Endovascular Surg.*, 50 (7), 470-474.
14. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., & Burnier. (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.*, 36 (12), 2284-2309.
15. Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., & Bilò, G. (2014). European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 7, 1359-1364.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТЬЮ СОННЫХ АРТЕРИЙ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КАРОТИДНЫХ СТЕНОЗОВ

©О. З. Диденко, И. И. Кобза, О. Г. Яворский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РЕЗЮМЕ. Одной из ведущих причин развития ишемического инсульта у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), уступающей лишь атеросклерозу (АС), являются патологические извитости (ПИ) сонных артерий (СА).

Цель – изучить особенности динамики артериального давления (АД) у пациентов с АГ в сочетании АС или ПИ СА до и после каротидной эндартерэктомии (КЭ).

Материал и методы. Отобраны 104 пациента с АГ и каротидным стенозом с целью проведения КЭ. Пациенты поделены на две группы: 76 больных с АС СА (группа 1) и 28 больных с ПИ СА, не сочетающимися с АС и (или) с фибромышечной дисплазией (группа 2). Пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) за 2 дня и через 3 месяца после КЭ. Возраст больных составлял от 36 до 70 лет. Оценивали средние показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день, ночь; среднего пульсового АД (ПАД), вариабельность САД и ДАД за сутки, день, ночь.

Результаты. До операции у больных группы 1 наблюдали достоверно более высокий уровень среднего САД за сутки ($p < 0,001$), за день ($p < 0,001$), за ночь ($p < 0,0001$), а также среднего ДАД за сутки ($p < 0,001$), за день ($p < 0,01$), за ночь ($p < 0,001$), отмечали достоверно более высокие показатели дневных значений вариабельности САД ($p < 0,02$) и ДАД ($p < 0,03$). Уровень ПАД был выше нормативных значений в обеих группах, и достоверно выше в группе 1.

После операции у больных группы 1 наблюдалась достоверная положительная динамика всех показателей СМАД. У больных группы 2 фиксировали достоверную положительную динамику только среднего ночного ДАД ($p < 0,01$), и не наблюдали достоверных изменений остальных показателей САД и ДАД. Достоверно положительную динамику вариабельности АД наблюдали у больных с АС СА.

Выводы. У пациентов с АС СА хирургическое лечение ассоциировано с устойчивым снижением АД, в отличие от больных с ПИ СА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; атеросклероз; каротидный стеноз; патологическая извитость; каротидная эндартерэктомия.

**ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESIONS
AND PATHOLOGICAL TORTUOSITY OF THE CAROTID ARTERIES
BEFORE AND AFTER SURGICAL CORRECTION OF CAROTID STENOSES**

©O. Z. Didenko, I. I. Kobza, O. G. Yavorskyi

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

SUMMARY. One of the leading causes of ischemic stroke in patients with hypertension (AH), second only to atherosclerosis (AS), is pathological tortuosity of the carotid arteries (CA).

The aim – to study the features of the dynamics of blood pressure (BP) in patients with hypertension in combination with AS or tortuosity of the CA before and after carotid endarterectomy (CE).

Materials and Methods. 104 patients with hypertension and carotid stenoses were selected for CE. Patients were divided into two groups: 76 patients with AS of the CA (group 1), and 28 patients with tortuosity of the CA, that did not combine with AS and (or) with fibromuscular dysplasia (group 2). Patients underwent ambulatory BP monitoring (ABPM) for 2 days and 3 months after CE. The age ranged from 36 to 70 years.

Results. Prior to surgery, patients in group 1 had a significantly higher level of mean systolic BP per 24 hours ($p < 0.001$), per day ($p < 0.001$), per night ($p < 0.0001$), mean diastolic BP per 24 hours ($p < 0.001$), per day ($p < 0.01$), at night ($p < 0.001$) and significantly higher values of daytime variability of systolic BP ($p < 0.02$) and diastolic BP ($p < 0.03$). The level of heart rate was higher than the normative values in both groups, and significantly higher in group 1.

After the operation, patients in group 1 had a significant positive dynamics of all indicators of ABPM. In patients of group 2 recorded significant positive dynamics of only the average night diastolic BP ($p < 0.01$), and did not observe significant changes in other indicators of systolic BP and diastolic BP. Significantly positive dynamics of BP variability was observed in patients with AS of the CA.

Conclusions. In patients with AS of the CA, surgical treatment is associated with a steady decrease in blood pressure, in contrast to patients with tortuosity of the CA.

KEY WORDS: arterial hypertension; atherosclerosis; carotid stenosis; pathological tortuosity; carotid endarterectomy.

Отримано 4.06.2020

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНОТЕРАПІЇ Й АМІНОКИСЛОТНОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ АНЕМІЄЮ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

©Н. В. Жованик¹, М. І. Товт-Коршинська², М. В. Ростока-Резнікова²

¹КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня» імені А. Новака Закарпатської обласної ради

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – вивчити можливості застосування вітамінотерапії (ВТ) і амінокислотного препарату в комплексі лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) із супутньою анемією хронічних захворювань (АХЗ) у пацієнтів, що перенесли туберкульоз легень (ТБЛ).

Матеріал і методи. Обстежено 95 пацієнтів із ХОЗЛ і перенесеним ТБЛ та АХЗ згідно з діючими протоколами із дослідженням показників обміну заліза, а також тривожності та депресії, і додатковим призначенням вітамінів групи В з або без адеметіоніну до стандартного лікування ХОЗЛ.

Результати. Додаткове призначення ВТ з або без амінокислотного препарату (адеметіоніну) до стандартної фармакотерапії ХОЗЛ у поєднанні з перенесеним ТБЛ і АХЗ дозволило досягти достовірної позитивної динаміки не тільки клініко-функціонального стану, а й показників червоної крові, а також зниження інтенсивності запального процесу та індексу депресії, більше виражене в групі, в якій призначали і вітаміни, і амінокислотний препарат. Застосування тільки стандартної фармакотерапії дозволило досягти достовірного покращення клініко-функціональних показників без істотних змін показників червоної крові, системного запалення та психологічного стану.

Висновки. Пацієнтам із ХОЗЛ і супутньою АХЗ, що перенесли ТБЛ, додатково до стандартної терапії доцільно призначати вітамінотерапію і амінокислотний препарат для корекції показників червоної крові, нормалізації показників системного запалення та індексу депресії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень; залишкові зміни після туберкульозу легень; анемія хронічних захворювань; вітамінотерапія; амінокислотний препарат.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із найпоширеніших хвороб органів дихання і важливою причиною інвалідизації та передчасної смерті населення [1]. Важливим фактором обтяження перебігу ХОЗЛ є перенесений ТБЛ, після якого залишаються стійкі довічні зміни – залишкові зміни після перенесеного ТБЛ (ЗЗТБ). Пацієнти з ХОЗЛ і ЗЗТБ характеризуються тяжким перебігом і нестійким ефектом лікування ХОЗЛ навіть у віддаленому періоді після вилікуваного ТБЛ унаслідок активації системного запалення та зниження місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів [2], що може підвищувати схильність до подальших тяжких загострень ХОЗЛ.

Анемія діагностується у 16–30 % пацієнтів із ХОЗЛ і 16–94 % хворих на ТБЛ, що значно більше, ніж у загальній популяції. Згідно з даними літератури, у пацієнтів із ХОЗЛ переважно діагностуються ЗДС, тоді як за умов ТБЛ – АХЗ [3, 4].

Дослідження останніх років показали, що зниження рівня гемоглобіну є незалежним чинником, який підвищує ймовірність госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ протягом наступного року, особливо за умов легеневої гіпертензії. Також виявили зв'язок анемії з важливими маркерами запалення [5]. Разом із тим, прицільна діагностика та корекція анемії під час вибору тактики ведення ХОЗЛ, як правило, не проводиться.

Відомо, що показники психоемоційного реагування, зокрема, підвищена тривожність і схильність до депресії, є важливими факторами, що впливають на клініко-функціональний стан пацієнтів як із ХОЗЛ, так і з анемією [6], проте у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ тривожність та депресія практично не вивчалися.

Наше попереднє дослідження показало, що в більшості пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ виявлялася супутня АХЗ. При цьому за умов АХЗ, порівняно з її відсутністю, спостерігалися погіршення клінічного перебігу ХОЗЛ і показників функції зовнішнього дихання, більш часті загострення та госпіталізації, посилення бронхіальної обструкції та системного запалення. Крім того, серед пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ, порівняно з групою ХОЗЛ і ЗЗТБ без АХЗ, виявлено достовірно вищий рівень особистісної тривожності і підвищений індекс депресії (ІД) [7].

Згідно з літературними даними, серед відносно безпечних та ефективних засобів для профілактики і лікування тривожно-депресивних тенденцій, отримано клінічний ефект після застосування комплексу вітамінів групи В [8], а також адеметіоніну [9], проте їх застосування для корекції показників психоемоційного реагування потребує подальших досліджень. Окремі дослідники вказують на обернену кореляцію рівнів вітамінів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення групи В і маркерів запалення [10], проте їх ефекти за умов хронічного запалення і супутньої АХЗ вивчені не достатньо, а дослідження у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у поєднанні з АХЗ не проводилися.

Мета – вивчити ефективність застосування вітамінотерапії і амінокислотного препарату в комплексі лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутньою анемією хронічних захворювань у пацієнтів, що перенесли туберкульоз легень.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 95 хворих, госпіталізованих із діагнозом загострення ХОЗЛ II–III ступеня тяжкості обмеження повітряного потоку (bronхіальної обструкції), що належали до груп В, С, D, на базі пульмонологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» ЗОР (м. Ужгород).

Обстеження і лікування пацієнтів проводили згідно з відповідними клінічними протоколами [11, 12] із врахуванням міжнародних рекомендацій GOLD-2019. Симптоми ХОЗЛ оцінювали за допомогою стандартних опитувальників (модифікована шкала задишки Британської медичної дослідницької ради – the Modified British Medical Research Council, mMRC та тесту оцінки ХОЗЛ – COPD Assessment Test, CAT).

Проводили визначення функції зовнішнього дихання, рентгенографію органів грудної клітки, загальний аналіз крові (ЗАК), електрокардіографію, ехокардіографію. Усім хворим проведено визначення показників сироваткового заліза (Fe), загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗС), відсотка насичення трансферину залізом (ВНТЗ), трансферину (Тр), феритину (Фн), а також розчинного рецептора трансферину із обчисленням співвідношення розчинного рецептора трансферину до логарифма феритину для диференційної діагностики АХЗ (зниження до менше 1) і ЗДА (підвищення до понад 2) із наступною консультацією гематолога. Крім того, проведено визначення наступних показників системного запалення: С-реактивного протеїну (СРП) і компо-

нента системи комплементу С3, глобулінів. Визначали також ІД за допомогою Beck Depression Inventory [13], Beck Depression Inventory [13].

До включення в дослідження пацієнти застосували інгалятор тіотропію бромід 18 мкг у капсулах з доставковим пристроєм «Handy Haler» та стандартну терапію загострення ХОЗЛ: бронхолітичну (метилксантини – еуфілін 2,4 % розчин – по 5–10 мл внутрішньовенно у 10–20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, теотард 200 мкг 2 рази/день) і муколітичну терапію (бромгексин по 8–16 мг 3 рази/день або амброксол по 30 мг 3 рази/день), а також дексаметазон внутрішньовенно протягом 7 днів.

Для диференційного лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та супутньою АХЗ (n=95) було виділено 3 групи, що достовірно не відрізнялися за віком і статтю. Пацієнти групи 1 (n=33) додатково до стандартної терапії з 5-го дня лікування загострення ХОЗЛ (після усунення найгостріших явищ бронхіальної обструкції та системного запалення) приймали вітамінотерапію (ВТ) у вигляді комбінації вітамінів групи В, а також амінокислотний препарат – 500 мг адеметіоніну по 1 таблетці 1 р/д. Пацієнтам призначали комплекс вітамінів групи В внутрішньом'язово протягом перших 5 днів (розчин для ін'єкцій у вигляді ампул по 2 мл, 1 мл містить піридоксину гідрохлориду 50 мг, тіаміну гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг) із переходом на пероральний прийом по 1 таблетці (піридоксину гідрохлориду 100 мг, бенфотіаміну 100 мг) 1 раз на добу. Загальний курс комплексного лікування склав 30 днів. Пацієнти групи 2 (n=32) додатково приймали тільки ВТ (режим дозування такий же, як у групі 1). Пацієнти групи 3 (n=30) приймали тільки стандартну терапію ХОЗЛ.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Результати й обговорення. Динаміка окремих показників клініко-функціонального стану пацієнтів наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка окремих показників клініко-функціонального стану в процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічних захворювань у пацієнтів, що перенесли туберкульоз легень (M±m)

Показник	Група 1 (n=33), вітамінотерапія + амінокислотний препарат		Група 2 (n=32), вітамінотерапія		Група 3 (n=30), тільки стандартна терапія	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДР, балів	1,74±0,41	1,12±0,16*	1,82±0,38	1,22±0,11*	1,88±0,53	1,17±0,14*
ТОХ, балів	17,9±0,42	12,78±0,83*	18,84±0,76	13,11±0,75*	17,92±0,53	12,73±0,72*
ОФВ ₁ , %	48,56±2,21	63,35±2,44*	49,35±2,68	59,52±3,67*	49,03±2,6	58,72±2,97*

Примітки: 1. * – p<0,05 порівняно з початком лікування;

2. + – p<0,05 порівняно з групою, що приймала тільки вітамінотерапію;

3. # – p<0,05 порівняно з групою, що приймала тільки стандартну терапію.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

У всіх клінічних групах виявлено певну динаміку як показників клінічного перебігу (зменшення задишки за МДР та інтенсивності основних симптомів за ТОХ), так і функції зовнішнього дихання (зростання ОФВ₁) у процесі лікування, без суттєвої різниці серед пацієнтів, що додатково

приймали адеметіонін і / або вітаміни групи В, порівняно з групою, в якій призначали тільки стандартну фармакотерапію ХОЗЛ.

Під час аналізу динаміки рівня гемоглобіну і еритроцитів, а також окремих показників системного запалення, було виявлено таке (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка окремих результатів лабораторних методів дослідження в процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з анемією хронічних захворювань у пацієнтів, що перенесли туберкульоз легень (M±m)

Показник	Група 1 (n=33), вітамінотерапія + амінокислотний препарат		Група 2 (n=32), вітамінотерапія		Група 3 (n=30), тільки стандартна терапія	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Hb, г/л	112,36±4,05	128,21±3,17*#	113,41±3,56	125,57±3,85*#	111,71±3,52	116,15±3,85
RBC, ×10 ⁹ /л.	3,21±0,24	4,16±0,35*#	3,48±0,15	4,18±0,45*#	3,32±0,28	3,45±0,22
ШОЕ, мм/год	19,14±4,23	12,02±3,06*	18,71±3,52	11,74±2,08*	18,33±2,76	11,95±2,88*
CRP, мг/л	11,86±0,52	6,48±0,34*+ #	12,02±0,46	8,32±0,44*#	11,74±0,83	10,32±0,93
C ₃	2,05±0,02	1,78±0,03*#	2,1±0,05	1,86±0,04*#	2,06±0,07	1,98±0,03

Примітки: 1. * – p<0,05 порівняно з початком лікування;

2. + – p<0,05 порівняно з групою, що приймала тільки вітамінотерапію;

3. # – p<0,05 порівняно з групою, що приймала тільки стандартну терапію.

У групах пацієнтів, що додатково приймали ВТ, з або без амінокислотного препарату, після лікування виявлено достовірне зростання рівнів гемоглобіну і еритроцитів до майже нормальних величин, чого не спостерігалось у пацієнтів, що приймали тільки стандартну фармакотерапію ХОЗЛ, у яких зміни зазначених показників червоної крові були мінімальними. Істотної різниці показників гемоглобіну і еритроцитів у підгрупах, що додатково приймали тільки вітаміни групи В або комбінацію цих вітамінів із амінокислотним препаратом, не виявлено.

Після лікування виявлено достовірне зниження показника ШОЕ в усіх клінічних групах без суттєвої різниці між ними. Разом із тим, у підгрупах, що додатково приймали ВТ з або без амінокислотного препарату, спостерігалось достовірне зниження рівнів CRP і C₃, що свідчило про зменшення інтенсивності системного запалення, тоді як у групі пацієнтів, що приймали тільки стандартну терапію, відмічено лише тенденцію до їх зниження.

У групі пацієнтів, яким призначали і вітаміни групи В, і амінокислотний препарат, динаміка CRP була найбільш вираженою, і його рівень після лікування виявився достовірно нижчим, порівняно з групами хворих, що приймали тільки ВТ або тільки стандартну терапію ХОЗЛ. Імовірно, істотне зниження інтенсивності хронічного запального процесу, як важливого чинника АХЗ, у пацієнтів перших двох груп сприяло кращій компенсації рівнів гемоглобіну і еритроцитів у процесі лікування.

Аналогічна тенденція спостерігалась під час аналізу динаміки індексу депресії в процесі ліку-

вання: виявлено достовірне його зниження у групах, що додатково приймали ВТ і амінокислотний препарат (19,06±0,53 до лікування і 8,77±0,23 після лікування, p<0,05) або тільки ВТ (19,25±0,23 і 11,87±0,71 відповідно, p<0,05), і відсутність суттєвої динаміки у групі хворих, що приймали тільки стандартне лікування (19,16±0,5 і 18,37±0,63 відповідно, p>0,05). При цьому нормалізація ІД спостерігалась тільки у групі пацієнтів, яким додатково призначалась комбінація вітамінів групи В і адеметіоніну.

Висновки. 1. У пацієнтів із ХОЗЛ і ЗСТБ та супутньою АХЗ додаткове призначення вітамінотерапії з або без амінокислотного препарату сприяло істотному покращенню не тільки клініко-функціонального стану, а й показників гемоглобіну та еритроцитів, зниженню інтенсивності запалення та ІД. За умов стандартного лікування ХОЗЛ у хворих, які перенесли ТБЛ та мали супутню АХЗ, зміни показників червоної крові, запалення та рівня депресії були не вірогідними.

2. Оптимальні результати, особливо для корекції системного запалення і психоемоційного стану, отримані при поєднаному застосуванні вітамінотерапії та амінокислотного препарату додатково до стандартного лікування ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою АХЗ, що перенесли ТБЛ.

3. Пацієнтам із ХОЗЛ і перенесеним ТБЛ та супутньою АХЗ, особливо за умов підвищеного рівня депресивних тенденцій, доцільно призначати комбінацію вітамінів групи В у поєднанні з амінокислотним препаратом адеметіоніном додатково до стандартної фармакотерапії ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1) / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2019. – Т. 2. – С. 5–18.
2. Zakaria M. W. Chronic obstructive pulmonary disease in treated pulmonary tuberculous patients / M. W. Zakaria, H. A. Moussa // *Egyptian Journal of Bronchology*. – 2015. – Vol. 9. – P.10–13.
3. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy / L. Gil-Santana, L. A. B Cruz, M. B. Arriaga [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1381. DOI: 10.1038/s41598-018-37860-5
4. Impact of COPD and anemia on motor and cognitive performance in the general older population: results from the English longitudinal study of ageing / I. Padberg, A. Schneider, J. Lee Rohmann [et al.] // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21. – P. 40. DOI: 10.1186/s12931-020-1305-6
5. The influence of anemia on one-year exacerbation rate of patients with COPD-PH / W. Xiong, M. Xu, B. Pudasaini [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 18. – P. 143. DOI: 10.1186/s12890-018-0693-6
6. Yohannes A. Depression and anxiety in patients with COPD / A. M. Yohannes, G. S. Alexopoulos // *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. – 2014. – Vol. 23. – P. 345–349. DOI: 10.1183/09059180.00007813
7. Жованик Н. В. Особливості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутньою анемією хронічних захворювань у осіб, що перенесли туберкульоз легень / Н. В. Жованик, М. І. Товт-Коршинська, М. В. Ростока-Резнікова // *Eurasian Scientific Congress. Abstracts of the 3rd International Scientific and Practical Conference*. Barca Academy Publishing. – Barcelona, Spain. – 2020. – P. 79–85.
8. Mikkelsen K. The effects of vitamin B in depression / K. Mikkelsen, L. Stojanovska, V. Apostolopoulos // *Current Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 23. DOI: 10.2174/0929867323666160920110810.
9. Sadenosyl methionine (SAME) for depression in adults / I. Galizia, L. Oldani, K. Macritchie [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 9. – CD011286. DOI: 10.1002/14651858.CD011286
10. B vitamin status and inflammatory markers / A. R. Folsom, M. Desvarieux, F. J. Nieto [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 169 (1). – P. 169–174.
11. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень : наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2013. – 146 с.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія : наказ МОЗ України № 709 від 02 листопада 2015 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2015. – 49 с.
13. Beck Depression Inventory-II [online]. – Access mode : https://www.kdheks.gov/c-f/integration_toolkits/Beck_Depression_Inventory_II.pdf

REFERENCES

1. Feshhenko, Yu.I., Gavrysyuk, V.K., Dzyublyk, O.Ya., Mostovoy, Yu.M., Pertseva, T.O., Polyanska, M.O., Yachnyk, A.I., & Yashyna, L.O. (2019). Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (chastyna 1) [Adapted clinical guidelines: chronic obstructive pulmonary disease (part 1)]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonology Journal*, 2, 5-18 [in Ukrainian].
2. Zakaria, M.W., & Moussa, H.A. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease in treated pulmonary tuberculous patients. *Egyptian Journal of Bronchology*, 9, 10-13.
3. Gil-Santana, L., Cruz, L.A.B., Arriaga, M.B., Miranda, F.C., Fukutani, K.F., Silveira-Mattos, P.S., ..., & Andrade B.B. (2019) Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. *Sci. Rep.*, 9, 1381. DOI: 10.1038/s41598-018-37860-5.
4. Padberg, I., Schneider, A., Lee Rohmann, J., Kelley, S.W., Grittner, U., & Siegerink, B. (2020). Impact of COPD and anemia on motor and cognitive performance in the general older population: results from the English longitudinal study of ageing. *Respir. Res.*, 21, 40. DOI: 10.1186/s12931-020-1305-6
5. Xiong, W., Xu, M., Pudasaini, B., Guo, X., & Liu, J. (2018) The influence of anemia on one-year exacerbation rate of patients with COPD-PH. *BMC Pulmonary Medicine*, 18, 143. DOI: 10.1186/s12890-018-0693-6
6. Yohannes, A. & Alexopoulos, G. (2014) Depression and anxiety in patients with COPD. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 23, 345-349. DOI: 10.1183/09059180.00007813.
7. Zhovanyk, N.V., Tovt-Korshynska, M.I., & Rostoka-Reznikova, M.V. (2020). Osoblyvosti diahnostryky ta likuvannya khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen iz suputnoiu anemiieiu khronichnykh zakhvoriuvan u osob, shcho perenesly tuberkuloz lehen [Features of diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant anemia of chronic diseases in persons who have suffered from pulmonary tuberculosis]. *Eurasian Scientific Congress. Abstracts of the 3rd International Scientific and Practical Conference*. Barca Academy Publishing. Barcelona. Spain [in Ukrainian].
8. Mikkelsen, K., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2016). The effects of vitamin B in depression. *Current Medicinal Chemistry*, 23. DOI: 10.2174/0929867323666160920110810.
9. Galizia, I., Oldani, L., Macritchie, K., Amari, E., Dougall, D., Jones, T.N. ..., & Young, A.H. (2014). Sadenosyl methionine (SAME) for depression in adults. *Cochrane Database of*

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
Systematic Reviews, 9, CD011286. DOI: 10.1002/14651858.
CD011286.

10. Folsom, A.R., Desvarieux, M., Nieto, F.J., Boland, L.L., Ballantyne, C.M., & Chambless, L.E. (2003). B vitamin status and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 169 (1), 169-174.

11. (2013). Pro zatverdzhennia unifikovanoho klinichnogo protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi rehabilitatsii khronichnogo obstruktyvnoho zakhoriuvannya lehen: nakazu MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r. [On approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: order of the Mi-

nistry of Health of Ukraine No. 555 of 27.06.2013]. *Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy – Ministry of Health of Ukraine* [in Ukrainian].

12. (2015). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Zalozodetsytyna anemiia. Nakaz MOZ Ukrainy № 709 vid 02 lystopada 2015 r. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care. Iron deficiency anemia. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 709 of November 2, 2015]. *Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy – Ministry of Health of Ukraine* [in Ukrainian].

13. Beck Depression Inventory-II [online resource]. Retrieved from: https://www.kdheks.gov/c-f/integration_toolkits/Beck_Depression_Inventory_II.pdf

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОТЕРАПИИ И АМИНОКИСЛОТНОГО ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

©Н. В. Жованик¹, М. И. Товт-Коршинская², М. В. Ростока-Резникова²

¹КНП «Закарпатская областная клиническая больница имени А. Новака» ЗОС

²«Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Цель исследования – изучить возможности применения витаминотерапии (ВТ) и аминокислотного препарата в комплексе лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) с сопутствующей анемией хронических заболеваний (АХЗ) у пациентов, переболевших туберкулезом легких (ТБЛ).

Материал и методы. Обследовано 95 пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей АХЗ и перенесенным ТБЛ согласно действующим протоколам с исследованием показателей обмена железа, а также тревожности и депрессии, и дополнительным назначением витаминов группы В с или без адеметионина к стандартному лечению ХОЗЛ.

Результаты. Назначение аминокислотного ВТ с или без адеметионина в дополнение к стандартной фармакотерапии ХОЗЛ с ТБЛ в анамнезе и АХЗ позволило достичь достоверной положительной динамики не только клинико-функционального состояния, но и показателей красной крови, а также снижения интенсивности воспаления и индекса депрессии, более выраженные при назначении комбинации витаминов и аминокислотного препарата. Применение только стандартной фармакотерапии позволило достичь достоверного улучшения клинико-функциональных показателей без существенных изменений показателей красной крови, системного воспаления и уровня депрессии.

Выводы. Пациентам с ХОБЛ и ТБЛ в анамнезе с сопутствующей АХЗ целесообразно назначать витаминотерапию и аминокислотный препарат дополнительно к стандартной терапии для коррекции показателей красной крови, нормализации показателей системного воспаления и индекса депрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническое обструктивное заболевание легких; перенесенный туберкулез легких; анемия хронических заболеваний; витаминотерапия; аминокислотный препарат.

EFFICIENCY OF VITAMIN THERAPY AND AMINO ACID DRUG USE IN COMPLEX TREATMENT FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN PATIENTS WITH PULMONARY TB HISTORY

©N. V. Zhovanyk¹, M. I. Tovt-Korshynska², M. V. Rostoca-Reznikova²

¹Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak of Transcarpathian Regional Council

²Uzhhorod National University

SUMMARY. The aim of the study – to learn the efficiency of vitamin therapy and amino acid drug use in treatment of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in patients with anemia of chronic diseases (ACD) and a history of pulmonary tuberculosis (TB).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Material and Methods. 95 COPD patients with ACD and a history of TB were examined according to the clinical protocols with iron metabolism study, anxiety and depression index detection, and who additionally to the standard COPD treatment received group B vitamins with or without amino acid (ademetionine) drug.

Results. In COPD patients with ACD and a history of TB a prescription of group B vitamins with or without amino acid (ademetionine) drug additionally to the standard COPD treatment lead to significant improvement not only of clinical presentation and pulmonary function tests but of red blood characteristics, decrease in inflammation intensity and depression index as well, predominantly in the group of patients who took a combination of group B vitamins and ademetionine.

Conclusions. It is advisable to prescribe vitamin therapy and amino acid drug in addition to standard therapy for the correction of red blood counts, the normalization of systemic inflammation and the depression index for patients with a history of COPD and TB.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; history of pulmonary tuberculosis; anemia of chronic diseases; vitamin therapy; amino acid drug.

Отримано 22.05.2020

ЕФЕКТИВНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ

©Ю. Ф. Кошак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Представлено перший ефективний аналіз ранньої діагностики хворих на туберкульозну емпієму плеври за допомогою ультразвукового дослідження органів грудної клітки. Проаналізовано ультразвукові особливості стадійності, локалізації в діагностиці туберкульозної емпієми плеври в залежності від статі, віку, початку, перебігу та поширеності нагноєння.

Мета – покращити результати ультразвукової діагностики хворих із туберкульозною емпіємою плеври шляхом проведення аналізу цінності стандартних методів діагностики.

Матеріал і методи. Проведений ретроспективний аналіз 685 випадків туберкульозної емпієми плеври у пацієнтів, які за останні 10 років отримали стаціонарне лікування у фтизіохірургічному відділенні «ТОПД». Усім хворим були проведені необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні, включаючи ультразвукові, рентгенологічні та імунологічні методи обстеження.

Результати. Встановлено, що ультразвукове дослідження має цілий ряд переваг і є високоінформативним методом діагностики плеврального нагноєння. За даними ехосканувального дослідження можна спрогнозувати характер плеврального випоту.

Висновки. Лише у 51,2 % хворих на туберкульозну емпієму плеври захворювання було діагностовано своєчасно, тобто на стадії можливого малоінвазивного хірургічного лікування. Найбільші діагностичні труднощі трапляються у пацієнтів з локалізацією емпієми плеври у зоні активних туберкульозних або метатуберкульозних змін. У 48,7 % хворих туберкульозна емпієма була діагностована на пізній стадії гнійного процесу, що підтверджує необхідність широкого застосування в діагностиці ультразвукового дослідження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз; ультразвукове дослідження; туберкульозна емпієма плеври; відеоторакоскопія; відеоасистована хірургічна резекція; відкрита плевректомія з декортикацією легені.

Вступ. Емпієми плеври пов'язані перш за все із невстановленою причиною різноманітних за етіопатогенезом захворювань: 1) специфічні (туберкульоз, актиномікоз, нагноєні плеврити, набутий імунодефіцит, ВІЛ-інфекція), 2) неспецифічні (парапневмонічні, параканкротні, септичні), 3) посттравматичні (згорнуті гемоторакси, пневмоторакси), 4) застійні (серцеві, післяопераційні) тощо. Низький рівень сучасної діагностики туберкульозної емпієми плеври за наведеними вище категоріями призводить до зростання захворюваності на туберкульоз. Раціональний вибір сучасної діагностики та бактеріологічні дослідження на змішану флору значно зменшують формування резистентності нагноєння при туберкульозній емпіємі плеври. Проаналізовано ультразвукові особливості туберкульозної емпієми плеври та результати мінімально інвазивного лікування. При вивченні етіології туберкульозного нагноєння у хворих встановлено, що облітерація плевральної порожнини, фіброзно-склеротична деформація легеневої паренхіми та нагноєння залишкової плевральної порожнини створюють технічні труднощі у встановленні етіологічної причини туберкульозного ураження плеври. Все це викликає латентний перебіг нагноєння плеври, хронізацію процесу та інвалідизацію хворого, що є актуальними в сучасній медицині.

Мета – покращити результати ультразвукової діагностики хворих із туберкульозною емпіємою

плеври шляхом проведення аналізу цінності стандартних методів діагностики.

Матеріал і методи дослідження. Проведений ретроспективний аналіз 685 випадків туберкульозної емпієми плеври у пацієнтів, які за останні 10 років отримали стаціонарне лікування у фтизіохірургічному відділенні «ТОПД». Усім хворим були проведені необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні, включаючи ультразвукові, рентгенологічні та імунологічні методи обстеження. При аналізі діагностичних алгоритмів нами були виділені їх основні групи, які дозволили провести діагностику появи туберкульозної емпієми плеври в залежності від початку, статі, віку, локалізації, стадії та поширеності гнійного процесу.

Результати й обговорення. Прооперованих хворих було поділено на дві групи: 351 (51,25 %) пацієнт, прооперований із застосуванням малоінвазивних технологій (VTS, VATS), склав основну групу; 334 (48,75 %) хворих, яких було прооперовано відкритою боковою торакотомією (ПЕ з ДЛ), склали групу порівняння. Із 351 пацієнта основної групи – у 301 відмічено гостру туберкульозну емпієму плеври, у 50 – хронічну. Серед пацієнтів групи порівняння гостра емпієма плеври встановлена у 284 хворих, а хронічна – у 50.

У результаті порівняння інструментальних методів діагностики УЗД із результатами цифрової поліпозиційної флюорографії, рентгенографій та

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

КТ органів грудної клітки за появою емпієми плеври встановлено, що ультразвукове дослідження має цілий ряд переваг і є високоінформативним методом діагностики плеврального нагноєння. За даними ехосканувального дослідження можна спрогнозувати характер плеврального випоту: 1) вільний плевральний випіт формує ехогенну зону, яка на моніторі сканера відслідковується у вигляді анехогенних смуг різної величини і протяжності; 2) серозно-геморагічний випіт зазвичай має однорідну ехоструктуру; 3) геморагічний випіт теж має однорідну структуру, але дуже низьку ехогенність; 4) серозно-фібринозний випіт характеризується неоднорідністю, що часто спостерігається при туберкульозній емпіємі (I стадія емпієми); 5) серозно-гнійний випіт також характеризується неоднорідністю структури екссудату із появою ділянок, острівків гіперехогенного характеру (II стадія емпієми); 6) фіброзна організація випоту характеризується ділянками склерозу, грубого фіброзу, секвестрації гіперехогенного характеру, порушенням екскурсії легеневої тканини та діафрагми, звуженням міжреберних проміжків (III стадія емпієми плеври).

У 351 пацієнта основної групи було проведено діагностичну пункцію. В 301 хворого встановлено серозно-гнійний випіт (I–II стадія емпієми), що збіглося з даними УЗД у 90,2 % випадків. Фіброзно-гнійний випіт виявлено у 50 пацієнтів (III стадія емпієми), що збіглося за даними ультразвуку у 95,6 % випадків. При серозно-геморагічному випоті збіг з даними УЗД склав 85,6 % випадків.

Інформативність ультразвукового дослідження наведено на рисунку 1.

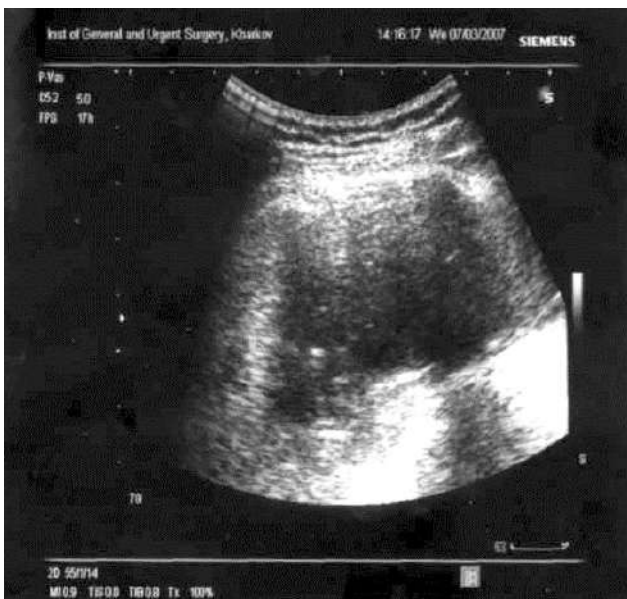


Рис. 1. Ультразвукове дослідження пацієнта М., 48 р., осумкований серозно-геморагічний випіт справа із нагноєнням.

УЗД плевральної порожнини ефективно виявило згорнутий гемоторакс, який було підтверджено плевральною пункцією та відеоторакоскопічною операцією. Дослідження ехосканування дає можливість діагностувати випоти як великого, так і малого об'єму. Мінімальний об'єм рідини в плевральній порожнині, який ми візуалізували на екрані, становив від 10–15 мл. При великих випотах, які перевищують 500 мл, дані стають видимі при рентгенологічному дослідженні. Саме висока інформативність УЗД відмічена при малих осумкованих, пристінкових та наддіафрагмальних емпіємах плеври. Для туберкульозної емпієми плеври характерна поява середніх випотів – 300–500 мл, які часто мали серозно-гнійний характер. У 65 пацієнтів, які увійшли в наше дослідження з приводу осумкованих емпієм, рентгенологічні дослідження вільної рідини не виявили. Натомість УЗД показало наявність вільної рідини до 100 мл, яка була видалена додатковими пункціями. При паракостальній локалізації осумкування рідини мала плащоподібну форму в 40 випадках, та лінзоподібну – в 25, що утруднювало їх діагностику на рентгенографії. Інформативність даного методу відображено на рисунку 2.



Рис. 2. Ультразвукове дослідження пацієнта Г., 54 р., осумкований серозно-гнійний випіт зліва об'ємом 30 мл.

Як видно з рисунка 2, в лівій плевральній порожнині виявлено осумкований випіт, а при плевральній пункції було видалено серозно-гнійну рідину в кількості 20 мл з наступним бактеріоскопічним та цитологічним дослідженнями. Діагноз туберкульозної емпієми було підтверджено цитологічним висновком: виявлено епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова – Лангханса.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Позитивними сторонами ультразвукового дослідження є ефективність диференційної діагностики між випотом та спайковим процесом у грудній клітці. При наявності зрощень у плевральній порожнині чітко візуалізуються лінійні ехоструктури високої ехогенності. На УЗД також можна виявити осумковану рідину серед зрощень. Встановлення спайкового процесу в плевральній порожнині в ряді випадків дозволяє уникати небезпечних пункцій та операцій. У наших дослідженнях саме УЗД показало високу інформативність при діагностиці осумкованих емпієм, що відображено на рисунку 3.

При виявленні на УЗД осумкування вдалося чітко візуалізувати його межі. Неоднородність внут-

рішньої ехоструктури була обумовлена гнійним вмістом, фібрином та детритом. Випіт при емпіємі дає внутрішні ехосигнали, які наче «плавають» у такт дихання та при зміні положення тіла пацієнта. На значній ділянці добре контуруються потовщення листків плеври. В окремих випадках спайки повністю не перекриваються і провисають у вигляді фібринових тяжів. Перераховані дані дослідження дуже важливі для встановлення мітки для проведення пункції чи торакоцентезу із дренажуванням. До позитивних сторін ультразвукового дослідження належить можливість визначення самої нижньої точки емпіємної порожнини, в яку необхідно встановити санаційний дренаж. Характер багатокамерної емпієми плеври відображено на рисунку 4.

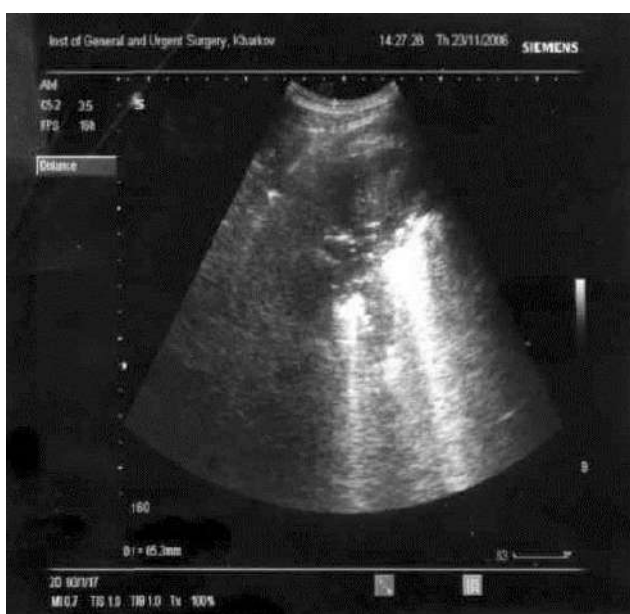


Рис. 3. Ультразвукове дослідження пацієнтки Л., 38 р., виражений спайковий процес у лівій плевральній порожнині.

При ультразвуковому дослідженні виявлено три відмежованих осумкування. При цьому в одному осумкуванні відмічені спайки, які зміщувались у такт дихання. Ця ультразвукова ознака вказує на те, що спайки не перекривають плевральну порожнину. Завдяки УЗД у всіх хворих із багатокамерною локалізацією емпієми плеври хірургічні методи лікування виявилися ефективними.

Ультразвукове дослідження плевральної порожнини виявилось високоінформативним діагностичним методом у комплексі діагностики гострої туберкульозної емпієми плеври. Його використання стало ефективним для встановлення меж, структури, локалізації осумкування та орієнтовної стадії нагноєння в грудній клітці. Дослідження завжди допомагало в проведенні диференційної діагностики між спайковим процесом та вільною ріди-



Рис. 4. Ультразвукове дослідження пацієнта Г., 52 р., наявна багатокамерна емпієма плеври.

ною. Встановлення залишкової порожнини давало можливість ставити мітку для проведення лікувального торакоцентезу в найнижчій точці нагноєння в грудній клітці. Поєднане використання рентгенологічного та ультразвукового досліджень плевральної порожнини підвищує ефективність діагностичних передопераційних досліджень, що дозволяє знизити променеве навантаження на хворого.

«Специфічність» туберкульозної емпієми плеври є достатньо умовним терміном, оскільки, за даними клінічного перебігу, в порожнині нагноєння завжди наявні змішана бактеріальна грампозитивна і грамнегативна мікрофлора, гриби та віруси. Схематично це відображено на рисунку 5.

Ультразвукове дослідження допомогло встановити туберкульозну емпієму плеври в 1-й, 2-й

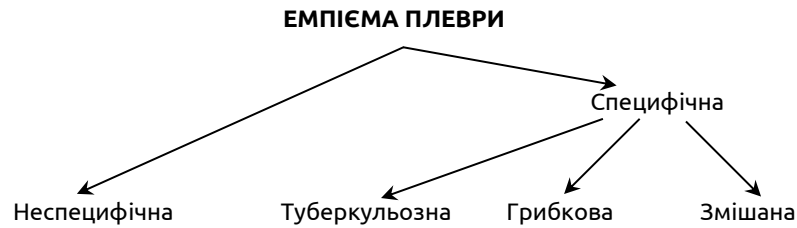


Рис. 5. Емпієми плеври залежно від специфічності процесу.

та 3-ій стадіях її розвитку, результати відображено в таблиці 1.

Наведені дані підтверджують, що у більшості пацієнтів туберкульозну емпієму плеври діагностують у I-II стадіях захворювання. У результаті по-

грішностей в консервативному лікуванні цей процес набуває періодично прогресуючого хронічного перебігу.

Розподіл пацієнтів обох груп дослідження за статтєвою ознакою відображено в таблиці 2.

Таблиця 1. Характеристика туберкульозної емпієми плеври, (M±m)%

Показник туберкульозного процесу	Основна група, n=351		Група порівняння, n=334	
	абс.	(M±m)%	абс.	(M±m)%
Гостра ТЕП	301	85,7±1,3*	284	85,0±1,7*
Хронічна ТЕП	50	14,2±0,3*	50	14,9±0,3*
p	p<0,05			

Примітка* – різниця між групами достовірна (p<0,05).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за статтю, (M±m)%

Стать	Основна група		Група порівняння	
	абс.	(M±m) %	абс.	(M±m) %
Чоловіки	264	75,2±1,3*	254	76,1±1,7*
Жінки	87	24,7±0,3*	80	23,9±2,2*
Всього	351	100 %*	334	100 %*
p	P<0,05			

Примітка * – різниця між групами достовірна (p<0,05).

Більшість пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври становили чоловіки 75,2 – 76,1 %, натомість жінки склали 23,9 – 24,7 % випадків.

Аналіз вікових груп показав, що вік хворих коливався від 18 до 80 років. Частка пацієнтів працездатного віку, до 60 років, в основній групі становила 80,9 %, в порівняльній – 81,8 %. Максимальна кількість хворих обох груп припадала на вікову категорію 31 – 70 років. Тенденція до збільшення пацієнтів старшого віку потребує подальшого вивчення з урахуванням вікових особливостей та наявної супутньої патології.

В обох групах переважали хворі із емпіємою плеври при легеневому туберкульозі та фібринозному туберкульозному плевриті, який ускладнився нагноєнням плеври. В основній групі вони склали 79,48 %, а в порівняльній – 82,03 % випадків. Наявність в обох групах пацієнтів із посттравматичною емпіємою, змішаними та післяопераційними нагноєннями вказує на неефективність консервативно-

го лікування, проведеного на попередніх етапах. У більшості випадків туберкульозної емпієми плеври, в 57,8 %, спостерігалася поява вторинної емпієми при легеневому туберкульозі, у 21,6 % випадків емпієма розвинулася самостійно при туберкульозному плевриті. Бронхіальні фістули діагностували у 11,7 % випадків туберкульозної емпієми плеври. У пацієнтів з гострою емпіємою плеври тривалість захворювання склала не більше 1–2 місяців.

Розподіл пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври за локалізацією процесу наведено в таблиці 3.

У наших дослідженнях в обох групах переважали хворі із правобічною локалізацією туберкульозної емпієми плеври. Характеристики груп хворих дозволили зробити висновки, що пацієнти основної та порівняльної груп достатньо близькі за наведеними параметрами. Це дозволило в подальшому об'єктивно порівнювати результати діагностики та лікування.

Таблиця 3. Локалізація туберкульозної емпієми плеври, (M±m) %

Локалізація процесу	Основна група		Група порівняння	
	абс.	(M±m)%	абс.	(M±m)%
Правобічна	230	65,5±2,3*	236	56,1±3,2*
Лівобічна	92	26,2±1,6*	86	42,1±2,3*
Двобічна	29	8,2±0,6*	12	1,8±0,3*
Всього	351	100%*	334	100%*
P	p<0,05			

Примітка* – достовірна різниця між групами (p<0,05).

При проведенні спіральної комп'ютерної томографії без контрастного підсилення вдалося виявити характерні ознаки нагноєння лише у 492 ((71,8±1,9) %) з цих пацієнтів (p<0,05). При цьому візуалізація туберкульозу легень була можлива у 406 ((59,8±3,0) %) хворих з туберкульозною емпією плеври, з вторинними ознаками піопневмотораксу – лише у 128 ((18,7±2,9) %) (p<0,05). Характерна для туберкульозу неоднорідність потовщення плеври виявлена нами лише у 235 ((34,3±2,3) %) пацієнтів, а деструкція в легені ще рідше – у 86 ((12,5±3,1) %). СКТ-ознаки вогнищевої інфільтрації легені були чітко визначені у 192 ((28,1±3,0) %) пацієнтів, тоді як виявлення туберкульозу легень – лише у 42 ((6,2±3,7) %). Інфільтративні зміни навкруги деструкції легень виявлялися на СКТ, при цьому їх було складно відрізнити від інфільтрації не туберкульозного походження (p<0,05). Аналіз за результатами СКТ до операції порівнювали з результатами інтраопераційної ревізії з подальшою біопсією та патогістологічними дослідженнями.

Із 685 хворих на туберкульозну емпію плеври лише у 351 (51,2 %) вона була вірогідно діагностована своєчасно та цим пацієнтам проведено малоінвазивне хірургічне лікування, вони склали основну групу даного наукового дослідження. Решта 334 (48,7 %) пацієнти були визнані хворими із занедбаною емпією плеври, їм було виконано відкриту операцію плевректомії з декортикацією легені.

В усіх хворих обох груп спостереження обов'язковим було проведення патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу, резектатів легені та ураженої плеври. Ми провели поділ клінічних випадків на 4 категорії, що представлено в таблиці 4:

1. Емпієма плеври на фоні легеневої туберкульозних змін;
2. Туберкульозний плеврит, ускладнений емпією плеври;
3. Змішані емпієми плеври;
4. Післяопераційні емпієми плеври;

Таблиця 4. Морфологічні форми туберкульозної емпієми плеври, (M±m)%

Морфологічні форми	Основна група (n=351)		Група порівняння (n=334)	
	абс.	(M±m)%	абс.	(M±m)%
Емпієма при туберкульозі	203	57,4±2,6*	200	59,6±1,8*
Потовщення плеври	65	18,5±2,2*	26	7,7±2,7*
Лімфангіт плеври	36	10,2±0,1*	17	5,1±0,6*
Міліарні горбики	40	11,3±1,0*	33	9,8±3,2*
Казеозні виразки, некрози	28	7,9±3,6*	30	8,9±3,2*
Гіалінізація плеври, фіброз	24	6,8±5,2*	47	14,1±2,4*
Бронхолегеневі фістули	7	1,9±2,9*	43	12,8±3,9*
Плевроторакальні нориці	3	0,8±1,3*	4	1,2±0,9*
Туберкульозний плеврит, ускладнений емпією	76	21,6±2,1*	74	22,1±2,3*
Змішані емпієми плеври	44	12,5±2,6*	40	11,9±1,8*
Післяопераційні емпієми	28	7,9±3,2*	20	5,9±0,6*
P	p<0,05			

Примітка: * – p – рівень значимості за критерієм χ^2 Пірсона у основній групі та групі порівняння (p<0,05).

Цитологічне дослідження. Альвеолоцити I типу та ендотеліоцити кровоносних капілярів плеври мали ознаки внутрішньоклітинного на-

бряку. Цитоплазма їх вміщувала невелику кількість рибосом та полісом, мала зруйновані кристи. Зустрічалися мітохондрії зі зруйнованими зов-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

нішніми мембранами. У відростках альвеолоцитів I типу та ендотеліоцитів кровоносних капілярів були практично відсутні мікропіноцитозні бульбашки. Мезотеліальні клітини мали деструктивні зміни. Але при високій вірулентності мікобактерій туберкульозу в рідині дуже швидко приєднувалася вірулентна грам (-) флора, і ексудат переходив із серозного в гнійний. Санація з активним пункційним очищенням емпіємної порожнини та санація з плевросорбцією істотно стимулювала репаративні процеси альвеолоцитів II типу. Підтвердженням цього є гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Знижується рівень вираження мітохондріальної дисфункції, з'являються поділені форми мітохондрій. Активуються репаративні внутрішньоклітинні процеси, що підтверджується гіперплазією мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулама. Альвеоларні макрофаги перебувають у метаболічно активному стані. Мезотеліальні клітини мали ознаки відновлення їх субмікроскопічної організації (дуже рідко з'являлися осередки лізису каріолеми, збільшувалася кількість рибосом та полісом, зменшувався набряк мітохондрій, цитоплазма тична мембрана потовщувалась та розпушувалась). Морфологічні зміни при ТБЕ значно відрізнялися від туберкульозних плевритів потовщенням парієтальної плеври (до 3–5 см) за рахунок новоутворених колагенових волокон, гіалінізації фіброцитів та фібробластів. В ній виявляються епітеліоїдні горбики із гігантськими клітинами Пирогова–Ланхганса.

Висновки. Лише у 51,2% хворих на туберкульозну емпієму плеври захворювання було діагностовано своєчасно, тобто на стадії можливо мінімально інвазивного хірургічного лікування. Аналіз діагностичної цінності стандартних методів діагностики туберкульозного нагноєння у хворих на туберкульоз показав, що своєчасне виявлення такого ускладнення становить значні труднощі. Найбільші діагностичні труднощі трапляються у пацієнтів з локалізацією емпієми плеври у зоні активних туберкульозних або метатуберкульозних змін. У 48,7 % хворих туберкульозна емпієма була діагностована на пізній стадії гнійного процесу, що підтверджує необхідність широкого застосування в діагностиці ультразвукового дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эмпиемы плевры. Оперативные методы лечения. Часть III [Текст] / Е. А. Цеймах [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 5–12.
2. Применение ранней видеоторакоскопической декорткации легкого в лечении острой эмпиемы плевры и нагноившегося свернувшегося гемоторакса [Текст] / П. П. Шипулин [и др.] // Клініч. хірургія. – 2010. – № 10. – С. 29–31.
3. Возможности ультразвукового дослідження плевральных порожнин у діагностиці стадії емпієми плеври [Текст] / В. І. Перцов, Я. В. Телушко, С. І. Савченко // Запорож. мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 487–490.
4. Опанасенко М. С. Ендоскопічні методи лікування підгострих і хронічних запальних захворювань плеври [Текст] / М. С. Опанасенко, С. М. Шалагай, Е. В. Климець // Клініч. хірургія. – 2017. – № 1. – С. 39–42.
5. Дужий І. Д. Питання епідеміології емпієми плеври [Текст] / І. Д. Дужий, І. Я. Гресько, Ю. О. Міщенко // Укр. Пульмон. Журнал. – 2016. – № 3. – С. 60–63.
6. Баландина И. А. Дренирование плевральной полости при острой эмпиеме / И. А. Баландина, Д. Г. Амарантов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 33–36.
7. Опанасенко М. С. Обґрунтування ефективності використання відеоасистованого доступу в хірургії запальних процесів плеври / М. С. Опанасенко С. М. Шалагай, Е. В. Климець // Клініч. хірургія. – 2017. – № 7. – С. 37–40.
8. Хирургическое лечение посттравматической эмпиемы плевры / Ш. Н. Даниелян, М. М. Абакумов, О. В. Воскресенский, Т. В. Черненко // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2012. – № 3. – С. 4–10.
9. Симонец Е. Н. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений грудной стенки у больных с острой эмпиемой плевры [Текст] / Е. Н. Симонец, В. В. Макаров, А. Н. Шкурят // Запорож. мед. журн : науч.-практ. журн. – 2012. – № 6. – С. 38–41.
10. Бойко В. В. Лечебная тактика у больных с многокамерной эмпиемой плевры / В. В. Бойко, В. В. Макаров, В. Г. Грома // Вісн. невідкладної і відновної медицини. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 327–330.
11. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review / D. Subotic, P. Yablonskiy, G. Sulis [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2016. – No. 8(7). – P. E474–E485.
12. Porcel J. M. Tuberculous pleural effusion / J. M. Porcel // Lung. – 2009. – No. 187. – P. 263–370.
13. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area / S. Y. Ruan, Y. C. Chuang, J. Y. Wang [et al.] // Thorax. – 2012. – No. 67. – P. 822–827.
14. Subotic D. Minimally invasive thoracic surgery for empyema / D. Subotic, D. Lardines, A. Hojski // Breathe December. – 2018. – Vol. 14, No. 4. – P. 30–319.
15. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance / M. H. Baumann, R. Nolan, M. Petrini [et al.] // Chest. – 2007. – No. 131. – P. 1125–1132.

REFERENCES

1. Ceimach, E.A. (2010). Empiema pleury. Operativni metody lecheniya. Chast III [Empyema of pleura. Surgical methods of treatment. Part III]. *Tuberkuloz i bolezni legkikh – Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 2, 5-12 [in Russian].
2. Shipulin, P.P. (2010). Primeneniya raniy dekortikatsii legkogo v lechenii ostroy empiema pleury i nagnoi-shegosya svernutogo gemotoraksa [The use of early videothoroscopic lung decortication in the treatment of acute pleural empyema and suppurating clotted hemothorax]. *Klinichna khirurgiia – Clinical Surgery*, 10, 29-31 [in Russian].
3. Percev, W.I., Teluzhko, J.W., & Savchenko, S.I. (2018). Mozhyvosti ultrasvukovoho doslidzhennia pleuralnykh porozhnyh v diahnostitsi stadiia empiemy pleury [Capabilities of ultrasonic pleural emptyness in the diagnosis of stage of pleural empiricism]. *Zaporozhkiy Med. Jurnal – Zaporozhian Medical Journal*, 20 (4), 487-490 [in Ukrainian].
4. Opanasenko, M.S., Shalahay, S.M., & Klimets, E.V. (2017). Endoskopichni metody likuvannia pidhostryhh i khronichnykh zapalnykh zakhvoruvan pleury [Endoscopic method of fever and chronic ignition of the pleura]. *Klinichna khirurgiia – Clinical Surgery*, 1, 39-42 [in Ukrainian].
5. Duzhii, I.D., Hresko, I.Ya., & Mishenko, Yu.O. (2016). Pytannia epidemiologii empiemy pleury [Nutrition epidemiological empiric pleuris]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonology Journal*, 3, 60-63 [in Ukrainian].
6. Balandina, I.A., & Amarantov, D.G. (2011). Drenirovaniya pleuralnoy polosti pri ostroy empieme [Drainage of the pleural cavity in acute empyema]. *Khirurgiya imeni N.I. Grekova – Surgery named after N.I. Grekov*, 2, 33-36 [in Russian].
7. Opanasenko, M.S., Shalagay, S.M., & Klimets, E.V. (2017). Obhruntuvannia efektyvnosti vykorystannia videoasystovanoho dostupu v khirurgii zapalnykh protsesiv pleury [Substantiation of the effectiveness of video-assisted access in the surgery of inflammatory processes of the pleura]. *Klinichna khirurgiia – Clinical Surgery*, 7, 37-40 [in Ukrainian].
8. Danilyan, Zh.N. (2012). Khirurgicheskoe lechenie posttraumaticheskoy empiemy pleury [Surgical treatment of post-traumatic pleural empyema]. *Khirurgiia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova – Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*, 3, 4-10 [in Russian].
9. Simonets, E.N., Makarov, V.V., & Zhkurat, A.N. (2012). Profilaktika gnoyno-vospalitelnykh oslozhneniy grudnoy stinky u bolnykh s ostroy empiemoy pleury [Prevention of purulent-inflammatory complications of the chest wall in patients with acute pleural empyema]. *Zaporozhkiy Med. Jurnal – Zaporozhian Medical Journal*, 6, 38-41 [in Russian].
10. Boyko, V.V., Makarov, V.V., & Groma, V.G. (2012). Lechebnaya taktika u bolnykh s mnogokamernoy empiemoy pleury [Therapeutic tactics in patients with multi-chamber pleural empyema]. *Visnik nevidkladnoi i vidnovnoi medytsyny – Bulletin of Emergency and Recovery Medicine*, 13 (3), 327-330 [in Russian].
11. Subotic, D., Yablonskiy, P., & Sulis, G. (2016). Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J. Thorac. Dis.*, 8 (7), E474-E485.
12. Porcel, J.M. (2009). Tuberculous pleural effusion. *Lung*, 187, 263-370.
13. Ruan, S.Y., Chuang, Y.C., & Wang, J.Y. (2012). Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax*, 67, 822-827.
14. Subotic, D., Lardines, D., & Hojski, A. (2018). Minimally invasive thoracic surgery for empyema. *Breathe*, 14 (4), 302-319.
15. Baumann, M.H., Nolan, R., & Petrini, M. (2007). Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest*, 131, 1125-1132.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

©Ю. Ф. Кошак

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Представлен первый эффективный анализ ранней диагностики больных туберкулезной эмпиемой плевры с помощью ультразвукового исследования органов грудной клетки. Проанализированы ультразвуковые особенности стадийности, локализации в диагностике туберкулезной эмпиемы плевры в зависимости от пола, возраста, начала, течения и распространенности нагноения.

Цель – улучшить результаты ультразвуковой диагностики больных с туберкулезной эмпиемой плевры путем проведения анализа ценности стандартных методов диагностики.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 685 случаев туберкулезной эмпиемы плевры у пациентов, которые за последние 10 лет получили стационарное лечение во фтизиохирургическом отделении «ТОПД». Всем больным были проведены необходимые клинические, лабораторные и инструментальные, включая ультразвуковые, рентгенологические и иммунологические методы обследования.

Результаты. Установлено, что ультразвуковое исследование имеет целый ряд преимуществ и является высокоинформативным методом диагностики плеврального нагноения. По данным эхосканирующего исследования можно спрогнозировать характер плеврального выпота.

Выводы. Только у 51,2 % больных туберкулезной эмпиемой плевры заболевание было диагностировано своевременно, то есть на стадии возможного малоинвазивного хирургического лечения. Наибольшие диагностические трудности случаются у пациентов с локализацией эмпиемы плевры в зоне активных туберкулезных или

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення метатуберкульозних изменений. У 48,7 % больных туберкульозна емпієма була діагностована на пізній стадії гнійного процесу, що підтверджує необхідність широкого застосування в діагностиці ультразвукового дослідження.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: туберкульоз; ультразвукове дослідження; туберкульозна емпієма плеври; відеоторакоскопія; відеоасистована хірургічна резекція; відкрита плеврэктомія з декортикацією легкого.

EFFICACY OF ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF PLEURAL TB EMPYEMA

©Yu. F. Koshak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The first effective analysis of early diagnosis of patients with tuberculous pleural empyema with the help of ultrasound examination of the chest is presented. Ultrasound features of staging, localization in the diagnosis of tuberculous pleural empyema depending on sex, age, onset, course and prevalence of suppuration are analyzed.

The aim – to improve the results of ultrasound diagnosis of patients with tuberculous pleural empyema by analyzing the value of standard diagnostic methods.

Material and Methods. A retrospective analysis of 685 cases of tuberculous pleural empyema in patients who received inpatient treatment in the Phthisiosurgical Department Ternopil Regional TB Dispensary for the last 10 years. All patients underwent the necessary clinical, laboratory and instrumental, including ultrasound, X-ray and immunological methods of examination.

Results. It is established that ultrasound examination has a number of advantages and is a highly informative method of diagnosing pleural suppuration. According to the echoscanning study, the nature of pleural effusion can be predicted.

Conclusions. Only 51.2 % of patients with tuberculous pleural empyema were diagnosed in time, ie at the stage of possible minimally invasive surgical treatment. The greatest diagnostic difficulties occur in patients with localization of pleural empyema in the area of active tuberculous or metatuberculous changes. In 48.7 % of patients, tuberculous empyema was diagnosed at a late stage of the purulent process, which confirms the need for widespread use in the diagnosis of ultrasound.

KEY WORDS: tuberculosis; ultrasound; tuberculous empyema of the pleura; videothoracoscopy; video-assisted surgical resection; open pleurectomy with lung decortication.

Отримано 18.05.2020

КОМПЛАЄНС ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ ЯК МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

©О. Б. Кощинець, О. М. Панько

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Мета – вивчити комплаєнс хворих на глаукому та проаналізувати причини його недостатності.

Матеріал і методи. За спеціальною програмою на базі трьох офтальмологічних відділень стаціонарів трьох центральних районних лікарень Івано-Франківської області обстежили 515 хворих на глаукому у віці понад 55 років. Серед них було 261 жінка і 254 чоловіків (50,7 % та 49,3 %), 249 мешканців міст і 266 сільських жителів (48,3 % і 51,7 %).

Застосовано соціологічний, бібліосемантичний і медико-статистичний методи.

Результати. Встановлено, що про необхідність постійного прийому ліків знають усі 100 % опитаних хворих на глаукому. Проте більш як третина (36,0 %) респондентів не завжди дотримуються рекомендацій офтальмологів і нерегулярно приймають призначені ліки. Однією із основних причин є те, що 20,4 % респондентів боїться побічних ефектів ліків від глаукоми і ще 54,7 % мають сумніви у їх безпеці. Зрозуміло, що така ситуація є наслідком недостатньої поінформованості пацієнтів щодо терапії, яка їм призначена. 96,9 % опитаних сказали, що отримують відомості про хворобу від медичних працівників. Серед претензій до медичного обслуговування лише 5,4 % склали скарги на медперсонал, а дві третини (67,6 %) з числа респондентів, невдоволених медичною допомогою, скаржилися на високу вартість ліків і медичних послуг. 69,0 % опитаних заявляли, що іноді чи постійно мають труднощі із оплатою ліків через нестачу коштів.

Висновки. Значна частка хворих на глаукому не дотримуються рекомендацій лікаря та режиму прийому ліків. Причинами низького комплаєнсу є недостатня поінформованість пацієнтів про переваги і ризики лікування, підвищене відчуття тривоги та депресії, самотність, переважно низький рівень матеріального благополуччя і освіти респондентів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинна глаукома; комплаєнс; профілактика сліпоти; лікар загальної практики-сімейний лікар (ЛЗП-СЛ).

Вступ. Первинна глаукома – хронічне повільно прогресуюче захворювання, яке вимагає постійного застосування місцевих гіпотензивних препаратів та диспансерного спостереження. Однак більшість хворих на глаукому використовують призначені їм препарати не регулярно [1]. В іноземній літературі для цього поняття використовують окремий термін – комплаєнс. Комплаєнс – від англійської compliance («згода, відповідність») походить від дієслова to comply – «виконувати» – і буквально означає згоду або бажання хворого виконувати призначення лікаря. І це є надважливим чинником, який впливає на збереження зорових функцій та якості життя пацієнтів із глаукомою [2, 3].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2003), прихильність до тривалої терапії при хронічних захворюваннях у розвинених країнах складає приблизно 50 %, у країнах, що розвиваються цей показник значно нижчий [4].

Рівень неприхильності збільшується в міру тривалості захворювання. Так, на другий рік хвороби комплаєнс знижується на 20 %, а на третій досягає 28,5 %. До групи ризику належать пацієнти 50–59 років і старші 80 років (не залежно від гендерної належності). Негативний вплив на дотримання режиму лікування також має супутня патологія (три і більше захворювань) [5].

Тривалість життя населення Землі поступово зростає, відповідно, збільшується й кількість лю-

дей похилого віку та асоційованих з ним захворювань. Якщо в 2000 році середній вік населення складав 26,6 року, то в 2050 році він досягне 37,3 року, а до 2100 р. – 45,6 року [6]. Як відомо, поширення глаукоми зростає з віком і зустрічається у 0,1 % хворих у віці 40–49 років, у 2,8 % – у 60–69 років і в 14,3 % – у віці старше 80 років [7]. Тому, за прогнозами, поширеність глаукоми у світі також зростає і до 2040 року буде спостерігатися приблизно у 111,8 млн людей [3, 4, 8].

Ефективність терапії при глаукомі залежить тільки від призначеного лікування, а й від самого пацієнта. З огляду на це важливо виявити можливі причини низького комплаєнсу і розробити ефективні програми із залученням лікарів загальної практики-сімейної медицини для профілактики сліпоти і зменшення показників інвалідності та соціально-економічних збитків.

Мета – вивчити комплаєнс хворих на глаукому та проаналізувати причини його недостатності.

Матеріал і методи дослідження. За спеціальною програмою на базі офтальмологічних відділень стаціонарів трьох центральних районних лікарень Івано-Франківської області обстежили репрезентативну групу 515 осіб, хворих на первинну глаукому. З них 347 респондентів з I–II (початковими) стадіями первинної глаукоми та 168 хворих з III–IV (пізніми) стадіями захворювання. Крім того, обстежених ділили за статтю (261 жінка і 254 чоло-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення віків), віком (до 55, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80 років і старші) та за місцем проживання (249 міських і 266 сільських мешканців).

Розрахували частоту кожного чинника на 100 обстежених і похибку репрезентативності для відносних величин, а оцінку достовірності різниці отриманих даних у групах порівняння проводили за допомогою критерію χ^2 .

Результати. Аналіз результатів опитування хворих на глаукому показав, що, попри 100 % поінформованість про необхідність постійного прийому ліків, тільки (60,8±2,2) % респондентів дотримуються його. Решта, а це близько 40 % хворих на глаукому ((37,1±2,1) %) визнали, що тільки частково виконують призначення лікаря, і (2,1±0,6) % – повністю їх ігнорують. Причому останній показник майже повністю формують хворі, старші 80 років, серед яких кожен десятий ((11,2±3,3) %, $p<0,001$) зовсім не приймає ліків.

Крім того, результати соціологічного опитування вказують, що реальні рівні комплаєнсу можуть бути ще нижчими. Адже тільки (36,1±2,1) % респондентів зазначили, що ніколи не пропускають час прийому ліків, а половина опитаних ((50,1±2,2) %) епізодично, і ще (13,8±1,5) % систематично не дотримуються належної періодичності прийому ліків. Причому вдвічі частіше повністю порушують режим закапування препаратів сільські жителі ((19,5±2,4) % проти (7,7±1,7) % міських мешканців, $p<0,001$) і хворі з пізніми стадіями глаукоми ((21,4±3,2) % проти (10,1±1,6) % серед респондентів з I–II стадіями, $p<0,01$).

Очевидно, що причини такого низького комплаєнсу багатогранні. Зокрема, встановлено, що, незалежно від статі, місця проживання та стадії захворювання, тільки третина опитаних ((31,8±2,1) % і їх частка прогресивно зменшувалась із віком, $p<0,001$) відзначили, що не мали фінансових перешкод для постійного лікування. Натомість більшість респондентів скаржились на те, що час від часу потрапляють у ситуації, коли не вистачає коштів на придбання лікарських препаратів ((64,1±2,1) %), а (4,1±0,9) % (головним чином за рахунок (13,5±3,6) % хворих старших 80 років) відчували їх постійну нестачу. Встановлені особливості зіставні з соціально-економічними характеристиками розглянутого контингенту населення.

Абсолютна більшість респондентів – особи похилого віку (понад 60 років), тобто пенсіонери та інваліди (88,5 %). Відповідно, 85,6 % опитаних мали середній дохід на одного члена сім'ї, менший від прожиткового мінімуму. Майже у кожного п'ятого хворого на глаукому (17,7 %) він нижчий за встановлену державою межу бідності. Вищу освіту мали тільки 14,6 % опитаних, натомість у третини (33,3 %) з них – освіта нижче середньої.

З огляду на встановлені особливості соціально-економічного статусу хворих на глаукому (більшість з них – літні люди з низькими доходами та рівнем освіти, пенсіонери або інваліди) важливу роль у їх соціальній адаптації мали б відігравати сім'я та близькі. Спільне проживання з родиною підвищує комплаєнс, однак тут присутній елемент залежності від сторонньої допомоги (рідні не завжди мають можливість інстилювати препарат вчасно).

Порівняльний аналіз сімейного стану засвідчив, що хоча більшість респондентів ((64,5±2,1) %) перебували у шлюбі, третина хворих ((35,6±2,1) %) з первинною глаукомою – самотні особи, які не мають звідки очікувати допомоги. Сімейний стан респондентів цілком закономірно змінювався з віком ($p<0,001$), в основному за рахунок зростання частки вдівців (з нуля серед осіб молодших за 55 років до (77,5±4,4) % у віці понад 80 років). Особливо тривожить висока частка самотніх серед хворих з пізніми стадіями захворювання ($p<0,01$), які, як уже вказувалось, зазвичай мають виражені порушення зору і як ніхто потребують сторонньої допомоги та підтримки. Результати дослідження показали, що практично половина з них ((45,3±3,8) %) – самотні.

Досить поширеними серед респондентів виявились скарги на наявність дистресів у їх житті. Стабільне відчуття тривоги та депресії, незалежно від віку, статі, місця проживання ($p>0,05$) виявлено практично у кожного шостого хворого на глаукому ((16,1±1,6) %), а у абсолютної більшості ((78,6±1,8) %) опитаних воно виникало час від часу.

У хворих з пізніми стадіями глаукоми скарг на постійні часті стреси зареєстровано удвічі більше – (24,4±3,3) %, порівняно із (12,1±1,8) % хворих з початковим перебігом ($p<0,001$). Очевидно, визнання невиліковності захворювання і страх можливої втрати зору викликає негативні емоції, збільшує тривогу та депресію.

Окрім абсолютно закономірних соціально-економічних причин низького комплаєнсу у дослідженні показаний можливий вплив медико-інформаційних чинників. На користь висловленої гіпотези свідчить низка встановлених у дослідженні фактів. Зокрема, виявлено, що тільки кожен четвертий респондент ((24,9±1,9) %), незалежно від віку, статі і тяжкості глаукомного ураження ($p>0,05$), заявив, що не боїться побічної дії ліків, які приймає. Половина опитаних ((54,7±2,2) %) визнали, що мають часткові побоювання, а кожен п'ятий ((20,4±1,8) %) постійно сумнівається в безпечності призначених препаратів. Причому, міські респонденти загалом мали вищий рівень освіти і значно частіше висловлювали стабільну тривогу щодо по-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення бічних ефектів від вживання ліків ((31,0±2,9) % проти (10,5±1,9) % сільських мешканців, $p < 0,001$). Разом з тим, вони достовірно рідше, ніж сільські мешканці, займались самолікуванням ((12,4±2,1) % проти (18,9±2,4) % відповідно, разом – (15,8±1,6) %, $p < 0,05$).

Тільки четверта частина опитаних ((25,4±1,9) %) були переконані у ефективності ліків, які їм приписані. Більшість же респондентів ((69,7±2,0) %) мали часткові сумніви щодо позитивних наслідків призначеної терапії, а (4,9±0,9) % взагалі в неї не вірили. Відсоток повністю зневірених зростає із віком (до (15,7±3,9) % у 80-річних та старших, $p < 0,01$) та тяжкістю захворювання ((10,7±2,4) % проти (2,0±0,8) % з початковими стадіями, $p < 0,001$). Оскільки медикаментозне лікування при глаукомі спрямоване на стабілізацію процесу і запобігання подальшому прогресуванню, навіть регулярне застосування очних капель, як правило, не приводить до суб'єктивного поліпшення зорових функцій. На наш погляд, якби на цьому постійно наголошувалось при співбесіді із лікарем, результати опитування були б інакші. Інформуючи пацієнтів, лікарі повинні враховувати їх вік, рівень освіти, когнітивні здібності тощо. Зрозуміло, що лікар-офтальмолог, який бачить свого пацієнта, як було показано, у кращому випадку один раз на рік, не має достатніх умов і можливостей, щоб пояснити (часто повторно, зокрема особам літнього і старечого віку) особливості перебігу захворювання, мету лікування, ознаки стабільності чи прогресування глаукоми та проконтролювати, чи дотримується пацієнт рекомендацій. У цьому напрямку неоціненний внесок мав би робити ЛЗП–СЛ, основним призначенням якого є постійний «патронаж» приписаних до нього мешканців.

Результати опитування хворих на глаукому показали, що майже 40 % ((36,5±2,1) %) з них не мають повної довіри до свого сімейного лікаря, кожен десятий з них ((10,3±1,3) %) взагалі його не знає, причому серед хворих у віці понад 80 років таких (20,2±4,3) %, $p < 0,05$.

Сільські мешканці загалом у 1,5 раза більш доброзичливо оцінювали свою довіру до ЛЗП–СЛ (70,3 % проти 56,3 % міських респондентів, $p < 0,001$). Хоча дивує, що майже однаковими тут виявились частки тих, хто не знає і не довіряє своєму ЛЗП–СЛ.

Жінки-респонденти, які значно уважніше ставляться до власного здоров'я, цілком логічно виявились більш поінформованими (6,5 % проти 14,2 % чоловіків) та доброзичливо налаштованими (68,8 % проти 58,1 %) до свого ЛЗП–СЛ ($p < 0,01$).

З огляду на сказане зрозуміло, чому тільки 37,5±2,1 із 100 опитаних хворих на глаукому, незалежно від статі та стадії захворювання, вислови-

ли бажання надалі лікуватись та спостерігатись у ЛЗП–СЛ, порівняно з (70,2±2,0) % тих, хто надає перевагу лікарям-спеціалістам. Слід зазначити, що частіше хотіли б перебувати під патронатом сімейного лікаря хворі старечого віку ((52,8±5,3) % опитаних у віці понад 80 років, $p < 0,05$) та, як не дивно, мешканці міст ((51,2±3,2) % проти (24,8±2,6) % мешканців сіл, $p < 0,001$). Можливо, на такі відповіді вплинула краща поінформованість міських жителів щодо переваг сімейної медицини і їх перспектив у майбутньому. Сільські мешканці, які часто мають гірший доступ до спеціалізованої допомоги, частіше висловлювали побажання лікуватись та спостерігатись з приводу глаукоми саме у лікарів-офтальмологів (80 проти 50).

Вивчення джерел отримання медичної інформації хворими на глаукому показало в цілому задовільні показники. Абсолютна більшість з них (95,7±0,9 на 100 опитаних), незалежно від статі і стадії захворювання, називали в якості основного джерела медичних працівників. Кожен десятий респондент ((10,9±1,4) %) вказав, що поповнює свої знання на медичні теми із засобів масової інформації і зовсім незначні частки опитаних схильні орієнтуватися на поради родичів, знайомих ((5,8±1,0) %) чи інших джерел ((2,3±0,7) %). З віком мінялись преференції тільки стосовно засобів масової інформації, роль яких суттєво знижувалась із настанням старечого віку (до 3,4–3,6 % після 75 років, $p < 0,05$). У 2,5 раза рідше опирались на це джерело й мешканці сіл – (6,0±1,5) % проти (16,1±2,3) % ($p < 0,01$).

Встановлені медико-організаційні недоліки, очевидно, відобразилися на тому, що майже 40 % ((35,5±2,1) %) опитаних мали претензії до медичного обслуговування, частота яких зростала із віком опитаних (до (56,2±4,6) % у понад 80-річному віці, $p < 0,001$) та більш акцентовано проявлялась серед міських жителів ((41,0±3,1) % проти (20,5±2,8) % серед мешканців сіл, $p < 0,05$).

Найчастіше хворі скаржилися на неможливість оплатити ліки, віддаленість медичного закладу та високу вартість медичних послуг.

Слід зазначити, що нарікання на фінансову недоступність медикаментів і віддаленість від місця надання медичної допомоги закономірно зростали з віком опитаних (до 36,0 % та 18,0 % відповідно, $p < 0,05$) та особливо акцентовано – із прогресуванням хвороби (до 60,9 % та 47,8 % у хворих із III–IV стадіями проти 12,7 % та 2,5 % у хворих із I–II стадіями, $p < 0,05$).

Висновки. Значна частка хворих на глаукому не дотримуються соціально-побутових порад лікаря-офтальмолога і лікаря загальної практики – сімейного лікаря та рекомендацій щодо кратності, тривалості застосування препаратів, заперечу-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомленняють диспансеризацію. Важливим рішенням для збереження функцій ока є вчасна згода на оперативне (лазерне або хірургічне) лікування. Причинами низького комплаєнсу є недостатня поінформованість пацієнтів про ризики, пов'язані з повною або частковою відмовою від лікування, підвищене відчуття тривоги та депресії, самотність, низький рівень матеріального благополуччя респондентів, абсолютна більшість яких є пенсіонерами та інвалідами.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані нами результати дослідження будуть сприяти розробці ефективних програм із залученням лікарів загальної практики – сімейної медицини для підвищення прихильності до лікування хворих на глаукому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение глаукомы. Дополнение к лекциям / Рыков С. А. и др. – 2-е изд. – К. : АСАВА, 2014. – 72 с.
2. Егоров Е. А. Глаукома. Национальное руководство / Е. А. Егоров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.
3. Казанова С. Ю. Анализ приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями. / С. Ю. Казанова // Национальный журнал глаукома. – 2018. – № 17 (3). – С. 97–110. DOI: 10.25700/NJG.2018.03.11.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. – Geneva, 2003.
5. Frech S. Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients – An observational cohort study / S. Frech // Plos ONE. – 2018. – No. 13 (1). – e0191185. DOI: 10.1371/journal.pone.0191185.

6. Lutz W. The coming acceleration of global population ageing / W. Lutz, W. Sanderson, S. Scherbov // Nature. – 2008. – No. 451 (7179). – P. 716–719. DOI: 10.1038/nature06516.
7. Линденбрaten А. Л. Эффективность скрининга глаукомы в рамках диспансеризации лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями / А. Л. Линденбрaten, И. Б. Алексеев, М. А. Аливердиева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – No. 25 (4).
8. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y. C. Tham, X. Li, T. Y. Wong [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – No. 121 (11). – P. 2081–2090. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.

REFERENCES

1. Rykov, S.A. (2014). *Diagnostika i lechenye glaukomy. Dopolnenye k lektsiyam [Diagnosis and treatment of glaucoma. Lecture supplement]*. Kyiv: ASAVA [in Russian].
2. Egorov E.A. (2013). *Glaukoma. Natsyonalnoe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]*. Moscow: "GEO-TAR-Media" [in Russian].
3. Kazanova, S.Yu. (2018). *Analiz pry verzhennosti lecheniyu patsiyentov s khronicheskymi zabolevaniyami [Treatment adherence analysis for patients with chronic diseases]*. *Natsionalny zhurnal glaukoma – National Journal Glaucoma*, 17 (3), 97-110. Retrieved from: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.11> [in Russian].
4. (2003). *World Health Organization*. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva.
5. Frech, S. (2018). Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients – An observational cohort study. *Plos ONE*, 13 (1), e0191185. DOI: 10.1371/

- journal.pone.0191185.
6. Lutz, W., Sanderson, W., & Scherbov, S. (2008). The coming acceleration of global population ageing. *Nature*, 451 (7179), 716-719. DOI: 10.1038/nature06516.
7. Lyndenbraten, A.L., Alekseev, I.B., & Aliverdyeva, M.Ya. (2017). *Effektivnost skryninga glaukomy v ramkakh dyspanserizatsii lits s khronicheskymi neinfektsyonnymi zabolevaniyami [The effectiveness of glaucoma screening as part of the clinical examination of people with chronic noncommunicable diseases]*. *Problemy sotsyalnoy gigiyeny, zdruvookhraneniya i istorii meditsyny – Problems of Social Hygiene, Healthcare and the History of Medicine*, 25 (4) [in Russian].
8. Tham, Y.C., Li, X., Wong, T.Y., Quigley, H., Aung, T., & Cheng, C.Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121 (11), 2081-2090. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.

КОМПЛАЕНС БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

©О. Б. Кошинец, О. Н. Панько

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

РЕЗЮМЕ. Цель работы – изучить комплаенс больных глаукомой и проанализировать причины его недостаточности.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе офтальмологических отделений стационаров трех центральных районных больниц Ивано-Франковской области. Опрошена репрезентативная группа из 515 больных глаукомой в возрасте старше 55 лет. Среди них была 261 женщина и 254 мужчин (50,7 % и 49,3 %), 249 городских и 266 сельских жителей (48,3 % и 51,7 %). Применены социологический, библиосемантический и медико-статистический методы.

Результаты. Установлено, что о необходимости постоянного приема лекарств знают все 100 % опрошенных больных глаукомой. Однако более трети (36,0 %) респондентов не всегда следуют рекомендациям офтальмологов и нерегулярно принимают назначенные лекарства. Одной из основных причин является то, что 20,4 % респондентов боятся побочных эффектов лекарств от глаукомы и еще 54,7 % сомневаются в их безопасности. Понятно, что такая ситуация является следствием недостаточной осведомленности пациентов относительно терапии, которую им назначают. 96,9 % опрошенных сказали, что получают сведения о болезни от медицинских работников. Среди претензий к медицинскому обслуживанию, жалобы на медперсонал были лишь в 5,4 % случаев, а две трети (67,6 %) из числа респондентов, недовольных медицинской помощью, жаловались на высокую стоимость лекарств и медицинских услуг. 69,0 % опрошенных заявляли, что иногда или постоянно испытывают трудности с оплатой лекарств из-за нехватки средств.

Выводы. Значительная часть больных глаукомой не соблюдают рекомендации врача и режим приема лекарств. Причинами низкого комплаенса является недостаточная осведомленность пациентов о преимуществах и рисках лечения, повышенное чувство тревоги и депрессии, одиночество, преимущественно низкий уровень материального благополучия и образования респондентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная глаукома; комплаенс; профилактика слепоты; врач общей практики.

COMPLIANCE OF GLAUCOMA PATIENTS AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

©O. B. Koshchynets, O. M. Panko

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The aim of the work – to study the compliance of patients with glaucoma and analyze the causes of its insufficiency.

Material and Methods. The study was conducted on the basis of the ophthalmological departments of hospitals of three central district hospitals of the Ivano-Frankivsk region. A representative group of 515 glaucoma patients over 55 years old was interviewed. Among them were 261 women and 254 men (50.7 % and 49.3 %), 249 urban and 266 rural residents (48.3 % and 51.7 %). Sociological, bibliosemantic and medico-statistical methods were applied.

Results. It was established that the need for constant medication is known to all 100 % of respondents with glaucoma. However, more than a third (36.0 %) of respondents do not always follow the recommendations of ophthalmologists and do not regularly take prescribed medications. One of the main reasons is that 20.4 % of respondents fear the side effects of glaucoma medications and another 54.7 % doubt their safety. It is clear that this situation is the result of a lack of patient awareness of the therapy that they are prescribed. 96.9 % of respondents said they receive information about the disease from health workers. Among claims to medical care, complaints about medical staff were only in 5.4 % of cases, and two thirds (67.6 %) of the number of respondents dissatisfied with medical care complained about the high cost of drugs and medical services. 69.0 % of respondents said that they sometimes or constantly have difficulty paying for medicines due to lack of funds.

Conclusions. A significant number of patients with glaucoma do not comply with the recommendations of the doctor and the regimen of medication. The reasons for the low compliance are the lack of patient awareness of the benefits and risks of treatment, an increased feeling of anxiety and depression, loneliness, mainly a low level of material well-being and the education of respondents.

KEY WORDS: primary glaucoma; compliance; preventive blindness; primary care physician.

Отримано 11.05.2020

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

©В. Є. Молодцов, О. І. Федів, Г. Я. Ступницька

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Останнім часом зросла кількість повідомлень щодо перспективності використання статинів при захворюваннях печінки. Завдяки низькій токсичності та високому рівню безпеки в клінічній практиці найчастіше використовується аторвастатин, у зв'язку з чим доцільним є дослідження результатів його застосування у хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП) за її поєднання з артеріальною гіпертензією (АГ).

Мета – вивчити ефективність застосування аторвастатину у комплексній терапії АХП, поєднаної із АГ, шляхом визначення у крові показників функціонального стану ендотелію, системного запалення, оксидативного стресу, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Матеріал і методи. В дослідженні взяли участь 62 хворих на алкогольну хворобу печінки. Усіх обстежених було поділено на дві групи. До першої (контрольної) групи увійшли 11 хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та 20 хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП), яким проводилося загальноприйняте лікування. Другу (основну групу) склали 11 пацієнтів із ХАГ та 20 пацієнтів з АЦП, які на фоні традиційного лікування отримували аторвастатин (по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців).

Визначали вміст у сироватці крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ендотеліну-1, молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , трансформувального фактора росту- β_1 , інтерлейкіну-10, 8-ізопростану та церулоплазміну. Досліджували також ліпідний спектр крові та деякі показники вуглеводного обміну.

Результати. У хворих на ХАГ та АЦП, поєднані з АГ, під впливом аторвастатину спостерігалось зниження рівня в сироватці крові ендотеліну-1, нітратів/нітритів, ICAM-1, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту- β_1 , 8-ізопростану, церулоплазміну, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїдів високої щільності.

Висновок. Застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану з артеріальною гіпертензією, приводить до покращання функціонального стану ендотелію, зниження інтенсивності системного запалення та оксидативного стресу на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкогольна хвороба печінки; гіпертензія; ендотелій; запалення; оксидативний стрес; аторвастатин.

Вступ. Численні дослідження показали, що, окрім впливу на сироватковий рівень ліпідів, статинам властиві плейотропні ефекти, які зумовлюють їх застосування не тільки при хворобах серця і судин, а й за гострих уражень нирок, нефропатії, панкреатиту, хронічного обструктивного захворювання легень, венозної тромбоемболії, деменції, когнітивної та еректильної дисфункції, онкопатології, системного червоного вовчака, тяжкого сепсису та при інших захворюваннях [1–3]. Останнім часом зросла кількість повідомлень щодо перспективності їх використання при захворюваннях печінки [4–6]. Відомо також про різноманітні побічні ефекти статинів (виникнення міозитів, рабдоміолізу, катаракти, збільшення ризику розвитку цукрового діабету, дозозалежне зростання активності печінкових ферментів тощо).

Завдяки низькій токсичності та високому рівню безпеки в клінічній практиці найчастіше застосовується аторвастатин [7]. Тому доцільним є вивчення його ефективності щодо корекції ендотеліальної дисфункції, системного запалення, метаболічних

порушень у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП), зокрема за їх поєднання з артеріальною гіпертензією.

Мета – вивчити ефективність застосування аторвастатину у комплексній терапії алкогольної хвороби печінки (АХП), поєднаної із артеріальною гіпертензією (АГ), шляхом визначення у крові показників функціонального стану ендотелію, системного запалення, оксидативного стресу, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 62 хворих із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 22 хворих на ХАГ у поєднанні з артеріальною гіпертензією та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Групу порівняння склали 21 практично здорова особа (ПЗО).

Діагноз АХП встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, ре-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
 зультатів ультразвукового та морфологічного досліджень печінки. Для розпізнавання прихованої алкогольної залежності та для виявлення соматичних еквівалентів хронічної алкогольної інтоксикації була використана «сітка LeGo».

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювали на підставі настанови Європейського кардіологічного товариства (2013) та вітчизняного «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року).

Усі хворі за випадковою ознакою були поділені на дві групи. До першої (контрольної) групи увійшли 11 хворих на ХАГ та 20 хворих на АЦП, яким проводилося загальноприйняте лікування (гепатопротектори, ліпотропні, спазмолітичні препарати, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, пробіотики, за необхідності – інфузійна терапія, сечогінні препарати). Другу (основну групу) склали 11 пацієнтів із ХАГ та 20 пацієнтів з АЦП, які на фоні традиційного лікування отримували аторвастатин (по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців).

Визначали вміст у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α),

трансформувального фактора росту- β_1 (ТФР β_1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану – за допомогою імуноферментного аналізу. Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітри-т/нітратів), ендотеліну-1 (ЕТ-1), молекул міжклітинної адгезії-1 (ІСАМ-1). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загального холестеролу (ЗХ), тригліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Вуглеводний обмін оцінювали за рівнем глікемії натще та вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми BioStat, Version 2009 for Windows (зб. 5.8.4.3 @2010 AnalystSoft Inc.). Оцінку достовірності відмінностей проводили із застосуванням непараметричного методу за U-критерієм Уїлкоксона. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. При аналізі показників функціонального стану ендотелію (табл. 1) встановили, що за призначення аторвастатину хворим на ХАГ з АГ спостерігалось достовірне зменшення вмісту ЕТ-1 у сироватці крові на 12,0 % від вихідного рівня.

Таблиця 1. Показники функціонального стану ендотелію, системного запалення та оксидативного стресу у хворих на хронічний алкогольний гепатит, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (контрольна група) n=11		Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (основна група) n=11	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, пмоль/л	14,24±0,08	15,4±0,59	14,94±0,60	16,58±0,52	14,59±0,31 **
Загальний оксид азоту, мкмоль/л	84,67±0,43	138,09±6,41	127,73±5,83 */**	146,82±5,74	116,82±3,25 */**
ІСАМ-1, од/мл	222,52±5,96	264,37±2,88	257,24±2,82 *	253,74±3,47	235,11±5,13 **/**
СРБ, мг/л	5,71±1,40	42,73±1,98	39,73±1,91 */**	44,18±1,80	35,45±2,14 */**
ФНП- α , пг/мл	7,52±0,06	11,58±0,40	10,73±0,40 */**	11,65±0,39	9,60±0,34 */**
ТФР β_1 , пг/мл	32,11±0,52	38,06±0,38	37,9±0,41 *	35,34±0,85	32,05±0,67 **/**
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	12,96±0,29	11,05±0,29 */**	12,54±0,39	9,69±0,36 **/**
8-ізопростан, нг/мл	1,30±0,02	1,81±0,07	1,65±0,08 *	1,61±0,07	1,28±0,03 **/**
Церулоплазмін, мг/л	0,95±0,01	1,92±0,10	1,80±0,06 */**	2,11±0,18	1,63±0,12 */**

Примітка. * – відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; ** – відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; *** – відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групами після лікування.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Рівень нітратів/нітритів у даній групі пацієнтів знижувався в динаміці лікування на 20,4 % і він був на 27,5 % вищим, ніж у ПЗО. У контрольній групі цей показник покращувався лише на 7,5 % і перевищував контроль на 33,7 %. Вміст ICAM-1 в основній групі достовірно знижувався після лікування і був на 8,6 % нижчим, порівняно із контрольною групою пацієнтів, та достовірно не відрізнявся від ПЗО.

У хворих на АЦП з АГ спостерігалися подібні зміни: рівень ET-1, нітратів/нітритів та ICAM-1 в основній групі знижувався в динаміці лікування на 13,4 %, 18,2 та 10,1 % відповідно (табл. 2). У групі хворих, які не отримували аторвастатин, спостерігалася лише тенденція до покращання значених показників і наприкінці лікування вони залишалися достовірно вищими за контроль.

Таблиця 2. Показники функціонального стану ендотелію та системного запалення у хворих на цироз печінки, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, пмоль/л	14,24±0,08	19,41±0,31	18,63±0,33 */**	19,81±0,65	17,15±0,50 */**
Загальний оксид азоту, мкмоль/л	84,67±0,43	93,00±3,41	99,90±3,45 *	121,90±8,38	99,75±3,78 */**
ICAM-1, од/мл	222,52±5,96	291,09±3,20	283,96±3,32 *	282,25±2,32	253,64±2,55 */**
СРБ, мг/л	5,71±1,40	24,65±1,10	22,90±1,37 *	28,75±2,51	21,80±2,29 */**
ФНП-α, пг/мл	7,52±0,06	8,75±0,24	8,74±0,24 *	8,79±0,19	7,93±0,14 */**/**
ТФРβ ₁ , пг/мл	32,11±0,52	42,67±0,41	41,42±0,43 *	38,58±0,92	34,65±0,82 */**/**
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	8,99±0,19	8,48±0,18 *	8,77±0,28	7,71±0,17 **/**
8-ізопростан, нг/мл	1,30±0,02	2,18±0,03	1,87±0,09 */**	1,84±0,09	1,50±0,07 */**/**
Церулоплазмін, мг/л	0,95±0,01	1,84±0,06	1,76±0,05 *	1,85±0,07	1,49±0,06 */**/**

Примітка. * – відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; ** – відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; *** – відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групами після лікування.

Отримані результати дослідження демонструють покращання функціонального стану ендотелію при застосуванні аторвастатину у хворих із поєднанням алкогольного ураження печінки та АГ, що, можливо, зумовлено його позитивним впливом на регуляцію продукції монооксиду нітрогену, у тому числі через зменшення системного запалення та оксидативного стресу. Експериментальними та клінічними дослідженнями продемонстровано зниження інтенсивності оксидативного стресу та системного запалення при застосуванні статинів [7].

Оцінка динаміки змін показників системного запалення в процесі лікування аторвастатином (табл. 1) показала, що у хворих на ХАГ вміст СРБ знижувався (на 19,8 % від вихідного рівня), проте залишався досить високим порівняно із ПЗО (в 6,2 раза). У хворих контрольної групи цей показ-

ник знижувався лише на 7,0 % і перевищував контроль у 7 разів. Вміст ФНП-α у сироватці крові після лікування знижувався на 27,7 % в основній групі, на 7,3 % – в контрольній групі, проте залишався достовірно вищим за такий рівень у ПЗО – на 17,7 % та 42,7 % відповідно. Водночас рівень ТФРβ₁ у хворих контрольної групи достовірно не змінювався (залишався вищим за контроль на 18,0 %). За використання аторвастатину цей показник знижувався на 9,3 % (p<0,05), досягаючи нормального рівня, і був нижчим на 15,4 % порівняно із контрольною групою. Рівень ІЛ-10 у хворих основної групи наприкінці лікування достовірно знижувався на 22,7 % та був нижчим на 12,3 % порівняно із контрольною групою.

У хворих на АЦП з АГ використання аторвастатину приводило до достовірного зниження усіх показників наприкінці лікування (СРБ – на

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 24,2 %, ФНП- α – на 9,8 %, ТФР β_1 – на 10,2 % та ІЛ-10 – на 12,1 %). Водночас показники вмісту ФНП α , ТФР β_1 та ІЛ-10 були нижчими на 9,3 %, 16,3 % та 9,1 % відповідно, порівняно із контрольною групою пацієнтів (див. табл. 2). За призначення стандартної базової терапії без аторвастатину достовірних змін у динаміці лікування не спостерігалось.

Показники про- та антиоксидантної систем крові у пацієнтів з ХАГ та АГ основної групи після лікування характеризувалися достовірним зниженням рівня 8-ізопростану (на 18,5 %) та вмісту церулоплазміну (на 19,5 %) у сироватці крові та порівняно із контрольною групою хворих були на 9,8 % та 15,3 % відповідно нижчими (див. табл. 1). У хворих на АЦП з АГ, які не отримували аторвастатин, спостерігалось лише достовірне зниження вмісту 8-ізопростану (на 14,2 %), а рівень церулоплазміну залишався істотно вищим (в 1,9 раза), порівняно із ПЗО (див. табл. 2).

Отже, використання аторвастатину у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із АГ,

приводило до зниження інтенсивності запалення та оксидативного стресу через зменшення продукції СРБ, прозапальних цитокінів, 8-ізопростану і церулоплазміну.

Найістотніший вплив аторвастатину виявлений при дослідженні деяких показників ліпідного спектра крові (табл. 3). Зокрема, у хворих на ХАГ з АГ встановлено достовірне зниження вмісту ЗХ та ХС ЛПНЩ (на 12,9 % та 24,4 % відповідно). При цьому зазначені показники після лікування були на 12,5 % та 27,6 % нижчими ($p < 0,05$), порівняно із контрольною групою пацієнтів, у яких достовірних змін у динаміці лікування не спостерігалось. Рівень ХС ЛПВЩ у групі пацієнтів, до комплексу лікування яких додавали аторвастатин, достовірно зростав (на 28,7 %), перевищуючи (на 49,4 %) відповідний показник у хворих, яким аторвастатин не призначався. Концентрація ТГ також достовірно знижувалась наприкінці спостереження у основній групі (на 26,2 %), вірогідно відрізняючись від показників після лікування в контрольній групі.

Таблиця 3. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний алкогольний гепатит, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	4,35±0,14	6,23±0,17	6,24±0,19 *	6,27±0,20	5,46±0,1 */**/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,09	3,89±0,22	3,81±0,21 *	3,65±0,24	2,76±0,18 */**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	0,86±0,06	0,81±0,04 *	0,94±0,06	1,21±0,04 */**/**
Тригліцериди, ммоль/л	1,45±0,06	2,98±0,19	2,82±0,18 *	2,86±0,16	2,11±0,09 */**/**
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	5,13±0,26	5,12±0,25	5,07±0,18	4,95±0,17
HbA _{1c} , %	4,27±0,12	5,74±0,31	5,65±0,26 *	4,57±0,22	4,50±0,14 ***

Примітка. * – відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; ** – відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; *** – відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групами після лікування.

У хворих на АЦП з АГ виявлені аналогічні зміни. У хворих контрольної групи показники залишались достовірно гіршими, порівняно з ПЗО. В динаміці лікування тільки рівень ТГ достовірно знижувався на 6,8 % (табл. 4). У пацієнтів, які отримували аторвастатин, в динаміці лікування спостерігалось достовірне зниження вмісту ЗХ, ТГ та ХС ЛПНЩ (на 10,4 %, 23,6 % та 30,6 % відповідно). Водночас ці показники були нижчими, порівняно з контрольною групою хворих (на 9,6 %, 15,3 % та 24,8 % відповідно). Крім того, у пацієнтів основної групи на 25,8 % збільшився рівень ХС ЛПВЩ, пе-

ревищуючи на 27,3 % відповідний показник у контрольній групі пацієнтів, у яких достовірних змін у динаміці лікування не спостерігалось.

Щодо змін показників вуглеводного обміну (див. табл. 3, 4) варто зазначити, що в обох групах пацієнтів достовірних відмінностей вмісту глюкози та HbA_{1c} в процесі лікування не спостерігалось.

Висновки. Застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, приводить до покращання функціо-

Таблиця 4. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на цироз печінки, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	4,35±0,14	5,75±0,14	5,65±0,12 *	5,70±0,17	5,11±0,14 */**/****
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,09	3,48±0,10	3,33±0,09 *	3,69±0,10	2,82±0,07 */**/****
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	0,86±0,06	0,88±0,05 *	0,89±0,04	1,12±0,05 */**/****
Тригліцериди, ммоль/л	1,45±0,06	2,81±0,05	2,62±0,05 */**	2,84±0,10	1,97±0,07 */**/****
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	4,66±0,13	4,70±0,10	4,90±0,14	4,63±0,12
HbA _{1c} , %	4,27±0,12	5,40±0,08	5,44±0,11 *	4,81±0,12	4,63±0,09 ***

Примітка * – відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; ** – відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; *** – відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групами після лікування.

нального стану ендотелію (зниження рівня ендотеліну-1, нітратів/нітритів та ICAM-1); зниження інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням рівня С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту β_1) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холесте-

ролу ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїдів високої щільності).

Перспективи подальших досліджень. Необхідність удосконалення тактики ведення хворих із поєднанням алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії зумовлює доцільність подальшого порівняльного дослідження ефективності застосування різних статинів при зазначеній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Use of statins in patients with chronic liver disease and cirrhosis: Current views and prospects / J. I. Vargas, M. Arrese, V. H. Shah, J. P. Arab // *Curr. Gastroenterol Rep.* – 2017. – Vol. 19, No. 9. – P. 43.
2. Bosch J. Cirrhosis as new indication for statins / J. Bosch, J. Gracia-Sancho, J. G. Abraldes // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 5. – P. 953–962.
3. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver / M. Janicko, S. Drazilova, D. Pella [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, No. 27. – P. 6201–6213.
4. Souk K. The safety and benefit of statins in liver cirrhosis: A review / K. Souk, M. Al-Badri, S. T. Azar // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2015. – Vol. 123, No. 10. – P. 577–580.

5. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: Results from a nationwide Swedish population / T. G. Simon, A. S. Duberg, S. Aleman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 171, No. 5. – P. 318–327.
6. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications / D. Kockerling, R. Nathwani, R. Forlano [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, No. 8. – P. 888–908.
7. Atorvastatin for prevention of disease progression and hospitalisation in liver cirrhosis: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / N. Kimer, H. Grønbaek, R. G. Fred [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. e035284.

REFERENCES

1. Vargas, J.I., Arrese, M., Shah, V.H., & Arab, J.P. (2017). Use of statins in patients with chronic liver disease and cirrhosis: Current views and prospects. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 19 (9), 43. DOI: 10.1007/s11894-017-0584-7.
2. Bosch, J., Gracia-Sancho, J., & Abraldes, J.G. (2020). Cirrhosis as new indication for statins. *Gut.*, 69 (5), 953-962. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318237. Epub 2020 Mar 5.

3. Janicko, M., Drazilova, S., Pella, D., Fedacko, J., & Jarcuska, P. (2016). Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World J. Gastroenterol.*, 21; 22 (27), 6201-6213. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6201.
4. Souk, K., Al-Badri, M., & Azar, S.T. (2015). The safety and benefit of statins in liver cirrhosis: A review. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 123 (10), 577-580.

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
 DOI: 10.1055/s-0035-1564093. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26600051 Review.
5. Simon, T.G., Duberg, A.S., Aleman, S., Hagstrom, H., Nguyen, L.H., Khalili, H., Chung, R.T., & Ludvigsson, J.F. (2019). Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: Results from a nationwide Swedish population. *Ann. Intern. Med.*, 3; 171 (5), 318-327. DOI: 10.7326/M18-2753. Epub 2019 Aug 20.
6. Kockerling, D., Nathwani, R., Forlano, R., Manousou, P., Mullish, B.H., & Dhar, A. (2019). Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J. Gastroenterol.*, 25 (8), 888-908. DOI: 10.3748/wjg.v25.i8.888.
7. Kimer, N., Grønbaek, H., Fred, R.G., Hansen, T., Deshmukh, A.S., Mann, M., & Bendtsen, F. (2020). Atorvastatin for prevention of disease progression and hospitalisation in liver cirrhosis: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 10 (1), e035284. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035284.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

©В. Е. Молодцов, А. И. Федив, А. Я. Ступницкая

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. В последнее время возросло количество сообщений о перспективности использования статинов при заболеваниях печени. Благодаря низкой токсичности и высокому уровню безопасности чаще всего в клинической практике используется аторвастатин, в связи с чем целесообразно исследование результатов его применения у больных алкогольной болезнью печени (АБП) при их сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Цель – изучить эффективность применения аторвастатина в комплексной терапии АБП, сочетанной с АГ, путем определения в крови показателей функционального состояния эндотелия, системного воспаления, оксидативного стресса, липидного и углеводного обменов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 62 больных алкогольной болезнью печени. Все обследованные были поделены на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 11 больных хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) и 20 больных алкогольным циррозом печени (АЦП), которым проводилось общепринятое лечение. Вторую (основную группу) составили 11 пациентов с ХАГ и 20 пациентов с АЦП, которые на фоне традиционного лечения получали аторвастатин (по 20 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев).

Определяли содержание в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (нитритов/нитратов), эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α , трансформирующего фактора роста- β_1 , интерлейкина-10, 8-изопростана и церулоплазмينا. Исследовали также липидный спектр крови и некоторые показатели углеводного обмена.

Результаты. У больных ХАГ и АЦП в сочетании с АГ под влиянием аторвастатина наблюдалось снижение уровня в сыворотке крови эндотелина-1, нитратов/нитритов, ICAM-1, С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-10, трансформирующего фактора роста- β_1 , 8-изопростана, церулоплазмينا, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицерола при одновременном росте содержания холестерина липопротеидов высокой плотности.

Вывод. Применение аторвастатина в комплексном лечении больных алкогольной болезнью печени (хронический алкогольный гепатит и алкогольный цирроз печени), сочетанной с артериальной гипертензией, приводит к улучшению функционального состояния эндотелия, снижению интенсивности системного воспаления и оксидативного стресса на фоне уменьшения проявлений дислипидотеинемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени; гипертензия; эндотелий; воспаление; оксидативный стресс; аторвастатин.

EFFICACY OF ATORVASTATIN IN THE COMBINATION OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND HYPERTENSION

©V. Ye. Molodtsov, O. I. Fediv, G. Ya. Stupnytska

Bukovynian State Medical University

SUMMARY. Recently, the number of reports on the prospects for the use of statins in liver disease has increased. Due to its low toxicity and high level of safety, atorvastatin is most commonly used in clinical practice, so it is advisable to study the results of its use in patients with alcoholic liver disease (ALD) in combination with hypertension (AH).

The aim – to study the effectiveness of atorvastatin in the complex therapy of ALD combined with hypertension by determining in the blood indicators of the functional state of the endothelium, systemic inflammation, oxidative stress, lipid and carbohydrate metabolism.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Material and Methods. The study involved 62 patients with alcoholic liver disease. All subjects were divided into two groups. The first (control) group included 11 patients with chronic alcoholic hepatitis (CAH) and 20 patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC), who received conventional treatment. The second (main group) consisted of 11 patients with CAH and 20 patients with ALC who received atorvastatin (20 mg once daily for 3 months) on the background of traditional treatment.

Serum levels of stable metabolites of nitrogen monoxide (nitrites/nitrates), endothelin-1, intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1), C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β_1 , interleukin-10, 8-isoprostane and ceruloplasmin were determined. Blood lipid spectrum and some indicators of carbohydrate metabolism were also studied.

Results. In patients with CAH and ALC combined with hypertension, under the influence of atorvastatin there was a decrease in serum levels of endothelin-1, nitrates/nitrites, ICAM-1, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-10, transforming growth factor- β_1 , 8-isoprostane, ceruloplasmin, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols with a simultaneous increase in high-density lipoprotein cholesterol.

Conclusion. The use of atorvastatin in the complex treatment of patients with alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis), combined with hypertension, improves the functional state of the endothelium, reduces the intensity of systemic inflammation and oxidative stress on the background of reduced dyslipoprotein.

KEY WORDS: alcoholic liver disease; hypertension; endothelium; inflammation; oxidative stress; atorvastatin.

Отримано 25.05.2020

РОЛЬ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ У РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ Й АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

©Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. До захворювань внутрішніх органів, при яких запальна реакція запускає патогенетичну ланку формування та хронізації нозології, належать гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ). Їх поєднання в осіб молодого віку, незважаючи на доброякісний характер перебігу на початковому етапі, в подальшому може провокувати хронізацію процесу та формування ускладнень. Означені негаразди можуть бути наслідком змін імунної системи, а саме її цитокінової ланки.

Мета – дослідити стан та вивчити роль прозапальної ланки імунітету за вмістом каспази-1, ІЛ-1 β і ІЛ-18 при ГЕРХ у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.

Матеріал і методи. В обстеженні взяли участь 120 пацієнтів з ГЕРХ і АІТ та 45 осіб з ізольованою ГЕРХ, віком від 18 до 25 років. Діагноз АІТ підтверджували підвищеним вмістом антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну, а стан залози – дослідженням її гормонів. Наявність ГЕРХ, поряд з клінічною симптоматикою, доводили проведенням ЕФГДС з визначенням характеру ураження слизової оболонки. Вміст каспази-1, інтерлейкіну 1 β та інтерлейкіну 18 визначали в сироватці крові хворих імуноферментним методом.

Результати. Встановлено, що вміст каспази-1 у сироватці крові хворих на ізольовану ГЕРХ у 2,1 раза перевищував показник норми, та при приєднанні АІТ збільшувався у 2,7 раза. Вміст ІЛ-1 β також перевищував показники контролю у 3,9 та 6,5 раза відповідно. Вміст означених цитокінів залежав від стану слизової оболонки та був максимально збільшеним при наявності ерозивного процесу. Середній вміст ІЛ-18 у групі з коморбідною патологією перевищував показники норми майже у 8 разів ($p < 0,05$) проти трикратного збільшення у хворих на ізольовану ГЕРХ.

Висновки. Перебіг ГЕРХ та АІТ супроводжується підвищенням синтезу каспази-1, інтерлейкіну 1 β та інтерлейкіну 18, вміст яких залежить від морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу та не корелює з функцією цитоподібної залози. Підвищення інтерлейкіну 18 окрім участі у прозапальному процесі забезпечує автоімунний компонент АІТ, що сприяє прогресуванню хвороби та формуванню ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; автоімунний тиреоїдит; патогенез; цитокіни.

Вступ. Розвиток запальної реакції як природної захисної реакції організму на патоген при захворюваннях внутрішніх органів пов'язують із підвищенням синтезу прозапальних цитокінів. При цьому хронічний прогресуючий характер захворювань підпорядкований загальним законам патології – наявності генетично зміненого фону організму, при якому поєднання різних генотипів обумовлює особливості фенотипової симптоматики [1]. Цитокіни розглядають як месенджери запальних реакцій, які забезпечують розвиток адекватної і повноцінної відповіді організму і є показниками динаміки запального процесу [2]. При цьому цитокіни потенціюють дві події: залучення у сферу захисної реакції інших клітин (епітеліальних, ендотеліальних, дендритних тощо) без обов'язкового їх контакту з патогеном, та «організацію» процесу міграції лейкоцитів з кровотоку в осередок запалення. Завдяки надходженню лейкоцитів до зони запалення реалізується повноцінна місцева захисна реакція силами факторів вродженого імунітету. Спочатку в осередок надходять більш мобільні нейтрофіли (макрофаги), яких найбільше – до 70 %, що володіють фагоцитозом (полінуклеарна стадія запалення за І. І. Меч-

ніковим) [3]. Потім, через 1–2 доби, мігрують моноцити, які диференціюються в макрофаги (мононуклеарна стадія); знову відбувається фагоцитоз не тільки патогенного і зруйнованого матеріалу, а й нейтрофілів; крім того, стимулюється проліферація клітин [4].

Отже, системне запалення, яке виникає внаслідок активного утворення прозапальних цитокінів, і місцевий процес, що розвивається у залученому до патології органі, завжди супроводжуються як загальноспрямованими реакціями, так і деякими особливостями. Останні розглядають як результат дії різноманітних причин у кожному конкретному випадку, коморбідності нозологій, генетичної і спадкової схильності [5].

Слід зазначити, що в більшості випадків при захворюваннях внутрішніх органів перша лінія захисту практично не забезпечує радикального видалення патогена, що викликав запалення. Якщо ж така нейтралізація зазначеного фактора відбувається, то на цьому реакції вродженого імунітету закінчуються. Розвиток другої лінії захисту пов'язують із початком адаптивної імунної відповіді. При цьому провідна роль у запуску останнього належить дендритним клітинам, макрофагам та іншим

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення професійним антиген-презентуючим клітинам, які відносяться до підсистеми вродженого імунітету і здійснюють процесинг і презентацію антигену [4].

Центральну роль у клітинному імунітеті в якості ініціатора запальної відповіді відіграє каспаза-1 (назва сімейства білків утворена поєднанням букв – англійська аббревіатура – cysteine-dependent aspartate specific protease – caspase), а також інтерлейкін-1-перетворювальний фермент – протеолітичний фермент, що є еволюційно консервативним ферментом, який шляхом протеолізу розщеплює інші білки [6,7]. Після активації за допомогою утворення комплексу запалення каспаза ініціює захисну відповідь, при цьому запускається каскад прозапальних цитокінів, які забезпечують як місцеву, так і загальну реакцію організму. Прозапальний цитокін каспаза-1 є першим активним компонентом запальної реакції, при цьому його функція зводиться не стільки до участі у процесах захисту, скільки до запуску повноцінної відповіді шляхом активації практично всієї системи цитокінів. У результаті утворення каспази-1 відбувається синтез інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну 18 (IL-18), які, в свою чергу, додатково індукують запальну відповідь у сусідніх клітинах. При цьому загибель клітини в процесі запальної відповіді йде переважно шляхом піроптозу – запрограмованого літичного шляху смерті клітини [8, 9].

До захворювань внутрішніх органів, при яких запальна реакція запускає патогенетичну ланку формування та хронізації нозології, належить гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Підкоряючись класичним законам запалення, це захворювання набуває деяких особливостей. Розвиток запалення в стравоході може мати ерозивний або неерозивний характер, виникати на тлі езофагіту, поєднуватися з різними захворюваннями внутрішніх органів, формуватися в будь-якому віці й, що особливо примітно, несвоєчасно діагностуватися. Остання обставина пов'язана з пізнім зверненням пацієнтів як у результаті незнання клінічної симптоматики ГЕРХ, так і неуважності до окремих її проявів – печії, гіркоти у роті [10]. Важливе значення при цьому належить частому поєднанню з іншими захворюваннями, коли клінічні прояви супутньої патології «перекривають» прояви ГЕРХ.

В осіб молодого віку таким несприятливим фоном може служити автоімунний тиреоїдит (АІТ) – захворювання, яке створює змінений імунний фон, призводить до прогресування не тільки ГЕРХ, а й автоімунного процесу.

Роботами останніх років показано, що як при ГЕРХ, так і при АІТ, запальний процес у слизовій стравоходу і щитоподібній залозі здійснюється через запуск каскаду прозапальних цитокінів. При цьому кожен з уражених органів робить свій вне-

сок у патологічний процес, змінюючи кількісні і якісні пріоритети. Розвиток запалення в стравоході при ГЕРХ супроводжується підвищенням вмісту ФНП- α і ІЛ-1 β , рівні яких корелюють з характером морфологічних змін (ерозивний процес) [11–13].

Також доведено, що ФНП- α відіграє важливу роль у патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ): бере участь у розвитку запальної відповіді, стимулює проліферацію антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів, синтез глікозаміногліканів у ретробульбарних фібробластах, що сприяє розвитку ендокринної офтальмопатії при дифузному токсичному зобі (ДТЗ); підсилює експресію молекул адгезії на поверхні тиреоцитів [14]. В. В. Харінцев і співавт. показали, що у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією збільшуються концентрації прозапальних цитокінів у сироватці – ІЛ-1 β , ІЛ-8 і ФНП- α . При цьому в слюзовій рідині спостерігалось перевищення концентрацій досліджених цитокінів у 2,5–3 рази, порівняно з сироваткою крові [15]. Також низкою авторів встановлено взаємозв'язок між рівнем цитокінів і вмістом тиреоїдних гормонів (особливо вільного тироксину – Т4) у хворих з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози [16]. Виявлено кореляційну залежність між продукцією ІЛ-2 у хворих на ДТЗ та рівнями тиреоїдних гормонів, а саме: позитивну – з вільним трийодтироніном, негативну – з тиреотропним гормоном (ТТГ). Подібні взаємозв'язки визначалися між рівнем ІЛ-4 і вмістом тиреоїдних гормонів: ІЛ-4 позитивно корелював із рівнем вільного тироксину і вільного трийодтироніну і негативно – з тиреотропним гормоном [17]. Рядом дослідників у хворих, які знаходилися в стані субклінічного гіпотиреозу, виявлено підвищення рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10. При цьому при досягненні величини ТТГ, характерної для еутиреозу, нормалізувалися також рівні цих цитокінів [18]. У роботі Е. Motylewska і співавт. було виявлено значне зниження у сироватці крові концентрації ІЛ-7, який відповідає за проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів, у хворих з маніфестною формою ДТЗ, порівняно з групою контролю, а також із хворими в стадії ремісії цього захворювання [19]. Наведені результати стали підставою до проведення нашого дослідження, **метою** якого було дослідження стану та визначення ролі прозапальної ланки за вмістом каспази-1, ІЛ-1 β і ІЛ-18 при ГЕРХ у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.

Матеріал і методи дослідження. До роботи було залучено 120 пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і АІТ (основна група). 45 осіб з ізольованою ГЕРХ склали групу порівняння. Всі пацієнти були віком від 18 до 25 років. Групи обстежених мали гендерну відповідність (переважали жінки,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 77,5 % і 75,56 % відповідно), аналогічну форму і тривалість захворювання, а також належали до одного соціального прошарку – студенти різних вузів міста. 20 практично здорових осіб аналогічного віку, статі та соціального статусу увійшли до групи контролю.

При встановленні діагнозу ГЕРХ використовували рекомендації Монреальського консенсусу (2006 р.), а також «Протокол ведення хворих ...» на це захворювання.

Оцінку стану слизової оболонки стравоходу проводили при ЕФГДС (система «Fugipon»). Діагноз формулювали з урахуванням Лос-Анджелеської класифікації; при цьому гістоморфологічні дослідження біоптатів слизової стравоходу дозволяли ідентифікувати запальний характер захворювання.

Автоімунний тиреоїдит встановлювали на підставі скарг хворих, змін у щитоподібній залозі при пальпації, даних ультразвукового дослідження ЩЗ із використанням стандартної методики. Також визначали показники тестів на антитіла до тиреопероксидази і тиреоглобуліну, а функцію залози встановлювали за вмістом тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну. Діагноз формулювали з урахуванням «Протоколів ведення хворих з АІТ».

У дослідженні дотримувалися лікувально-діагностичних стандартів і вимог до етичної складової клінічних досліджень (GCP, 1997), законодавства України про охорону здоров'я, Гельсінської декларації 2000 року і директив Європейського товариства 86/609 щодо участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Активність каспази-1 визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва

«Elabscience» (ELISA, США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) відповідно до інструкції. Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-18 досліджували з використанням комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно з запропонованими методиками.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм загального призначення STATISTICA. Також використовували методи непараметричної статистики: критерій Краскела-Уолліса, медіанний тест, критерій Манна-Уїтні.

Результати й обговорення. Проведене візуальне дослідження слизової оболонки стравоходу у пацієнтів основної групи дозволило в 28,3 % випадків (34 хворих) встановити ерозивну форму захворювання. Такі ж зміни у слизовій оболонці спостерігали і в 11 пацієнтів (24,4 %) групи порівняння. При цьому в обох групах визначалося від 2–3 до 8–10 ерозій з частішою їх локалізацією в середній і нижній третинах стравоходу. У 40,8 % хворих основної групи і 37,8 % групи порівняння одночасно діагностували езофагіт. Рівні антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну перевищували показники норми, що підтверджувало автоімунний характер ураження ЩЗ. При цьому гормональна функція органа, з урахуванням вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну, не змінювалася.

Дослідження вмісту каспази-1 у сироватці крові в осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ і АІТ дало підстави говорити про її вірогідне збільшення (у 2,7 раза) по відношенню до норми, що відповідає її ролі в організмі – участі у формуванні запальної відповіді на первинному етапі системного процесу. У групі осіб з ізольованою ГЕРХ рівень каспази-1 також перевищував контрольні величини, хоча і мав відмінності від основної групи осіб (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст каспази-1 у обстежених пацієнтів

Показник	Основна група (n=120)	Група порівняння (n=45)	Контрольна група (n=20)
Каспаза 1 (пг/мл)	1394,284 (1155,198; 1517,132)*	1238,901 (921,3211; 1478,45)*	510,7821 (311,8725; 618,3146)

Примітка. * $p < 0,01$ при порівнянні з контрольною групою.

При цьому активність каспази-1 мала залежність від морфологічної форми ураження стравоходу. Так, у пацієнтів основної групи з ерозивною формою захворювання активність каспази-1 дорівнювала 1433,546 (930,401; 1675,13) пг/мл. У хворих з ГЕРХ без ерозивного ураження стравоходу вміст означеного цитокіну дорівнював 1170,038 (1021,748; 1262,610) пг/мл ($p < 0,05$). Такі відмінності в зміні зазначеного показника при ерозивному процесі, на нашу думку, були результатом залучен-

ня до патологічного процесу не тільки слизового шару, а й більш глибоких шарів стінки стравоходу, а також судинного русла. Таким чином, високі рівні каспази-1 асоціюються з більшою виразністю гістологічних змін і участю додаткових клітин і тканин. Тобто, на тлі імунного системного запалення і ерозивного ураження слизової формується ендотеліальна дисфункція, яка й збільшує показник каспази-1.

Рівень ІЛ-1 β також перевищував показники контролю в обох групах обстежених (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст прозапальних цитокінів у обстежених пацієнтів

Цитокін (пг/мл)	Основна група (n=120)	Група порівняння (n=45)	Контрольна група (n=20)
ІЛ-1β	29,6 (21,9; 35,5)*	17,7 (15,9; 19,3)*	4,5 (3,1; 6,3)
ІЛ-18	1763,4(1451,7; 2879,2)*	614,9(521,9; 721,8)*	229,4 (198,31; 269,37)

Примітка. * $p < 0,05$ при порівнянні з контролем.

Встановлено, що величина ІЛ-1β мала залежність від візуальної морфологічної картини: найбільші зміни показників цього цитокіну спостерігалися при ерозивній формі захворювання: його підвищення відповідало 32,8 (24,9; 35,4) пг/мл в основній групі і 18,4 (17,1; 19,3) пг/мл у групі порівняння.

Отже, поєднаний перебіг ерозивного езофагіту на тлі АІТ характеризувався підвищеним вмістом прозапальних цитокінів, рівень яких перевищував середні показники у групі при неерозивній формі ГЕРХ. Можна припустити, що при розвитку ерозій у слизовій оболонці активується не тільки місцева запальна реакція, а й «включається» системна цитокін-опосередкована реакція організму. У такій ситуації формується хибне коло: макрофаги, що в підвищеній кількості надходять до місця запалення (локальний рівень), збільшують синтез ІЛ-1β. Останній стимулює генез та атракцію нових генерацій макрофагів і моноцитів й переводить запалення на системний рівень.

Середній вміст ІЛ-18 в основній групі осіб перевищував показники норми майже в 8 разів ($p < 0,05$) та у групі хворих з ізольованою ГЕРХ – у 2,7 раза, тобто його активність була нижчою, ніж в осіб із поєднанням ГЕРХ і АІТ ($p < 0,05$). Ерозивна форма ГЕРХ характеризувалася помірним збільшенням вмісту даного цитокіну до 1975,7 (1631,4; 2798,9) пг/мл, порівняно з середнім показником у групі. Таким чином, підвищення синтезу ІЛ-18 у хворих з ізольованою ГЕРХ є очікуваним результатом розвитку захисної запальної реакції. Статистично значуще підвищення вказаного показника при коморбідності ГЕРХ та АІТ, мабуть, є не тільки

результатом запальної реакції, а й зміненого імунного фону – автоімунного запалення. Тобто, через активацію Т-хелперів в присутності ІЛ-18 посилюється синтез В-лімфоцитів і, отже, збільшується й продукція антитіл. Такий механізм впливу інтерлейкіну 18 на імунні процеси обумовлює розвиток гіперчутливості сповільненого типу [20]. Тобто, незважаючи на відсутність клінічної симптоматики при АІТ і збереженні нормальних показників тиреоїдних гормонів, має місце латентний перебіг захворювання, що буде не тільки підтримувати запалення в слизовій стравоходу, але й в кінцевому підсумку забезпечить прогресування АІТ з порушенням функції щитоподібної залози.

Висновки. Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ призводить до формування системного запалення, що підтверджується посиленням синтезу каспази-1 і інтерлейкіну 1β. Рівні каспази-1 та інтерлейкіну 1β залежать від морфологічних змін у слизовій стравоходу (збільшуються при ерозивній формі захворювання) і не корелюють із функціональним станом щитоподібної залози.

Перебіг ГЕРХ супроводжується підвищенням синтезу інтерлейкіну 18, активність якого достовірно збільшується при приєднанні АІТ. Активність інтерлейкіну 18 при АІТ у хворих з ГЕРХ свідчить не тільки про розвиток запалення, а й про автоімунний механізм патології, що, в свою чергу, буде сприяти прогресуванню захворювань і формуванню ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. У наступних роботах передбачається подальше визначення інших патогенетичних ланок поєднаного перебігу ГЕРХ та АІТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang J. M. Cytokines, inflammation, and pain / J. M. Zhang, J. An // *International anesthesiology clinics*. – 2007. – No. 45 (2). – P. 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e

2. Pennington Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* / Mark D. Turner, Belinda Nedjai, Tara Hurst, J. Daniel // *Molecular Cell Research*. – 2014. – No. 1843 (11). – P. 2563–2582. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014

3. Ковалёва А. А. И. И. Мечников – основатель теории старения и учения о пробиотиках / А. А. Ковалёва,

М. М. Великая // *Пробл. старения и долголетия*. – 2016. – № 25 (1). – С. 11–22.

4. Черешнев В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // *Медицинская иммунология*. – 2011. – № 13 (6). – С. 557–568. DOI: 10.15789/1563-0625-2011-6-557-568

5. Markers of systemic inflammation and environmental enteric dysfunction are not reduced by zinc or multivitamins in Tanzanian infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial / Lauer Jacqueline M. [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2019. – No. 210. – P. 34–40. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.016

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

6. Regulation and Function of the Caspase-1 in an Inflammatory Microenvironment / D. J. Lee, F. Du, S. W. Chen [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2015. – No. 135 (8). – P. 2012–2020. DOI: 10.1038/jid.2015.119
7. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D / K. Tsuchiya, S. Nakajima, S. Hosojima [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – No. 10. – P. 2091. DOI: 10.1038/s41467-019-09753-2
8. Arend W. P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines / W. P. Arend, G. Palmer, C. Gabay // *Immunol. Rev.* – 2008. – No. 223. – P. 20–38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x
9. Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: reliability and phenotypic characterization / L. Koelman, O. Pivovarova-Ramich, A. F. H. Pfeiffer [et al.] // *Immun Ageing.* – 2019. – No. 16. – P. 11. DOI: 10.1186/s12979-019-0151-1
10. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception / A. Altomare, M. P. Guarino, S. Cocca [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – No. 19 (39). – P. 6523–6528. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6523
11. Пасієшвілі Т. М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі аутоімунного запалення / Т. М. Пасієшвілі // *Український терапевтичний журнал.* – 2019. – № 3. – С. 16–21. DOI: 10.30978/UTJ2019-3-16
12. Plasma levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD) / S. Clayton, E. Cauble, A. Kumar [et al.] // *BMC gastroenterology.* – 2019. – No. 19 (1). – P. 28. DOI: 10.1186/s12876-019-0937-9
13. Пасієшвілі Т. М. Аутоиммунная и вегетативная обусловленность пролонгации восстановительного периода у лиц молодого возраста с коморбидностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита / Т. М. Пасієшвілі // *Клиническая и экспериментальная медицина.* – 2019. – № 2 (151). – С. 143–146. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-143-147
14. Jones B. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increase in IL-4, IL-6, IL-10 and TNF-alpha, with longer term increase in IFN-gamma production / B. Jones, C. Kwok, A. Kung // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – No. 84. – P. 4106–4110.
15. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии / В. В. Харинцев, О. В. Серебрякова, Д. М. Серкин [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2013. – № 1. – С. 33–40.
16. The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon-gamma and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases / J. Jiskra, M. Antořová, Z. Límanová [et al.] // *Clin. Experiment. Immunol.* – 2009. – 156. – P. 211–216/
17. Саприна Т. В. Особенности продукции и рецепции цитокинов Th1/Th2-профиля при болезни Гревса / Т. В. Саприна, Т. С. Прохоренко, В. М. Резцова // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* – 2012. – № 8 (2). – С. 43–49.
18. Попова Е. В. Цитокиновый и тиреоидный профили при эндемическом зобе у лиц Южно-Уральского региона / Е. В. Попова, А. И. Смолягин, В. М. Боев // *Цитокины и воспаление.* – 2013. – № 12 (1). – С. 102–107.
19. Decreased serum level of IL-7 in patients with active Graves' disease / E. Motylewska, M. Nieć, A. Siejka [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – No. 75 (2). – P. 373–379.
20. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // *Научно-практическая ревматология.* – 2016. – № 54 (1). – С. 60–77.

REFERENCES

1. Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45 (2), 27-37. Retrieved from: <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
2. Mark D. Turner, Belinda Nedjai, Tara Hurst, Daniel J. Pennington, (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1843 (11), 2563-2582. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
3. Kovaleva, A.A., & Velykaya, M.M. (2016) I. I. Mechnikov – osnovatel teorii stareniya i ucheniya o probiotikakh [I. I. Mechnikov – founder of ageing and learning about probiotics]. *Probl. stareniya i dolgoletiya – Problems of Ageing and Longevity*, 25 (1), 11-22 [in Russian].
4. Chereshnev, V.A., & Chereshneva, M.V. (2011). Immunological mechanisms of local inflammation. *Medical Immunology (Russia)*, 13 (6), 557-568 [in Russian]. Retrieved from: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-6-557-568>
5. Lauer, Jacqueline M. (2019). Markers of systemic inflammation and environmental enteric dysfunction are not reduced by zinc or multivitamins in Tanzanian infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, 210, 34-40. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.016>
6. Lee, D. J., Du, F., Chen, S. W., Nakasaki, M., Rana, I., Shih, V., Hoffmann, A., & Jamora, C. (2015). Regulation and function of the Caspase-1 in an inflammatory microenvironment. *The Journal of Investigative Dermatology*, 135 (8), 2012-2020. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.119>
7. Tsuchiya, K., Nakajima, S., & Hosojima, S. (2019). Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nat. Commun.*, 10, 2091. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09753-2>
8. Arend, W.P., Palmer, G., & Gabay, C. (2008). IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines *Immunol. Rev.*, 223, 20-38. Retrieved from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x>
9. Koelman, L., Pivovarova-Ramich, O., & Pfeiffer, A.F.H. (2019). Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: reliability and phenotypic characterisation. *Immun. Ageing*, 16, 11. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0151-1>

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

10. Altomare, A., Guarino, M. P., Cocco, S., Emerenziani, S., & Cicala, M. (2013). Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (39), 6523-6528. Retrieved from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6523>
11. Pasiieshvili, T.M. (2019) Otsinka osoblyvostei zmin ta diahnostychnoi informatyvnosti tsytokinovoho profilu v osib molodoho viku z hastroezofahealnoiu refluksnoiu khvoroboiu, shcho protikaie na tli avtoimmunoho zapalennia [Evaluation of changes and diagnostic informative cytokine profile in young patients with gastroesophageal reflux disease, occurring against background of autoimmune inflammation]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal – Ukrainian Therapeutic Journal*, 3, 16-21. Retrieved from: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-3-16> [in Ukrainian].
12. Clayton, S., Cauble, E., Kumar, A., Patil, N., Ledford, D., Kolliputi, N., Lopes-Virella, M. F., Castell, D., & Richter, J. (2019). Plasma levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD). *BMC Gastroenterology*, 19 (1), 28. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0937-9>
13. Pasiieshvili, T.M. (2019) Autoimmunnaya i vegetativnaya obuslovlennost prolongatsii vosstanovitel'nogo perioda u lits molodogo vozrasta s komorbidnostyu gastroezofagealnoy refluksnoy boleznnyu i autoimmunnogo tyreoidita [Autoimmune and vegetative conditionality of prolongation of recovery period in young patients with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya meditsina – Clinical and Experimental Medicine*, 2 (151), 143-146. Retrieved from: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-143-147>. [in Ukrainian].
14. Jones, B., Kwok, C., & Kung, A. (1999). Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increase in IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α , with longer term increase in IFN- γ production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 4106-4110.
15. Kharintsev, V.V., Serebryakova, O.V., & Serkin, D.M. (2016). Rol nekotorykh pro- i protivovospalitelnykh tsytokinov v techenii endokrinnoy oftalmopatii [Role of some pro- and anti-inflammatory cytokines in the course of endocrine ophthalmopathy]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik – Transbaical Medical Bulletin*, 2, 33- 40 [in Russian].
16. Jiskra, J., Antořová, M., Límanová, Z., Telička, Z., Lacinová Z. (2009) The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon- γ and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases. *Clin. Experiment. Immunol.* 156, 211-216
17. Sapryna, T.V., Prokhorenko, T.S., Reztsova, V.M. (2012). Osobennosti produktsii i retseptsii tsytokinov Th1/Th2-profylya pry bolezni Greyvsa [Features of production and reception of cytokines Th1/Th2 profile at Graves' disease]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tyreoidologiya – Clinical and Experimental Thyroidology*, 8 (2), 43-49 [in Russian].
18. Popova, E.V., Smolyahyn, A.Y., & Boev, V.M. (2013). Tsytokinovyy i tyreoidnyy profili pri endemicheskom zobe u lits Yuzhno-Uralskoho regiona [Cytokine and thyroid profiles when endemic goiter in persons of South Ural region]. *Tsytokiny i vospalenye – Cytokines and Inflammation*, 12 (1), 102-107 [in Russian].
19. Motylewska, E., Nieć, M., Siejka, A., Komorowski, J., Ławnicka, H., Świętosławski, J., Stępień H. (2015) Decreased serum level of IL-7 in patients with active Graves' disease. *Cytokine* 75 (2), 373-379.
20. Nasonov, E.L., & Elyseev, M.S. (2016). Rol interleukina 1 v razvitii zaboлевaniy cheloveka [The role of interleukin 1 in the development of human disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and Practical Rheumatology*, 54 (1), 60-77 [in Russian].

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА В РЕАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

©Т. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет

РЕЗЮМЕ. К заболеваниям внутренних органов, при которых воспалительная реакция запускает патогенетическое звено формирования и хронизации нозологии, принадлежат гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Их сочетание у лиц молодого возраста, несмотря на доброкачественный характер течения на начальном этапе, в дальнейшем может провоцировать хронизацию процесса и формирование осложнений. Указанные проблемы могут быть следствием изменений в иммунной системе, а именно, цитокинового звена.

Цель – исследовать состояние и изучить роль провоспалительного звена иммунитета по содержанию каспазы-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом.

Материал и методы. В обследовании приняли участие 120 пациентов с ГЭРБ и АИТ и 45 человек с изолированной ГЭРБ в возрасте от 18 до 25 лет. Диагноз АИТ подтверждали повышенным содержанием антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, а состояние железы – исследованием ее гормонов. Наличие ГЭРБ, наряду с клинической симптоматикой, доказывали проведением ЭФГДС с определением характера поражения слизистой оболочки. Содержание каспазы-1, интерлейкина 1 β и интерлейкина 18 определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом.

Результаты. Было установлено, что содержание каспазы-1 в сыворотке крови больных изолированной ГЭРБ в 2,1 раза превышало показатель нормы, и при присоединении АИТ увеличивалось в 2,7 раза. Содержание ИЛ-1 β

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення також превyšало показатели контролю в 3,9 и 6,5 раза соответственно. Содержание указанных цитокинов зависело от состояния слизистой оболочки и было максимально увеличенным при наличии эрозивного процесса. Среднее содержание ИЛ-18 в группе с коморбидной патологией превyšало показатели нормы почти в 8 раз ($p < 0,05$) против трехкратного увеличения у больных изолированной ГЭРБ.

Выводы. Течение ГЭРБ и АИТ сопровождается повышением синтеза каспазы-1, интерлейкина 1 β и интерлейкина 18, содержание которых зависит от морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода и не коррелирует с функцией щитовидной железы. Повышение интерлейкина 18, кроме участия в провоспалительных процессах, обеспечивает аутоиммунный компонент АИТ, что способствует прогрессированию болезни и формированию осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; аутоиммунный тиреоидит; патогенез; цитокины.

ROLE OF THE CYTOKINE LINK IN THE IMPLEMENTATION OF THE INFLAMMATORY REACTION IN YOUNG PEOPLE WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

©T. M. Pasiieshvili

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT) are considered as diseases in which the inflammatory reaction triggers the pathogenetic link in the formation and chronicity of nosology. Their combination in young people, despite the benign nature of the course at the initial stage, can subsequently provoke a chronic process and the formation of complications. These problems may be due to changes in the immune system, namely, the cytokine link.

The aim – to investigate the state and the role of the pro-inflammatory immunity link in the content of caspase-1, IL-1 β and IL-18 in gastroesophageal reflux disease, in young people with autoimmune thyroiditis.

Material and Methods. The study involved 120 patients with GERD and AIT and 45 people with isolated GERD aged 18 to 25 years. Verification of the AIT diagnosis was performed according to increased content of antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin. The state of the gland was confirmed by the study of its hormones. The presence of GERD, along with clinical symptoms, was proved by EFGDS with the determination of the state of the mucosal lesion. The content of caspase-1, interleukin 1 β and interleukin 18 was determined in the blood serum of patients by enzyme immunoassay.

Results. It was found that the content of caspase-1 in the blood serum of patients with isolated GERD was 2.1 times higher than the norm, while in combination with AIT it increased 2.7 times. The content of IL-1 β also exceeded the control indices by 3.9 and 6.5 times, respectively. The content of these cytokines was dependent on the state of the mucous membrane and was maximized in the presence of an erosive process. The average content of IL-18 in the group with comorbid pathology exceeded the norm by almost 8 times against a triple increase in patients with isolated GERD.

Conclusions. GERD and AIT is accompanied by an increase in the synthesis of caspase-1, interleukin 1– and interleukin 18, the content of which depends on morphological changes in the mucous membrane of the esophagus and does not correlate with thyroid function. The increase in interleukin 18 in addition to participating in the pro-inflammatory process provides the autoimmune component of AIT, which contributes to the progression of the disease and the formation of complications.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease; autoimmune thyroiditis; pathogenesis; cytokines.

Отримано 11.05.2020

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ В ЩУРІВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

©В. Є. Пелих, Г. С. Сатурська, Р. С. Усинський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Протизапальна та імуносупресивна терапія часто включає застосування глюкокортикостероїдів, проте тривале їх використання, переважно при лікуванні хронічних захворювань, часто призводить до несприятливих та серйозних побічних наслідків. Одним із них є метаболічна кардіоміопатія. З іншого боку, амінокислота L-карнітин має важливу властивість, зокрема, сприяє транспортуванню ліпідів усередину мітохондрій. На експериментальній стероїдній кардіоміопатії було доведено, що L-карнітин запобігає розвитку масометричної перебудови (ремоделюванню) серця, знижуючи катаболічну дію дексаметазону, і таким чином дозволяє нормалізувати загальну масу тіла та, зокрема, абсолютну масу лівого і правого шлуночків серця, пошкодженого дексаметазоном.

Мета роботи – визначити можливість запобігання розвитку структурно-дистрофічних змін міокарда щурів різної статі внаслідок тривалого застосування кортикостероїдів.

Матеріал і методи. Експерименти були проведені на 48 дорослих білих безпородних щурах різної статі, які були поділені на 4 групи. У ході дослідження вимірювали масу тіла тварини та абсолютну масу лівого і правого шлуночків серця (морфометрія).

Висновки. L-карнітин (у дозі 200 мг/кг ваги тварини *per os*) здатний знижувати катаболічну дію дексаметазону (у дозі 350 мкг/кг маси тіла тварини *per os*) і в такий спосіб нормалізувати масу тіла та абсолютну вагу лівого і правого шлуночків серця. В умовах експериментальної кортикостероїдної кардіоміопатії L-карнітин запобігає розвитку масометричної перебудови (ремоделюванню) серця. Перспективним є вивчення структурно-дегенеративних змін серця на підставі визначення співвідношення мас / об'ємів кардіоміоцитів до сполучної тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіоміопатія; дексаметазон; L-карнітин; морфометрія.

Вступ. Глюкокортикоїди широко застосовуються у практичній медицині як протизапальні та імунодепресивні засоби [1], проте тривале їх використання, переважно при лікуванні хронічних захворювань, часто призводить до несприятливих та серйозних побічних наслідків, включаючи синдром Кушинга, остеопороз, шлунково-кишкові кровотечі та дисліпідемію [1]. Відомо, що підвищений рівень як ендогенних [2, 3], так і екзогенних [4, 5] глюкокортикоїдів сприяє виникненню метаболічного синдрому, включаючи інсулінорезистентність, ожиріння, артеріальну гіпертензію, розвитку дистрофічних змін кардіоміоцитів. Як відомо, серце отримує більшу частину енергії за рахунок метаболізму глюкози та жирних кислот. Після поглинання глюкози та її гліколізу піруватдегідрогеназний комплекс полегшує потрапляння пірувату в мітохондрії, а зміни її активності змінюють процеси утилізації глюкози. Таким чином, дефосфорилування за допомогою піруватдегідрогенази-фосфатази активує, тоді як фосфорилування за допомогою піруватдегідрогенази-кінази інактивує піруватдегідрогеназний комплекс, у результаті чого відповідно збільшується або інгібується окиснення глюкози. Порівняно з глюкозою, жирні кислоти є кращим субстратом для забезпечення енергією серцевого м'яза [6]. З гідролізом жирних кислот, зокрема, багатих на тригліцериди форм ліпопротеїдів ліпопротеїн-ліпазою, яка розташована на поверхні ендотелію коронарних судин, асимілюється важливе джерело енергії для забезпечення

потреб серця [7]. Ендотеліальні клітини самостійно не синтезують ліпопротеїн-ліпазу, а значить, фермент синтезується в кардіоміоцитах. Регулювання кількості ліпопротеїн-ліпази у просвіті судин є одним із важливих механізмів, завдяки якому серце здатне підтримувати свою функцію під час метаболічного стресу. На сьогоднішній день існує цілий клас препаратів метаболічної дії, серед яких і амінокислота L-карнітин, які уже застосовують, наприклад, для лікування ІХС. Такі препарати є перспективними з точки зору лікування чи навіть профілактики і метаболічної кардіоміопатії різного ґенезу.

Метаболічні кардіоміопатії розвиваються в умовах широкого спектра патологічних станів. До них належать ряд спадкових захворювань обміну речовин у ранньому дитинстві, при цьому страждає не тільки серце, а й інші органи [3, 5]. Кардіоміопатія часто виникає як наслідок порушення вироблення енергії, пов'язаного з дефектами метаболізму глікогену, ліпідів та мукополісахаридів. Інший патогенетичний шлях виникнення кардіоміопатій пов'язаний із системними метаболічними захворюваннями, набутими в зрілому віці, такими як цукровий діабет та інші. На ранній стадії метаболічної кардіоміопатії порушення обміну речовин не супроводжується істотними змінами структури міокарда та його функції. Однак порушення метаболізму викликає субклітинне запалення в серці, субклітинні порушення, зокрема ендоплазматичного ретикулуму, з розвитком окис-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ньювального стресу, мітохондріальної дисфункції, порушення кальцієвого току через мембрану, що, у свою чергу, призводить до порушення розслаблення міокарда [5]. На запущеній стадії замкнуті кола порушень субклітинних процесів, запальна клітинна інфільтрація та нейрогуморальна активація викликають ушкодження та смерть кардіоміоцитів, серцевий фіброз, що призводить до порушення як діастолічної, так і систолічної функцій. Механізм дії L-карнітину пов'язують саме із його метаболічною функцією у клітині, – він сприяє переносу жирних кислот у мітохондрії (які стають субстратом для утворення АТФ), що, у свою чергу, попереджає їх нагромадження у цитоплазмі і відповідно запуск одного з ключових механізмів пошкодження клітини – ліпідного (детергентна дія надлишку вільних жирних кислот). Враховуючи наведені позитивні метаболічні ефекти його, ми поставили за мету наших досліджень вивчити можливості запобігання ремоделюванню пошкодженого глюкокортикоїдами серця щурів різної статі.

Мета – визначення зміни маси тіла, лівого та правого шлуночків серця тварин різної статі, пошкодженого глюкокортикоїдами, та виявлення можливості запобігання їм за допомогою L-карнітину.

Матеріал і методи дослідження. Досліди провели на 48 статевозрілих самках та самцях нелінійних білих щурів масою 0,19–0,27 кг з дотриманням норм біоетики Європейської конвенції захисту хребетних тварин [8]. Експериментальну стероїдну кардіоміопатію як клінічний прояв метаболічної моделювали шляхом введення рег ос 0,035 % розчину дексаметазону в дозі 350 мкг/кг маси тварини протягом 15 днів [9]. З метою запобігання пошкодженню серця в процесі розвитку кардіоміопатії використовували L-карнітин (препарат «Агвантар», р-н оральний 20 %, Ерсель Фарма) який за 4 дні до початку введення дексаметазону починали вводити тваринам рег ос в дозі 200 мг/кг маси протягом 19 днів [10]. Визначали масу тварин

(мТ), масометричні показники серця щурів різної статі за методикою Г. Г. Автанділова [11] (зважування частин серця проводили за W. Muller у модифікації Г. І. Ільїна). Зокрема, визначали абсолютну масу лівого (амЛШ) та правого (амПШ) шлуночків (маса шлуночка з пропорційною йому масою міжшлуночкової перегородки). Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості $p \leq 0,05$) визначали за допомогою критерію Ньюмена–Кейлса (програма StatPlus версія 6 (додаток StatFi для Microsoft Excel), AnalystSoft Inc.).

Результати й обговорення. Аналізуючи зміни маси тіла контрольних тварин обох статей, що отримували L-карнітин в якості контролю на препарат, виявили, що в кінцевому результаті в самців вона була вищою на 41,7 % ($p < 0,01$), ніж у самок (табл. 1). При цьому застосування L-карнітину протягом 15-ти днів спричинило зниження маси тіла у самок на 21,7 % ($p < 0,02$), у самців на 17,2 % ($p < 0,02$), тобто при цьому залишилась різниця між особинами різної статі, зокрема у самок досліджуваний показник був менший на 50 % ($p < 0,001$). Враховуючи той факт, що L-карнітин відіграє важливу роль у транспорті жирних кислот через мембрани мітохондрій і включенні їх у процес окиснення для забезпечення енергією власне клітини, зниження маси тіла щурів можна пояснити посиленням залученням жирів із жирової клітковини. Цей процес стає тим активнішим, чим більша потреба клітин в енергії, наприклад, у фізіологічних умовах – фізичне навантаження, чи патологічні стани, пов'язані з активацією метаболізму. Позитивним моментом у даному випадку є те, що утворення АТФ шляхом окиснення жирних кислот потребує значно менше молекул кисню, ніж, наприклад, глюкози. В умовах патології, що супроводжується гіпоксією, такі метаболічні перестройки сприяють меншому пошкодженню клітин (такі ефекти притаманні препаратам з метаболічною дією і використовуються у кардіології при лікуванні ІХС).

Таблиця 1. Зміни маси тіла досліджуваних тварин за умови застосування дексаметазону та L-карнітину ($X \pm \sigma$), $n=12$

Група тварин	1 група Контроль	2 група L-карнітин	3 група Дексаметазон	4 група Дексаметазон +L-карнітин
Самки ♀	192±31	150±22 *	113±20*	147±37*
Самці ♂	272±40#	225±15*#	158±34*#	258±32*#

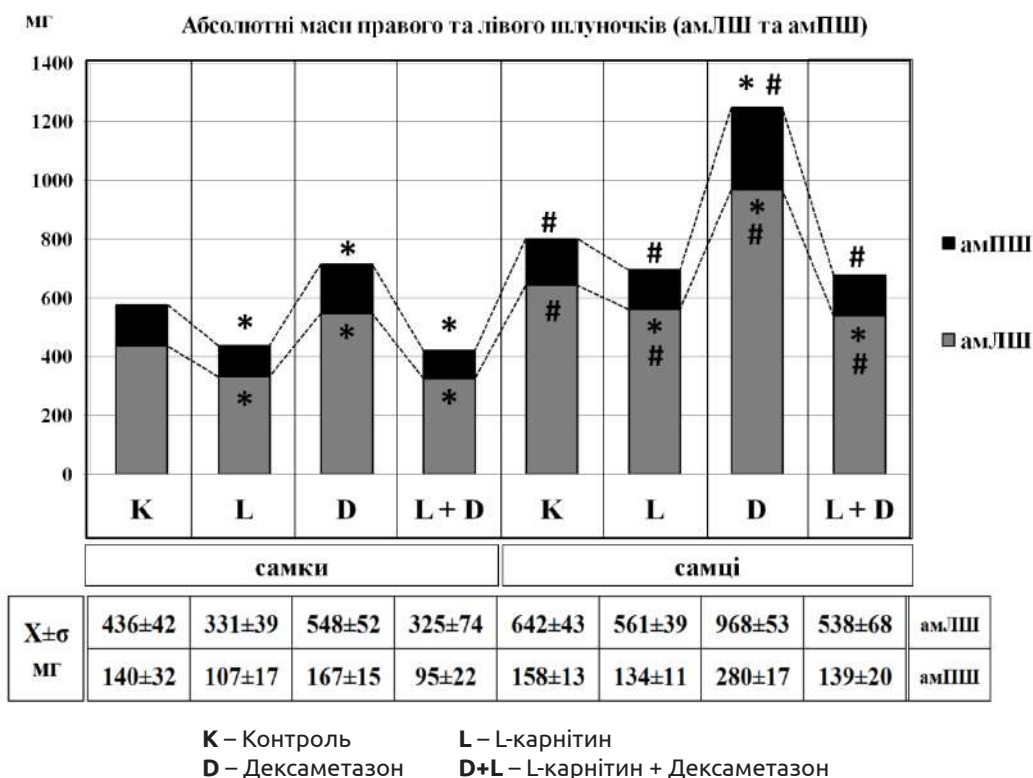
Примітка. * – достовірні різниця в порівнянні з тваринами 1 групи ($p < 0,05$); # – достовірні різниця між показниками тварин різної статі ($p < 0,05$).

Підтвердженням катаболічних властивостей тривалого застосування дексаметазону було достовірне зниження маси тіла у тварин обох статей в 1,7 раза ($p < 0,001$). При цьому в самок маса тіла

була на 39,7 % ($p = 0,01$) менша, порівняно з самцями. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, маса тіла збільшилась на 29,4 % ($p = 0,04$) та 63,2 %

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення (p<0,001) відповідно в самок та самців. Профілактичне застосування препарату виявилась досить ефективним у збереженні маси тіла. При цьому в самців середня маса тіла достовірно не відрізнялась від групи контрольних тварин. У самок повного відновлення досліджуваного показника не вдалось досягти – маса тіла у даних тварин достовірно була нижчою на 23,5% (p=0,01) від рівня контрольної групи.

При аналізі змін абсолютної маси лівого шлуночка (амЛШ) було виявлено, що у самців цей показник на всіх етапах експерименту достовірно був вищим, ніж у самок, зокрема, у контрольних тварин – на 47,1 % (p<0,01) (рис. 1), при застосуванні L-карнітину – на 69,4 % (p<0,001), у тварин з кардіоміопатією – на 76,8 % (p<0,001), з кардіоміопатією, коригованою L-карнітином – на 65,6 % (p<0,001).



Примітка: * - достовірна різниця в порівнянні з тваринами контрольної групи (p<0,05); # - достовірна різниця показника тварин різної статі (p<0,05).

Рис. 1. Динаміка абсолютної маси лівого та правого шлуночків серця в процесі розвитку стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.

L-карнітин сприяв зниженню абсолютної маси лівого шлуночка на 24,1 % (p<0,01) у самок та на 12,6 % (p<0,01) у самців, відносно інтактних тварин). Розвиток стероїдної кардіоміопатії внаслідок тривалого застосування дексаметазону супроводжувався підвищенням досліджуваного показника у самок на 25,5 % (p<0,01), а у самців на 50,8 % (p<0,001). У тварин, що отримували дексаметазон, L-карнітин в якості протектора сприяв зниженню абсолютної маси лівого шлуночка на 40,7 % (p<0,01) у самок та на 44,5 % (p<0,001) у самців, що було менше, ніж у контрольній групі, відповідно на 25,6 % (p<0,01) та 16,2 % (p<0,01).

Правий шлуночок (його абсолютна маса, амПШ), згідно з даними морфометрії, на етапах моделювання кардіоміопатії, за винятком конт-

рольних тварин, також виявився більшим у самців, порівняно із самками, за умов дії лише L-карнітину (на 25 %; p<0,01), дексаметазону (на 67,2; p<0,001) та при поєднанні дексаметазону та L-карнітину (на 45,8 %; p<0,001). У самок щурів, які отримували L-карнітин, досліджуваний показник зменшився на 23,7 % (p<0,01), у самців зміни були не достовірні. На 15-ий день розвитку кардіоміопатії, індукованої застосуванням дексаметазону, абсолютна маса правого шлуночка збільшилась у самок на 19,3 (p<0,01), а у самців на 77,2 % (p<0,01). У тварин, що отримували дексаметазон, L-карнітин в якості кардіопротектора сприяв зниженню досліджуваного показника у самок на 43,1 % (p<0,01), у самців на 50,4 % (p<0,01), що у самок на 32,1 % (p<0,01) було нижче від рівня

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення контролю, натомість у самців достовірно не відрізнялось.

Висновки. L-карнітин (у дозі 200 мг/кг ваги тварини *per os*) здатний знижувати катаболічну дію дексаметазону (у дозі 350 мкг/кг маси тіла тварини *per os*) і в такий спосіб нормалізувати масу тіла та абсолютну вагу лівого і правого шлу-

ночків серця. В умовах експериментальної кортико-костероїдної кардіоміопатії L-карнітин запобігає розвитку масометричної перебудови (ремоделюванню) серця. Перспективним є вивчення структурно-дегенеративних змін серця на підставі визначення співвідношення мас/об'ємів кардіоміоцитів до сполучної тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alan I. S. Effects of glucocorticoids / I. S. Alan, B. Alan // *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs – Mechanisms and Risks Factors*. – 2018. – P. 93–115.
2. Endothelial glucocorticoid receptor suppresses atherogenesis / J. E. Goodwin, X. Zhang, N. Rotllan [et al.] // *Brief Report. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – Vol. 35, No. 4. – P. 779–782.
3. Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment / Y. Gupta, A. Gupta // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17, No. 5. – P. 913–925.
4. The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease / Liu, Zhang, Knight [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, No. 10. – P. 1227–1149.
5. Nishida K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy / K. Nishida, K. Otsu // *Cardiovascular Research*. – 2017. – Vol. 113, No. 4. – P. 389–398.
6. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis / R. Ren, R. H. Oakley, D. Cruz-

Topete [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, No. 11. – P. 5346–5360.

7. Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism / D. Qi, T. Pulinilkunnil, D. An, [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, No. 7. – P. 1790–1797.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg. – 1986. – 53 p.

9. Kopple J. D. L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats / J. D. Kopple // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2002. – Vol. 17, No. 12. – P. 2122–2131.

10. Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway / S. G. Roy, P. De, D. Mukherjee [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2009. – Vol. 24, No. 1–2. – P. 1–10.

11. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

REFERENCES

1. Alan, I. S., & Alan, B. (2018). Side effects of glucocorticoids. *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs – Mechanisms and Risks Factors*, 93–115. DOI:10.5772/intechopen.72019.
2. Goodwin, J.E., Zhang, X., Rotllan, N., Feng, Y., Zhou, H., Fernández-Hernando, C., Sessa, W.C. (2015). Endothelial glucocorticoid receptor suppresses atherogenesis – brief report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35 (4), 779–782. DOI:10.1161/atvbaha.114.304525.
3. Gupta, Y., & Gupta, A. (2013). Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17 (5), 913–925. DOI:10.4103/2230-8210.117215.
4. Liu, Zhang, Knight, & Goodwin (2019). The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease. *Cells*, 8 (10), 1227–1149. DOI:10.3390/cells8101227.
5. Nishida, K., & Otsu, K. (2017). Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 113 (4), 389–398. DOI:10.1093/cvr/cvx012
6. Ren, R., Oakley, R.H., Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J.A. (2012). Dual role for glucocorticoids in cardiomyo-

cyte hypertrophy and apoptosis. *Endocrinology*, 153 (11), 5346–5360. DOI:10.1210/en.2012-1563

7. Qi, D., Pulinilkunnil, T., An, D., Ghosh, S., Abrahani, A., Pospisilik, J.A., & Rodrigues, B. (2004). Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes*, 53 (7), 1790–1797. DOI:10.2337/diabetes.53.7.1790

8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. (1986). Strasbourg: Council of Europe.

9. Kopple, J.D. (2002). L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 (12), 2122–2131.

10. 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.

11. Avtandilov, G.G. (2002). *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Bases of quantitative pathological anatomy]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

©В. Е. Пелих, Г. С. Сатурская, Р. С. Усинский

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия часто включает использование глюкокортикостероидов, однако длительное использование их, преимущественно при лечении хронических заболеваний, часто приводит к неблагоприятным и побочным осложнениям. Одним из них является метаболическая кардиомиопатия. С другой стороны, аминокислота L-карнитин имеет важное свойство, в частности, способствует транспорту липидов внутрь митохондрий. В экспериментальной модели стероидной кардиомиопатии было доказано, что L-карнитин предупреждает развитие массометрической перестройки (ремоделирования) сердца, снижая катаболическое действие дексаметазона, и таким образом нормализует общую массу тела и, в частности, абсолютную массу левого и правого желудочков сердца, поврежденного дексаметазоном.

Цель – определить возможность предупреждения развития структурно-дистрофических изменений миокарда крыс разного пола вследствие длительного применения кортикостероидов.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 48 взрослых белых беспородных крысах разного пола, которые были поделены на 4 группы. В нашем эксперименте мы измеряли вес животного, абсолютную массу левого и правого желудочков сердца (морфометрия).

Выводы. L-карнитин (в дозе 200 мг/кг веса животного per os) обладает способностью значительно снижать катаболическое действие дексаметазона (в дозе 350 мкг/кг массы тела животного per os) и таким образом нормализовать общую массу тела и абсолютную массу левого и правого желудочков сердца. В условиях экспериментальной кортикостероидной кардиомиопатии L-карнитин предупреждает развитие массометрической перестройки (ремоделирование) сердца. Перспективным является изучение структурно-дегенеративных изменений на основе определения соотношения масс/объемов кардиомиоцитов к соединительной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиомиопатия; дексаметазон; L-карнитин; морфометрия.

REMODELING OF RAT'S HEART IN CONDITIONS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHY DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

©V. Ye. Pelykh, H. S. Saturska, R. S. Usynskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Anti-inflammatory and immunosuppressive therapy often includes using glucocorticosteroids, but after long-term their use for treatment of chronic diseases especially often arise unfavorable and secondary complications. One of them is metabolic cardiomyopathy. On the other hand, aminoacid L-carnitine has important property in particular it promotes to transport lipids inside mitochondria. In the experimental model of steroid cardiomyopathy was demonstrated that L-carnitine prevents development of heart massometric remodeling reducing catabolic action of the dexamethasone thus normalizes total weight body and in particular absolute weight of the left and the right ventricle of the heart, damaged by dexamethasone.

The aim – to determinate the possibility of prevention of structural dystrophic changes development in the rat's heart of different sex owing to long-term use corticosteroids.

Material and Methods. Experiments were performed on 48 adult white rats of different sex, which were divided into 4 groups. The total weight of animal, absolute weight of left and right ventricles of heart were measured (morphometry) in the experiment.

Conclusions. L-carnitine (in dose 200 mg/kg of animal weight per os) has the ability to significantly reduce the catabolic effects of dexamethasone and thus normalization of body weight and absolute weight of the left and right ventricles of heart. That L-carnitine (in dose 350 µg/kg of animal body weight per os) is able to prevent massometric remodeling of the heart in modelled cardiomyopathy. The studying of structural-degenerative changes on the base determination of the ratio masses/volumes of cardiomyocytes to connective tissue it is perspective.

KEY WORDS: cardiomyopathy; dexamethasone; L-carnitine; morphometry.

Отримано 4.06.2020

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ СЛУХА

©М. Р. Расулова, С. И. Индиаминов

Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

РЕЗЮМЕ. Повреждение органов слуха является одной из частых патологий, составляющей 5,7 % среди всех травм ЛОР органов. Судебно-медицинские аспекты повреждений органов слуха изучены недостаточно. Не разработаны критерии по определению степени тяжести, давности и оценки механизма травмы при повреждениях органов слуха.

Цель – изучение структуры и критериев оценки степени тяжести механических повреждений органов слуха.

Материал и методы. Изучены материалы дела, медицинские документы, результаты дополнительных исследований и заключений (актов) судебно-медицинских экспертиз 92 случаев, связанных с механическими травмами органов слуха. При подозрении на повреждения среднего или внутреннего уха проведены консультация ЛОР-специалистов и дополнительные методы исследования с целью определения степени тяжести утраты функций слуха и наличия сопутствующих повреждений смежных органов. Для оценки органов слуха и смежных структур в пределах височной кости, а также структур внутреннего уха, проводили рентгенографию черепа в боковой проекции, аудиологические исследования и МРТ. При сочетанных повреждениях для оценки состояния височной кости и костных структур внутреннего уха проводили КТ или МСКТ височной кости в спиральном режиме в аксиальной проекции.

Результаты. При распределении травм в зависимости от пола пострадавших выявлено, что повреждения органов слуха отмечаются преимущественно у лиц мужского пола, составляя 97 %. Наиболее часто повреждения отмечались в возрасте 18–35 лет (72,3 %). При выяснении обстоятельств травмы выявлено, что в 68 (73,9 %) случаях повреждения были получены в результате бытовой и уличной травмы, в 24 (26,1 %) случаях при автомобильной травме внутри салона. Среди повреждений органов слуха (92) преобладали повреждения наружного отдела уха (81), а повреждения среднего и внутреннего уха отмечены значительно реже. Установлено, что от воздействия тупых твердых предметов в основном повреждались наружное и среднее ухо. Повреждения внутреннего уха (лабиринта) и пирамиды височной кости наблюдались при тяжелых сочетанных черепно-мозговых травмах.

Выводы. Травмы органов слуха чаще наблюдаются у лиц мужского пола. Среди основных причин травматических повреждений можно выделить бытовую и уличную травму. Критериями оценки степени тяжести повреждений наружного уха могут быть длительность расстройства здоровья, а среднего уха – объем стойкой утраты общей трудоспособности с учетом наличия сочетанных травм. Травматические повреждения БП восстановились у 100 % исследованных. Обоснование степени тяжести повреждений возможно при проведении комплексных исследований: клинических, аудиологических, рентгенологических, КТ или МСКТ исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: орган слуха; повреждения; судебно-медицинская оценка.

Вступление. Повреждения органов слуха являются одними из частых патологий, которые составляют 5,7 % среди всех травм ЛОР органов. Судебно-медицинские аспекты повреждений органов слуха изучены недостаточно. Не разработаны критерии по определению степени тяжести, давности и оценки механизма травмы при повреждениях органов слуха с учётом не только характера повреждения, но и сопутствующих повреждений или заболеваний, возможных осложнений, последствий травм [1, 2].

Цель – изучение структуры и критериев оценки степени тяжести механических повреждений органов слуха.

Материал и методы исследования. Изучены материалы дела, медицинские документы, результаты дополнительных исследований и заключений (актов) судебно-медицинских экспертиз 92 случаев, связанных с механическими травмами органов слуха.

Экспертная оценка повреждений органов слуха основывалась на объективном обследова-

нии пострадавших. При этом оценивали состояние кожных покровов и мягких тканей, форму ушной раковины, отсутствие или наличие наружных органов слуха. Для детального изучения характера повреждений на барабанной перепонке (БП) условно ее делили на четыре части – квадранты. Квадранты образованы при пересечении двух линий: прямой линии через рукоятку молоточка и перпендикулярной ей прямой линии, проведенной через пупок. В практике выделяют: передне-нижний, передне-верхний, задне-нижний и задне-верхний квадранты. При подозрении на повреждения среднего или внутреннего уха проведены консультации ЛОР-специалистов и использованы дополнительные методы исследования с целью определения степени тяжести утраты функции слуха и наличия сопутствующих повреждений смежных органов. Для оценки органов слуха и смежных структур в пределах височной кости, а также структур внутреннего уха проводили рентгенографию черепа в боковой проекции, аудиологические исследования и МРТ. При соче-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

танных повреждениях для оценки состояния височной кости и костных структур внутреннего уха проводили КТ или МСКТ височной кости в спиральном режиме в аксиальной проекции.

Результаты и их обсуждение. При распределении травм в зависимости от пола пострадавших выявлено, что повреждения органов слуха отмечаются преимущественно у лиц мужского пола (97 %). Наиболее часто повреждения отмечались в возрасте 18–35 лет (72,3 %). При выяснении обстоятельств травмы выявлено, что в 68 (73,9 %) случаях повреждения были получены в результате бытовой и уличной травмы, в 24 (26,1 %) случаях – при автомобильной травме внутри салона. Среди повреждений органов слуха (92) преобладали повреждения наружного отдела уха (81), а повреждения среднего и внутреннего уха отмечены значительно реже и были обнаружены соответственно у 8 и 3 пострадавших.

Установлено, что от воздействия тупых твердых предметов в основном повреждалась наружное и среднее ухо. Во всех случаях повреждения были односторонними. При этом в 17 случаях отмечены ссадины, в 30 – кровоподтеки, в 10 – с ушибами мягких тканей, в 24 – раны в области ушной раковины и наружного слухового прохода. В 8 (8,7 %) случаях, наряду с повреждениями мягких

тканей, травма уха сопровождалась разрывом барабанной перепонки. Повреждения внутреннего уха (лабиринта) и пирамиды височной кости наблюдались при тяжелых сочетанных черепно-мозговых травмах (3 случая).

Ссадины отмечены по всей поверхности ушной раковины в виде локальных и распространенных повреждений линейной, полуовальной формы. Кровоподтеки с ушибами мягких тканей располагались в области завитка, противозавитка и мочки уха. Ушибленные раны ушной раковины выявлены при автомобильных травмах внутри салона, они характеризовались наличием неровных отвислых стенок, осадненной поверхности и выраженного отека, локализовались в области завитка и противозавитка.

Для оценки механизма травм БП учитывали локализацию повреждений в её квадрантах. Выявлено, что 6 случаев травматических повреждений БП определялись в заднее-нижнем квадранте, что объясняется анатомическими особенностями слухового прохода (рис. 1).

Повреждения БП в переднее-верхнем и переднее-нижнем квадрантах наблюдались только в 2 случаях. Форма перфорации травмированной БП имела округлую, треугольную или щелевидную форму с ровными или фестончатыми краями (рис. 2).

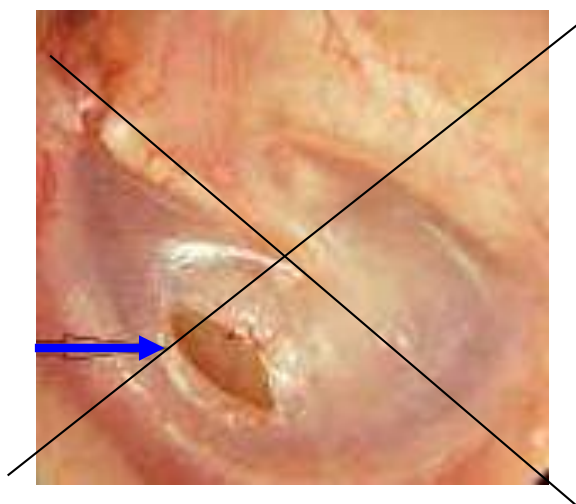


Рис. 1. Локальный разрыв барабанной перепонки в задне-нижнем квадранте.

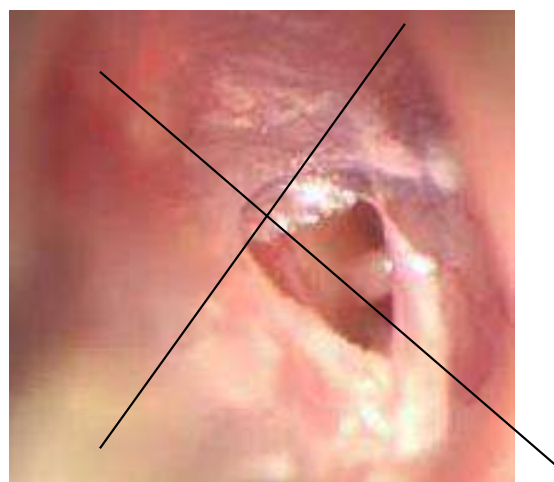


Рис. 2. Разрыв барабанной перепонки с фестончатыми краями.

В зависимости от срока края повреждений становились ровными, фестончатыми белесовато-серого цвета. При определении площади повреждения БП использовали расчет по квадрантам: общая площадь БП была принята за 100 %, каждый квадрант составлял 25 %. У большинства пострадавших площадь поражения БП составила до 50 % (6), и только у 2 – более 50 %.

Отмечено, что перфорация БП, занимавшая менее 25 % (2) площади, восстанавливалась че-

рез 7–10 суток. Восстановление субтотальных перфораций, которые занимали от 25 до 50 % площади (4), составляло 10–14 дней, перфораций, занимающих более 50 % площади БП (2) – 21 день. Разрыв БП от воздействия тупого предмета оценивался по критерию длительности расстройства здоровья и утраты общей трудоспособности как повреждения легкой степени, вызвавшее расстройство здоровья на срок от 6 до 21 дня. У всех пострадавших с перфорацией БП отмечено сни-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
жение слуха от 1000 Гц до 40 Дб, оценено по критерию утраты общей трудоспособности на 5 %, как легкие телесные повреждения, повлекшее за собой кратковременное расстройства здоровья.

В 8 (8,7 %) случаях, помимо повреждений уха, у пострадавших отмечены также переломы носа и смежных его структур, в 3 (3,3 %) – переломы костей черепа, переломы верхних – у 5 (5,4 %) и нижних конечностей – у 2 (2,2%), переломы ребер у 3 (3,3%) пострадавших, в 71 (77,1 %) случае повреждений костей в других системах не отмечено.

Повреждения уха с сопутствующими переломами носа и смежных его структур (8,7 %), переломами 3 ребер (3,3 %), костей верхних (5,4 %) и (2,8 %) нижних конечностей, оценены по критерию длительности расстройства здоровья как средней степени тяжести, вызвавшие расстройство здоровья на срок более 21 дня и менее 4 месяцев. Повреждения органов слуха, сопровождающиеся переломами костей черепа (3,3 %) и признаками сотрясения и ушиба головного мозга оценены как тяжкие телесные повреждения по признаку опасности для жизни.

Повреждения внутреннего уха (лабиринта) и пирамиды височной кости отмечались относительно редко и выявлены при тяжелых черепно-

мозговых травмах, сопровождающихся переломами основания черепа и пирамиды височной кости. При этом на фоне тяжелого общего состояния пострадавших диагностика повреждений органов слуха, особенно в ранние сроки после травмы, была затруднительна. В связи с этим повреждения органов слуха в 2 (66,7 %) случаях диагностировались поздно, после стабилизации общего состояния больного, и в 1 (33,3 %) случае не диагностированы в клинике. При судебно-медицинской экспертизе состояние потерпевших во всех случаях оценено по доминирующим повреждениям и состояниям, вызвавшим угрозу для жизни.

Выводы. Травмы органов слуха чаще наблюдаются у лиц мужского пола. Среди основных причин травматических повреждений можно выделить бытовую и уличную травму. Критериями оценки степени тяжести повреждений наружного уха могут быть длительность расстройства здоровья, а среднего уха – объем стойкой утраты общей трудоспособности с учетом наличия сочетанных травм. Травматические повреждения БП восстановилась у всех (100 %) исследованных. Обоснование степени тяжести повреждений возможно при проведении комплексных исследований: клинических, аудиологических, рентгенологических, КТ или МСКТ исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блоцкий А. А. Травмы и инородные тела ЛОР органов / А. А. Блоцкий, В. В. Антипенко, Р. А. Блоцкий. – Благовещенск, 2018. – 214 с.

2. Родионова О. И. Травматическая перфорация барабанной перепонки / О. И. Родионова, А. В. Ярута // Военная медицина. – 2018. – № 2. – С. 31–33.

REFERENCES

1. Blotskiy, A.A., Antipenko, V.V., & Blotskiy, R.A. (2018). *Travmy i inorodnye tela LOR organov [ENT injuries and foreign bodies]*. Blagoveshchensk [in Russian].

2. Rodionova, O.I., & Yaruta, A.V. (2018). *Travmaticheskaya perforatsiya barabannoy pereponki [Traumatic perforation of the tympanic membrane]*. *Voyennaya meditsina – Military Medicine*, 2, 31-33 [in Russian].

СУДОВО-МЕДИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УШКОДЖЕНЬ ОРГАНІВ СЛУХУ

©М. Р. Расулова, С. І. Індіамінов

Самаркандський державний медичний інститут, Узбекистан

РЕЗЮМЕ. Пошкодження органів слуху є однією з найчастіших патологій, що становить 5,7 % серед усіх травм ЛОР органів. Судово-медичні аспекти пошкоджень органів слуху вивчені недостатньо. Не розроблені критерії щодо визначення ступеня тяжкості, давності й оцінки механізму травми при пошкодженнях органів слуху.

Мета – вивчення структури і критеріїв оцінки ступеня тяжкості механічних пошкоджень органів слуху.

Матеріал і методи. Вивчено матеріали справи, медичні документи, результати додаткових досліджень і нових (актів) судово-медичних експертиз 92 випадків, пов'язаних з механічними травмами органів слуху. При підозрі на ушкодження середнього чи внутрішнього вуха проведені консультація ЛОР-спеціалістів та додаткові методи дослідження з метою визначення ступеня тяжкості втрати функції слуху і наявності супутніх ушкоджень суміжних органів. Для оцінки органів слуху та суміжних структур в межах скроневої кістки, а також структур внутрішнього вуха, проводили рентгенографію черепа в бічній проекції, аудіологічні дослідження і МРТ. При поєдна-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
них пошкодженнях для оцінки стану скроневої кістки і кісткових структур внутрішнього вуха проводили КТ або МСКТ скроневої кістки в спіральному режимі в аксіальній проекції.

Результати. При розподілі травм в залежності від статі постраждалих виявлено, що пошкодження органів слуху відзначаються переважно у осіб чоловічої статі, складаючи 97 %. Найчастіше пошкодження відзначалися у віці 18–35 років (72,3 %). При з'ясуванні обставин травми виявлено, що в 68 (73,9 %) випадках пошкодження були отримані в результаті побутової та вуличної травми, в 24 (26,1 %) випадках – при автомобільній травмі всередині салону. Серед пошкоджень органів слуху (92) переважали пошкодження зовнішнього відділу вуха (81), а пошкодження середнього і внутрішнього вуха відзначені значно рідше. Встановлено, що від впливу тупих твердих предметів в основному ушкоджувалися зовнішнє і середнє вуха. Пошкодження внутрішнього вуха (лабіринту) і піраміди скроневої кістки спостерігалися при тяжких поєднаних черепно-мозкових травмах.

Висновки. Травми органів слуху частіше спостерігаються в осіб чоловічої статі. Серед основних причин травматичних пошкоджень можна виділити побутову та вуличну травми. Критеріями оцінки ступеня тяжкості ушкоджень зовнішнього вуха можуть бути тривалість розладу здоров'я, а середнього вуха – обсяг стійкої втрати загальної працездатності з урахуванням наявності поєднаних травм. Травматичні пошкодження БП відновилися у 100 % обстежених. Обґрунтування ступеня тяжкості ушкоджень можливе при проведенні комплексних досліджень: клінічних, аудіологічних, рентгенологічних, КТ або МСКТ досліджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: орган слуху; пошкодження; судово-медична оцінка.

FORENSIC CHARACTERISTIC OF HEARING INJURIES

©M. R. Rasulova, S. I. Indiaminov

Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan

SUMMARY. Hearing injuries are one of the rare pathologies, which accounts for 5.7 % of all injuries of ENT organs. Forensic aspects of hearing damage are not well understood. Criteria have not been developed for determining the severity, prescription and assessment of the mechanism of trauma in case of damage to hearing organs.

The aim – to study the structure and criteria for assessing the severity of mechanical damage to hearing organs.

Material and Methods. The case materials, medical documents, the results of additional studies and conclusions (acts) of forensic medical examinations of 92 cases related to mechanical injuries of the hearing organs were studied. If there is a suspicion of damage to the middle or inner ear, an ENT specialist was consulted and additional research methods were conducted to determine the severity of the loss of hearing function and the presence of concomitant damage to adjacent organs. To assess the hearing organs and adjacent structures within the temporal bone, as well as the structures of the inner ear, X-ray of the skull was performed in lateral projection, audiological studies and MRI. In case of combined injuries, CT or MSCT of the temporal bone in a spiral mode in axial projection was performed to assess the condition of the temporal bone and bone structures of the inner ear.

Results. When distributing injuries depending on the gender of the victims, it was revealed that damage to the organs of hearing was noted mainly in males, amounting to 97 %. Most often, injuries were noted at the age of 18–35 years (72.3 %). When clarifying the circumstances of the injury, it was revealed that in 68 (73.9 %) cases the injuries were sustained as a result of domestic and street injuries, and in 24 (26.1 %) cases when there was a car accident inside the passenger compartment. Among the damage to the organs of hearing (92), damage to the outer part of the ear (81) prevailed, while damage to the middle and inner ear was noted significantly. It was established that from the impact of blunt solid objects, the outer and middle ear were mainly damaged. Damage to the inner ear (labyrinth) and the temporal bone pyramid were observed in severe, combined head injuries.

Conclusions. Hearing injuries more often observed in males. Among the main causes of traumatic injuries are household and street injuries. The criteria for assessing the severity of damage to the outer ear may be the duration of the health disorder, and the middle ear – the amount of permanent loss of general disability, taking into account the presence of combined injuries. Traumatic injuries of BP recovered in 100 % of those examined. Justification of the severity of damage is possible during complex studies: clinical, audiological, radiological, CT or MSCT studies.

KEY WORDS: hearing; damage; forensic assessment.

Отримано 1.06.2020

МОНОСИНАПТИЧНІ ВІДПОВІДІ ВЕНТРАЛЬНИХ КОРИНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ

© О. Г. Родинський, С. С. Ткаченко, І. О. Маража

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Досліджень, присвячених змінам біоелектричної активності мотонейронів спинного мозку, що виникають у віддалені строки гіпоандрогенемії, майже немає. Ця проблема є маловивченою та актуальною.

Мета – вивчення біоелектричної активності моторного апарату спинного мозку шляхом аналізу викликаних моносинаптичних розрядів (МР) вентрального корінця (ВК) за умов експериментальної гіпоандрогенемії через 4 місяці від початку її моделювання.

Матеріал і методи. Дослідження виконане на щурах-самцях лінії Wistar віком 5–6 міс. та вагою 180–260 г, що були поділені на піддослідну (n=10) та контрольну (n=12) групи. Експериментальну модель було створено шляхом хірургічної кастрації. Відведення викликаної активності проводили від ізольованого вентрального корінця при стимуляції проксимальної ділянки іпсилатерального дорсального корінця сегмента L₅ імпульсами тривалістю 0,3 мс та силою від 1 до 5 порогів. Аналізували поріг, хронаксію, латентний період, амплітуду та тривалість викликаних потенціалів, а також досліджували явище рефрактерності за допомогою нанесення парних стимулів з інтервалом від 1 до 1000 мс. Динаміку розповсюдження збудження на різнопорогові нейрони вивчали застосовуючи подразник зростаючої інтенсивності (від 1,1 до 2 П).

Результати. У тварин з орхектомією поріг збудження достовірно збільшувався на (35,29±8,7) %, хронаксія зменшувалась на (6,2±2,66) %, тривалість латентного періоду зростала на (4,59±0,88) % відносно відповідних показників контрольної групи. Застосування подразнення зростаючої інтенсивності виявило більш швидке зростання амплітуди інтегральної відповіді у тварин з експериментальною гіпоандрогенемією на проміжку від 1,1 П до 1,6 П. При нанесенні парних стимулів відновлення амплітуди відповіді на тестуючий стимул мало більш повільний характер при інтервалах від 20 до 200 мс.

Висновки. У віддалених строках гіпоандрогенемії спостерігається відносно зниження порогу збудження середньо- та високوپорогових мотонейронів на фоні загального зниження їх збудливості та збільшення тривалості латентного періоду. Також спостерігається зниження лабільності, обумовлене більш за все посиленням явищ гомосинаптичної депресії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: андрогени, кастрація, мотонейрони, спинний мозок, біоелектрична активність.

Вступ. Існує велика кількість робіт, що описують вплив андрогенів на мотонейрони спинного мозку [1–4]. Зокрема, хвороба Кеннеді асоціюється з порушенням андрогенної чутливості через поліморфізм андрогенових рецепторів і характеризується нервово-м'язовими розладами та проксимальною м'язовою слабкістю через дегенерацію мотонейронів. Ця прогресуюча нейродегенеративна хвороба викликана генетичною експансією поліглутамінових рецепторів андрогенів [5–7]. Є інформація, що застосування антагоніста андрогенових рецепторів Флутаміду пришвидшує початок бокового аміотрофічного склерозу та розвиток рухової дисфункції у самців щурів SOD1G93A [8]. Але досліджень, присвячених змінам біоелектричної активності центральної ланки соматичної рефлекторної дуги, що виникають у віддалені строки гіпоандрогенемії (ЕГ), майже немає, ця проблема є маловивченою та актуальною.

Метою дослідження було вивчення біоелектричної активності моторного апарату спинного мозку шляхом аналізу викликаних моносинаптичних розрядів (МР) вентрального корінця (ВК) за умов експериментальної гіпоандрогенемії через 4 місяці від початку її моделювання.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконане на щурах-самцях лінії Wistar віком 5–6 міс. та вагою 180–260 г, що були поділені на піддослідну (n=10) та контрольну (n=12) групи. Андрогенемію було модельовано шляхом двобічної орхектомії. Обидві групи тварин утримували в стандартних умовах віварію (t° (22±2) °С, світлий/темний цикл – 12/12 год) на стандартній дієті протягом 120 діб, після чого тварини були задіяні у гострому експерименті. Для наркозу вводили тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси. Після ламінектомії та дуротомії (під загальною анестезією) спинний мозок (СМ) перетинали на рівні Th₁₂ – L₁ та ізолювали дорсальні та вентральні корінці сегмента L₅. Через 3 години подразнювальні електроди розташовували на проксимальному відрізку дорсального корінця СМ, відведення проводили від проксимального відрізка вентрального корінця. Для подразнення використовували прямокутні імпульси силою від 1 до 2 порогів та тривалістю 0,3 мс. З метою аналізу динаміки розповсюдження збудження на різнопорогові нейрони застосовували подразники зростаючої інтенсивності (від 1,1 до 2 П). Модифікацію фаз рефрактерності вивчали методом нанесення парних стимулів (з міжстимульним

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення інтервалом від 1 до 1000 мс) [9]. Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в ліцензійних пакетах EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., Serial No. AGAR909E415822FA). Вірогідність оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (t критерій Стьюдента). Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$. Всі експериментальні процедури були виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариств від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС).

Результати й обговорення. При дослідженні порогу виникнення МР ВК у тварин інтактною групи було встановлено, що за силою струму величина цього параметра становила $(0,0017 \pm 0,00009)$ мА ($n=12$). У тварин з орхектомією цей параметр збільшувався на $(35,29 \pm 8,7)$ % ($p < 0,01$, $n=10$) відносно

показника контрольної групи тварин, прийнятого за 100 %, що у абсолютних числах становило $(0,0023 \pm 0,0002)$ мА.

Хронаксія МР ВК у тварин контрольної групи становила $(97,33 \pm 2,92)$ мкс ($n=12$), а у тварин з експериментальною гіпоандрогенемією цей показник зменшувався на $(6,2 \pm 2,66)$ % ($p < 0,05$, $n=10$), що в абсолютних значеннях становило $(91,30 \pm 2,43)$ мкс.

Аналіз характеристик МР ВК показав, що за умов експериментальної гіпоандрогенемії достовірних, але невеликих змін зазнавав лише латентний період: його значення, порівняно з аналогічним показником контрольної групи, достовірно зростало на $(4,59 \pm 0,88)$ % ($p < 0,01$). Загальна тривалість МР ВК та амплітуда викликаної відповіді лише демонстрували тенденцію до зменшення, але достовірними ці зміни не були ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристики моносинаптичних розрядів вентрального корінця спинного мозку білих щурів в умовах експериментальної гіпоандрогенемії, $M \pm m$

Параметри	Контроль ($n=12$)	Тварини з ЕГ ($n=10$)
Латентний період, мс	$1,09 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01^{**}$
Загальна тривалість, мс	$1,74 \pm 0,05$	$1,71 \pm 0,04$
Амплітуда, мВ	$2,70 \pm 0,22$	$2,61 \pm 0,13$

Примітка: ** – рівень вірогідності $p < 0,01$.

Застосування подразнення зростаючої інтенсивності виявило більш швидке зростання амплітуди інтегральної відповіді у тварин з експериментальною гіпоандрогенемією на проміжку від 1,1 П до 1,6 П, особливо до 1,3 П включно. При інтенсив-

ності подразнення 1,1 П різниця становила $(117,8 \pm 18,72)$ %, 1,2 П – $(72,2 \pm 10,97)$ %, 1,3 П – $(46,6 \pm 6,52)$ % ($n=10$, $p < 0,001$). При подальшому застосуванні сили стимуляції понад 1,6 П достовірних відмінностей між групами щурів виявлено не було (рис. 1).

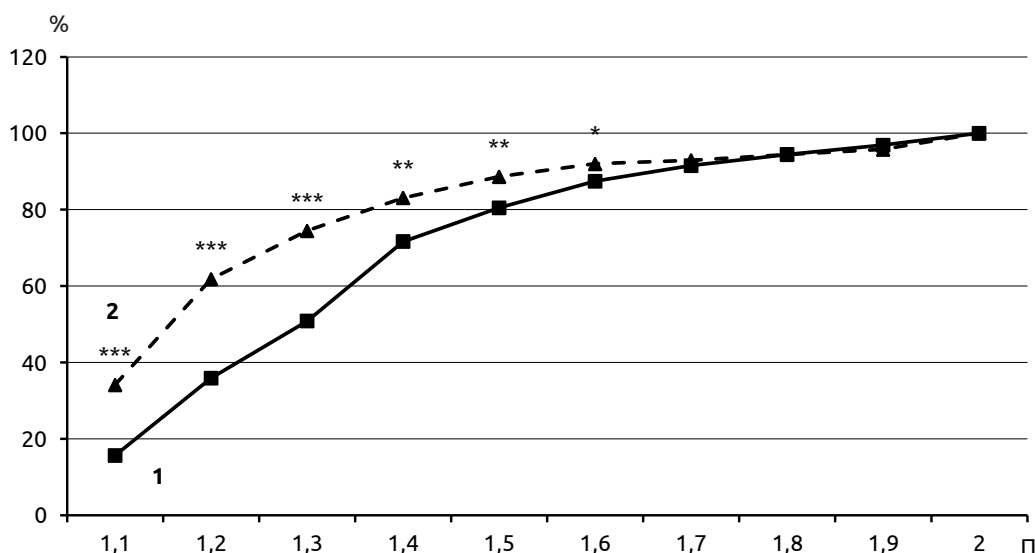


Рис. 1. Динаміка зміни амплітуди моносинаптичних розрядів вентрального корінця спинного мозку у відповідь на стимуляцію зростаючої інтенсивності: 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з ЕГ.

При аналізі динаміки відновлення амплітуди другого ПД при нанесенні парних подразнень з різними часовими інтервалами виявлено, що у

контрольних тварин при інтервалі між стимулами 3 – 100 мс спостерігалось пригнічення амплітуди відповіді на тестуючий стимул з максимумом при

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення міжстимульному інтервалі 10 мс ($12,31 \pm 1,73$) % амплітуди відповіді на кондиціонуючий стимул) з наступним його поступовим відновленням. У тварин з експериментальної групи динамічна крива мала такий самий профіль, проте пригнічення розпочиналось при інтервалі 3 мс та сягало максимуму при 20 мс ($10,79 \pm 1,09$) % порівняно з амплітудою першого ПД). Крім того, пригнічення на проміжку від 3 до 7 мс мало менш виражений ха-

рактер, а відновлення амплітуди відповіді на тестуючий стимул було більш повільним. Так, при інтервалі між подразненнями 30 мс амплітуда другого ПД у тварин контрольної групи складала ($35,83 \pm 2,56$) % ($n=10$) від амплітуди першого, тоді як у кастрованих тварин цей показник досяг лише ($15,91 \pm 1,29$) % ($n=10$, $p < 0,001$). Починаючи зі 100 мс і до 1000 мс включно обидва графіки майже збіглися (рис. 2).

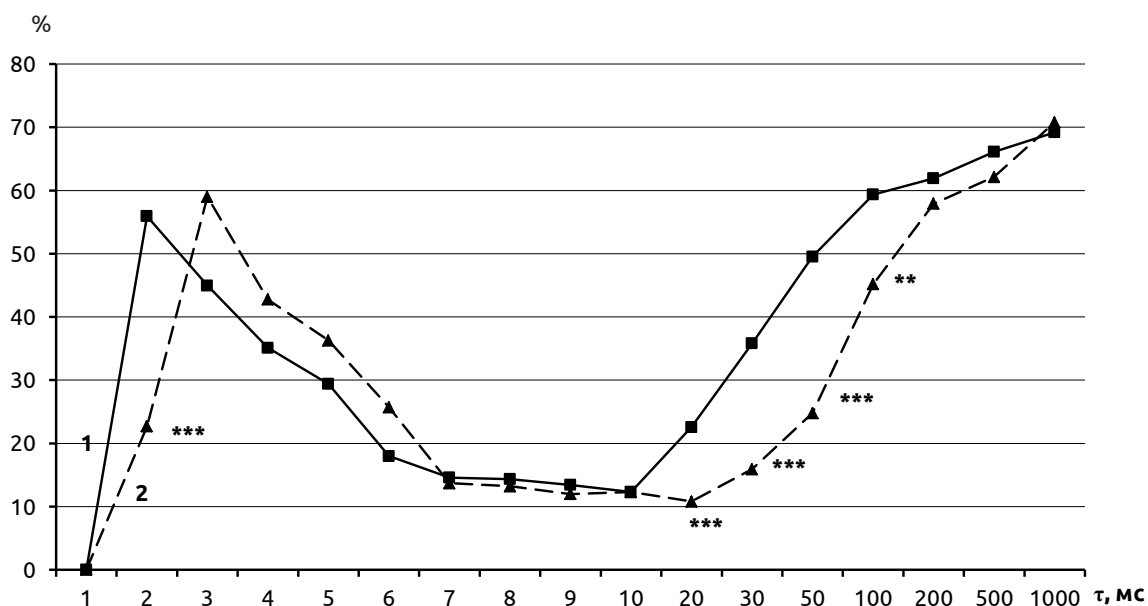


Рис. 2. Характер гальмування моносинаптичного вентрального корінця спинного мозку у відповідь на тестуючий стимул: 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з ЕГ.

Рівень вірогідності: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ за відношенням до відповідних значень контрольної групи.

Відомо, що зниження впливу андрогенів на мотонейрони призводить до їх дегенерації [10]. Андрогени забезпечують нейропротекцію нейронів ЦНС від викликаного нестачею ростових факторів апоптозу [11]. Нейропротекція може бути опосередкована послабленням окисного стресу [4, 12]. Виявлено зворотну кореляцію між зниженням рівня тестостерону і збільшенням активності NADPH-діафрази, надлишок якого веде до підвищення синтезу супероксид-аніону, що стимулює окиснювальний стрес, і, в свою чергу, може викликати апоптоз нейронів [13].

Відомо, що клітини-сателіти скелетних м'язів продукують BDNF, що діє як ретроградно транспортований трофічний фактор, рівень якого, разом з його рецептором TrkB у мотонейронах, контролюється андрогенами [3]. Впливаючи на розмір соми, морфологію дендритів і регенерацію аксона [2] тестостерон зменшує ступінь пошкодження спинного мозку *in vitro* [14]. Порушення нормального регенеративного процесу мотонейронного пулу через нестачу андрогенів з їх нейропротекторними власти-

востями може призводити до морфологічних змін, що може обумовлювати порушення функціонування мотонейронів. Насамперед це може призвести до зниження їх збудливості та біоелектричної активності, що проявлялося як підвищення порогу збудження, збільшення тривалості латентного періоду та тенденція до зниження середнього значення амплітуди викликаної відповіді (див. табл. 1). Останнє, як і тенденцію до зниження тривалості інтегрального ПД, можна пояснити частковою загибеллю мотонейронів через зниження модулюючого впливу андрогенів на процеси апоптозу нервових клітин. Зменшення хронаксії відбувалось у відповідності з кривою залежності «сила – час».

Андрогени, взаємодіючи з мембранними рецепторами [10], можуть призводити до зміни рівня внутрішньоклітинного $[Ca^{2+}]_i$ [15]. Іонний канал транз'єнтного рецепторного потенціалу (TRP) сімейства TRPM8, що має відносно високу селективність відносно Ca^{2+} і низьку селективність серед одновалентних катіонів, є основним компонентом швидкої дії тестостерону [16].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Гіпоандрогенемія може призводити до зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що тягне за собою збільшення потенціалу спокою, а отже й зниження збудливості сенсорних волокон. Крім того, зниження рівня цитоплазматичного кальцію у пресинаптичних закінченнях збільшує тривалість латентного періоду вивільнення медіатора, а отже й інерційність синаптичної передачі. Це може бути однією із причин достовірного подовження латентного періоду, викликаного МР ВК (див. табл. 1).

Андрогени мають специфічний сайт зв'язування на нейротрансмітерних рецепторах, зокрема рецепторі гамма-аміномасляної кислоти А (GABA_A). Зв'язування з GABA_A рецепторами модулює активність нейронів за допомогою змін постсинаптичного гальмування, ймовірно, через вплив на хлорний трансмембранний струм [15]. Існують дані, що деякі стероїди є сильнодіючими алостеричними модуляторами рецептора ГАМК у ЦНС [17].

Отже, дефіцит андрогенів може викликати протилежний ефект через зниження гальмівної дії стероїдів на хлорний ГАМК-залежний канал, обумовлюючи інтенсифікацію пресинаптичного гальмування. Останнє, в свою чергу, може пояснити підвищення порогу збудження мотонейронів при подразненні волокон дорсального корінця.

Застосування андрогенів у кастрованих тварин приводило до значного і тривалого збільшення BDNF експресії в мотонейронах і зменшувало кількість синаптичних відходів після пошкодження нерва, а також прискорення регенерації аксона. Було виявлено аналогічне скорочення втрат синапсів після лікування тестостероном у самців щурів, схильних до хронічного стресу. [18] У свою чергу, кастрація зменшує як розмір, так і кількість синаптичних контактів на мотонейронах [3].

Крім того, андрогени контролюють рівні білка BDNF у дендритах мотонейрона та в їх глутаматергічних аферентах, багато з яких експресують TrkB, що вказує на те, що опосередкована андрогенами сигналізація BDNF може підтримувати збуджуючі входи в мотонейрони [3].

Існують дослідження, згідно з якими андрогени істотно сприяють реорганізації синаптичних входів спінальних мотонейронів. Так, наприклад, середнє значення загальної площі синаптичних контактів на мембрані соми і проксимальних ділянок дендритів мотонейронів SNB через 4 тижні після кастрації дорослих самців щурів знижувалось до 30 %, що запобігалось застосуванням замісної гормональної терапії [1].

Оскільки, як відомо, викликана відповідь мотонейронів обумовлена просторовою сумацією подразнювальних та гальмівних стимулів на його ней-

ролемі, зменшення площі синаптичних контактів на мембрані соми і проксимальних ділянок дендритів мотонейронів може пояснити збільшення порогу їх збудження та тривалості латентного періоду, а також тенденцію до зниження середнього значення амплітуди викликаного ПД, що було зафіксовано у тварин піддослідної групи (див. табл. 1).

Нестача андрогенів може призводити до порушення репаративних процесів у мієліновій оболонці нервових волокон, а при тривалому існуючому гострому дефіциті, як то після хірургічної кастрації, спричинити демієлінізацію [19]. Пошкодження мієлінової оболонки призводить до генералізації збудження через ефаптичний ефект та залучення, поряд із низькопороговими, високопорогових аферентних входів мотонейронів спинного мозку, що спостерігалось нами при нанесенні подразнювальних стимулів зростаючої інтенсивності (див. рис. 1).

Андрогени впливають на обіг цитоскелетної матриці, відповідальної за структуру аксона [20]. У зв'язку з цим відомо, що фосфорилування як С-кінцевих ділянок, так і головного домену нейрофіламентів, сприяє регулюванню взаємодій нейрофіламентів один з одним, нейрофіламентів з мікротрубочками і взаємодій між мікротрубочками та моторними білками. Останні, як відомо, відповідальні за аксональний транспорт [20].

Нестача андрогенів може викликати порушення аксонального транспорту, а, отже, й зниження лабільності через посилення явищ гомосинаптичної депресії, обумовленої, в свою чергу, виснаженням запасів нейротрансмітерів у пресинаптичних закінченнях аферентних входів мотонейронів та порушенням процесу їх відновлення через аксональний транспорт. Зазначене вище може пояснити більш тривалу депресію викликану відповіді на тестуючий стимул у групі піддослідних тварин при застосуванні парних подразнювальних імпульсів (рис. 2).

Висновки. У віддалених строках гіпоандрогенемії спостерігаються значні зміни в функціонуванні центральної ланки сегментарної моносинаптичної рефлекторної дуги СМ у вигляді відносного зниження порогу збудження середньо- та високопорогових мотонейронів на фоні загального зниження їх збудливості та збільшення тривалості латентного періоду. Також спостерігається зниження лабільності, обумовлене, найімовірніше, посиленням явищ гомосинаптичної депресії. Проте можливо, що зниження лабільності частково обумовлене посиленням пресинаптичного та постсинаптичного гальмування зі сторони інтернейронного пулу, тому це питання потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Matsumoto A. Androgen regulates synaptic input to motoneurons of the adult rat spinal cord / A. Matsumoto, P. E. Micevych, A. P. Arnold // *J. Neuroscience*. – 1988. – Vol. 8, No. 11. – P. 4168–4176.
2. Verhovshek T. BDNF and androgen interactions in spinal neuromuscular systems / T. Verhovshek, L. M. Rudolph, D.R. Sengelaub // *Neuroscience*. – 2013. – No. 239. – P. 103–114.
3. Fargo K. N. Androgen regulation of axon growth and neurite extension in motoneurons / K. N. Fargo, M. Galbiati, E. M. Foecking // *Hormones and Behavior*. – 2008. – Vol. 53, No. 5. – P. 716–728.
4. Fargo K. N. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons / K. N. Fargo, E. M. Foecking, K. J. Jones // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 30, No. 2. – P. 130–141.
5. Finsterer J. Central nervous system abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) / J. Finsterer, F. A. Scorza // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2019. – No. 184. – P. 105426. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105426.
6. Clinical manifestations and AR gene mutations in Kennedy's disease / X. Liu, M. Zhu, X. Li, J. Tang // *Functional & Integrative Genomics*. – 2019. – Vol. 19, No. 3. – P. 533–539. – ISSN 1438–7948. DOI: 10.1007/s10142–018–0651–7.
7. Selective modulation of the androgen receptor AF2 domain rescues degeneration in spinal bulbar muscular atrophy / N. M. Badders, A. Korff, H. C. Miranda [et al.] // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, No. 4. – P. 427–437.
8. Androgen receptor antagonism accelerates disease onset in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis / V. M. McLeod, C. L. Lau, M. D. F. Chiam [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 176, No. 13. – P. 2111–2130.
9. Родинський О. Г. Моносинаптичні відповіді вен-тральних корінців спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи / О. Г. Родинський, С. С. Ткаченко, Л. В. Гузь // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54). – С. 128–132.
10. Narayanan R. Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development / R. Narayanan, M. L. Mohler, C. E. Bohl // *Nuclear Receptor Signaling Atlas*. – 2008. – No. 6. – P. 1–26.
11. Hammond J. Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons / J. Hammond, Q. Le, C. Goodyer // *Journal of Neurochemistry*. – 2001. – No. 77. – P. 1319–1326.
12. Pike C. J. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease / C. J. Pike, J. C. Carroll, E. R. Rosario // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 30, No. 2. – P. 239–258.
13. Дмитриева О. А. Влияние стресс-индуцированного снижения уровня тестостерона на гистохимические изменения половых органов крыс / О. А. Дмитриева, Б. В. Шерстюк // *Pacific Medical Journal*. – 2007. – № 3. – P. 55–57.
14. Biatek M. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system / M. Biatek, P. Zaremba, K. K. Borowicz // *Polish Journal of Pharmacology*. – 2004. – No. 56. – P. 509–518.
15. Foradori C. D. Non-genomic Actions of Androgens / C. D. Foradori, M. J. Weiser, R. J. Handa // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 29, No. 2. – P. 169–181.
16. The TRPM8 protein is a testosterone receptor / S. Asuthkar, L. Demirkhanyan, X. Sun [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 290, No. 5. – P. 2670–2688.
17. Neurosteroids and GABAA receptor function / J. J. Lambert, D. Belelli, C. Hill-Venning, J. A. Peters // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1995. – Vol. 16, No. 9. – P. 295–303.
18. Liu C. The effects of exercise on synaptic stripping require androgen receptor signaling / C. Liu, P. J. Ward, A. W. English // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, No. 6. – P. e98633. DOI: 10.1371/journal.pone.0098633.
19. Hussain R. The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination / R. Hussain, A. M. Ghomari, B. Bielecki // *Brain a Journal of Neurology*. – 2013. – No. 136. – P. 132–146.
20. Pesaresi M. Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens / M. Pesaresi, R. Soon-Shiong, L. French. // *Neuroimage*. – 2015. – No. 115. – P. 191–201.

REFERENCES

1. Matsumoto, A., Micevych, P.E., & Arnold, A.P. (1988). Androgen regulates synaptic input to motoneurons of the adult rat spinal cord. *Neuroscience*, 8(11), 4168-4176. ISSN: 0270-6474
2. Verhovshek, T., Rudolph, L.M., & Sengelaub, D.R. (2013). BDNF and androgen interactions in spinal neuromuscular systems. *Neuroscience*, 239, 103-114. ISSN: 0270-6474
3. Fargo, K.N., Galbiati, M., Foecking, & E.M. (2008). Androgen regulation of axon growth and neurite extension in motoneurons. *Hormones and Behavior*, 53(5), 716-728. ISSN: 0018-506X
4. Fargo, K.N., Foecking, E.M., & Jones, K.J. (2009). Neuroprotective actions of androgens on motoneurons. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30 (2), 130-141. ISSN: 0091-3022
5. Finsterer, J., & Scorza, F.A. (2019). Central nervous system abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 184, 105426. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105426. ISSN: 0303-8467
6. Liu, X., Zhu, M., Li, X., Tang, J. (2019). Clinical manifestations and AR gene mutations in Kennedy's disease. *Functional & Integrative Genomics*, 19(3), 533-539. DOI: 10.1007/s10142-018-0651-7. ISSN: 1438-7948
7. Badders, N.M., Korff, A., Miranda, H.C., Vuppala, P.K., Smith, R.B., et al. (2018). Selective modulation of the androgen receptor AF2 domain rescues degeneration

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення in spinal bulbar muscular atrophy. *Nature Medicine*, 24(4), 427-437. doi: 10.1038/nm.4500. ISSN: 1078-8956
8. McLeod, V.M., Lau, C.L., Chiam, M.D.F., Rupasinghe, T.W., Roessner, U., et al. (2019). Androgen receptor antagonism accelerates disease onset in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *British Journal of Pharmacology*, 176(13), 2111-2130. DOI: 10.1111/bph.14657. ISSN: 0007-1188
9. Rodynskiy, O.G., Tkachenko, S.S., & Huz, L.V. (2015). Monosynaptychni vidpovidі ventralnykh korintsiv spynnoho mozku v umovah eksperymentalnoi menopauzy [Monosynaptic responses of the ventral roots of the spinal cord in experimental menopause]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 4 (54), 128-132. ISSN 1727-4338
10. Narayanan, R., Mohler, M.L., & Bohl, C.E. (2008). Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *Nuclear Receptor Signaling Atlas*, 6, 1-26. DOI: 10.1621/nrs.06010. ISSN: 15507629
11. Hammond, J., Le, Q., & Goodyer, C. (2001). Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *Journal of Neurochemistry*, 77, 1319-1326. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00345. ISSN: 0022-3042
12. Pike, C.J., Carroll, J.C., & Rosario, E.R. (2009). Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30 (2), 239-258. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.04.015. ISSN: 0091-3022
13. Dmitriyeva, O.A., & Sherstyuk, B.V. (2007). Vliyaniye stress-indutsirovannogo snizheniya urovnya testosterona na gistokhimicheskiye izmeneniya polovykh organov kryis [The effect of stress-induced decrease in testosterone levels on histochemical changes in genital organs of rats]. *Pacific Medical Journal*, 3, 55-57. ISSN: 0022-3042
14. Biatek, M., Zaremba, P., Borowicz, K.K. (2004). Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Polish Journal of Pharmacology*, 56 (5), 509-518. ISSN 1230-6002.
15. Foradori, C.D., Weiser, M.J., & Handa, R.J. (2008). Non-genomic actions of androgens. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29 (2), 169-181. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.10.005. ISSN: 0091-3022.
16. Asuthkar, S., Demirkhanyan, L., Sun, X., Elustondo, P.A., Krishnan, V., et al. (2015). The TRPM8 protein is a testosterone receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 290 (5), 2670-88. DOI: 10.1074/jbc.M114.610873. ISSN: 0021-9258.
17. Lambert, J.J., Belelli, D., Hill-Venning, C., & Peters, J.A. (1995). Neurosteroids and GABAA receptor function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16 (9), 295-303. DOI: 10.1016/s0165-6147(00)89058-6. ISSN: 0165-6147.
18. Liu, C., Ward, P.J., & English, A.W. (2014). The effects of exercise on synaptic stripping require androgen receptor signaling. *PLoS ONE*, 9 (6), e98633. DOI: 10.1371/journal.pone.0098633. ISSN: 1932-6203
19. Hussain, R., Ghomari, A.M., & Bielecki, B. (2013). The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain a Journal of Neurology*, 136, 132-146. DOI: 10.1093/brain/aws284. ISSN: 0006-8950
20. Pesaresi, M., Soon-Shiong, R., & French, L. (2015). Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *Neuroimage*, 115, 191-201. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.048. ISSN: 1053-8119

МОНОСИНАПТИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ ВЕНТРАЛЬНЫХ КОРЕШКОВ СПИННОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОАНДРОГЕНЕМИИ

©А. Г. Родинский, С. С. Ткаченко, И. А. Маража

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Исследований, посвященных изменениям биоэлектрической активности мотонейронов спинного мозга, возникающих в отдаленные сроки гипоандрогенемии, почти нет. Данная проблема является малоизученной и актуальной.

Цель – изучение биоэлектрической активности моторного аппарата спинного мозга путем анализа вызванных моносинаптических разрядов вентрального корешка в условиях экспериментальной гипоандрогенемии через 4 месяца после начала ее моделирования.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 5–6 мес. и весом 180–260 г, которые были поделены на подопытную (n=10) и контрольную (n=12) группы. Экспериментальная модель была создана путем хирургической кастрации. Отвод вызванной активности проводили от изолированного вентрального корешка при стимуляции проксимального участка ипсилатерального дорсального корешка сегмента L₅ импульсами длительностью 0,3 мс и силой от 1 до 5 порогов. Анализировали порог, хронаксию, латентный период, амплитуду и длительность вызванных потенциалов, а также исследовали явление рефрактерности с помощью нанесения парных стимулов с интервалом от 1 до 1000 мс. Динамику распространения возбуждения на разнопороговые нейроны изучали применяя стимул возрастающей интенсивности (от 1,1 до 2 П).

Результаты. У животных с орхэктомией порог возбуждения достоверно увеличивался на (35,29±8,7) %, хронаксия уменьшалась на (6,2±2,66) %, продолжительность латентного периода увеличивалась на (4,59±0,88) % относительно соответствующих показателей контрольной группы. Применение стимулов возрастающей интенсивности выявило более быстрый рост амплитуды интегрального ответа у животных с экспериментальной гипоандрогенемией на промежутке от 1,1 П до 1,6 П. При нанесении парных стимулов восстановление амплитуды ответа на тестирующий стимул имело более медленный характер при интервалах от 20 до 200 мс.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Выводы. В отдаленные сроки гипоандрогенемии наблюдается относительное снижение порога возбуждения средне- и высокопороговых мотонейронов на фоне общего снижения их возбудимости, увеличения латентности и снижения лабильности, что обусловлено, скорее всего, усилением явлений гомосинаптической депрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогены, кастрация, мотонейроны, спинной мозг, биоэлектрическая активность.

MONOSYNAPTIC RESPONSES OF THE VENTRAL ROOTS OF THE SPINAL CORD UNDER EXPERIMENTAL HYPOANDROGENEMIA

©A. G. Rodinsky, S. S. Tkachenko, I. O. Marazha

Dnipropetrovsk Medical Academy

SUMMARY. There are almost no studies on changes in the bioelectrical activity of spinal cord motor neurons that occur in the long-term period of hypoandrogenemia. This problem is poorly understood and relevant.

The aim – to study of the bioelectrical activity of the motor apparatus of the spinal cord by analyzing induced monosynaptic discharges of the ventral root under experimental hypoandrogenemia 4 months after the start of its modeling

Material and Methods. The study was performed on male Wistar rats aged 5–6 months and weighing 180–260 g, which were divided into experimental (n=10) and control (n=12) groups. An experimental model was created by surgical castration. Evoked activity was withdrawn from an isolated ventral root during stimulation of the proximal portion of the ipsilateral dorsal root of the L₅ segment with pulses of 0.3 ms duration and strength from 1 to 5 thresholds. The threshold, chronaxy, latency, amplitude and duration of evoked potentials were analyzed, and the phenomenon of refractoriness was studied by applying paired stimuli with an interval of 1 to 1000 ms. The dynamics of the propagation of excitation on multithreshold neurons was studied using a stimulus of increasing intensity (from 1.1 to 2 P).

Results. In animals with orchiectomy, the threshold of excitation increased by (35.29±8.7) %, chronaxy decreased by (6.2±2.66) %, the duration of the latent period increased by (4.59±0.88) % relative to the corresponding indices of the control group. The use of increasing intensity stimuli revealed a faster increase in the response amplitude in animals with experimental hypoandrogenemia in the interval from 1.1 to 1.6 threshold. When applying paired stimuli, the restoration of the response amplitude to the test stimulus was slower at intervals of 20 to 200 ms.

Conclusions. In the long-term periods of hypoandrogenemia, a relative decrease in the excitation threshold of medium and high threshold motor neurons is observed against the background of a general decrease in their excitability, an increase in latency and a decrease in lability, which is most likely due to an increase in the phenomena of homosynaptic depression.

KEY WORDS: androgens; castration; motor neurons; spinal cord; bioelectric activity.

Отримано 9.05.2020

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ, З УРАХУВАННЯМ НАЯВНОСТІ У НИХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

©С. Т. Рустамян, І. П. Катеренчук

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

РЕЗЮМЕ. *Мета* – провести порівняльний аналіз клінічних проявів вегетативних порушень у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, з урахуванням наявності у них цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 93 хворих, які лікувались у 2019 р. у центрі нефрології та діалізу м. Полтава. Залежно від стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) виокремлено дві групи хворих – 44 хворих (47,3 %), що перебувають на програмному гемодіалізі (дослідна група – ДГ) та 49 хворих (52,7 %) з ХХН I–II стадій (контрольна група – КГ), у кожній з яких хворі були стратифіковані на дві підгрупи: з наявністю цукрового діабету 2-го типу (ЦД) та без ЦД: у ДГ 20 і 24 пацієнти, у КГ 26 і 23 пацієнти відповідно. Для виявлення ознак вегетативних порушень використовували опитувальник А. М. Вейна. Вегетативну дисфункцію діагностували коли сумарний бал перевищував 15. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, застосовуючи варіанти статистичного обчислення (середньоквадратичне відхилення, середнє арифметичне, стандартну похибку). Вірогідність відмінностей між порівняльними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента.

Результати. У результаті анкетування пацієнтів за стандартизованим опитувальником А. М. Вейна встановлено, що у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі з ЦД у сукупності відповіді хворих ознаки вегетативних розладів оцінювалися (46,1±9,1) балів при мінімально-максимальних значеннях (19–58), тоді як у контрольній групі з ЦД (11,4±3,1) балів, при мінімально-максимальних значеннях (7–18), $p < 0,001$. Таке саме значення отримано і при порівнянні ДГ без ЦД (34,8±4,6) балів, при мінімально-максимальних значеннях (17–43) і КГ без ЦД (9,4±2,5) балів, при мінімально-максимальних значеннях (7–15), $p < 0,001$. Частота виникнення вегетативної дисфункції у пацієнтів ДГ з ЦД та ДГ без ЦД не мала статистично значимої різниці ($p < 0,05$), але сама вегетативна дисфункція у групах відрізнялася за структурою.

Висновки. Прояви вегетативної дисфункції у пацієнтів з хронічною хворобою нирок з цукровим діабетом 2-го типу відрізняються за структурою від проявів у хворих з хронічною хворобою нирок без цукрового діабету. Зі зростанням стадії хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом та без цукрового діабету відзначалося збільшення проявів вегетативної дисфункції, які не усуваються проведенням сеансів гемодіалізу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемодіаліз; ниркова недостатність; вегетативні розлади.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН), особливо її термінальна стадія, є соціальною та економічною проблемою не тільки в Україні, а й у всьому світі. Ця проблема набуває особливої актуальності з огляду на стабільне збільшення кількості хворих на вказану патологію. У дослідженні Global Burden of Disease (GBD) було підраховано, що у 2015 році від ниркової недостатності померло 1,2 мільйона людей, що на 32 % більше, ніж у 2005 році [1, 2]. У 2010 році, за їхніми підрахунками, 2,3–7,1 мільйона людей із термінальною стадією ниркової недостатності померли без доступу до хронічного діалізу [3]. Крім того, щорічно від гострого пошкодження нирок помирає близько 1,7 мільйона людей. Загалом приблизно 5–10 мільйонів людей щорічно помирають від захворювання нирок. Зважаючи на обмежені епідеміологічні дані, загальну недостатню обізнаність та часто поганий доступ до лабораторних послуг, такі цифри, ймовірно, недооцінені [1, 4]. У 2010 році в усьому світі нирковозамісну терапію отримували 2,62 млн пацієнтів, і потреба в діалізі, за прогнозами, до 2030 року збільшиться вдвічі [3]. Однак, незважаючи на значний

прогрес у технічному забезпеченні та розширенні можливостей більш адекватного заміщення втрачених функцій нирки, тобто не тільки гемодіалізу, а й перитонеального діалізу, трансплантації нирки, задоволеності результатами замісної терапії немає. Це пов'язано не тільки зі збереженням серйозним прогнозом і незадовільними показниками виживаності, а й із тим, що на сучасному етапі розвитку медицини все актуальнішою стає проблема «виживання» хворого і збереження людини як соціальної особистості, поліпшення якості її життя як міра оцінки успішності лікувальних заходів, вивчення психоемоційного стану хворих, що в сукупності впливають на перебіг основного захворювання та на функціонування вегетативної нервової системи, призводячи до різноманітних вегетативних порушень [5, 6].

За визначенням А. М. Вейна, вегетативна дисфункція (ВД) – це порушення функції вегетативної нервової системи організму, зумовлене розладами нейрогенної регуляції. Одними із численних етіологічних факторів виникнення ВД є гормональний дисбаланс, хронічні захворювання, тривале психо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення емоційне перенапруження, що часто спостерігається у хворих, які перебувають на нирковозамісній терапії (НЗТ). Вегетативна нервова система (ВНС) бере активну участь у процесах адаптації та патогенезі більшості соматичних захворювань, у тому числі й при ХХН, тому оцінка її стану відіграє важливу роль у комплексній терапії хронічних ниркових хвороб [7]. Вивчення та аналіз клінічних проявів вегетативних розладів у хворих із хронічною хворобою нирок, що перебувають на програмному гемодіалізі, допоможе лікарям загальної практики, терапевтам і нефрологам детальніше зрозуміти симптоматику захворювання діалізних хворих та правильно провести медикаментозну корекцію вегетативної дисфункції [8].

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття підготовлена згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава) «Дослідження оцінки поєднаного впливу факторів кардіоваскулярного ризику на коморбідний перебіг артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і хронічної хвороби нирок, особливості профілактики та реабілітації». Держреєстрація № 0119U102851.

Мета – провести порівняльний аналіз клінічних проявів вегетативних порушень у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, з урахуванням наявності у них цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження залучено 93 хворих, які лікувались у 2019 р. у центрі нефрології та діалізу комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Залежно від стадії захворювання ХХН виокремлено дві групи хворих – 44 хворих (47,3 %), що перебувають на програмному гемодіалізі (дослідна група – ДГ) та 49 хворих (52,7 %) з ХХН I–II стадій (контрольна група – КГ), у кожній з яких хворі були стратифіковані на дві підгрупи: з наявністю цукрового діабету 2-го типу (ЦД) та без нього: ДГ 20 і 24 пацієнти, КГ 26 і 23 пацієнти відповідно. За гендерними ознаками всі пацієнти розподілилися так: 62 (66,7 %) жінки та 31 (33,3 %) чоловік. У дослідну групу увійшли 24 (25,8 %) жінки та 20 (21,5 %) чоловіків, в контрольну – 38 (40,9 %) жінок та 11 (11,8 %) чоловіків.

Для виявлення ознак вегетативних порушень використовували опитувальник А. М. Вейна [8]. Вегетативну дисфункцію діагностували у тих випадках, коли сумарний бал перевищував 15.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, застосовуючи варіанти статистичного обчислен-

ня (середньоквадратичне відхилення, середнє арифметичне, стандартну похибку). Вірогідність відмінностей між порівнюваними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Результати досліджень засвідчили, що всі пацієнти ДГ з ЦД мали вегетативні порушення, з максимальними показниками кардіоваскулярного синдрому (відчуття серцебиття, перебої у роботі серця, відчуття «завмирання» серця у 19 (95,0 %) пацієнтів), цереброваскулярного синдрому (головний біль – у 20 пацієнтів (100,0 %), випадки втрати свідомості – у 3 (15,0 %) пацієнтів). Також виявляли такі ознаки як зниження працездатності, швидку втомлюваність, що проявлялися у 100,0 % пацієнтів ДГ з ЦД. У групі порівняння, тобто в ДГ без ЦД, ознаки кардіоваскулярного синдрому діагностували у 21 (87,5 %) пацієнта, головний біль – у 22 (91,6 %) пацієнтів. Зниження працездатності, швидку втомлюваність виявили у 20 (83,3 %) пацієнтів. Натомість у КГ з ЦД кардіоваскулярний синдром спостерігався лише в 12 пацієнтів (46,0 %), цереброваскулярний – у 11 пацієнтів (42,3 %) відповідно (табл. 1).

Порушення сну є однією із складових дезадаптаційних процесів, які викликані тривогою та/чи депресією і мають спільні соматовегетативні ознаки. До них також належать неспецифічні скарги з боку серцево-судинної системи (відчуття перебоїв у роботі серця, за груднинний біль, тахікардія чи брадикардія), швидка втомлюваність, зниження працездатності, що було виявлено максимального у хворих ДГ з ЦД – у 15 (75,0 %) пацієнтів, тоді як в КГ з ЦД лише у 2 (8,6 %) пацієнтів.

За результатами анкетування пацієнтів за стандартизованим опитувальником А. М. Вейна встановлено, що у хворих із ЦД, які перебувають на програмному гемодіалізі, ознаки вегетативних розладів оцінювалися у $(46,1 \pm 9,1)$ балів при мінімально-максимальних значеннях (19–58), тоді як у контрольній групі з ЦД $(11,4 \pm 3,1)$ балів, при мінімально-максимальних значеннях (7–18), $p < 0,001$. Аналогічні показники отримано і при порівнянні ДГ без ЦД – $(34,8 \pm 4,6)$ балів, при мінімально-максимальних значеннях (17–43) і КГ без ЦД $(9,4 \pm 2,5)$ балів, при мінімально-максимальних значеннях (7–15), $p < 0,001$. Частота виникнення вегетативної дисфункції у ДГ з ЦД та ДГ без ЦД не мала статистично значимої різниці ($p > 0,05$), але сама вегетативна дисфункція у групах відрізнялася за структурою. У ДГ з ЦД частіше виникав синдром периферійних судинних порушень – схильність до почервоніння/блідості обличчя (40,0 % та 37,5 % відповідно), оніміння/похолодіння пальців (45,0 % та 29,1 % відповідно), зміна забарвлення шкіри рук, стоп (80,0 % та 45,8 % відповідно).

Таблиця 1. Показники вегетативних порушень у пацієнтів дослідної та контрольної груп (n (%); M±m; p)

Показники	ДГ з ЦД (ДГ 1), n; %	КГ з ЦД (КГ 1), n; %	ДГ без ЦД (ДГ 2), n; %	КГ без ЦД (КГ 2), n; %
Схильність до почервоіння чи блідості обличчя при будь-якому хвилюванні	8 (40,0)	3 (11,5)	9 (37,5)	2 (8,7)
Онiмiння чи похолодання пальців стоп, кистей, чи цiлком	9 (45,0)	6 (23,0)	7 (29,1)	2 (8,7)
Змiна забарвлення шкіри пальців кистей, стоп, чи цiлком	16 (80,0)	4 (15,3)	11 (45,8)	3 (13,0)
Пiдвищена пiтливiсть	15 (75,0)	6 (23,0)	14 (58,3)	4 (17,4)
Вiдчуття серцебиття, «завмирання», перебоїв у роботi серця	19 (95,0)	12 (46,0)	21 (87,5)	11 (47,8)
Вiдчуття утруднення дихання («нестачi» повітря, прискорене дихання)	14 (70,0)	4 (15,3)	10 (41,6)	4 (17,4)
Порушення функцiї органiв травної системи (схильність до діареї, запорів, метеоризм, біль)	17 (85,0)	1 (3,8)	15 (62,5)	3 (13,0)
Випадки втрати свiдомостi чи вiдчуття, що можете знепритомнити	3 (15,0)	-	2 (8,3)	-
Головний біль (дифузний головний біль або біль однієї половини голови, біль стискаючого або пульсуючого характеру)	20 (100,0)	11 (42,3)	22 (91,6)	4 (17,4)
Зниження працездатності, швидка втомлюваність	20 (100,0)	3 (11,5)	20 (83,3)	1 (4,3)
Порушення сну (труднощi засинання, поверхневий сон, часті пробудження, втомленість при пробудженні ранком)	15 (75,0)	2 (7,7)	11 (45,8)	2 (8,7)
M±m; p	46,1±9,1, p ₁ <0,001	11,4±3,1	34,8±4,6, p ₂ <0,001	9,4±2,5

Примітка. p₁ – порівняння з показниками 2-ї групи; p₂ – порівняння з показниками 4-ї групи.

Висновки. Прояви вегетативної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом 2-го типу відрізняються за структурою від проявів у хворих з хронічною хворобою нирок без цукрового діабету.

Зі зростанням стадії хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом та без цукрового діабету відзначалося збільшення проявів вегетативної дисфункції, які не усуваються проведенням сеансів гемодіалізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bulletin of the World Health Organization. – 2018. – No. 96. – P. 414–422D. DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen [et al.] // Lancet. – 2016. – No. 388 (10053). – P. 1459–1544.
3. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review / T. Liyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.] // Lancet. – 2015. – No. 385 (9981). – P. 1975–1982.
4. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology / R. L. Mehta, J. Cerdá, E. A. Burdmann [et al.] // Lancet. – 2015. – No. 385 (9987). – P. 2616–2643.
5. Prevalence of autonomic dysfunction among pre-dialysis chronic kidney disease patients in a tertiary hospital, South East Nigeria / Obinna Onodugo, Ejikeme Arodiwe, Julius Okoye [et al.] // Afr Health Sci. – 2018. – No. 18 (4). – P. 950–957. DOI: 10.4314/ahs.v18i4.14
6. Cardiovascular risk and mortality in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: sleep study, pulmonary function, respiratory mechanics, upper airway collapsibility, autonomic nervous activity, depression, anxiety, stress and quality of life: a prospective, double blind, randomized controlled clinical trial / Israel dos Reis Santos, Aline Roberta Danaga, Isabella de Carvalho Aguiar [et al.] // BMC Nephrol. – 2013. – No. 14. – P. 215. DOI: 10.1186/1471-2369-14-215

7. Autonomic regulation during quiet and active sleep states in very preterm neonates / S. Reulecke, S. Schulz, A. Voss// *Front. Physiol.* – 2012. – No. 3:61.10.3389/fphys.2012.00061

8. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 1998. – 740 с.

REFERENCES

1. (2018). *Bulletin of the World Health Organization*, 96, 414-422D. DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>

2. Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R.M., Bhutta, Z.A., & Carter, A., et al. (2016). Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388 (10053), 1459-544.

3. Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H.M., & Okpechi, I., et al. (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 385 (9981), 1975-1982.

4. Mehta, R.L., Cerdá, J., Burdmann, E.A., Tonelli, M., García-García, G., & Jha, V., et al. (2015). International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*, 385 (9987), 2616-2643.

5. Obinna Onodugo, Ejikeme Arodiwe, Julius Okoye, Birinus Ezeala, Nkiru Onodugo, Ifeoma Ulasí, & Chinwuba Ijoma (2018). Prevalence of autonomic dysfunction among

pre-dialysis chronic kidney disease patients in a tertiary hospital. *South East Nigeria Afr. Health Sci.*, 18 (4), 950-957. DOI: 10.4314/ahs.v18i4.14

6. Israel dos Reis Santos, Aline Roberta Danaga, Isabella de Carvalho Aguiar, Ezequiel Fernandes Oliveira, Ismael Souza Dias, Jessica Julioti Urbano, & Aline Almeida Martins, et.al. (2013). Cardiovascular risk and mortality in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: sleep study, pulmonary function, respiratory mechanics, upper airway collapsibility, autonomic nervous activity, depression, anxiety, stress and quality of life: a prospective, double blind, randomized controlled clinical trial. *BMC Nephrol.*, 14, 215. Published online 2013 Oct 8. DOI: 10.1186/1471-2369-14-215

7. Reulecke, S., Schulz, S., & Voss, A. (2012). Autonomic regulation during quiet and active sleep states in very preterm neonates. *Front. Physiol.*, 3, 61. 10.3389/fphys.2012.00061

8. Vein, A.M. (Ed.). (1998). *Vegetativnye rasstroystva. Klinika, diagnostika, lechenie [Autonomic disorders. Clinic, diagnosis, treatment]*. Moscow: Meditsina [in Russian]

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ У НИХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

©С. Т. Рустамян, И. П. Катеренчук

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

РЕЗЮМЕ. Цель – провести сравнительный анализ клинических проявлений вегетативных нарушений у больных, находящихся на программном гемодиализе, с учетом наличия у них сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы. В исследование привлечено 93 больных, лечившихся в 2019 году в центре нефрологии и диализа г. Полтава. В зависимости от стадии заболевания выделены две группы больных – ИГ и 49 больных (52,7 %) с ХБП I-II стадии (контрольная группа – КГ), в каждой из которых больные были стратифицированы на две подгруппы: с наличием сахарного диабета 2-го типа (СД) и без СД: ИГ 20 и 24 пациента, КГ 26 и 23 соответственно. Для выявления признаков вегетативных нарушений использовали опросник А. М. Вейна. Вегетативную дисфункцию диагностировали, когда суммарный балл превышал число 15. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, применяя варианты статистического вычисления (среднее отклонение, среднее арифметическое, стандартную погрешность). Достоверность различий между сравнительными группами определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результаты. По результатам анкетирования пациентов по стандартизированному опроснику А. М. Вейна было установлено, что у больных, находящихся на программном гемодиализе с СД в совокупности ответов больных признаки вегетативных расстройств оценивались (46,1±9,1) балла при минимально-максимальных значениях (19–58), тогда как в контрольной группе с СД (11,4±3,1) балла, при минимально-максимальных значениях (7–18), $p < 0,001$. Такое же значение получено и при сравнении ИГ без СД (34,8±4,6) балла, при минимально-максимальных значениях (17–43) и КГ без СД (9,4±2,5) балла, при минимально-максимальных значениях (7–15), $p < 0,001$. Частота возникновения вегетативной дисфункции у ИГ с СД и ИГ без СД не имела статистически значимой разницы ($p > 0,05$), но сама вегетативная дисфункция в группах отличалась по структуре.

Выводы. Проявления вегетативной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2-го типа отличаются по структуре от проявлений у больных с хронической болезнью почек без сахарного

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення діабета. С ростом стадии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета отмечалось увеличение проявлений вегетативной дисфункции, которые не устраняются проведением сеансов гемодиализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемодиализ; почечная недостаточность; вегетативные расстройства.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF VEGETATIVE DISORDERS IN PATIENTS WHO ARE ON PROGRAM HEMODIALYSIS, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES

©S. T. Rustamian, I. P. Katerenchuk

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

SUMMARY. The aim – to conduct a comparative analysis of clinical manifestations of autonomic disorders in patients undergoing programmed hemodialysis, taking into account the presence of type 2 diabetes mellitus.

Material and Methods. The study involved 93 patients who were treated in 2019 at the Center for Nephrology and Dialysis, Poltava. Depending on the stage of CKD, two groups of patients were identified – 44 patients (47.3 %) on program hemodialysis (experimental group – EG) and 49 patients (52.7 %) with CKD stage I-II (control group – CG), in each of which patients were stratified into two subgroups: with the presence of type 2 diabetes mellitus (DM) and without diabetes: EG 20 and 24 patients, CG 26 and 23, respectively. A questionnaire AM Wayne was used to identify signs of autonomic disorders. Autonomic dysfunction occurred when the total score exceeded 15. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel software, using statistical calculation options (standard deviation, arithmetic mean, standard error). The probability of differences between the comparison groups was determined using the parametric Student's test.

Results and Discussion. According to the results of questionnaires of patients according to the standardized questionnaire A.M. Wayne found that in patients on program hemodialysis with diabetes in the set of responses of patients signs of autonomic disorders were evaluated (46.1±9.1) points at minimum-maximum values (19–58), then as in the control group with diabetes (11.4±3.1) points, at the minimum-maximum values (7–18), $p<0.001$. The same value was obtained when comparing EG without diabetes (34.8±4.6) points, at the minimum-maximum values (17–43) and CG without diabetes (9.4±2.5) points, at the minimum-maximum values (7–15), $p<0.001$. The incidence of autonomic dysfunction in EG with diabetes and EG without diabetes did not have a statistically significant difference ($p>0.05$), but the autonomic dysfunction in the groups differed in structure.

Conclusions. Manifestations of autonomic dysfunction in patients with chronic kidney disease with type 2 diabetes differ in structure from the manifestations in patients with chronic kidney disease without diabetes. With the increase in the stage of chronic kidney disease in patients with diabetes and without diabetes, there was an increase in the manifestations of autonomic dysfunction, which are not eliminated by hemodialysis sessions.

KEY WORDS: hemodialysis; renal failure; autonomic disorders.

Отримано 15.06.2020

ЗМІНИ ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

©Є. С. Сірчак, В. Є. Барані, В. Ю. Коваль, З. Й. Фабрі, С. С. Сірчак
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Підшлункова залоза (ПЗ) виробляє більш ніж 20 травних ферментів за добу. При захворюваннях ПЗ ця функціональна активність знижується, внаслідок чого відбувається порушення травлення з розвитком трофологічної недостатності.

Мета – визначити особливості трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит (ХП) та цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типів.

Матеріал і методи. Обстежено 126 хворих на ХП та ЦД. Хворих на ХП поділено на 2 групи: в I групу увійшли 62 хворих на ЦД 1-го типу, а II групу склали 64 пацієнти з ЦД 2-го типу. Усім обстеженим пацієнтам проведені загальноклінічні дослідження, а також біоімпедансометрія.

Результати. Серед хворих I групи переважали пацієнти з нормальною вагою тіла та дефіцитом маси тіла (42,0 % та 29,0 %; $p < 0,01$), тоді як серед пацієнтів з ХП та ЦД 2-го типу – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла (31,2 % ($p < 0,01$) та 28,1 % ($p < 0,05$)). У хворих I групи встановлено дефіцит м'язової та кісткової маси, а також нестачу вмісту рідини в організмі, тоді як у хворих II групи діагностовано виражене накопичення жирової маси в організмі та зниження м'язової маси, а також перевантаження організму вмістом рідини.

Висновки. Антропометричне дослідження вказує на переважання пацієнтів з дефіцитом маси тіла та нормальною вагою у групі хворих на ХП та ЦД 1-го типу, тоді як серед хворих на ХП та ЦД 2-го типу переважають особи з ожирінням I ступеня та надмірною вагою. У хворих на ХП та ЦД 1-го типу дослідження складу тіла вказує на дефіцит м'язової та кісткової маси, а також відносно зменшення вмісту рідини, тоді як у хворих II групи (поєднання ХП та ЦД 2-го типу) діагностовано збільшення жирової маси та рідинного компонента при тенденції до зменшення м'язової маси.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; цукровий діабет; трофологічний статус.

Вступ. Захворювання підшлункової залози (ПЗ), у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами розповсюдження, відсотком хворих, що тимчасово, а той і постійно втратили працездатність можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності [1]. Часто трапляється гіпер- або гіподіагностика ХП, а іноді він має маски інших гастроентерологічних захворювань [2], особливо на фоні поліморбідної патології, до якої можна віднести й ЦД, при якому одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органа [3, 4].

ПЗ виробляє понад 20 травних ферментів та більше 2 л секрету за добу. При захворюваннях ПЗ ця функціональна активність знижується, внаслідок чого відбувається порушення травлення з розвитком мальдигестії, вторинної мальабсорбції і, як результат – трофологічної недостатності [5]. Отже, дослідження трофологічного статусу у хворих на ХП, особливо при його поєднанні з цукровим діабетом 1-го чи 2-го типів, є актуальним питанням у хворих із поліморбідною патологією.

Мета – визначити особливості трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1-го та 2-го типів.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми фор-

мування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, 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).

Матеріал і методи дослідження. Під нашим спостереженням перебували 126 хворих на ХП та ЦД, які отримували стаціонарне лікування в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОД, та хворі, які перебували на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Хворих на ХП було поділено на дві групи: до I групи увійшли 62 хворих на ЦД 1-го типу, а II групу склали 64 пацієнти з ЦД 2-го типу. Серед обстежених I групи чоловіків було 32 (51,6 %), жінок – 30 (48,4 %). Середній вік становив $(43,8 \pm 7,1)$ років. Серед обстежених II групи чоловіків було 34 (53,1 %), жінок – 30 (46,9 %). Середній вік становив $(49,7 \pm 5,3)$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0 %), 9 жінок (45,0 %). Середній вік становив $(45,2 \pm 5,1)$ років.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятною методикою. Проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження сироватки крові з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), тесту на порушення толерантності до глюкози).

При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих поділили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,5–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [6].

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я. С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) ПЗ проводили копрологічне дослідження, визначали рівень амілази сироватки крові, а також використовували ¹³C-змішаний триглі-

церидний (¹³C-ЗТДТ) та ¹³C-амілазний дихальні тести (¹³C-АДТ).

Надання медичної допомоги обстеженим хворим на ЦД проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України та локальними протоколами. Діагноз ЦД 1-го типу встановили згідно з критеріями ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021), а саме – концентрація глюкози, виміряна натще (не менше 8 годин після останнього прийому їжі) складала в венозній або капілярній крові більше 6,1 ммоль/л, у венозній плазмі крові – більше 7,0 ммоль/л; концентрація глюкози, виміряна через 2 години після тесту на порушення толерантності до глюкози (або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі) складало в венозній крові більше 10,0 ммоль/л або в капілярній крові чи венозній плазмі крові більше 11,1 ммоль/л [7].

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [8, 9]. Ступінь тяжкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Для дослідження складу тіла всім хворим була проведена біоімпедансометрія 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. За норму вважали показники, наведені у таблиці 1 окремо для чоловіків та жінок.

Таблиця 1. Нормальні показники 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

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.

Результати й обговорення. У обстежених обох груп встановлено хронічне ураження ПЗ за даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, що проявлялось порушенням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) за даними копрологічного дослідження, змінами рівня амілази у сироватки крові, а також даних ¹³C-ЗТДТ та ¹³C-АДТ.

У всіх обстежених пацієнтів I групи діагностовано ЦД 1-го типу легкого ступеня (відсутність кетоацидозу та ком, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД), а також середнього ступеня тяжкості (в анамнезі кетоацидоз, а також наявність проявів діабетичної ретинопатії, нефропатії чи ангіопатія). У обстежених нами пацієнтів II групи також діагностовано ЦД 2-го типу переважно легкого та середнього ступенів тяжкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, показник HbA1c не перевищував 7 %.

Результати аналізу показників ІМТ вказують на відмінності між обстеженими хворими на ЦД

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 1-го та 2-го типів, а саме – в групі хворих на ЦД 1-го типу переважали пацієнти з нормальною вагою тіла та дефіцитом маси тіла (42,0 % та 29,0 % обстежених відповідно; $p < 0,01$), тоді як серед пацієнтів з ЦД 2-го типу – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла (31,2 % ($p < 0,01$) та 28,1 % ($p < 0,05$) обстежених відповідно). Слід зауважити, що серед хворих на ЦД 1-го типу та ХП не виявлено пацієнтів з ожирінням II та III ступенів, а серед обстежених з ЦД 2-го типу та ХП, навпаки, не визначали осіб з дефіцитом маси тіла (табл. 2). Також усім хворим на ЦД та ХП проведено біоімпедансне дослідження складу тіла з визначенням вмісту жирової, м'язової маси та вмісту рідини (табл. 3).

Таблиця 2. Розподіл обстежених хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1-го та 2-го типів залежно від індексу маси тіла

Показник	Обстежені хворі	
	I група (n=62) хворі на ЦД 1-го типу, %	II група (n=64) Хворі на ЦД 2-го типу, %
Виразений дефіцит маси тіла (ІМТ менше 16,0)	11,3*	–
Дефіцит маси тіла (ІМТ 16,0–18,5)	29,0**	–
Нормальна вага (ІМТ 18,5 – 24,9)	42,0**	15,6
Надмірна вага (ІМТ 25,0 – 29,9)	16,1	28,1
Ожиріння I ступеня (ІМТ 30,0 – 34,9)	1,6	31,2**
Ожиріння II ступеня (ІМТ 35,0 – 39,9)	–	22,0*
Ожиріння III ступеня (ІМТ 40,0 і більше)	–	3,1

Примітка. Різниця між показниками хворих I та II груп достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 3. Результати біоімпедансного дослідження у обстежених хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет

Показник	Обстежені хворі на ХП та ЦД	
	I група (n=62)	II група (n=64)
Жирова маса, %	18,54±2,38	48,15±2,14 **
М'язова маса, кг	25,41±1,12	33,23±2,51
Кісткова маса, %	9,48±0,77	13,56±0,87 *
Вміст рідини, %	35,22±2,67	53,41±2,26 *
ІМТ	30,38±1,87	47,15±2,14 **

Примітка. різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як видно із наведених вище результатів біоімпедансного обстеження, встановлено різницю у складі тіла у обстежених хворих на ХП залежно від форми ЦД. У хворих на ХП I групи (ЦД 1-го типу) встановлено дефіцит м'язової маси та кісткової маси, а також відносну нестачу вмісту рідини в організмі.

У хворих на ХП та ЦД 2-го типу (II група) діагностовано виражене накопичення жирової маси в організмі та відносне зниження м'язової маси, а також перевантаження організму вмістом рідини.

Отже, трофологічний статус у хворих на ХП має свої особливості залежно від форми ЦД, а

саме – при ЦД 1-го типу дефіцит маси тіла та нормальна вага проявляється зниженням м'язової та кісткової маси тіла, тоді як у хворих на ЦД 2-го типу при біоімпедансному дослідженні встановлено виражене збільшення жирової маси та вмісту рідини в організмі.

Висновки. 1. Антропометричне дослідження вказує на переважання пацієнтів з дефіцитом маси тіла та нормальною вагою у групі хворих на ХП та ЦД 1-го типу, тоді як серед хворих на ХП та ЦД 2-го типу переважають особи з ожирінням I ступеня та надмірною вагою.

2. У хворих на ХП та ЦД 1-го типу дослідження складу тіла вказує на дефіцит м'язової та кістко-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

вої мас, а також відносно зменшення вмісту рідини, тоді як у хворих II групи (поєднання ХП та ЦД 2-го типу) діагностовано збільшення жирової маси та рідинного компонента при тенденції до зменшення м'язової маси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Протеолітичний дисбаланс як фактор розвитку хронічного панкреатиту окремо та за наявності цукрового діабету 1 типу / Н. Г. Ракша, Т. І. Галенова, Т. Б. Вовк [та ін.] // Клінічна та експериментальна медицина. – 2019. – № 3 (152). – С. 186–191.
2. Христинич Т. М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит / Т. М. Христинич, Д. О. Гонцарюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2018. – № 3. – С. 20–27.
3. Ларин А. С. Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа / А. С. Ларин, С. М. Ткач // Здоров'я України. Тематичний номер. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2016. – № 2 (40). – С. 20–21.
4. Журавльова Л. В. Цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит: одна залоза – дві проблеми / Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова // Ліки України. – 2014. – № 9 (185). – С. 11–14.

REFERENCES

1. Raksha, N.H., Halenova, T.I., & Vovk, T.B. (2019). Proteolytic imbalance as a factor in the development of chronic pancreatitis separately and in the presence of type 1 diabetes. *Klinichna ta eksperimentalna medytsyna – Clinical and Experimental Medicine*, 3 (152), 186-191 [in Ukrainian].
2. Khrystych, T.M., & Hontsaryuk, D.O. (2018). Etiological factors that form chronic pancreatitis. *Zdobutky klinichnoi ta eksperimentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3, 20-27 [in Ukrainian].
3. Laryn, A.S., & Tkach, S.M. (2016). Patogeneticheskaya rol kyshechnogo disbioza v razvitii ozhyreniya, insulinorezistentnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa [Pathogenetic role of intestinal dysbiosis in the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes]. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer. Gastroenterologhiia. Hepatologhiia. Koloproktologhiia. – Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*, 2 (40), 20-21 [in Russian].
4. Zhuravlova, L.V., & Shekhovtsova, Yu.O. (2014). Tsukrovyy diabet 2-ho typu ta khronichnyi pankreatyt: odna zalozha – dvi problemy [Type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis: one gland – two problems]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 9 (185), 11-14 [in Ukrainian].

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження буде спрямовано на вивчення особливостей трофологічного статусу у хворих на ХП залежно від форми ЦД для розробки своєчасних та ефективних схем їх корекції.

5. Трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2015. – № 1. – С. 142–143.
6. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
7. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих / [М. К. Хобзей, М. В. Гульчій, Б. М. Маньковський та ін.] // Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – Київ, 2014. – 71 с.
8. Цукровий діабет 2 типу / [М. К. Хобзей, М. В. Гульчій, А. В. Степаненко та ін.] // Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – Київ, 2012. – 118 с.
9. Цукровий діабет 2 типу / [М. В. Гульчій, Л. Ф. Матюха, В. З. Нетяженко та ін.] // Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. – Київ, 2012. – 343 с.

5. Babinets, L.S., Nazarchuk, N.V., & Botsyuk, N.Ye. (2015). Trofologichnyi status khvorykh na khronichnyi pankreatyt biliarnoho henezu [Trophological status of patients with chronic pancreatitis of biliary origin]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperimentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 142-143 [in Ukrainian].
6. WHO: Global Database on Body Mass Index. Retrieved from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
7. Khobzey, M.K., Hulchiiy, M.V., & Mankovskyy, B.M. (2014). Tsukrovyy diabet 1 typu u molodykh liudei ta doroslykh [Type 1 diabetes mellitus in young people and adults]. *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy – Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care*, 71 [in Ukrainian].
8. Khobzey, M.K., Hulchiiy, M.V., & Stepanenko, A.V. (2012). Tsukrovyy diabet 2 typu [Diabetes mellitus type 2]. *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy – Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care*, 118 [in Ukrainian].
9. Hulchiiy, M.V., Matyukha, L.F., & Netyazhenko, V.Z. (2012). Tsukrovyy diabet 2 typu [Diabetes mellitus type 2]. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh – Adapted Clinical Guidelines Based on Evidence*, 343 [in Ukrainian].

ИЗМЕНЕНИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

©Е. С. Сирчак, В. Е. Барани, В. Ю. Коваль, З. Й. Фабри, С. С. Сирчак

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Поджелудочная железа (ПЖ) продуцирует более 20 пищеварительных ферментов в сутки. При заболеваниях ПЖ эта функциональная активность снижается, в результате чего происходит нарушение пищеварения с развитием трофологической недостаточности.

Цель – изучить особенности трофологического статуса у больных хроническим панкреатитом (ХП) и сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов.

Материал и методы. Обследовано 126 больных ХП и СД. Больных ХП поделили на 2 группы: в I группу вошли 62 больных СД 1-го типа, а II группу составили 64 пациента с СД 2-го типа. Всем обследованным пациентам проведены общеклинические исследования, а также биоимпедансометрия.

Результаты. Среди больных I группы преобладали пациенты с нормальной массой тела и дефицитом массы тела (42,0 % и 29,0 %; $p < 0,01$), тогда как среди пациентов с ХП и СД 2-го типа – лица с ожирением I ст. и избыточной массой тела (31,2 % ($p < 0,01$) и 28,1 % ($p < 0,05$)). У больных I группы установлены дефицит мышечной и костной массы, а также нехватка содержания жидкости в организме, тогда как у больных II группы диагностировано выраженное накопление жировой массы в организме и снижение мышечной массы, а также перегрузка организма содержанием жидкости.

Выводы. Антропометрическое исследование указывает на преобладание пациентов с дефицитом массы тела и нормальным весом в группе больных ХП и СД 1-го типа, тогда как среди больных ХП и СД 2-го типа преобладают лица с ожирением I степени и избыточным весом. У больных ХП и СД 1-го типа исследования состава тела указывают на дефицит мышечной и костной массы, а также относительное уменьшение содержания жидкости, тогда как у больных II группы (сочетание ХП и СД 2-го типа) диагностировано увеличение жировой массы и жидкостного компонента при тенденции к уменьшению мышечной массы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит; сахарный диабет; трофологичний статус.

CHANGES IN TROPHOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND DIABETES MELLITUS

©Ye. S. Sirchak, V. Ye. Barani, V. Yu. Koval, Z. Yo. Fabri, S. S. Sirchak

Uzhhorod National University

SUMMARY. The pancreas (P) produces more than 20 digestive enzymes per day. In diseases of the pancreas, this functional activity is reduced, resulting in digestive disorders with the development of trophological insufficiency.

The aim – to determine the features of trophological status in patients with chronic pancreatitis (CP) and diabetes mellitus (DM) types 1 and 2.

Material and Methods. 126 patients with CP and diabetes were examined. Patients with CP were divided into 2 groups: the first group included 62 patients with type 1 diabetes, and the second group consisted of 64 patients with type 2 diabetes. All examined patients underwent general clinical studies, as well as bioimpedancemetry.

Results and Discussion. Among patients of group I, there is a prevalence of patients with normal body weight and body weight deficit (42.0 % and 29.0 % – $p < 0.01$), while among patients with CP and type 2 diabetes – obese people of the first degree and overweight (31.2 % ($p < 0.01$) and 28.1 % ($p < 0.05$)). Group I patients had a deficiency of muscle and bone mass, as well as a lack of fluid in the body, while patients of group II were diagnosed with a pronounced accumulation of fat in the body and a decrease in muscle mass, as well as fluid overload.

Conclusions. Anthropometric studies indicate a predominance of patients with weight loss and normal weight in the group of patients with CP and type 1 diabetes, while among patients with CP and type 2 diabetes is dominated by obese I degree and overweight. In patients with CP and diabetes mellitus type 1 study of body composition indicates a deficiency of muscle and bone mass, as well as a relative decrease in fluid content, while in patients of group II (combination of CP and type 2 diabetes) was diagnosed with an increase in fat mass and fluid component tendencies to decrease muscle mass.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; diabetes mellitus; trophological status.

Отримано 22.05.2020

ЗМІНИ РІВНЯ Р-СЕЛЕКТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

©Є. С. Сірчак, В. І. Грига, А. В. Стегура, А. І. Гольча

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. Внаслідок інсулінорезистентності (ІР) у хворих з метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, НАЖХП, формується дисфункція ендотелію (ДЕ).

Мета – дослідити особливості зміни рівня Р-селектину в сироватці крові у хворих на НАЖХП залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та порушення вгодованості.

Матеріал і методи. Обстежено 104 хворих на НАЖХП. Хворих поділено наступним чином: в 1.1 підгрупу увійшли 22 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) та ІР, 1.2 підгрупу склали 30 пацієнтів із НАЖГ та ЦД 2-го типу; в 2.1 підгрупу увійшли 26 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та ІР, а 2.2 підгрупу склали 26 хворих на НАСГ та ЦД 2-го типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначення рівня Р-селектину у сироватці крові.

Результати. Встановлено підвищення рівня Р-селектину у всіх обстежених нами підгрупах пацієнтів. Виявлено стабільність підвищення його концентрації у сироватці крові із прогресуванням ураження печінки (від НАЖГ до НАСГ), а також його поєднання з ІР чи ЦД 2-го типу. Максимальний рівень Р-селектину визначено у хворих 2.2 підгрупи ((445,81±9,13) нг/мл, $p < 0,01$), а мінімальний – у хворих 1.1 підгрупи ((226,14±7,56) нг/мл, $p < 0,05$).

Висновки. У хворих на НАЖХП встановлено підвищення рівня Р-селектину у сироватці крові, що має стабільний характер, із максимальним його відхиленнями від норми при НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу та мінімальними змінами у хворих з НАЖГ та ІР. У хворих на НАЖХП та порушення вуглеводного обміну (ІР чи ЦД 2-го типу) рівень Р-селектину підвищується відповідно до збільшення індексу маси тіла із максимальними показниками у пацієнтів з ожирінням II ступеня.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність; цукровий діабет; Р-селектин.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. На сьогодні доведена спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою [1].

Вважають, що центральне місце у розвитку НАЖХП відіграє інсулінорезистентність (ІР) [2]. Унаслідок ІР у хворих з метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу, НАЖХП тощо формується дисфункція ендотелію, а також судинна резистентність до інсуліну у поєднанні з метаболічною резистентністю до інсуліну, що сприяє розвитку гіпертензії і серцево-судинних ускладнень [3].

Отже, дослідження різних біологічно активних речовин, які мають здатність впливати на стан судинного ендотелію у хворих на НАЖХП, особливо при його поєднанні з ІР та ЦД 2-го типу, є актуальним питанням у хворих з поєднаною патологією.

Мета – дослідити особливості зміни рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на НАЖХП залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та порушення вгодованості.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, 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).

Матеріал і методи дослідження. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОД) за 2016–2020 рр. обстежено 104 хворих на НАЖХП. Середній вік становив (49,5±8,3) років. Хворих поділено на дві групи залежно від стадії ураження печінки, а саме:

– I групу увійшли 52 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) (серед них чоловіків було 31 (59,6 %), жінок 21 (40,4 %); середній вік становив (48,4±5,2) років)

– II групу склали 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (серед них чоловіків було 32 (61,5 %), жінок 16 (38,5 %); середній вік становив (49,0±6,7) років).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Для вирішення поставленої мети хворих на НАЖХП по групах також поділили залежно від наявності ЦД 2-го типу (легкий ступінь тяжкості) чи ІР (рис. 1).

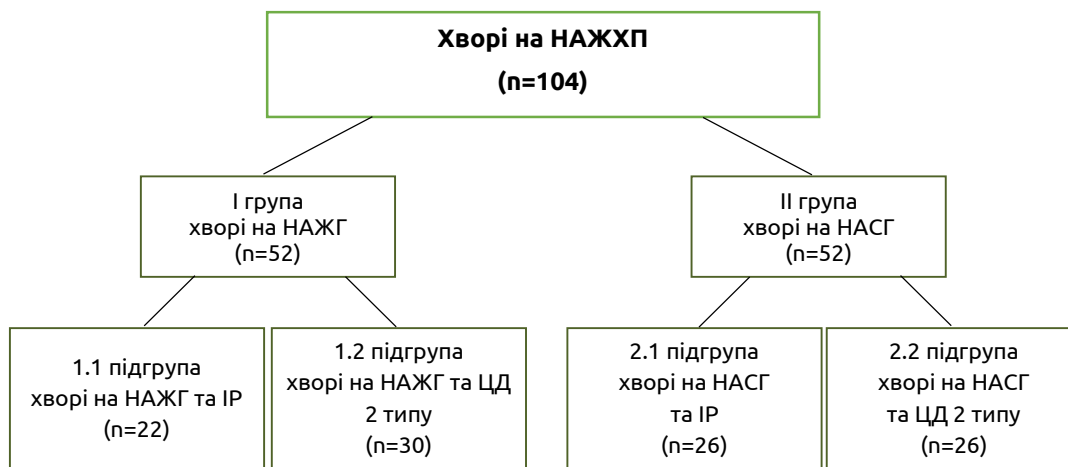


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від наявності інсулінорезистентності або цукрового діабету 2-го типу.

У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0 %), жінок – 8 (40,0 %). Середній вік складав (47,6±5,8) років.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду на проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усіх пацієнтів обстежували з використанням загальноклінічних, антропометричних, інструментальних та лабораторних методів. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг і анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих поділили залежно від показника ІМТ – ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [4].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятною методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну, вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

Ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА) виконували на апараті HDI-1500 (США)

з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5–10 мГц – «Zonagae» (США). Ендотеліозалежну (ЕЗВД) та ендотелінезалежну (ЕНВД) вазодилатацію ПА вивчали за методом, запропонованим D. Celermajer [5].

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [11]. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [6, 7]. Ступінь тяжкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

У всіх обстежених нами хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу в сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення показника Р-селектину з використанням тест-системи фірми «eBioscience» (Австрія).

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.

Результати й обговорення. Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла у переважній більшості обстежених пацієнтів з НАЖХП. При цьому, як наведено у таблиці 1, як у групі хворих на НАЖГ, так і

Таблиця 1. Розподіл обстежених хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від показника індексу маси тіла

Показник	Обстежені хворі на НАЖХП			
	I група (n=52)		II група (n=52)	
	1.1 підгрупа (n=22)	1.2 підгрупа (n=30)	2.1 підгрупа (n=26)	2.2 підгрупа (n=26)
Нормальна вага, % (ІМТ 18,0 – 24,9)	13,6*,^	3,3	7,6*	3,8%
Надмірна вага, % (ІМТ 25,0 – 29,9)	40,9**,^	20,0	30,8**	15,4%
Ожиріння I ст., % (ІМТ 30,0 – 34,9)	27,3	53,4**,++	38,5^	34,6%
Ожиріння II ст., % (ІМТ 35,0 – 39,9)	18,2	23,3	23,1%	26,2%

Примітка. Різниця між показниками у хворих I та II груп по підгрупах достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками 1.1 та 2.1 підгруп достовірна: ^ – $p < 0,05$; різниця між показниками 1.2 та 2.2 підгруп достовірна: + – $p < 0,05$.

серед обстежених із НАСГ у поєднанні з ІР (1.1 та 2.1 підгрупи) переважали особи з надмірною вагою тіла та ожирінням I ступеня. Слід зазначити, що на стадії ураження печінки, що відповідає НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу, на 7,7 % частіше діагностовано ожиріння I ст., ніж надмірна вага тіла, тоді як у підгрупі хворих з НАСГ та ІР на 23,6 % частіше встановлену надмірну вагу, порівняно із ожирінням I ст.

У хворих 1.2 та 2.2 підгруп (НАЖГ та НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу) частіше визначали ожи-

ріння I та II ступенів. У цих підгрупах обстежених нормальна вага діагностована лише у 3,3 % та у 3,8 % обстежених, а надмірна вага – у 20,0 % та 15,4 % обстежених відповідно.

Визначення інструментальних показників порушення стану ендотелію підтверджує факт його дисфункції (ДЕ) у хворих на НАЖХП. При цьому, зміни мають стадійний характер, тобто із прогресуванням ураження печінки, а також за її поєднання з ЦД 2-го типу, більш виражено змінюються показники ЕЗВД та ЕНВД (табл. 2).

Таблиця 2. Зміни показників дисфункції ендотелію та Р-селектину в обстежених хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Обстежені	Показник		
	ЕЗВД, %	ЕНВД, %	Р-селектин, нг/мл
Контрольна група	13,74±2,12	24,78±2,04	118,23±5,51
I група (n=52)			
1.1 підгрупа (n=22)	11,22±0,50	18,44±1,06	226,14±7,56*
1.2 підгрупа (n=30)	10,71±0,52	17,79±1,12*	298,40±7,31*
II група (n=52)			
2.1 підгрупа (n=26)	9,51±0,44	16,01±1,23*	358,77±6,55**
2.2 підгрупа (n=26)	8,23±0,45*	15,35±1,01*	445,81±9,13**,+

Примітка. Відмінності між показниками контрольної групи та обстеженими пацієнтами достовірні: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – $p < 0,05$.

При характеристиці зміни рівня Р-селектину, як одного із лабораторних маркерів ДЕ, виявлено його підвищення у всіх обстежених нами підгрупах пацієнтів. Слід зауважити стадійність підвищення його концентрації у сироватці крові із прогресуванням ураження печінки (від НАЖГ до НАСГ), а також його поєднання з ІР чи ЦД 2-го типу. Максимальний рівень Р-селектину визначений у хворих 2.2 підгрупи ((445,81±9,13) нг/мл, $p < 0,01$), а мінімальний – у хворих 1.1 підгрупи ((226,14±7,56) нг/мл, $p < 0,05$). Ми охарактеризували також залежність зміни рівня Р-селектину у хворих на НАЖХП та по-

рушення вуглеводного обміну від зміни вгодованості у обстежених хворих (табл. 3).

Виявлена сильна кореляційна залежність між показником Р-селектину та надмірною вагою тіла у хворих на НАЖГ та НАСГ у поєднанні з ІР ($r = 0,78$; $p < 0,01$ та $r = 0,62$; $p < 0,05$ відповідно). При ожирінні I ст. статистично достовірний зв'язок між збільшенням рівня Р-селектину встановлено у хворих 1.2 підгрупи, а також у хворих з НАСГ, як при поєднанні його з ІР, так і з ЦД 2-го типу.

Аналіз отриманих даних вказує на підвищення концентрації Р-селектину у сироватці крові, як

Таблиця 3. Зіставлення показників Р-селектину в сироватці крові з вираженістю порушення вгодованості в обстежених хворих

Показник	Обстежені хворі на НАЖХП			
	I група (n=52)		II група (n=52)	
	1.1 підгрупа (n=22)	1.2 підгрупа (n=30)	2.1 підгрупа (n=26)	2.2 підгрупа (n=26)
Надмірна вага	r=0,78; p<0,01	–	r=0,62; p<0,05	–
Ожиріння I ст.	–	r=0,82; p<0,01	r=0,72; p<0,01	r=0,69; p<0,05

одного із лабораторних маркерів ДЕ, в усіх групах обстежених нами пацієнтів. Як вказують отримані нами результати, максимальне відхилення показника даної біологічно активної речовини від норми встановлено у хворих із НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням різного ступеня вираженості.

Відомо, що Р-селектин «з'являється» при агрегації тромбоцитів у місцях пошкодження судинної стінки, а також збільшення його рівня в організмі пов'язане з вивільненням прозапальних цитокінів у тканинах внутрішніх органів. При метаболічно обумовлених захворюваннях, до яких належать перераховані вище патологічні стани, порушення цитокінової ланки організму є одним із компонентів їх патогенезу, а також вказує на прогресування ускладнень при них. Активація Р-селектину, що регулює адгезію лейкоцитів, на нашу думку, відбувається як відповідь на запалення в тканинах і на початкових стадіях патологічного процесу спрямована на збереження цілісності ендотеліальної вистилки судин внутрішніх органів. Якщо на початкових етапах це відбувається як захисна реакція, то в подальшому, при вичерпанні компенсаторних резервів організму, ці активовані клітини адгезії

(Р-селектин), сприяють розвитку/виникненню запальних змін у внутрішніх органах. При цьому приєднується новий компонент, який відповідає за хронізацію ураження у внутрішніх органах – а саме формування дисфункції ендотелію, особливо при коморбідних метаболічно індукованих патологічних станах, таких як НАЖХП, ЦД, ожиріння.

Висновки. 1. У хворих на НАЖХП встановлено підвищення рівня Р-селектину в сироватці крові, що має стадійний характер, із максимальним його відхиленнями від норми при НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу та мінімальними змінами у хворих з НАЖГ та ІР.

2. У хворих на НАЖХП та порушення вуглеводного обміну (ІР чи ЦД 2-го типу) рівень Р-селектину підвищується відповідно до збільшення ІМТ із максимальними показниками у пацієнтів з ожирінням II ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення змін рівнів біологічно активних речовин, у тому числі Р-селектину та його ролі у формуванні ускладнень у хворих на НАЖХП та порушення вуглеводного обміну для розробки ефективних методів їх профілактики та лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби / Ю. М. Степанов, Н. В. Недзвецька, В. Б. Ягмур, І. А. Кленіна // Гастроентерологія. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 13–18.
2. Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih, F. R. Jornayvaz // Journal of Endocrinology. – 2013. – Vol. 218 (3). – P. 25–36.
3. Zheng C. Vascular function, insulin action and exercise: An intricate interplay / C. Zheng, L. Zhenqi // Trends Endocrinol. Metab. – 2015. – No. 26 (6). – P. 297–304.
4. WHO: Global Database on Body Mass Index. – URL : http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

5. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – No. 24 (6). – P. 1468–1474.

6. Цукровий діабет 2 типу / [М. К. Хобзей, М. В. Гульчій, А. В. Степаненко та ін.] // Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – Київ, 2012. – 118 с.

7. Цукровий діабет 2 типу / [М. В. Гульчій, Л. Ф. Матюха, В. З. Нетяженко та ін.] // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Київ, 2012. – 343 с.

REFERENCE

1. Stepanov, Yu.M., Nedzvetskaya, N.V., Yagmur, V.B., & Klenina, I.A. (2018). Nealkoholna zhyrova khvoroba rechinky: osoblyvosti metabolichnykh zmin na riznykh etapakh rozvytku khvoroby [Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 52 (1), 13-18. DOI: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 [in Ukrainian].
2. Asrih, M., & Jornayvaz, F.R. (2013). Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Endocrinology*, 218 (3), 25-36. DOI: 10.1530/JOE-13-0201.
3. Zheng, C., & Zhenqi, L. (2015). Vascular function, insulin action and exercise: An intricate interplay. *Trends Endocrinol. Metab.*, 26 (6), 297-304. DOI:10.1016/j.tem.2015.02.002
4. WHO: Global Database on Body Mass Index. Retrieved from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
5. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Bull, C., Robinson, J., & Deanfield, J.E. (1994). Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24 (6), 1468-1474.
6. Hobzei, M.K., Hulchii, M.V., & Stepanenko, A.V. (2012). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) dopomohy [Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care]*. Kyiv. Retrieved from: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/> [in Ukrainian].
7. Hobzei, M.K., Matyuha, L.F., & Netiazhenko, V.Z. (2012). *Tsukrovoyi diabet 2 typu. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh diabet 2 typu [Type 2 diabetes mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence]*. Kyiv. Retrieved from: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/> [in Ukrainian].

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ P-СЕЛЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

©Е. С. Сирчак, В. И. Грига, А. В. Стегура, А. И. Гольча

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает спектр заболеваний, тесно связанных с метаболическими факторами риска. Вследствие инсулинорезистентности (ИР) у больных с метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, НАЖБП, формируется дисфункция эндотелия (ДЭ).

Цель – изучить особенности изменения уровня P-селектина в сыворотке крови у больных НАЖБП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа и нарушения упитанности.

Материал и методы. Обследовано 104 больных НАЖБП. Больные распределены следующим образом: в 1.1 подгруппу вошли 22 больных с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ) и ИР, 1.2 подгруппу составили 30 пациентов с НАЖГ и СД 2-го типа; в 2.1 подгруппу вошли 26 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и ИР, а 2.2 подгруппу составили 26 больных НАСГ и СД 2-го типа. Всем обследованным пациентам проведены общеклинические исследования, а также определение уровня P-селектина в сыворотке крови.

Результаты. Установлено повышение уровня P-селектина во всех обследованных нами подгруппах пациентов. Выявлена стадийность повышения его концентрации в сыворотке крови в зависимости от прогрессирования поражения печени (от НАЖГ до НАСГ), а также его сочетания с ИР или СД 2-го типа. Итак, максимальный уровень P-селектина выявлен у больных 2.2 подгруппы ((445,81±9,13) нг/мл, $p < 0,01$), а минимальный у больных 1.1 подгруппы ((226,14±7,56) нг/мл, $p < 0,05$).

Выводы. У больных НАЖБП установлено повышение уровня P-селектина в сыворотке крови, которое имеет стадийный характер, с максимальными его отклонениями от нормы при НАСГ в сочетании с СД 2-го типа и минимальными изменениями у больных с НАЖГ и ИР. У больных НАЖБП и нарушениями углеводного обмена (ИР или СД 2-го типа) уровень P-селектина повышается по мере увеличения индекса массы тела с максимальными показателями у пациентов с ожирением II степени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; инсулинорезистентность; сахарный диабет; P-селектин.

CHANGES IN P-SELECTIN LEVEL IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

©Ye. S. Sirchak, V. I. Griga, A. V. Stegura, A. I. Holcha

Uzhhorod National University

SUMMARY. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) covers a range of diseases closely related to metabolic risk factors. As a result of insulin resistance (IR) in patients with metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) type 2, NAFLD, is forming endothelial dysfunction (DE).

The aim – to investigate the peculiarities of changes in the level of P-selectin in the serum of patients with NAFLD depending on the presence or absence of type 2 diabetes and malnutrition.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Material and Methods. 104 patients with NAFLD were examined. Patients were distributed as follows: subgroup 1.1 included 22 patients with nonalcoholic fatty hepatosis (NAFH) and IR, subgroup 1.2 consisted of 30 patients with NAFH and type 2 diabetes; subgroup 2.1 included 26 patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and IR, and subgroup 2.2 consisted of 26 patients with NASH and type 2 diabetes. All examined patients underwent general clinical studies, as well as determination of serum P-selectin levels.

Results and Discussion. An increase in the level of P-selectin was found in all subgroups of patients examined by us. The stage of increase of its concentration in blood serum with progression of liver damage (from NAFH to NASH), as well as its combination with IR or type 2 diabetes was revealed. Therefore, the maximum level of P-selectin was determined in patients of subgroup 2.2 (445.81 ± 9.13 ng/ml, $p < 0.01$), and the minimum in patients of subgroup 1.1 (226.14 ± 7.56 ng/ml, $p < 0.05$).

Conclusions. In patients with NAFLD, an increase in serum P-selectin levels was found, with its maximum deviations from the norm in NASH in combination with type 2 diabetes and minimal changes in patients with NAFH and IR. In patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders (type 2 diabetes or diabetes mellitus), the level of P-selectin increases in accordance with the increase in body weight index with maximum values in patients with grade II obesity.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance; diabetes mellitus; P-selectin.

Отримано 17.05.2020

АПРОКСИМАЦІЯ УРАЖЕННЯ НИРОК ЗА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *CYP11B2* (RS1799998)

©Л. П. Сидорчук, В. С. Джурак, О. М. Іфтода, О. М. Коровенкова

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Поєднання есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) та цукрового діабету – провідна незалежна причина ураження нирок, на їх частку припадає 63 % усіх випадків хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета – оцінити кореляції та розробити моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998).

Матеріал і методи. Скринінг пройшли 100 хворих на ЕАГ, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень із наступним епідеміологічним, кореляційним та регресійним аналізом отриманих результатів. ХХН нирок визначали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-ЕРІ (за креатиніном і цистатином-С крові з урахуванням статі), відповідно до рекомендацій KDIGO (2012). Контрольну групу склали 48 практично здорових людей, які вірогідно не відрізнялись за статевим розподілом і віком. У 72 хворих та у контрольній групі виконали дослідження поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЛР аналізу.

Результати. ШКФ, розрахована за креатиніном, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) прямо корелює із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) та зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові, рівня глюкози крові у носіїв *CC*-генотипу ($r=-0,53$; $p=0,042$), а також віку ($r=-0,51-0,54$; $p<0,05$) і статі: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r=-0,38$; $p=0,02$).

У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), негативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові ($r=-0,96-0,98$; $p<0,001$). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення обводу талії / обводу стегон ($r=-0,52$; $p<0,011$). Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} у обстеженій популяції хворих на ЕАГ для носіїв всіх поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), а за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв *T*-алеля можна апроксимувати рівняннями логіт-регресії.

Висновок. Моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ є спроможними за ШКФ_{Креатинін} для всіх генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв *T*-алеля даного гена.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертензія; хронічна хвороба нирок; кореляція; апроксимація; моделі; ген *CYP11B2*(rs1799998).

Вступ. За даними світових експертів міжнародних товариств ESC/ESH (2018), KDIGO (2012), ACC/AHA (2019) гіпертонічна хвороба є другою ключовою причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) після цукрового діабету (ЦД) і може бути основною ознакою безсимптомного первинного захворювання нирок [1–6]. А комбінація есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) та ЦД є провідною незалежною причиною ураження нирок, на їх частку припадає 63 % усіх випадків ХХН. Зміна ниркової функції найчастіше виявляється за підвищенням креатиніну в сироватці крові. Однак, це недостатньо чутливий маркер порушення роботи нирок, оскільки значне зниження ренальної функції може бути і до підвищення вмісту креатиніну в крові. Тому відсутність ранньої діагностики ЕАГ призводить до безсимптомного гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів (Hypertension-mediated organ damage – HMOD): гіпертрофії лівого шлуночка, ХХН, ураження судин, сітківки ока тощо), що підвищує ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) і погіршує серцево-судинний прогноз пацієнта [1, 7–11]. У осіб із термінальною стадією ниркової недостатності ризик серцево-судинної смерті у 15–30 разів вищий, ніж у загальній популяції.

Враховуючи високу смертність від ССУ та інвалідизуючі ураження органів-мішеней за ЕАГ потрібно покращити ефективність раннього прогнозування HMOD, несприятливого перебігу недуги та апроксимувати появу ХХН за ЕАГ, з метою корекції терапії та вторинної профілактики.

Мета – оцінити кореляції та розробити моделі апроксимації появи ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998).

Матеріал і методи дослідження. Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018), KDIGO (2012), що описано у попередніх статтях [1, 2, 8, 12–14]. Етап скринінгу пройшли 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1–3-го ступенів підвищення артеріального тиску, помірного, високого чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 41 до 74 років (у середньому (59,87±8,02) років), серед них чоловіків було 25,0 %, жінок – 75,0 %. Комплексне обстеження включало загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення у тому числі креатинін крові, цистатин-С), інструментальні (ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання систолічного і діастолічного АТ (САТ, ДАТ), УЗО нирок), а також консультації офтальмолога і невролога. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без клінічних симптомів з їх боку чи порушення функції (II стадія ЕАГ). У 37 осіб діагностовано ХХН відповідно до рекомендацій Національної спілки нирок, США (KDIGO, 2012) [2], серед них 23 жінки і 14 чоловіків). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI за креатиніном і цистатином-С (з урахуванням статі). За знижений приймали показник ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м², протягом ≥ 3 місяців із або без інших ознак ураження нирок, відповідно до рекомендацій KDIGO [2]. Контрольну групу склали 48 практично здорових людей (чоловіків 36,67 %, жінок 63,33 %) віком (47,21 \pm 7,22) років, що не відрізнялось за віком та статевим розподілом із групою хворих ($p > 0,05$).

Для дослідження SNP поліморфізму гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (CYP11B2, rs1799998) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam (зразки, гомозиготні для С алеля гена CYP11B2 каналу

Fam) та Hex (зразки, гомозиготні для алеля Т на каналі Hex).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Зв'язок показників вивчали за допомогою парного лінійного параметричного коефіцієнта Пірсона та непараметричного рангового коефіцієнта Спірмена. Для уникнення хибних результатів у випадку появи нелінійного зв'язку виконали регресійний багатофакторний кореляційний аналіз із вирахуванням коефіцієнта множинної кореляції (R²) та побудовою моделей апроксимації появи ХХН з подальшою перевіркою спроможності моделей. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Зв'язку ШКФ_{Креатинін} а також ШКФ_{Цистатин-С} із показниками ліпідного профілю, альдостерону, індексу маси тіла (ІМТ), ЦД 2-го типу, курінням, САТ, ДАТ, рівнем білірубину, активністю ферментів аланін- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ) у хворих на ЕАГ не встановили.

Кореляційний аналіз засвідчив наявність тісного прямого зв'язку ШКФ, розрахованої за креатиніном (СКД-EPI), незалежно від генотипів гена CYP11B2 (rs1799998) із показником ШКФ_{Цистатин-С} ($r = 0,82$; $p < 0,001$) та встановили зворотну сильну залежність від концентрації креатиніну і цистатину-С крові: у носіїв СС-генотипу $r = -0,67$ ($p = 0,006$), ТС-генотипу – $r = -0,75$ ($p < 0,001$) і ТТ-генотипу – $r = -0,70$ ($p < 0,001$), відповідно (рис. 1–3). Помірної сили негативний зв'язок виявили між ШКФ, розрахованої за креатиніном, і рівнем глюкози крові для носіїв СС-генотипу ($r = -0,53$; $p = 0,042$), а також за віком, незалежно від поліморфних варіантів

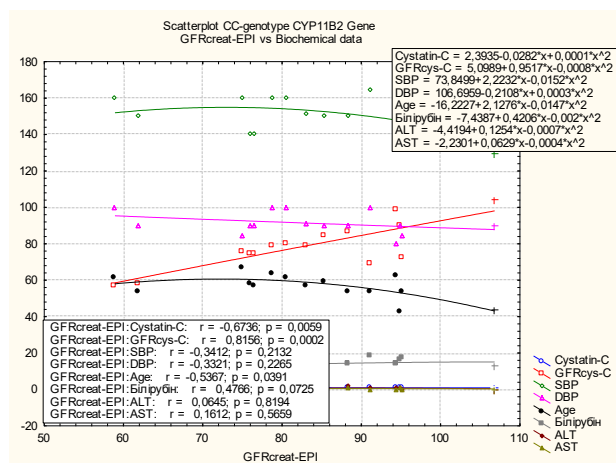


Рис. 1. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із цистатином-С, ШКФ_{Цистатин-С}, САТ, ДАТ, віком, рівнем загального білірубину, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв СС-генотипу гена CYP11B2 (rs1799998).

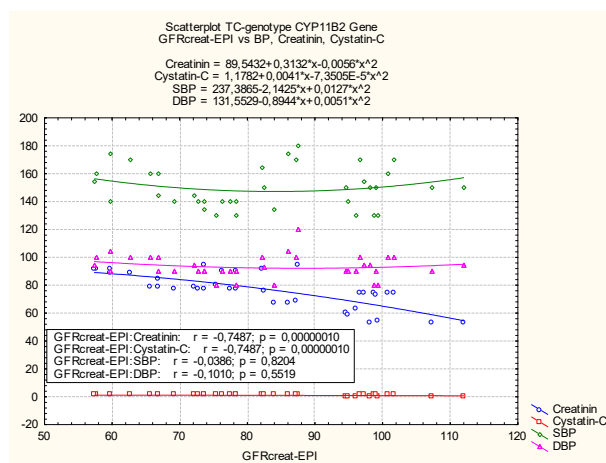


Рис. 2. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із креатиніном, цистатином-С, САТ, ДАТ крові у хворих на ЕАГ носіїв ТС-генотипу гена CYP11B2 (rs1799998).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

гена *CYP11B2*: для осіб із *CC*-генотипом – $r = -0,54$ ($p = 0,039$), для носіїв *TC*- і *TT*-генотипів – $r = -0,32$ ($p = 0,052$) і $r = -0,51$ ($p = 0,012$) відповідно. Окрім того, встановили негативну кореляцію ШКФ_{Креатинін} зі статтю: у жінок із *TC*-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків ($r = -0,38$; $p = 0,02$) (див. рис. 1–3).

У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (*rs1799998*), не-

гативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові: у носіїв *CC*-генотипу – $r = -0,96$ ($p < 0,001$), у пацієнтів із *TC*- і *TT*-генотипами – $r = -0,98$ ($p < 0,001$) і $r = -0,97$ ($p < 0,001$) відповідно (рис. 4–6). У пацієнтів із *TT*-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ($r = -0,52$; $p < 0,011$) (рис. 6).

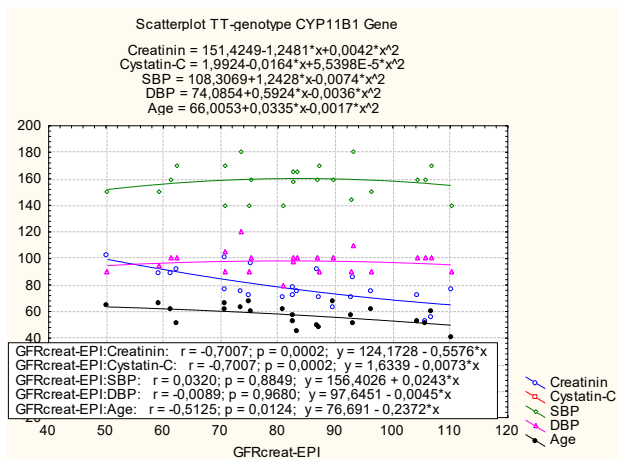


Рис. 3. Кореляції ШКФ_{Креатинін} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ, віком у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

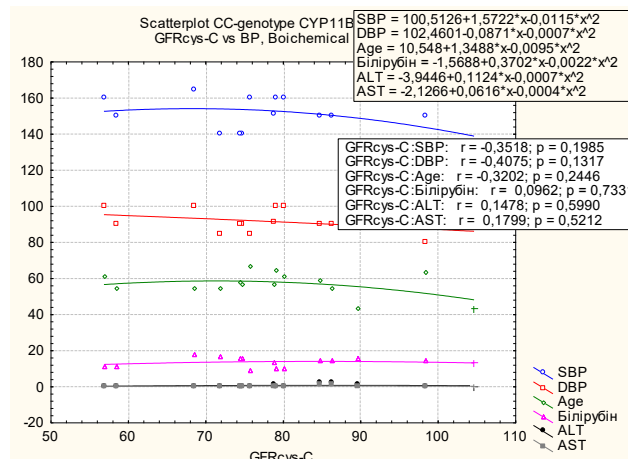


Рис. 4. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із САТ, ДАТ, віком, рівнем білірубіну, активністю ферментів АЛТ, АСТ у хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

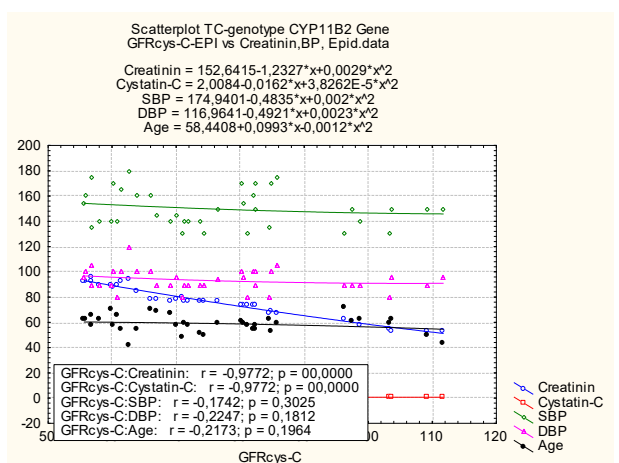


Рис. 5. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із креатиніном і цистатином-С крові, САТ, ДАТ та віком у хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

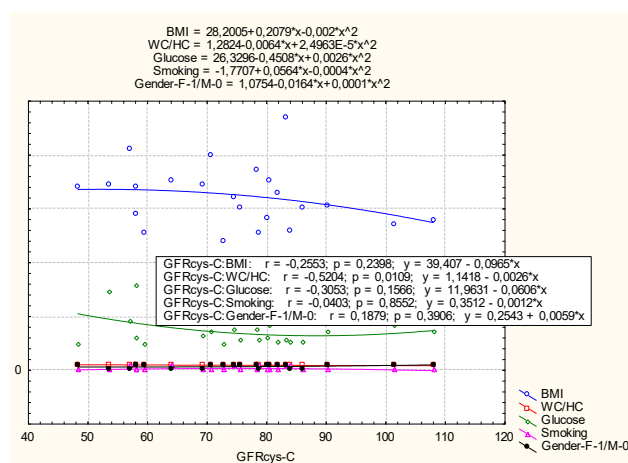


Рис. 6. Кореляції ШКФ_{Цистатин-С} із ІМТ, ОТ/ОС, глюкозою крові, курінням і статтю у хворих на ЕАГ носіїв *TT*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*).

Для аналізу комплексного впливу потенційних маркерів та предикторів на розвиток ХХН (за рівнем креатиніну та цистатину-С окремо) у хворих на ЕАГ залежно від поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (*rs1799998*) виконали багатофакторний покроковий регресійний аналіз. Для побудови дискретної математичної моделі обрали бінарні, порядкові чи кількісні відклики, залежно від показників із поліноміальною лінією тренда (ступінь

полінома 3). Отримані залежності описували рівняннями логіт-регресії. У хворих на ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *CYP11B2* (*rs1799998*) множинний регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} (СКД-ЕРІ) виявив дуже високу достовірність апроксимації поліноміальної лінії тренда за коефіцієнтом множинної кореляції $R^2 = 0,99$, низьку стандартну помилку оцінки моделі $\epsilon = 0,0067$, високий критерій зв'язку ($F = 3918E3$; $p < 0,001$). Для носіїв *CC*-, *TC*- та *TT*-geno-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення типів залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\begin{aligned} > Y_{\text{ШКФ-CC-генотип}} = -414,28 - 53,31 * X_{\text{жінки}} - 2,64 * X_{\text{креатинін}} + \\ 162,82 * X_{\text{Цистатин-С}} + 16,45 * X_{\text{ТТ}} + 71,05 * X_{\text{ХС ЛПВЩ}} + 0,26 * \\ X_{\text{ХС ЛПНЩ}} + 0,13 * X_{\text{САТ}} + 0,13 * X_{\text{ДАТ}} - 58,64 * X_{\text{Куріння}} + \\ 32,20 * X_{\text{ОТ/ОС}} - 60,59 * X_{\text{АЛТ}} + 168,41 * X_{\text{АСТ}} - 1,54 * X_{\text{Білірубін}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТС-генотип}} = 110,85 + 0,52 * X_{\text{Креатинін}} - 17,49 * X_{\text{Жінки}} - \\ 0,49 * X_{\text{Вік}} + 0,11 * X_{\text{САТ}} - 0,17 * X_{\text{ДАТ}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТТ-генотип}} = 47,62 - 0,88 * X_{\text{Креатинін}} + 0,94 * X_{\text{Цистатин}} - \\ 15,71 * X_{\text{Стать}} - 0,34 * X_{\text{Вік}} \end{aligned}$$

де X – факторна ознака.

Покроковий регресійний аналіз розвитку ХХН за ШКФ_{Цистатин-С} (СКД-ЕРІ) засвідчив достовірну апроксимацію лінії тренда тільки для носіїв Т-алеля (ТС- та ТТ-генотипів) гена *CYP11B2* (rs1799998): R²=0,56 (p=0,029) та R²=0,61 (p=0,027) відповідно. Отримані моделі для носіїв ТС- та ТТ-генотипів за цистатином-С можна апроксимувати наступними рівняннями логіт-регресії:

$$\begin{aligned} > Y_{\text{ШКФ-ТС-генотип}} = 214,62 - 75,86 * X_{\text{Цистатин-С}} - \\ 0,66 * X_{\text{ДАТ}} - 1,09 * X_{\text{Вік}}; \\ > Y_{\text{ШКФ-ТТ-генотип}} = 220,62 - 0,88 * X_{\text{Креатинін}} - 103,12 * X_{\text{ОТ/ОС}}, \\ \text{де X – факторна ознака.} \end{aligned}$$

За даними епідеміологічного аналізу цистатин-С крові, як маркер пошкодження нирок, має вищу чутливість за нижчої специфічності, ніж рівень креатиніну крові (Se=0,55; 95 % CI Se: 0,37-0,71; p=0,013 проти Se=0,50; 95 % CI Se: 0,31-0,69; p<0,001),

ЛІТЕРАТУРА

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P. E. Stevens, R. W. Bilous [et al.] // Kidney International Supplements. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
- 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74 (10). – P. 177–232.
- Сидорчук Л. П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Л. П. Сидорчук. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2011. – 532 с.
- Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." – Київ: МОЗ, 2016. – 54 с.
- Patients with hypertensive nephropathy and chronic kidney disease might not benefit from strict blood

що асоціюється з більш ніж удвічі нижчим коефіцієнтом ймовірності Likelihood Ratio (LR) пошкодження нирок (LR=2,04 проти 5,5) і засвідчує, що цистатин-С крові є більш чутливим маркером і раніше реагує на ураження нирок, аніж креатинін.

Висновки. 1. ШКФ розрахована за креатиніном незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998) прямо корелює із показником ШКФ_{Цистатин-С} (r=0,82; p<0,001) та зворотно сильно залежить від концентрації креатиніну і цистатину-С крові, рівня глюкози крові у носіїв CC-генотипу (r=-0,53; p=0,042), а також віку (r=-0,51-0,54; p<0,05) і статі: у жінок із ТС-генотипом ШКФ_{Креатинін} нижча, ніж у чоловіків (r=-0,38; p=0,02).

У хворих на ЕАГ ШКФ за цистатином-С, незалежно від генотипів гена *CYP11B2* (rs1799998), негативно сильно корелює із креатиніном та цистатином-С крові (r=-0,96-0,98; p<0,001). У пацієнтів із ТТ-генотипом ШКФ_{Цистатин-С} помірно зворотно залежить від показника співвідношення ОТ/ОС (r=-0,52; p<0,011).

Залежність розвитку ХХН за ШКФ_{Креатинін} у обстеженій популяції хворих на ЕАГ для носіїв всіх поліморфних варіантів гена *CYP11B2* (rs1799998), а за ШКФ_{Цистатин-С} для носіїв Т-алеля можна апроксимувати рівняннями логіт-регресії.

Перспективи подальших досліджень полягають у розрахунку ризиків появи ХХН у хворих на АГ залежно від метаболічних та генетичних чинників.

pressure control / S. Vettoretti, L. Caldiroli, F. Zanon [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2018. – Vol. 43. – P. 1706–1715.

7. Сидорчук Л. П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятьох генів / Л. П. Сидорчук // Український терапевтичний журн. – 2008. – № 2. – С. 13–20.

8. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія": наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Робоча група з артеріальної гіпертензії України асоціації кардіологів. – Київ: МОЗ, 2012. – 108 с.

9. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study / H. Ibsen, M. H. Olsen, K. Wachtell [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 198–202.

10. Порівняльна характеристика профілактики серцево-судинних захворювань в Україні та Європі за даними EUROASPIRE IV: госпітальна лінія / В. М. Коваленко, М. М. Долженко, Є. Г. Несукаль, Я. С. Дьяченко [Електронний ресурс] // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 1 (45). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42194>

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

11. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T. Ninomiya, V. Perkovic, B. E. de Galan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1813–1821.

12. Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію / В. С. Джуряк, І. В. Бондарчук, Л. П. Сидорчук [та ін.] // *Сімейна медицина.* – 2017. – № 2. – С. 51–54.

13. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у

хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктивів / І. В. Бондарчук, В. С. Джуряк, Л. П. Сидорчук [та ін.] // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2017. – Т. XVI, № 1 (59). – С. 33–38.

14. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients / V. Dzhuryak, L. Sydoruk, A. Sydoruk, O. Kamyshnyi [et al.] // *Biointerface Research in Applied Chemistry.* – 2020. – Vol. 10 (3). – P. 5406–5411.

REFERENCES

1. Williams, B., Mancia, G., & Spiering, W. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39 (33), 3021-3104.

2. Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L. M., & De Jong, P. E. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3, 1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73

3. Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., & Hahn, E.J. (2019). ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74 (10), 177-232.

4. Sydoruk, L.P. (2011). *Farmakogenetyka артеріальної гіпертензії [Pharmacogenetics of arterial hypertension]*. Chernivtsi Vyd-vo BDMU [in Ukrainian].

5. (2016). Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.06.2016 № 564 "Unifikovani klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.06.2016 № 564 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Prevention of cardiovascular diseases"]. *MOZ – Ministry of Health* [in Ukrainian].

6. Vettoretti, S., Caldiroli, L., Zanoni, F., Azzini, V., Villarini, A., Meazza, R., & Messa, P. (2018). Patients with hypertensive nephropathy and chronic kidney disease might not benefit from strict blood pressure control. *Kidney Blood Press. Res.*, 43, 1706-1715.

7. Sydoruk, L.P. (2008). Pokaznyky ekhokardiohramy ta heometrychni modeli miokarda liivooho shlunochka u khvorykh na артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму піатоків лівих [Echocardiogram parameters and geometric models of the left ventricular myocardium in patients with hypertension depending on the polymorphism of five genes]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurn. – Ukrainian Therapeutic Journal*, 8 (2), 13-20 [in Ukrainian].

8. (2012). Nاستanova ta klinichnyy protokoli nadania medychnoi dopomohy "Arтеріальна гіпертензія". Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry артеріальній гіпертензії". Robocha hrupa z артеріальної гіпертензії Української

asotsiatsii kardiologiv [Guidelines and clinical protocol of Medical care "Arтеріальна гіпертензія" Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.05.2012 № 384 "On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for hypertension". Working group on артеріальна гіпертензія of the Ukrainian Association of Cardiologists"]. *MOZ – Ministry of Health* [in Ukrainian].

9. Ibsen, H., Olsen, M. H., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L.H., & Mogensen, C.E. (2005). Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 45, 198-202.

10. Kovalenko V.M., Dolzhenko M.M., Nesukay Ye.H., & D'yachenko YA.S. (2016). Porivniialna kharakterystyka profilaktyky sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini ta Yevropi za danymy EUROASPIRE IV: hospіtalna liniia [Comparative characteristics of prevention of cardiovascular diseases in Ukraine and Europe according to EUROASPIRE IV: hospital line]. *Arтеріальна гіпертензія – Arтеріальна гіпертензія*, 1 (45). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42194> [in Ukrainian].

11. Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B. E., Zoungas, S., Pillai, A., & Jardine, M. (2009). ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 1813-1821.

12. Dzhuryak, V.S., Bondarchuk, I.V., Sydoruk, L.P., & Semianiv, M.M. (2017). Ryzky vynyknennia khronichnoi khvoroby nyrok ta tsukrovoho diabetu u khvorykh na артеріальну гіпертензію [The risk of chronic kidney disease and diabetes in patients with hypertension]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 2, 51-54 [in Ukrainian].

13. Bondarchuk, I.V., Dzhuryak, V.S., Sydoruk, L.P., & Semianiv, M.M. (2017). Mekanizmy rozvytku khronichnoi khvoroby nyrok u khvorykh na артеріальну гіпертензію z urakhuvanniam klinichno-laboratornykh predyktiv [Mechanisms of chronic kidney disease development in patients with hypertension, taking into account clinical and laboratory predictions]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, XVI, 1 (59), 33-38 [in Ukrainian].

14. Dzhuryak, V., Sydoruk, L., Sydoruk, A., Kamyshnyi, O., Kshanovska, A., & Levytska, S. (2020). The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 10 (3), 5406-5411. DOI: 10.33263/BRIAC103.406411

АПРОКСИМАЦІЯ ПОРАЖЕННЯ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ С УЧЕТОМ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА *CYP11B2* (RS1799998)

©Л. П. Сидорчук, В. С. Джурак, О. Н. Ифтода, О. Н. Коровенкова

ВГУЗ України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сочетание эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и сахарного диабета – ведущая независимая причина поражения почек, на их долю приходится 63 % всех случаев хронической болезни почек (ХБП).

Цель – оценить корреляции и разработать модели аппроксимации появления ХБП у больных ЭАГ с учетом аллельного состояния гена цитохрома 11b2 альдостерон-синтетазы (*CYP11B2*, rs1799998).

Материал и методы. Скрининг прошли 100 больных ЭАГ, которым выполнили комплекс клинико-лабораторных обследований с последующим эпидемиологическим, корреляционным и регрессионным анализом полученных результатов. ХБП почек определяли по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (по креатинину и цистатину-С крови, с учетом пола), в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Контрольную группу составили 48 практически здоровых людей, которые не отличались достоверно по половому распределению и возрасту. У 72 больных и в контрольной группе выполнили исследование полиморфизма гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЦР анализа.

Результаты. СКФ, рассчитанная по креатинину, независимо от генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), прямо коррелирует с показателем СКФ_{Цистатин-С} ($r=0,82$; $p<0,001$) и обратно сильно зависит от концентрации креатинина и цистатина-С крови, уровня глюкозы крови у носителей *CC* генотипа ($r=-0,53$; $p=0,042$), а также возраста ($r=-0,51-0,54$; $p<0,05$) и пола: у женщин с *TC*-генотипом СКФ_{Креатинин} ниже, чем у мужчин ($r=-0,38$; $p=0,02$).

У больных ЭАГ СКФ по цистатину-С, независимо от генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), отрицательно сильно коррелирует с креатинином и цистатином-С крови ($r=-0,96-0,98$; $p<0,001$). У пациентов с *TT*-генотипом СКФ_{Цистатин-С} умеренно обратно зависит от показателя соотношения окружности талии / окружности бёдер ($r=-0,52$; $p<0,011$). Зависимость развития ХБП по СКФ_{Креатинин} в обследованной популяции больных ЭАГ для носителей всех полиморфных вариантов гена *CYP11B2* (rs1799998), а по СКФ_{Цистатин-С} для носителей *T*-аллеля можно аппроксимировать уравнениями логит-регрессии.

Вывод. Модели аппроксимации появления ХБП у больных ЭАГ являются дееспособными по СКФ_{Креатинин} для всех генотипов гена *CYP11B2* (rs1799998), по СКФ_{Цистатин-С} для носителей *T*-аллеля данного гена

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертензия; хроническая болезнь почек; корреляция; аппроксимация; модели; ген *CYP11B2* (rs1799998).

APPROXIMATION OF KIDNEY INJURY IN PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE *CYP11B2* GENE (RS1799998) POLYMORPHISM

©L. P. Sydorчук, V. S. Dzhuryak, O. M. Iftoda, O. M. Korovenkova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

SUMMARY. The combination of essential hypertension (EAH) and diabetes is the leading independent cause of kidney damage, accounting for 63 % of all cases of chronic kidney disease (CKD).

The aim – to evaluate correlations and develop the approximating models of the CKD occurrence in EAH patients, depending on the Cytochrome 11b2 Aldosterone Synthase Gene (*CYP11B2*, rs1799998) allelic state.

Material and Methods. 100 hypertensive patients with hypertensive-mediated target-organ damaging (stage 2), moderate, high or very high cardiovascular risk were enrolled in the case-control study and underwent complex of clinical-laboratory investigation with following epidemiological, correlation, regression analysis. Mean age (59.87 ± 8.02) y.o. CKD was diagnosed according to the National Kidney Foundation recommendations (2012) after glomerular filtration rate (GFR) decline measured by CKD-EPI equations after Creatinine, or Cystatin-C blood level. Control group included 48 practically healthy persons of relevant age. Gene's nucleotide polymorphism *CYP11B2* (-344C/T) was examined by polymerase chain reaction in 72 EAH patients and in control group.

Results. GFR calculated for creatinine regardless of *CYP11B2* gene (rs1799998) genotypes correlates directly with GFR_{cystatin-C} ($r=0.82$; $p<0.001$) and depends inversely on the creatinine and cystatin-C concentration in blood, glucose blood level in *C*-genotype carriers ($r=-0.53$; $p=0.042$), as well as age ($r=-0.51-0.54$; $p<0.05$) and sex: in women with *TC*-genotype GFR creatinine is lower than in men ($r=-0.38$; $p=0.02$). In EAH patients GFR for cystatin-C regardless of *CYP11B2* gene (rs1799998) genotypes correlates negatively strongly with creatinine and cystatin-C in the blood ($r=0.96-0.98$; $p<0.001$). In patients with *TT*-genotype, GFR-cystatin-C is related moderately and inversely to the waist/hip circumference ratio ($r=-0.52$; $p<0.011$). The dependence of CKD development on GFR-creatinine in the examined population of EAH patients for all polymorphic variants of the *CYP11B2* gene (rs1799998), and on GFR-cystatin-C for *T*-allele carriers can be approximated by logit-regression equations.

Conclusion. Models for approximating the CKD development in EAH patients are capable for GFR-creatinine for all *CYP11B2* gene genotypes of (rs1799998), for GFR-cystatin-C – only for *T*-allele carriers of this gene.

KEY WORDS: hypertension; chronic kidney disease; correlation; approximation; models; gene *CYP11B2* (rs1799998).

Отримано 11.05.2020

ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЮ ВІТАМІНОМ D

©О. А. Строй, Л. В. Сліпачук

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

РЕЗЮМЕ. Доведено, що функції вітаміну D (VD) не обмежуються тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, вивчаються його інші плейотропні ефекти.

Мета – вивчення VD-статусу і його впливу на ліпідний профіль у дітей з групи ризику розвитку дисліпопротеїнемії.

Матеріал і методи. Обстежено 30 дітей віком 6–7 років, які народилися у жінок з цукровим діабетом (ЦД). Контрольна група – 30 дітей від здорових матерів. Проводили оцінку фізичного розвитку з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Досліджували показники ліпідного обміну – загальний холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у крові, індекс атерогенності (ІА). Усім дітям визначали вміст 25-ОН-Д в сироватці крові, рівень глюкози.

Результати. 10 (33,3 %) дітей від матерів з ЦД мають надлишкову масу тіла, 5 (16,7 %) – ожиріння, що в 2 рази вище, ніж у контрольній групі. Рівень глюкози натще у всіх обстежених дітей від матерів з ЦД був у межах фізіологічних коливань. Рівень 25-ОН-Д у дітей від матерів з ЦД, у порівнянні з контрольною групою, був значно нижчий.

У дітей від матерів з ЦД виявлено дисліпопротеїнемію: достовірне підвищення вмісту ТГ і ХС у сироватці крові, більш високі показники ХС ЛПНЩ і низькі показники ХС ЛПВЩ, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), ІА був достовірно вище.

Висновки. Дефіцит VD в організмі обстежених може бути однією з причин виявленої у них дисліпідемії, крім того, надлишкова маса і ожиріння також є факторами ризику розвитку атеросклерозу, метаболічного синдрому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти; цукровий діабет; дисліпопротеїнемія; ожиріння; холестерин; вітамін D; індекс атерогенності.

Вступ. На сьогодні проведено багато досліджень з вивчення забезпеченості організму людини вітаміном D (VD) та його біологічної ролі в організмі.

Доведено, що функції VD не обмежуються тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, вивчаються й інші його плейотропні ефекти [8].

Активна форма VD бере участь у регуляції клітинної диференціації, проліферації, апоптозу, тим самим гальмує пухлинний ріст; стимулює синтез інсуліну β -клітинами підшлункової залози і збільшує чутливість клітин організму людини до інсуліну, регулює функцію T- і B-лімфоцитів, макрофагів, прозапальних цитокінів. Результати масштабних наукових досліджень останніх років вказують на його важливу роль у розвитку метаболічного синдрому, ендокринних порушень, в тому числі цукрового діабету 1 і 2 типів, алергічних, аутоімунних, серцево-судинних захворювань у дітей [7].

Популяційні дослідження, що проводяться в світі, дозволили встановити, що поширення недостатності й дефіциту VD сягає епідемічного рівня. Так, при обстеженні дорослого населення України зазначено, що тільки 4,6 % жителів мають рівень VD в межах норми, у 13,6 % – недостатність, у 81,1 % – дефіцит VD. Популяційних досліджень поширеності дефіциту VD у дітей в Україні не проводилося, але, за даними деяких авторів, його частота становить 88,5 % у дітей шкільного віку [2].

З огляду на перераховане вище, подальше вивчення VD-статусу в дітей різного віку та його плейотропних ефектів є перспективним.

Метою нашого дослідження було вивчення VD-статусу і його можливого впливу на ліпідний профіль у дітей з групи ризику розвитку дисліпопротеїнемії.

Матеріал і методи дослідження. Ми комплексно обстежили 30 дітей віком 6–7 років, які народилися у жінок, що страждають на цукровий діабет (ЦД). В якості контрольної групи обстежено 30 дітей, які народилися у здорових матерів.

Дітям проводили вимірювання антропометричних показників (зріст, маса), розрахунок індексу маси тіла за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2$. Антропометрію проводили за стандартною методикою з точністю до 0,1 см для зросту і 0,1 кг для маси тіла. ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) оцінювали використовуючи перцентильні криві з урахуванням стандартних відхилень (СВ) для певного віку і статі. Ожиріння у дітей діагностували при $ІМТ > 95$ перцентилі (від +2 до +3 СВ), надлишкову масу – при ІМТ у межах 85–95 перцентилі (від +1 до +3 СВ).

У дітей вивчали показники ліпідного обміну – загальний холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ (ммоль/л) в крові ферментативно-колориметричним методом з використанням наборів фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Індекс атерогенності (ІА) визначали непрямим розрахунковим методом за формулою А. Н. Климова: $IA = (XC - XC \text{ ЛПВЩ}) / XC \text{ ЛПВЩ}$.

Якісна оцінка показників ліпідного профілю була проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP / АТР III і АDF.

Крім того, оцінювали стан вуглеводного обміну за рівнем глюкози в крові ферментним гексокіназним методом.

Вміст 25-ОН-Д у сироватці крові визначали імуноферментним методом набором 25-ОН-Vitamin D-ELISA (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Результати й обговорення. При оцінці стану здоров'я дітей, які перебували під наглядом, враховували дані сімейного анамнезу, відомості про стан здоров'я, тяжкість ЦД у матері і ступінь компенсації вуглеводного обміну, а також особливості перебігу вагітності та пологів.

Відомо, що 16 (53,3 %) жінок страждали ЦД 1-го типу, 12 (40 %) – 2-го типу, у 2 (6,6 %) був гестаційний ЦД. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез виявлено у 24 (80 %) жінок (мимовільний аборт, передчасні пологи, безпліддя, аборти за медичними показаннями, антенатальна загибель плода). У всіх матерів обстежених дітей ЦД поєднувався з іншими хронічними захворюваннями – гіпертонічною хворобою, хронічним панкреатитом, холециститом, виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Як показав аналіз історій розвитку дітей, 20 (66,6 %) дітей народилися шляхом кесарського розтину, 23 (76,6 %) – в легкій асфіксії, 5 (16,7 %) – середній; у 4 (13,3 %) відзначався респіраторний дистрес-синдром на фоні ателектазів легень, 7 (23,3 %) дітей народилися недоношеними, всі діти мали ознаки діабетичної фетопатії.

Необхідно зазначити, що 80 % обстежених нами дітей часто хворіли на респіраторні вірусні інфекції – 10 і більше разів протягом року, мали ускладнення у вигляді синуситу, пневмонії, отиту. Більшу частину обстежених дітей становив контингент з вогнищами хронічної інфекції – хронічний тонзиліт діагностований у 10 (33,3 %) дітей, аденоїдні вегетації II–III ступеня – у 10 (33,3 %) дітей.

Як показали результати клінічних досліджень, серед усіх захворювань у дітей, які народилися від матерів з ЦД, високу питому вагу має патологія травної системи. У 80 % обстежених дітей була дисфункція біліарної системи, у 23,3 % – функціональна диспепсія.

Оцінка фізичного розвитку досліджуваних дітей показала, що 10 (33,3 %) дітей від матерів із ЦД мають надлишкову масу тіла, 5 (16,7 %) – ожиріння. Причому 23,3 % матерів обстежених дітей також страждали ожирінням, у багатьох дітей надлишкову масу також мали найближчі родичі по материнській лінії. Необхідно зазначити, що в контрольній групі кількість дітей з надмірною масою тіла була значно меншою, ніж у групі дітей від матерів з ЦД (всього 5 дітей – 16,7 %), ожиріння діагностовано у 2 дітей (6,6 %).

Нами було вивчено стан вуглеводного обміну у дітей від матерів з ЦД і у дітей контрольної групи. Рівень глюкози натще у всіх обстежених дітей від матерів з ЦД був у межах фізіологічних коливань і не відрізнявся від такого у дітей здорових матерів.

Дослідження забезпеченості VD показало, що рівень його транспортної форми 25-ОН-Д у дітей від матерів з ЦД, порівняно з контрольною групою, був значно знижений і становив 19,63 нг/мл (у дітей здорових жінок – 32,3 нг/мл). Це вказує на виражений дефіцит цього активного метаболіту VD, його транспортної форми в організмі у дітей від матерів із ЦД.

Можливо, що дефіцит VD може бути результатом недостатності харчування, яке не відповідає підвищеним потребам організму, що росте, зменшенням його синтезу в шкірі, порушень обміну в результаті функціональних змін в органах-мішенях тощо.

При дослідженні показників ліпідного обміну виявлено значне їх порушення в групі дітей від матерів із ЦД (табл. 1). Згідно з нашими даними, у обстежених дітей виявлено дисліпопротеїнемію: достовірне підвищення вмісту ТГ і ХС у сироватці крові в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну у дітей віком 6–7 років, які народилися від матерів, хворих на цукровий діабет (M±m)

Показники	Діти від матерів з ЦД, n=30	Контрольна група, n=30
Тригліцериди, ммоль/л	3,2±0,15*	1,9±0,12
ХС, ммоль/л	8,7±0,9*	5,1±0,8
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,11*	2,07±0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,44±0,19*	1,46±0,13
ІА, ум. од.	4,8*	1,46

Примітка. Різниця достовірна (p<0,05).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Аналіз ліпідного спектра сироватки крові показав, що у дітей від матерів з ЦД вищі показники ХС ЛПНЩ і нижчі показники ХС ЛПВЩ, ніж у дітей з контрольної групи ($p < 0,05$). ІА був достовірно вищим у групі дітей від матерів з ЦД.

Дослідження вмісту 25-ОН-Д у дітей від матерів із ЦД виявило його дефіцит в сироватці крові, порівняно з контрольною групою.

Вивчення ліпідного обміну показало підвищення рівнів ТГ, ХС, ХС ЛПНЩ, а також зниження ХС ЛПВЩ.

На сьогоднішній час відомий регулюючий вплив VD на всі обмінні процеси в організмі, включаючи синтез білків, ліпідів, клітинних гормонів, в тому числі інсуліну. Крім того, VD позитивно впливає на функціональну активність ряду тканинних ферментів і гормонів шляхом модифікації ліпідного складу клітинних і субклітинних мембран [6].

Тому ми вважаємо, що дефіцит VD в організмі обстежених дітей може бути однією з причин виявлених у них дисліпідемій. Згідно з результатами наших досліджень, у дітей від матерів з ЦД ми діагностували надлишкову масу тіла в 2 рази частіше, ніж у контрольній групі, а ожиріння – в 2,5 рази частіше, і це також може бути одним із факторів розвитку порушень ліпідного обміну. За даними літератури, ожиріння і надмірна маса тіла достовірно збільшують ризик дисліпідемій, частіше у вигляді зниження рівня ХС ЛПВЩ, що має місце у наших пацієнтів [1].

Відомо, що дисліпідемія супроводжується відкладанням холестерину, тригліцеридів в інтимі судин, унаслідок чого формуються атероматозні бляшки. Атерогенні властивості мають ЛПНЩ, а також аполіпропротеїд В. ЛПВЩ, навпаки, беруть участь у так званому зворотному транспорті холестерину, забираючи його з плазматичних мембран клітин і транспортуючи в печінку. Кінцевий же ефект буде залежати від співвідношення цих класів ліпопротеїдів, а точніше – від величини співвідношення холестерину, який входить до складу ЛПВЩ і ЛПНЩ – так званий ІА. Високий вміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ при низькому вмісті ХС ЛПВЩ є важливим фактором розвитку атеросклерозу [3].

У нашому дослідженні ІА був достовірно вищим у групі дітей від матерів із ЦД, що дозволяє віднести їх до групи ризику.

Ряд проведених досліджень останніх років демонструють зв'язок рівнів VD із несприятливими змінами ліпідного профілю. Встановлена пряма кореляція значень 25-ОН-Д з показниками ЛПВЩ, а також негативна – з рівнями ЛПНЩ і тригліцеридів. Дослідження останніх років свідчать про те, що високі рівні 25-ОН-Д обумовлюють значне ($p < 0,05$) зниження рівнів тригліцеридів та ІА [7].

Фармакотерапія дисліпідемій досить складна. Існує безліч препаратів, які знижують рівень холестерину за рахунок впливу на різні ланки його обміну. Однак більшість цих препаратів не застосовується в дитячому віці через численні побічні ефекти. З огляду на все вищевикладене ми вважаємо, що використання VD є перспективним для корекції дисліпідемій у дітей.

На сьогодні в світі тривають дослідження щодо можливостей використання VD в якості ад'ювантної терапії для пацієнтів з гіперхолестеринемією [6]. Крім того, доведено, що VD регулює імунну запальну реакцію в інтимі судин, що також дозволяє використовувати його для профілактики атеросклерозу в групах ризику.

Добре відомо, що наявність ожиріння, гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії і порушень вуглеводного обміну є складовими метаболічного синдрому в дітей, особливо на тлі обтяженої спадковості за ЦД 2-го типу [5]. Однак на ранніх етапах розвитку метаболічний синдром безсимптомний, метаболічні та функціональні зміни виявляють тільки при лабораторних та інструментальних обстеженнях [4]. Тому важливим завданням сімейної медицини є рання діагностика доклінічних стадій метаболічного синдрому простими і доступними методами, особливо серед груп ризику.

Висновки. 1. Діти, які народилися від матерів з ЦД, належать до групи ризику розвитку метаболічного синдрому, атеросклерозу, ЦД.

2. Однією з причин виявлених порушень може бути дефіцит VD.

3. Дітям із групи ризику необхідні динамічне спостереження за антропометричними показниками, контроль ІМТ, ліпідного і вуглеводного профілю крові, рівня 25-ОН-Д.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливості застосування VD для первинної профілактики і лікування метаболічного синдрому, ЦД у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров О. Е. Асоціація поліморфізму гену лактази з дисліпопротеїдемією при ожирінні у дітей / О. Е. Абатуров, А. О. Нікуліна // Современная педиатрия. – 2017. – № 2(82). – С. 118–121.
2. Абатуров А. Е. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина Д у детей и подростков / А. Е. Абатуров, Т. П. Борисова, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2015. – № 3 (63). – С. 73–78.
3. Громнацька Н. М. Особливості ліпідного обміну в дітей із метаболічним синдромом / Н. М. Громнацька, С. К. Ткаченко // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 15–20.
4. Громнацька Н. М. Етіологічні та патогенетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей і підлітків, його діагностика, профілактика і лікування: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня докт. мед. наук: 14.01.10 / Громнацька Наталія Миколаївна. – Львів, 2016. – 36 с.
5. Зелінська Н. Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей / Н. Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 4(45). – С. 62–72.
6. Значение витамина Д в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. А. Снежицкий, Л. В. Янковская, Э. А. Майлян [та ін.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 6–14.
7. Поворознюк В. В. Внескелетные эффекты витамина Д / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1–2 (13–14). – С. 19–25.
8. Фармакологія вітаміну Д / І. С. Чекман, І. С. Горчакова, В. В. Бережний [та ін.] // Современная педиатрия. – 2017. – № 2 (82). – С. 28–36.

REFERENCES

1. Abaturov, O.Ye., & Nikulina, A.O. (2017). Asotsiatsiia polimorfizmu genu laktazy z dyslipoproteidemiieiu pry ozhyrinni u ditei [Association of lactase gene polymorphism with dyslipoproteinemia in obesity in children]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 2 (82), 118-121 [in Ukrainian].
2. Abaturov, A.Ye., Borisova, T.P., & Krivusha, Ye.L. (2015). Lecheniye i profilaktika nedostatochnosti i defitsita vitamina D u detey i podrostkov [Treatment and prevention of vitamin D deficiency and deficiency in children and adolescents]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 3 (63), 73-78 [in Russian].
3. Hromnatska, N.M., & Tkachenko, S.K. (2014). Osoblyvosti lipidnogo obminu v ditei iz metabolichnym syndromom [Peculiarities of lipid metabolism in children with metabolic syndrome]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 5 (56), 15-20 [in Ukrainian].
4. Hromnatska, N.M. (2016). Etiolohichni ta patohenetychni aspekty metabolichnogo syndromu u ditei i pidlitkiv, yoho diahnozytika, profilaktyka i likuvannia [Etiological and pathogenetic aspects of metabolic syndrome in children and adolescents, its diagnosis, prevention and treatment]. *Doctor's thesis*. Lviv [in Ukrainian].
5. Zelinska, N.B. (2013). Ozhyrinnia ta metabolichnyi syndrom u ditei [Obesity and metabolic syndrome in children]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4 (45), 62-72 [in Ukrainian].
6. Snezhitskiy, V.A., Yankovskaya, L.V., & Maylyan, E.A. (2015). Znachenije vitamina D v patogeneze serdechno-sudistykh zabolevaniy [The value of vitamin D in the pathogenesis in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of Grodno State Medical University*, 2, 6-14 [in Russian].
7. Povoroznyuk, V.V., Reznichenko, N.A., & Maylyan, E.A. (2014). Vneskeletnyye efekty vitamina D [Extra-skeletal effects of vitamin D]. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik. – Pain. Joints. Spine*, 1-2 (13-14), 19-25 [in Russian].
8. Horchakova, I.S., Berezhnyy, V.V., & Davydyuk, A.V. (2017). Farmakolohiia vitamina D [Pharmacology of vitamin D]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 2 (82), 28-36 [in Ukrainian].

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D

©Е. А. Строй, Л. В. Слипачук

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

РЕЗЮМЕ. Доказано, что функции витамина D (VD) не ограничиваются только контролем кальций-фосфорного обмена, а именно изучаются его другие плейотропные эффекты.

Цель – изучение VD-статуса и его возможного влияния на липидный профиль у детей из группы риска по развитию дислипидемий. Обследовано 30 детей в возрасте 6–7 лет, которые родились у женщин, страдающих сахарным диабетом (СД). Контрольная группа – 30 детей от здоровых матерей. Проводили оценку физического развития с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Исследовали показатели липидного обмена – общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП (ммоль/л) в крови, индекс атерогенности. Всем детям определяли содержание 25-ОН-Д в сыворотке крови, уровень глюкозы.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Результаты. 10 (33,3 %) детей от матерей с СД имеют избыточную массу тела, 5 (16,7 %) – ожирение, что в 2 раза больше, чем в контрольной группе.

Уровень глюкозы натощак у всех обследованных детей от матерей с СД был в пределах физиологических колебаний. Уровень 25-ОН-Д у детей от матерей с СД, по сравнению с контрольной группой, был значительно снижен.

У детей от матерей с СД выявлена дислиппротеинемия: достоверное повышение содержания ТГ и ХС в сыворотке крови, более высокие показатели ХС ЛПНП и низкие показатели ХС ЛПВП, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), IA был достоверно выше.

Выводы. Дефицит VD в организме обследованных может быть одной из причин выявленной у них дислипидемии, кроме того, избыточная масса и ожирение также являются факторами риска развития атеросклероза, метаболического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; сахарный диабет; дислиппротеидемия; ожирение; холестерин; витамин Д; индекс атерогенности.

INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN AND THEIR RELATIONSHIP WITH VITAMIN D

©O. A. Stroy, L. V. Slipachuk

O. Bohomolets National Medical University

SUMMARY. It has been proven that the functions of vitamin D (VD) are not limited to the control of calcium-phosphorus metabolism, but its other pleiotropic effects are being studied.

The aim – to learn VD status and its effect on the lipid profile in children of risk group for the development of dyslipoproteinemia.

30 children aged 6–7 years who were born to women with diabetes were examined. The control group – 30 children 6–7 years old from healthy mothers. As assessment of physical development was carried out with the calculation of body mass index. We studied lipid metabolism indicators – total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (mmol/l) in blood, atherogenic index. All children were determined with the content of 25-OH-D in the serum, the level of glucose.

Results. 10 (33.3 %) children from mothers with diabetes were overweight, 5 (16.7 %) – obesity, which is 2 times higher than in the control group.

The fasting glucose level in all the examined children from mothers with diabetes was within physiological fluctuations. The level of 25-OH-D in children from mothers with diabetes mellitus, compared with the control group, was significantly reduced.

Dyslipoproteinemia was found in children from diabetes mothers: a significant increase in serum triglyceride and cholesterol levels higher levels of low-density lipoprotein cholesterol and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol than in the control group ($p < 0,05$), atherogenic index was significantly higher.

VD deficiency in the body of the surveyed can be one of the causes of their dyslipidemia, in additions, overweight and obesity are also risk factors for the development of atherosclerosis, metabolic syndrome.

KEY WORDS: children; diabetes; dyslipoproteinemia; obesity; cholesterol; vitamin D; lipoproteins; atherogenic index.

Отримано 12.06.2020

ХРОНІЧНИЙ БІЛЬ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА: РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ РЕГІОНАЛЬНОГО РЕЕСТРУ

©І. В. Хубетова

Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса

РЕЗЮМЕ. Метою дослідження була оцінка поширеності хронічного болю у хворих на хворобу Паркінсона (ХП) в Одеській області.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на базі Обласної клінічної лікарні (м. Одеса). Проведений ретроспективний аналіз реєстру хворих (n=527) на ХП, створеного фахівцями обласного центру екстрапірамідної патології. Додатково проведене проспективне обстеження 50 хворих у віці 50–60 років з верифікованим діагнозом ХП. Оцінювали моторні та немоторні прояви захворювання, особливості його перебігу, приділяючи особливу увагу проявам больового синдрому в залежності від застосованої терапії.

Результати. Сумарна оцінка за шкалами KPPQ склала, в середньому, (26,9±2,0) балів. При цьому найвища інтенсивність больового синдрому спостерігалася при болях, асоційованих з флуктуаціями – (20,5±6,1) балів та при нічних болях – (13,5±2,0) балів. При орофасціальному болю його інтенсивність складала (8,4±3,3) балів, а при корінцевому болю – (7,5±2,7) балів. При набряках та ознаках запалення інтенсивність болю відповідала (9,9±2,4) балів. При оцінці впливу лікування на вираження больового синдрому при проспективному спостереженні встановлено, що інтенсивність болю за ВАШ зменшується через 3 місяці на 30–35 %.

Висновки. У 121 (23,0 %) пацієнта наявний больовий синдром різного ступеня вираженості. Найчастіше зустрічалися нічний біль (21,5 %) та м'язово-скелетний біль, як ізольовані (23,1 %) так і в різних комбінаціях. Біль з флуктуаціями різної локалізації виявлено у 27 (5,1 % від загальної численності осіб у реєстрі (n=527)). Нічний біль зустрічався у 94 (17,8 %) випадків, орофасціальний – у 29 (5,5 %). Біль, пов'язаний із набряками та ознаками запалення, був у 58 (11,0 %), корінцевий біль – у 37 (7,0 %). При застосуванні комбінованої протипаркінсонічної терапії інтенсивність болю за ВАШ зменшується через 3 місяці на 30–35 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хвороба Паркінсона; хронічний біль; діагностика.

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке характеризується ураженням нігостріальної дофамінергічної системи [1, 2]. Її поширеність у загальній популяції становить 0,1–0,3 % [3], зростаючи у осіб старше 65 років до 2 % [1, 3].

Основними клінічними проявами ХП є тремор, ригідність, акінезія або брадикінезія, гіпокінезія та постуральна нестабільність. Крім рухових порушень, у хворих на ХП нерідко реєструються немоторні симптоми, в тому числі вегетативні, зокрема гіпергідроз, ортостатична гіпотензія, сексуально-сечова дисфункція, зміни терморегуляції, порушення серцево-судинної системи, периферійні набряки, мідріаз, порушення сну, нервово-психічні проблеми у вигляді апатії, втоми, ангедонії, депресії, тривожності, панічних атак, деменції, рідше психотичні стани [4, 5]. У багатьох пацієнтів виникають різноманітні сенсорні порушення, в тому числі синдром неспокійних ніг, оніміння, парестезії, зорові порушення та біль [4]. Біль спостерігається приблизно у 30–50 % хворих на ХП, проте деякі автори вказують на більш високу частоту реєстрації болю – до 85 % [4, 6, 7]. Біль може з'явитися в будь-який час впродовж захворювання, а в окремих випадках він турбує пацієнта до встановлення діагнозу [6]. Досі немає консенсусу щодо класифікації та механізмів альгогенезу при ХП [8, 9].

Мета – оцінка поширеності хронічного болю у хворих на ХП в Одеській області.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведене на базі Обласної клінічної лікарні (м. Одеса). Проведений ретроспективний аналіз реєстру хворих на ХП, створеного фахівцями обласного центру екстрапірамідної патології. На момент написання роботи в реєстрі було 527 пацієнтів.

Додатково проведене проспективне обстеження 50 хворих у віці 50–60 років із верифікованим діагнозом ХП. Оцінювали моторні та немоторні прояви захворювання, особливості його перебігу, приділяючи особливу увагу проявам больового синдрому в залежності від застосованої терапії.

Усі пацієнти проходили опитування за The King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) [10]. Оцінювали частоту хронічного болю, кваліфікуючи його види за класифікацією О. С. Левіна та С. О. Махнева [11]. Додатково оцінювали загальну суму балів за клінічною шкалою болю (КШБ) [12].

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного комплексу TIBCO Statistica 13.5 (США) [13].

Результати й обговорення. При аналізі поширеності больового синдрому у хворих на ХП, які увійшли до регіонального реєстру, встановлено, що у 121 (23,0 %) пацієнта мав місце больовий синдром різного ступеня вираження (табл. 1).

Таблиця 1 Результати опитування за KPPQ (дані регіонального реєстру)

Особливості больового синдрому	Абс.	%
Нічний, м'язово-скелетний	17	14,0
М'язово-скелетний (ізолюваний)	28	23,1
Хронічний, м'язово-скелетний	5	4,1
Нічний	26	21,5
М'язово-скелетний, корінцевий, орофасціальний	1	0,8
Змішаний	7	5,8
М'язово-скелетний; зміна кольору, набряк	4	3,3
М'язово-скелетний, корінцевий	3	2,5
М'язово-скелетний, нічний біль, біль, пов'язаний з флуктуаціями	3	2,5
Біль, пов'язаний з флуктуаціями; зміна кольору, набряк	2	1,7
Хронічний, м'язово-скелетний, нічний	2	1,7
Біль, пов'язаний з флуктуаціями, нічний	3	2,5
М'язово-скелетний; нічний; зміна кольору, набряк	1	0,8
Нічний орофасціальний	2	1,7
М'язово-скелетний, біль, пов'язаний із флуктуаціями	2	1,7
Нічний корінцевий	1	0,8
Біль, пов'язаний з флуктуаціями, змішаний	1	0,8
Нічний, зміна кольору, набряк	1	0,8
Зміна кольору, набряк	2	1,7
Орофасціальний; м'язово-скелетний	3	2,5
Орофасціальний, м'язово-скелетний, нічний	1	0,8
Хронічний	1	0,8
Біль, пов'язаний із флуктуаціями	2	1,7
Біль, пов'язаний із флуктуаціями, орофасціальний біль	1	0,8
М'язово-скелетний біль, біль центрального характеру	1	0,8
Орофасціальний	1	0,8
ВСЬОГО	121	100,0

Найчастіше зустрічалися нічний (21,5 %) та м'язово-скелетний біль, як ізолюваний (23,1 %), так і в різних комбінаціях. В цілому біль з флуктуаціями різної локалізації зустрічався у 27 (5,1 % від загального числа осіб у реєстрі (n=527)). Нічний біль зустрічався у 94 (17,8 %) випадках, орофасціальний – у 29 (5,5 %). Біль, пов'язаний із набряками та ознаками запалення, був у 58 (11,0 %), корінцевий біль – у 37 (7,0 %).

Найчастіше хворі описували біль як своєрідні відчуття без чіткої локалізації або болю в проксимальних відділах кінцівок, зазвичай на боці більш виражених симптомів паркінсонізму. Біль частіше мав глибинний, тупий, ниючий, стискаючий або сверблячий характер з локалізацією в шиї, спині та кінцівках. В окремих випадках біль мав яскраве вегетативне забарвлення, хворі описували його як «пекучі», «колючі» відчуття, які виникали в різних ділянках тіла, в тому числі в порожнині рота і в ділянці геніталій. Найчастішими словами-дескрипторами, якими пацієнти описують біль, були: «тупі», «гризучі» і «обпалюючі». Рідше хворі описували відчуття поколювання й оніміння в дистальних відділах кінцівок.

Деякі автори повідомляють про наявність прямого зв'язку між виразністю болю і стадією хвороби Паркінсона, починаючи з дебюту захворювання, коли больовий синдром виникає на тому ж боці, де в подальшому маніфестують моторні прояви ХП. Цікаво, що при симультанному виникненні болю та екстрапірамідної рухової симптоматики або на фоні вже сталої симптоматики ХП, його локалізація також збігається [6, 8, 11, 14].

Дані щодо вираження болю (рис. 1) були вельми варіабельні. Загалом інтенсивність болю корелювала із тривалістю захворювання ($r=0,59$) та стадією ХП ($r=0,64$).

Сумарна оцінка за шкалами KPPQ склала в середньому ($26,9 \pm 2,0$) балів. При цьому найвища інтенсивність больового синдрому спостерігалася при болю, асоційованому з флуктуаціями – ($20,5 \pm 6,1$) балів, та при нічному болю – ($13,5 \pm 2,0$) балів. Натомість, при орофасціальному болю його інтенсивність складала ($8,4 \pm 3,3$) балів, а при корінцевому болю – ($7,5 \pm 2,7$) балів. При набряках та ознаках запалення інтенсивність болю відповідала ($9,9 \pm 2,4$) балів.

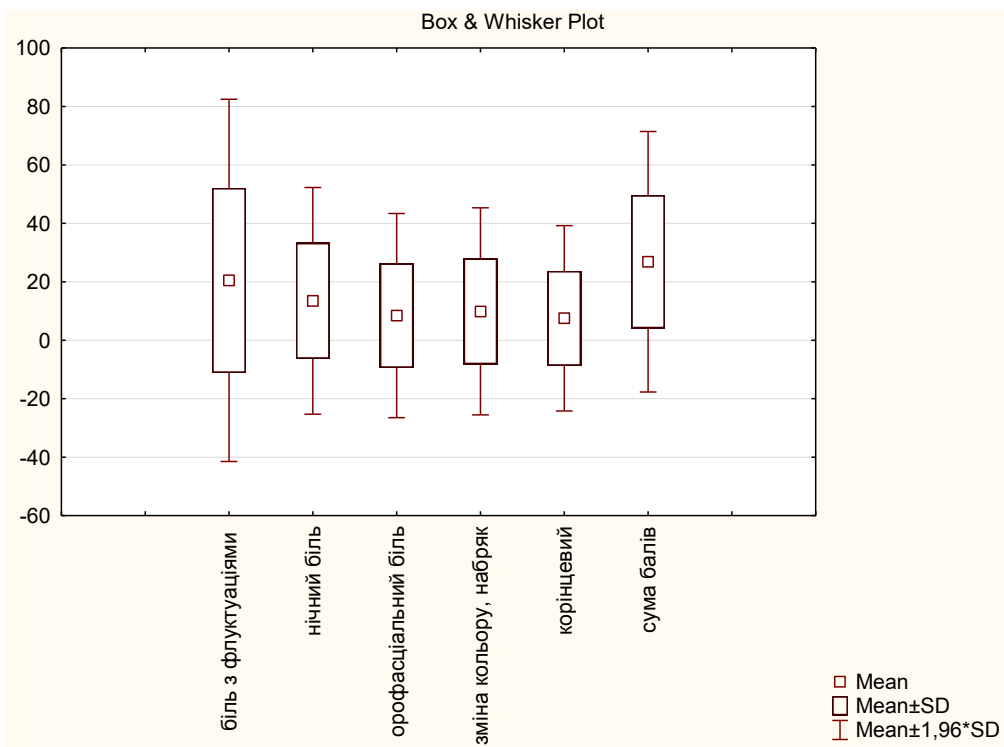


Рис. 1. Вираження больового синдрому у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

При оцінці впливу лікування на вираження больового синдрому при проспективному спостереженні встановлено, що інтенсивність болю за ВАШ зменшується через 3 місяці на 30–35 %. Наше спостереження збігається з даними інших дослідників, які зазначають, що корекція симптомів паркінсонізму і моторних флуктуацій зі збільшенням добової дози і кратності прийому леводопи приводить до зменшення болю в більшості хворих. Найкраща відповідь на збільшення дози леводопи встановлена при больових синдромах, пов'язаних з флуктуаціями, локальним або регіонарним підвищенням м'язового тону, а також при больовому синдромі центрального генезу.

ХП як мультифокальне нейродегенеративне прогресуюче захворювання може впливати на ноцицепцію на декількох рівнях, починаючи від передачі болю від периферійних структур до вищих центрів, які забезпечують перцепцію та інтерпретацію больових імпульсів. У пацієнтів з ХП зменшується кількість вільних та інкапсульованих нервових закінчень (тільца Мейснера), що призводить до периферійної деаферентації. Починаючи з ранніх стадій ХП дегенеративні зміни можуть відбуватися і в спинному мозку. Певні втрати нейронів спостерігаються в постеромаргінальному ядрі (I пластинка за В. Rexed) заднього рогу спинного мозку [6, 14, 15].

Braak H. et al. (2003) поділив хворобу на 6 періодів [16]. Зміни, характерні для передмоторно-

го періоду, починаються в нюховій цибуліні і поступово просуваються до нижньої ділянки стовбура мозку (включаючи довгастий мозок та міст) з накопиченням тілець Леві (1 та 2 стадії). У наступні симптоматичні періоди патологічні зміни відбуваються в середньому мозку, включаючи substantia nigra (стадія 3), мезокортексу (стадія 4) і, нарешті, неокортексу (стадія 5–6) [16]. Ноцицептивна інформація не може передаватися безпосередньо від спинного мозку до вищих центрів [15, 16], оскільки він модулюється низхідними шляхами, які залучають різні ядра стовбура. Деякі з цих ядер уражаються вже на початку ХП [16–18]. Ця класифікація на 6 періодів може бути корисною для розуміння змін, які відбуваються в анатомічній структурі болю, пов'язаного з вищими центрами на різних етапах перебігу ХП.

Таким чином, зменшення інтенсивності больового синдрому при застосуванні лікарських засобів з допамінергічною активністю є відображенням суттєвих змін аферентації больових імпульсів та їх перцепції у структурах ЦНС при ХП.

Висновки. 1. У 121 (23,0 %) пацієнта наявний больовий синдром різного ступеня вираження.

2. Найчастіше зустрічалися нічний (21,5 %) та м'язово-скелетний біль, як ізольований (23,1 %), так і в різних комбінаціях.

3. Біль з флуктуаціями різної локалізації зустрічався у 27 пацієнтів (5,1 % від загальної чисельності осіб у реєстрі (n=527)).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

4. Нічний біль зустрічався у 94 (17,8 %) випадках, орофасціальний – у 29 (5,5 %). Біль, пов'язаний із набряками та ознаками запалення, був у 58 (11,0 %), корінцевий біль – у 37 (7,0 %).

5. При застосуванні комбінованої протипаркінсонічної терапії інтенсивність болю за ВАШ через 3 місяці зменшується на 30–35 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Armstrong M. J. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review / M. J. Armstrong, M. S. Okun // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (6). – P. 548–560.

2. Fanning S. Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? / S. Fanning, D. Selkoe, U. Dettmer // *NPJ Parkinson's Dis.* – 2020. – No. 6. – P. 3.

3. Ascherio A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention / A. Ascherio, M. A. Schwarzschild // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15 (12). – P. 1257–1272.

4. Sahli H. Non-motor symptoms of Parkinson disease and their management / H. Sahli, L. Seddik, P. Rémy // *Rev. Prat.* – 2018. – Vol. 68 (5). – P. 508–512.

5. Возможности сохранения трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона / О. А. Ганькина, Е. Е. Васенина, Д. Д. Похабов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 6–2. – С. 95–98.

6. Parkinson disease and musculoskeletal pain: an 8-year population-based cohort study / W. H. Lien, W. C. Lien, T. S. Kuan [et al.] // *Pain*. – 2017. – Vol. 158 (7). – P. 1234–1240.

7. Integrated approach for pain management in Parkinson disease / C. Geroin, M. Gandolfi, V. Bruno [et al.] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2016. – Vol. 16 (4). – P. 2.

8. Pain in Parkinson disease: a review of the literature / A. Fil, R. Cano-de-la-Cuerda, E. Muñoz-Hellín [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 19 (3). – P. 285–294.

9. Camacho-Conde J. A. The phenomenology of pain in Parkinson's disease / J. A. Camacho-Conde, V. M. Campos-Arillo // *Korean J. Pain*. – 2020. – Vol. 33 (1). – P. 90–96.

10. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire / P. Martinez-Martin, A. M. Rizos, J. Wetmore

[et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol. 25 (10). – P. 1255–1261.

11. Левин О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.

12. Assessment of psychological pain in clinical and non-clinical samples: A preliminary investigation using the psychic pain scale / K. C. Lewis, E. W. Good, J. G. Tillman, C. J. Horwood // *Arch Suicide Res.* – 2020. – P. 1–18.

13. Халафян А. А. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

14. Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease / P. McNamara, K. Stavitsky, E. Harris [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25 (5). – P. 519–524.

15. Lee G. I. Pain: Pathways and physiology / G. I. Lee, M. W. Neumeister // *Clin. Plast. Surg.* – 2020. – Vol. 47 (2). – P. 173–180.

16. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen / H. Braak, U. Rüb, W. P. Gai, K. Del Tredici // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 2003. – Vol. 110 (5). – P. 517–536.

17. Most cases with Lewy pathology in a population-based cohort adhere to the Braak progression pattern but 'failure to fit' is highly dependent on staging system applied / D. G. Coughlin, H. Petrovitch, L. R. White [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2019. – Vol. 64. – P. 124–131.

18. Braak H. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff / H. Braak, K. Del Tredici // *J. Parkinsons Dis.* – 2017. – Vol. 7 (s1). – P. S71–S85.

REFERENCES

1. Armstrong, M.J., & Okun, M.S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323 (6), 548-560.

2. Fanning, S., Selkoe, D., & Dettmer, U. (2020). Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? *NPJ Parkinson's Dis.*, 6, 3.

3. Ascherio, A., & Schwarzschild, M.A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.*, 15 (12), 1257-1272.

4. Sahli, H., Seddik, L., & Rémy, P. (2018). Non-motor symptoms of Parkinson disease and their management. *Rev. Prat.*, 68 (5), 508-512.

5. Gankina, O.A., Vasenina, E.E., Pokhabov, D.D., Voronov, D.B., Zhukova, Y.A., Baytimerov, A.R., ..., & Levin, O.S. (2018). Vozmozhnosti sokhraneniya trudospobnosti u patsiyentov s boleznju Parkinsona [Possibilities of preserving working capacity in patients with Parkinson's disease]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov*, 118, 6-2, 95-98 [in Russian].

6. Lien, W.H., Lien, W.C., Kuan, T.S., Wu, S.T., Chen, Y.T., & Chiu C.J. (2017). Parkinson disease and musculoskeletal pain: an 8-year population-based cohort study. *Pain*, 158 (7), 1234-1240.

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
7. Geroin, C., Gandolfi, M., Bruno, V., Smania, N., & Tinazzi, M. (2016). Integrated approach for pain management in Parkinson disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 16 (4), 2.
8. Fil, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Muñoz-Hellín, E., Vela, L., Ramiro-González, M., & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2013). Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 19 (3), 285-294.
9. Camacho-Conde, J.A., & Campos-Arillo, V.M. (2020). The phenomenology of pain in Parkinson's disease. *Korean J. Pain.*, 33 (1), 90-96.
10. Martinez-Martin, P., Rizos, A.M., Wetmore, J., Antonini, A., Odin, P., Pal, S., ..., & Chaudhuri, K.R. (2018). First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur. J. Neurol.*, 25 (10), 1255-1261.
11. Levin, O.S., & Fedorova, N.V. (2012). *Bolezn Parkinsona [Parkinson's disease. 3rd ed]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].
12. Lewis, K.C., Good, E.W., Tillman, J.G., & Hopwood, C.J. (2020). Assessment of psychological pain in clinical and non-clinical samples: A preliminary investigation using the psychic pain scale. *Arch. Suicide Res.*, 1-18.
13. Khalafyan, A.A. (2007). *Statistica 6. Statisticheskii analiz dannykh [Statistica 6. Statistical data analysis]*. Moscow: Binom-Press [in Russian].
14. McNamara, P., Stavitsky, K., Harris, E., Szent-Imrey, O., & Durso, R. (2010). Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 25 (5), 519-524.
15. Lee, G.I., & Neumeister, M.W. (2020). Pain: Pathways and physiology. *Clin. Plast. Surg.*, 47 (2), 173-180.
16. Braak, H., Rüb, U., Gai, W.P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 110 (5), 517-536.
17. Coughlin, D.G., Petrovitch, H., White, L.R., Noorigian, J., Masaki, K.H., Ross, G.W., & Duda, J.E. (2019). Most cases with Lewy pathology in a population-based cohort adhere to the Braak progression pattern but 'failure to fit' is highly dependent on staging system applied. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 64, 124-131.
18. Braak, H., & Del Tredici, K. (2017). Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J. Parkinsons Dis.*, 7 (s1), S71-S85.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОГО РЕЕСТРА

©И. В. Хубетова

Одесская областная клиническая больница, г. Одесса

РЕЗЮМЕ. Целью исследования была оценка распространенности хронической боли у больных болезнью Паркинсона в Одесской области.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Областной клинической больницы (г. Одесса). Проведен ретроспективный анализ реестра больных (n=527) ХП, созданного специалистами областного центра экстрапирамидной патологии. Дополнительно проведено проспективное обследование 50 больных в возрасте 50–60 лет с верифицированным диагнозом ХП. Оценивали моторные и немоторные проявления заболевания, особенности его течения, уделяя особое внимание проявлениям болевого синдрома в зависимости от примененной терапии.

Результаты. Суммарная оценка по шкалам KPPQ составила, в среднем, (26,9±2,0) баллов. При этом самая высокая интенсивность болевого синдрома наблюдалась при боли, ассоциированной с флуктуациями – (20,5±6,1) баллов и при ночной боли – (13,5±2,0) баллов. При орофасциальной боли ее интенсивность составляла (8,4±3,3) баллов, а при корешковой боли – (7,5±2,7) баллов. При отеках и признаках воспаления интенсивность боли отвечала (9,9±2,4) баллов. При оценке влияния лечения на выраженность болевого синдрома при проспективном наблюдении установлено, что интенсивность боли по ВАШ уменьшается через 3 месяца на 30–35 %.

Выводы. У 121 (23,0 %) пациента имеет место болевой синдром различной степени выраженности. Наиболее часто встречалась ночная (21,5 %) и мышечно-скелетная боль, как изолированно (23,1 %), так и в различных комбинациях. Боль с флуктуациями различной локализации встречалась у 27 пациентов (5,1 % от общей численности лиц в реестре (n=527)). Ночная боль встречалась у 94 (17,8 %) больных, орофасциальная – у 29 (5,5 %). Боль, связанная с отеками и признаками воспаления, была у 58 (11,0 %), корешковые боли – у 37 (7,0 %) пациентов. При применении комбинированной противопаркинсонической терапии интенсивность боли по ВАШ уменьшается через 3 месяца на 30–35 %

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона; хроническая боль; диагностика.

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE: RESULTS OF REGIONAL REGISTRY ANALYSIS

©I. V. Khubetova

Odesa Regional Clinical Hospital

SUMMARY. The aim – was to assess the prevalence of chronic pain in patients with Parkinson's disease (PD) in Odesa region

Material and Methods. The study was conducted on the basis of the Regional Clinical Hospital (Odesa). A retrospective analysis of the registry of patients (n=527) of PD, created by specialists of the regional center of extrapyramidal pathology. Additionally, a prospective examination of 50 patients aged 50–60 years with a verified diagnosis of PD was carried out. We evaluated the motor and non-motor manifestations of the disease, especially its course, paying particular attention to the manifestations of pain, depending on the therapy used.

Results. The total score for KPPQ flares averaged (26.9 ± 2.0) points. The highest intensity of the pain syndrome was observed for pain associated with fluctuations – (20.5 ± 6.1) points and for night pain – (13.5 ± 2.0) points. With orofascial pain, its intensity was (8.4 ± 3.3) points, and with radicular pain – (7.5 ± 2.7) points. With edema and signs of inflammation, the intensity of the pain responded (9.9 ± 2.4) points. When assessing the effect of treatment on the severity of pain during prospective observation, it was found that the intensity of pain according to VAS decreases after 3 months by 30–35 %.

Conclusions. In 121 (23.0 %) patients, pain syndrome of varying severity occurs. The most common were night pains (21.5 %) and musculoskeletal pains, both isolated (23.1 %) and in various combinations. Pain with fluctuations of various localization occurred in 27 (5.1 % of the total number of persons in the registry (n = 527)). Night pains occurred in 94 (17.8 %) cases, orofascial – in 29 (5.5 %). Pain associated with edema and signs of inflammation were observed in 58 (11.0 %), radicular pain – in 37 (7.0 %). When using combined antiparkinsonian therapy, the intensity of pain according to VAS decreases after 3 months by 30–35 %

KEY WORDS: Parkinson's disease; chronic pain; diagnosis.

Отримано 5.06.2020

ВПЛИВ ПСИХОСОМАТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У МІСЬКИХ І СІЛЬСЬКИХ ЖИТЕЛІВ

©М. П. Черкун, І. П. Катеренчук

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

РЕЗЮМЕ. *Мета* – визначити значимість впливу психосоціальних факторів, а саме тривоги та депресії, на клінічний перебіг гіпертонічної хвороби в умовах коморбідності та прихильність до антигіпертензивної терапії у сільських та міських жителів.

Матеріал і методи. Обстежено та проаналізовано лікування 152 хворих на гіпертонічну хворобу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному медичному клінічному кардіоваскулярному центрі протягом 2018–2020 років. Пацієнти були поділені на групи залежно від ізольованого чи поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби, а також від місця проживання, за віковими і гендерними ознаками. Наявність тривоги та депресії визначали шляхом використання госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Прихильність до антигіпертензивної терапії визначали за допомогою розширеного і модифікованого опитувальника Моріски–Грін.

Результати. Достовірно встановлено прямий кореляційний зв'язок ($p > 0,05$) між наявністю в однієї досліджуваної особи і тривоги і депресії та наявністю коморбідної патології і відсутність залежності від територіальної належності ($p < 0,001$) досліджуваних пацієнтів. Незалежно від територіальної належності жінки більше, ніж чоловіки, схильні до проявів тривоги або/і депресії, майже на 20,0 %. Зниження рівня прихильності мало зворотну кореляційну залежність зі зростанням коморбідної патології, наявністю та ступенем вираженості тривоги та/або депресії у порівнюваних групах.

Висновки. Ізольований перебіг гіпертонічної хвороби у меншій мірі поєднується з такими психосоціальними факторами як тривога та/або депресія, тоді як зі зростанням коморбідності у перебігу ГХ прослідковується прямий кореляційний зв'язок між зростанням тривожно-депресивної симптоматики та супутніми ІХС та ЦД 2-го типу. У всіх досліджуваних групах виявлена більша схильність міських жителів до розвитку тривоги та депресії, порівняно з сільськими жителями. Низька прихильність до лікування асоціювалася зі зростанням коморбідної патології та наявністю клінічно вираженої тривоги та депресії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба; тривога; депресія; психосоціальні фактори.

Вступ. На захворювання системи кровообігу припадає 35,6 % у структурі смертності українців вікової групи до 65 років [1, 2]. До основних коригованих факторів ризику кардіоваскулярної патології (КВП) відносять наявність шкідливих звичок, надлишкової ваги тіла та/або ожиріння, низьку фізичну активність, нездорове харчування, психосоціальний стрес [1, 3–5].

За результатами стандартизованого дослідження INTERHEART, до якого було залучено 52 країни світу, доведено, що можливість виникнення інфаркту міокарда в осіб, які перебувають в умовах психосоціального стресу, в 2,67 рази вища, ніж у популяції [1, 6]. Сучасними науковцями доведено, що основними психосоціальними факторами ризику КВП є тривога, депресія та надмірний вплив стресу на індивіда в умовах нинішнього часу. Встановлена і наявність спільних ланок у патогенезі та фізіологічних механізмах розвитку депресії та КВП, а саме порушення регуляції на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової, імунної, метаболічної систем. Перебування в умовах постійного стресу є незалежним предиктором виникнення як серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і депресії. Внаслідок даної дизрегуляції та дії стресу розвивається активація симпатичної нервової системи, що

впливає на виникнення і прогресування гіпертонічної хвороби (ГХ) [3, 7]. Достовірно підтвердженим є факт зниження якості життя та підвищення рівня смертності від ССЗ, що відбувається саме в коморбідності з тривогою та депресією. Ці обставини дають підставу провідним науковцям відносити депресію до первинних факторів ризику розвитку ССЗ [3, 8, 9].

Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свідчать про зростання депресивної симптоматики на 5,7 %, яка вже у 2020 році може стати другою причиною інвалідизації населення світу після ішемічної хвороби серця (ІХС) [7]. Згідно з даними статистики, близько 7 % нашого населення мають депресію і не знають про це, депресія є у 22–33 % осіб із соматичною патологією і в близько половини пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда [7, 10]. Депресія є обтяжуючим фактором в діагностиці, клінічному перебігу та погіршує прогноз соматичної патології щодо отримання позитивного ефекту від лікування та одужання. Вплив на психічну складову психосоматичних хвороб, за даними різних авторів, може подовжити життя пацієнтів на 6–7 років [3, 7].

Тривога – ще одне з найпоширеніших психічних захворювань популяції всіх країн світу, що та-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

кож обтяжує соматичну патологію та знижує якість життя пацієнтів [11, 12]. Також наявні дослідження, що підтверджують зв'язок тривоги з гіпертонічною хворобою. Встановлено, що особи з тривогою мають більший ризик виникнення і розвитку ГХ, ніж пацієнти без підтверджених ознак наявності тривоги, і навпаки, пацієнти з вже встановленим діагнозом ГХ більш схильні до виникнення тривожних розладів, ніж без гіпертензії [11, 13].

Мета – визначити значимість впливу психосоціальних факторів, а саме тривоги та депресії, на клінічний перебіг гіпертонічної хвороби в умовах коморбідності, а також прихильність до антигіпертензивної терапії у сільських та міських жителів.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено та проаналізовано результати лікування 152 пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному медичному клінічному кардіоваскулярному центрі протягом 2018–2020 років.

Пацієнти були поділені на групи залежно від ізолюваного чи поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та залежно від місця проживання. Характеристика пацієнтів залежно від супутньої коморбідної патології та територіальної належності наведена в таблиці 1.

Розподіл пацієнтів за віковими та гендерними ознаками наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Характеристика груп хворих залежно від коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та територіальної належності

Групи хворих		Міські жителі (n=84)	Сільські жителі (n=68)
I	ГХ (абс., %)	26 (31,0)	19 (27,9)
II	ГХ в поєднанні з ІХС (абс., %)	34 (40,5)	34 (50,0)
III	ГХ в поєднанні з ІХС та ЦД 2-го типу (абс., %)	24 (28,5)	15 (22,1)

Таблиця 2. Характеристика груп хворих залежно від віку, статі та територіальної належності

Ознака	Групи хворих					
	I (n=45)		II (n=68)		III (n=39)	
Територіальна належність	міські жителі	сільські жителі	міські жителі	сільські жителі	міські жителі	сільські жителі
Середній вік пацієнтів, років	52,6±2,1	47,9±2,8	57,6±1,4	58,0±1,7	67,0±1,6	65,3±1,9
Пацієнти чоловічої статі (абс., %)	18 (69,2 %)	7 (36,8 %)	11 (32,4 %)	16 (47,1 %)	11 (45,8 %)	7 (46,7 %)
Пацієнти жіночої статі (абс., %)	8 (30,8 %)	12 (61,2 %)	23 (67,6 %)	18 (52,9 %)	13 (54,2 %)	8 (53,3 %)

Групи були зіставні за віком, статтю, територіальною належністю та за перебігом гіпертонічної хвороби.

Наявність тривоги та депресії визначали шляхом використання госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) [7]. Ця шкала містить 7 запитань для визначення тривоги та 7 запитань для визначення депресії, кожному запитанню відповідає 4 варіанти відповіді з відповідною кількістю балів. Пацієнтів, які набрали від 0 до 7 балів, вважали такими, що не мають достовірно виражених симптомів тривоги та депресії. Наявність субклінічно вираженої тривоги та депресії підтверджувалась у пацієнтів, котрі набрали від 8 до 10 балів. Клінічно виражена тривога та депресія мала місце у пацієнтів, що набирали 11 і вище балів.

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначали за допомогою розширеного і модифікованого опитувальника Моріски–Грін, що включав у себе 8 запитань (MMAS-8), за кожне з яких прихильний до лікування пацієнт міг отримати по 1 балу. Згідно з цим опитувальником, пацієнти мали високий, середній та низький рівні прихиль-

ності. Пацієнти, які набрали 8 балів, мали високий рівень, 6–7 балів – середній рівень, менше 6 балів – низький рівень прихильності [14]. Вплив тривоги та депресії на сільських та міських жителів, а також на прихильність до лікування, аналізували за допомогою статистичної обробки даних з використанням програми Microsoft Office Excel 2010 на базі MS Windows 10. Оцінку статистичної значущості результатів проводили за методом (χ^2) Пірсона.

Результати й обговорення. У групі з ізолюваним перебігом гіпертонічної хвороби (контрольна група) не мали достовірно виражених симптомів тривоги та депресії 55,6 % пацієнтів, тоді як 45,4 % мали субклінічно чи клінічно виражені ознаки тривоги та/або депресії. При цьому жителі міста даної групи були більш схильні до субклінічно вираженої депресії у 15,4 % випадків та клінічно вираженої тривоги у 7,7 % випадків, ніж жителі сільської місцевості. Натомість у жителів сільської місцевості найчастіше виявляли прояви субклінічної тривоги (21,1 %).

У групі пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ІХС відсутність достовірно

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення виражених симптомів тривоги та депресії констатували у 44,1 % пацієнтів. Прояви депресії у цих пацієнтів майже не виявляли. Проте прояви тривоги були наявні у 26,5 % пацієнтів сільської місцевості та у 32,3 % міських мешканців. Субклінічно та клінічно виражені ознаки тривоги і депресії разом проявлялися частіше у жителів міста (20,6 % проти 26,5 %).

У третій групі, з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби, ІХС та цукрового діабету (ЦД)

2-го типу, ознак тривоги та депресії не спостерігали у 13,3 % сільських пацієнтів та у 8,3 % міських. Ізольовано субклінічних проявів депресії не спостерігали, тоді як клінічно депресія проявлялася у 2 (13,3 %) пацієнтів сільської місцевості та 2 (8,3 %) міської місцевості. Прояви тривоги відмічали у 20,0 % сільських жителів та 20,8 % містян. Одночасно прояви депресії та тривоги визначалося у 8 (53,3 %) сільських та 15 (62,5 %) міських жителів (табл. 3).

Таблиця 3. Прояви тривоги та депресії у порівнюваних групах

	I група (n=45)								II група (n=68)								III група (n=39)							
	сільські жителі (n=19)				міські жителі (n=26)				сільські жителі (n=34)				міські жителі (n=34)				сільські жителі (n=15)				міські жителі (n=24)			
	чол.		жін.		чол.		жін.		чол.		жін.		чол.		жін.		чол.		жін.		чол.		жін.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Відсутність депресії і тривоги	6	31,6	6	31,6	9	34,6	4	15,4	12	35,3	5	14,7	5	14,7	8	23,5	2	13,3	0	0	2	8,3	0	0
Субклінічно виражена депресія	1	5,3	0	0	3	11,5	1	3,8	0	0	1	2,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Клінічно виражена депресія	0	0	0	0	0	0	2	7,7	0	0	0	0	0	0	1	2,9	1	6,6	1	6,6	2	8,3	0	0
Субклінічно виражена тривога	1	5,3	3	15,8	2	7,7	0	0	2	5,9	2	5,9	4	11,8	6	17,6	1	6,6	1	6,6	1	4,2	2	8,3
Клінічно виражена тривога	0	0	1	5,3	2	7,7	0	0	2	8,8	2	5,9	0	0	1	2,9	0	0	1	6,6	1	4,2	1	4,2
Наявність тривоги і депресії	0	0	1	5,3	2	7,7	1	3,8	6	2,9	6	17,6	2	5,9	7	20,9	3	20,0	1	33,3	1	20,8	10	41,7

У групі хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби, ІХС та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу встановлена достовірно більша кількість випадків субклінічно та/або клінічно вираженої тривоги і депресії, порівняно з досліджуваними попередніх двох груп – 91,7 % у жителів міста та 86,7 % – жителів сільської місцевості ($p > 0,05$).

Достовірно встановлено прямий кореляційний зв'язок ($p > 0,05$) між наявністю в однієї дослі-

джуваної особи і тривоги, і депресії, та наявністю коморбідної патології, який не залежить від територіальної належності ($p < 0,001$) досліджуваних пацієнтів. Незалежно від територіальної належності жінки більше, ніж чоловіки, схильні до проявів тривоги або/і депресії, майже на 20,0 %.

Прихильність до антигіпертензивної терапії, визначена у відсотковому співвідношенні по групах пацієнтів, представлена у таблиці 4. Зниження рівня прихильності мало зворотну кореляційну

Таблиця 4. Залежність прихильності до лікування від територіальної належності пацієнтів

Рівень прихильності	Групи порівняння					
	I		II		III	
	міські жителі	сільські жителі	міські жителі	сільські жителі	міські жителі	сільські жителі
Високий абс., %	3 (11,5)	2 (10,5)	6 (17,6)	5 (14,7)	2 (8,3)	1 (6,7)
Середній абс., %	6 (23,1)	6 (31,6)	9 (26,5)	8 (23,5)	3 (12,	5 (33,3)
Низький абс., %	17 (65,4)	11 (57,9)	19 (55,9)	21 (61,8)	19 (79,2)	9 (60,0)

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення залежність зі зростанням коморбідної патології та наявністю і вираженістю тривоги та/або депресії у порівнюваних групах.

Висновки. 1. Ізольований перебіг гіпертонічної хвороби у меншій мірі поєднується з такими психосоціальними факторами як тривога та/або депресія, тоді як зі зростанням коморбідності у перебігу ГХ прослідковується прямий кореляційний

зв'язок між зростанням тривожно-депресивної симптоматики та супутніми ІХС та ЦД 2-го типу.

2. У всіх досліджуваних групах виявлена більша схильність міських жителів до розвитку тривоги та депресії, порівняно з сільськими жителями.

3. Низька прихильність до лікування асоціювалася зі зростанням коморбідної патології та наявністю клінічно вираженої тривоги та депресії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mukharovska I. R. Role of stress risk in development and course of cerebrovascular pathology / I. R. Mukharovska, M. Markova, T. Yavorska // *Psychosomatic Medicine and General Practice*. – 2018. – No. 3. – P. 1–10.

2. Стан демографічної ситуації в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення / Л. А. Чепелевська, Ю. Б. Яценко, Н. Ю. Кондратюк, О. А. Семенюк // *Україна. Здоров'я нації*. – 2012. – № 6 (3). – С. 251–255.

3. Черкун М. П. Коморбідний перебіг гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу в умовах впливу психосоматичних факторів / М. П. Черкун, І. П. Катеренчук // *Кардіологія: от науки к практике*. – 2019. – № 4 (38). – С. 18–29.

4. Sherashov V. S. Modern scientific ideas about the risk factors for the development of cardiovascular diseases / V. S. Sherashov, N. V. Sherashova // *World Congress of Cardiology, Dubai, United Arab Emirates*.

5. Медико-психологічні фактори в прогнозуванні серцево-судинного ризику / О. М. Біловол, М. С. Панченко, Н. В. Кіча, І. М. Кравченко // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява*. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 10–16.

6. An adaptation of the framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas / J. Marrugat, R. D'Agostino, L. Sullivan [et al.] // *J. Epidemiol Community Health*. – 2003. – No. 57 (8). – P. 634–638.

7. Корнацький В. М. Вплив психосоціальних чинників на стан здоров'я та якість життя населення / В. М. Корнацький, Л. О. Дяченко, В. М. Михальчук // *Український кардіологічний журнал*. – 2017. – № 2. – С. 106–113.

8. Эмоциональная дисрегуляция как фактор психосоматических нарушений при депрессии и кардиоваскулярной патологии / В. С. Собенников, Е. В. Винокуров, Л. В. Рычкова, В. В. Собенникова // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – № 4 (1). – С. 87–92. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.13.

9. Social support, depression, and heart disease: a ten year literature review / C. Zarbo, G. M. Manzoni, G. Castelnovo [et al.] // *Front. Psychol*. – 2013. – No. 4. – P. 384. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00384.

10. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion / P. R. Goldin, K. McRae, W. Ramel, J. J. Gross // *Biological psychiatry*. – 2008. – No. 63 (6). – P. 577–586.

11. Пастернак Н. І. Тривожні та депресивні розлади у хворих на артеріальну гіпертензію / Н. І. Пастернак, О. С. Юрценюк // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2016. – № 1(55). – P. 201–205.

12. Mental illness surveillance among adults in the United States / W. C. Reeves, T. W. Strine, L. A. Pratt [et al.] // *MMWR Surveillance Summaries*, 2011. – No. 60 (Suppl. 3). – P. 1–29.

13. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year / S. L. Bacon, T. S. Campbell, A. Arsenault, K. L. Lavoie // *International Journal of Hypertension*. – 2014. DOI: 10.1155/2014/953094

14. Morisky D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical Care*. – 1986. – Vol. 24. – P. 67–73.

REFERENCES

1. Mukharovska, I. R., Markova, M., & Yavorska, T. (2018). Role of stress risk in development and course of cerebrovascular pathology. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 3, 1-10.

2. Chepelevska, L.A., Yashhenko, Yu.B., Kondratyuk, N. Yu., Semenyuk, O.A. (2012). Stan demografichnoi situatsii v Ukraini: problemy ta shliakhy yikh vyrishennia [The state of the demographic situation in Ukraine: problems and ways to solve them]. *Ukraina. Zdorovia natsii – Ukraine. Health of Nation*, 6 (3), 251-255 [in Ukrainian].

3. Cherkun, M.P., & Katerenchuk, I.P. (2019). Komorbidnyi perebih hipertoničnoi khvoroby ta tsukrovoho diabetu 2-ho typu v umovakh vplyvu psykhosomatychnykh faktoriv [Comorbid course of hypertension and type 2 diabetes mellitus under the influence of psychosomatic fac-

tors]. *Kardiologiya: ot nauky k praktike – Cardiology: From Science to Practice*, 4(38), 18-29 [in Ukrainian].

4. Sherashov, V.S., & Sherashova, N.V. *Modern scientific ideas about the risk factors for the development of cardiovascular diseases* (based on the materials of the World Congress of Cardiology, Dubai, United Arab Emirates).

5. Bilovol, O.M., Panchenko, M.S., Kicha, N.V., Kravchenko, I.M. (2016). Medyko-psykholohichni faktory v prohnozuvanni sertsevo-sudynnoho ryzyku [Medical and psychological factors in predicting cardiovascular risk]. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny im. H. O. Mozhaieva – H. O. Mozhaiev Ukrainian Journal of Experimental Medicine*, 18 (4), 10-16 [in Ukrainian].

6. Marrugat, J., D'Agostino, R., & Sullivan, L. (2003). An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
function to European Mediterranean areas. *J. Epidemiol. Community Health*, 57 (8), 634-638.

7. Kornatskiy, V.M., Dyachenko, L.O., & Mykhalchuk, V.M. (2017). Vplyv psykhosotsialnykh chynnykiv na stan zdorovia ta yakist zhyttia naselennia [The impact of psychosocial factors on the health and quality of life of the population]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, 2, 106-113 [in Ukrainian].

8. Sobennykov, V.S., Vynokurov, E.V., Rychkova, L.V., & Sobennykova, V.V. (2019). Emotsionalnaya dyzregulyatsiya kak faktor psykhosomaticheskykh narusheniy pry depresii i kardiovaskulyarnoy patologii [Emotional dysregulation as a factor in psychosomatic disorders in depression and cardiovascular disease]. *Acta Biomedica Scientifica*, 4 (1), 87-92. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.13 [in Russian].

9. Compare, A., Zarbo, C., & Manzoni, G.M. (2013). Social support, depression, and heart disease: a ten year literature review. *Front Psychol.*, 4, 384. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00384.

10. Goldin, P.R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J.J. (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol. Psychiatry*, 63 (6), 577-586. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.031.

11. Pasternak, N.I., & Yurtsenyuk, O.S. (2016). Tryvozhi ni ta depresyvni rozlady u khvorykh na arterialnu hipertenziiu (ohliad literatury) [Anxiety and depressive disorders in patients with hypertension]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 1 (55), 201-205 [in Ukrainian].

12. Reeves, W.C., Strine, T.W., & Pratt, L.A. (2011). Mental illness surveillance among adults in the United States. *MMWR Surveillance Summaries*, 60 (3), 1-29.

13. Bacon, S.L., Campbell, T.S., Arsenault, A., & Lavoie, K.L. (2014). The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year. *International Journal of Hypertension*. DOI: 10.1155/2014/953094.

14. Morisky, D.E., Green, L.W., & Levine, D.M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24 (1), 67-74.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ

©М. П. Черкун, И. П. Катеренчук

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

РЕЗЮМЕ. Цель – определить значимость влияния психосоциальных факторов, а именно тревоги и депрессии, на клиническое течение гипертонической болезни в условиях коморбидности и приверженность к антигипертензивной терапии у сельских и городских жителей.

Материал и методы. Обследовано и проанализировано лечение 152 больных гипертонической болезнью, которые находились на стационарном лечении в Полтавском областном медицинском клиническом кардиоваскулярном центре в период 2018–2020 годов. Пациенты были поделены на группы в зависимости от изолированного или сочетанного течения гипертонической болезни, а также от места проживания, по возрастным и гендерным признакам. Наличие тревоги и депрессии определяли путем использования госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Склонность к антигипертензивной терапии определяли с помощью расширенного и модифицированного опросника Мориски–Грин.

Результаты. Достоверно установлена прямая корреляционная связь ($p > 0,05$) между наличием у одного исследуемого пациента и тревоги, и депрессии, с наличием коморбидной патологии, и отсутствие зависимости от территориальной принадлежности ($p < 0,001$) исследуемых пациентов. Независимо от территориальной принадлежности женщины больше склонны к проявлениям тревоги и/или депрессии почти на 20,0 %, по сравнению с мужчинами. Снижение уровня приверженности имело обратную корреляционную зависимость с ростом коморбидной патологии, наличием и степенью выраженности тревоги и/или депрессии в исследуемых группах.

Выводы. Изолированное течение гипертонической болезни в меньшей степени сочетается с такими психосоциальными факторами как тревога и/или депрессия, тогда как с ростом коморбидности в течении ГБ прослеживается прямая корреляционная связь между ростом тревожно-депрессивной симптоматики и сопутствующими ИБС и СД 2-го типа. Во всех исследуемых группах обнаружена большая склонность городских жителей к развитию тревоги и депрессии, по сравнению с сельскими. Низкая приверженность к лечению ассоциировалась с ростом коморбидной патологии и наличием клинически выраженной тревоги и депрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь; тревога; депрессия; психосоциальные факторы.

INFLUENCE OF PSYCHOSOMATIC FACTORS ON THE CLINICAL FEATURES OF COMORBID HYPERTENSION AND ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN URBAN AND RURAL RESIDENTS

©М. P. Cherkun, I. P. Katerenchuk

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

SUMMARY. The aim – to determine the significance of the influence of psychosocial factors, namely anxiety and depression on the clinical course of hypertension in conditions of comorbidity and adherence to antihypertensive therapy in rural and urban residents.

Material and Methods. We examined and analyzed the treatment of 152 patients with hypertension who were on inpatient treatment at the Poltava Regional Medical Clinical Cardiovascular Center during 2018–2020. Patients were divided into groups depending on the isolated or combined course of hypertension, as well as on the place of residence, by age and gender. The presence of anxiety and depression was determined by using the hospital scale of anxiety and depression (HADS). Adherence to antihypertensive therapy were determined using the extended and modified the questionnaire Morisky-Green.

Results. A direct correlation was established ($p > 0.05$) between the presence of anxiety and depression in one study group and the presence of comorbid pathology and does not depend on the territorial affiliation ($p < 0.001$) of the studied patients. Based on gender characteristics, it was found that regardless of territorial affiliation, women are more likely than men to manifest anxiety or/and depression by almost 20.0 %. The decrease in the level of adherence had an inverse correlation with the growth of comorbid pathology and the presence and severity of anxiety and/or depression in the compared groups.

Conclusions. An isolated course of hypertension is less associated with psychosocial factors such as anxiety and/or depression, whereas with an increase in comorbidity during HD, there is a direct correlation between the growth of anxiety-depressive symptoms and concomitant CAD and type 2 diabetes. In all the studied groups, the tendency of urban residents to develop anxiety and depression in comparison with rural residents was revealed. Low adherence to treatment was associated with an increase in comorbid pathology and the presence of clinically expressed anxiety and depression.

KEY WORDS: hypertension disease; anxiety; depression; psychosocial factors.

Отримано 11.06.2020

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

©М. І. Швед, І. О. Ястремська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати головне місце в структурі захворюваності і є однією з провідних причин смертності та інвалідизації населення.

Мета – дослідити особливості перебігу інфаркту міокарда на фоні метаболічного синдрому та встановити предиктори порушення метаболізму і патогенетичні механізми взаємообтяжуючого впливу вказаних патологічних процесів.

Матеріал і методи. В дослідження було включено 87 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, з них у 59 пацієнтів, які склали дослідну групу, діагностовано МС. Групу контролю становили 28 хворих на ІМ без МС. Діагноз гострого ІМ верифікували згідно з рекомендаціями ESC. Діагностику МС проводили згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF, 2016). Інсулінорезистентність визначали за допомогою індексу НОМА.

Результати. Наявність МС суттєво впливає на клінічний перебіг патологічного процесу, що проявилось розвитком ІМ у осіб молодшого віку, а сама хвороба характеризувалась достовірно тривалішим больовим синдромом, частішими рецидивами, а також значно більше вираженими проявами резорбтивно-некротичного синдрому, що свідчить про більшу зону ураження міокарда у хворих з метаболічним синдромом. Одночасно у цієї категорії хворих діагностується суттєво більша частота розвитку ускладнень у гострому періоді захворювання, що проявилось частішими порушеннями ритму і провідності та ознаками гострої серцевої недостатності. Аналіз даних ліпідограми дозволяє стверджувати, що інфаркт міокарда у хворих з метаболічним синдромом перебігає на тлі не лише порушень вуглеводного обміну, але й прогностично несприятливих показників ліпідного спектра крові.

Висновки. Слід відмітити кумуляцію в групі хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом прогностично несприятливих характеристик – більш низькі значення фракції викиду лівого шлуночка, порушення процесів ремоделювання, збільшення індексу порушення локальної скоротливості міокарда, прогностично несприятливих показників ліпідного спектра крові з більш вираженими прозапальними змінами і порушеннями вуглеводного обміну, що супроводжується схильністю даної категорії хворих до розвитку ускладнень у гострому періоді захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий інфаркт міокарда; метаболічний синдром; ожиріння; інсулінорезистентність.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати головне місце в структурі захворюваності і є однією з провідних причин смертності та інвалідизації населення [1]. Близько третини всіх гострих коронарних подій виникає внаслідок Q-інфаркту міокарда (ІМ), при якому смертність складає 18,5 на 100 тис. населення. Щорічно в Україні реєструють понад 50 тисяч нових випадків інфаркту міокарда [1, 3].

Встановлено також, що основними факторами ризику ішемічної хвороби серця та її загрозливого прояву – інфаркту міокарда, є ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, які в сукупності можуть бути складовими метаболічного синдрому (МС), який діагностують у 28–35 % хворих на інфаркт міокарда [1, 4, 13]. Актуальність виявлення МС насамперед зумовлена його високою поширеністю до 20 % в загальній популяції, а в певних соціальних групах (гіподинамія, любителі «fast food», курці тощо) до 50 % і вище [3, 4, 7, 14]. Більшість дослідників наголошують, що МС є зворотним патологічним станом, що принципово важливо в запобіганні розвитку ІХС, ЦД, АГ [5, 9]. Причини МС,

зокрема інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, хронічне запалення одночасно запускають і підтримують на високому рівні атерогенез, ендотеліальну дисфункцію, провокують нестабільність коронарної бляшки, процеси тромбоутворення [6–8]. Тому доцільно дослідити механізми й ступінь взаємообтяжуючого впливу цих факторів на перебіг ІМ на фоні МС. Виявлення предикторів порушення метаболізму та патогенетичних механізмів розвитку ІМ у хворих на МС дозволить розробити адекватну тактику лікування цього коморбідного захворювання.

Мета – дослідити особливості перебігу інфаркту міокарда на фоні метаболічного синдрому та встановити предиктори порушення метаболізму й патогенетичні механізми взаємообтяжуючого впливу цих патологічних процесів.

Матеріал і методи дослідження. В дослідження було включено 87 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, з них у 59 пацієнтів, які склали дослідну групу, діагностовано МС. Групу контролю становили 28 хворих на ІМ без МС. Групи були зіставними за віком, локалізацією ГІМ та наявністю факторів ризику. Серед

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
 обстежених переважали чоловіки (87,5 %) працездатного віку – в середньому (57,54±8,02) років. Усі хворі отримували стандартне лікування відповідно до протоколів МОЗ України [8].

Діагноз гострого ІМ верифікували згідно з рекомендаціями ESC [2] при наявності типового ангінозного нападу, динаміки специфічних змін кривої електрокардіограми (реципрокне зміщення сегмента ST) та ознак резорбтивно-некротичного синдрому. Підтвердження діагнозу проводили за допомогою лабораторних та інструментальних методів обстеження. Досліджували показники загального аналізу крові та визначали рівень МВ фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ) за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора фірми «Roche» (Швейцарія) – Cobas integra 400 plus. Показник вмісту КФК-МВ понад 25,0 Од/л свідчив про високу ймовірність пошкодження серцевого м'яза. Кількісне визначення тропоніну Т здійснювали електрохемілюмінесцентним біохімічним аналізатором Elecsys 2010 фірми «Roche Hitachi» (Швейцарія). Показник тропонінового тесту понад референтне значення 14,0 нг/л оцінювали як позитивний. Діагностику МС проводили згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF, 2016).

Електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували шести-канальним електрокардіографом фірми «ЮТАС» у 12 стандартних та W. Nehb та AVL - W. Nehb відведеннях. Ехокардіоскопію (ЕхоКС) проводили на апараті Philips HD11XE, номер датчика S 4-2 в доплерівському режимі. Порушення систолічної функції ЛШ діагностували при зниженні ФВ <50 %. Гостру серцеву недостатність (ГСН) у обстежуваних хворих визначали під час госпіталізації за шкалою Killip і відносили до II–IV класу.

Кров на аналізи для вимірювання ліпідного спектра крові (загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ) брали після 12-годинного голодування. Рівень глюкози в крові натще визначали на 4–5 дні після надходження, оскільки гострий метаболічний стрес через ГІМ може впливати на рівні

глюкози в крові і ліпідів. Наявність гіперглікемії натще та підвищення показника глікозильованого гемоглобіну понад 6,5 % точно пророкує рівень глюкози в наступні 3 місяці і є раннім маркером порушення толерантності до глюкози або цукрового діабету [4]. Інсулінорезистентність визначали за допомогою індексу НОМА.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та програми «Microsoft Exel-2013». Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – Манна-Уїтні U-тест для порівняння показників у двох групах (p<0,05).

Результати й обговорення. Отримані в ході дослідження результати цілком узгоджуються з наявними в літературі даними про високу частоту МС у пацієнтів з ГІМ [3–7]. З 87 пацієнтів, які перенесли ГІМ, у 59 (67,8 %) був виявлений МС. При вивченні можливого впливу МС на перебіг ІМ ми встановили, що при вказаній коморбідності ІМ проявлявся тривалішим больовим синдромом (на 1,37±0,28 год), частіше виникали рецидиви (у 2,3 рази) і ІМ розвивався у молодшому віці (51,6±4,7 проти 62,9±5,8 років).

Показники загального (лейкоцити, ШОЕ) і біохімічного (тропоніни, КФК-МВ) аналізу крові у хворих з поєднаною патологією значно перевищували такі показники у хворих без МС. Встановлено більш виражені прояви резорбтивно-некротичного синдрому в хворих на ІМ з МС в порівнянні з групою контролю, що могло свідчити про більший об'єм ураження міокарда у хворих з МС. Слід вказати, що високі пікові рівні КФК-МВ корелювали з достовірно більш високими рівнями тропоніну у хворих з МС, що дає підставу для повноцінного діагностичного використання обох показників.

Особливості вуглеводного обміну в дослідній групі хворих характеризуються достовірно більш високими значеннями рівнів глюкози і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), порівняно з групою контролю (рис. 1). Індекс НОМА у 100 % хворих до-

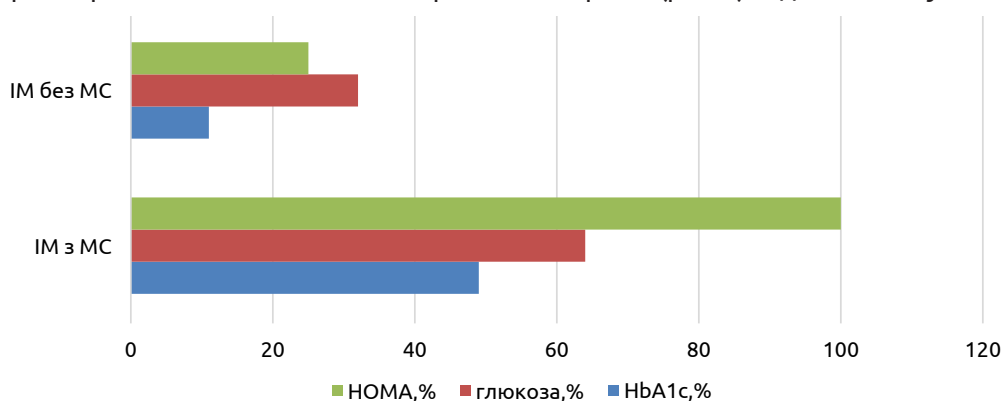


Рис. 1. Показники вуглеводного обміну в обстежених групах хворих.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

слідної групи був вищий за норму (>2,7), тоді як у контрольній групі – лише у 25 %. Ці дані свідчать про порушення вуглеводного обміну у хворих із коморбідним МС, що проявляються у вигляді інсулінорезистентності та, згодом, компенсаторної гіперінсулемії, яка, у свою чергу, активує симпатoadреналову і ренін-ангіотензин-альдостеронову системи, що й викликає гіпертрофію міоцитів і гладких м'язів судин, дисфункцію ендотелію.

Аналіз даних ліпідограми (табл. 1) дозволяє стверджувати, що інфаркт міокарда у хворих з метаболічним синдромом перебігає на тлі прогностично несприятливих показників ліпідного спектра крові. У цих пацієнтів достовірно частіше виявляли гіпертригліцеридемію, підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), зниження фракції холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Це можна пояснити тим,

що у жировій тканині через зниження дії інсуліну відбувається надмірний розпад жирових частинок з масивним викидом у кров вільних жирних кислот [27]. Підвищене надходження вільних жирних кислот (ВЖК) у печінку й інсулінорезистентність гепатоцитів призводять до збільшення синтезу ТГ і ЛПДНЩ печінкою. Порушується кліренс ЛПДНЩ і ЛПНЩ унаслідок зниження активності ліпопротеїдліпази, яка контролюється інсуліном. Порушення кліренсу ЛПДНЩ призводить до зниження ЛПВЩ, так як вони утворюються в процесі гідролізу ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Більше того, відомо, що гіперінсулінемія сприяє катаболізму ЛПВЩ. З'являються структурні зміни ЛПНЩ, вони стають більш дрібними і щільними, з високим вмістом аполіпопротеїну-В і низьким вмістом ефірів холестерину. Такі ЛПНЩ характеризуються високим ступенем атерогенності [7, 12].

Таблиця 1. Частота дисліпопротеїдемій в обстежених хворих на інфаркт міокарда з та без метаболічного синдрому

Показники	Параметри	ІМ з МС (n=59)	ІМ без МС (n=28)	p
↑ ХС ЛПНЩ вище референтної норми	↑ 3,5 ммоль/л	43 (72,88 %)	9 (32,14 %)	<0,05
↓ ХС ЛПВЩ нижче референтної норми	↓ 0,9 ммоль/л	45 (76,27 %)	7 (25 %)	<0,05
↑ ТГ вище референтної норми	↑ 1,8 ммоль/л	49 (83,05 %)	9 (32,14 %)	<0,05

При вивченні можливого впливу МС на розвиток ускладнень ІМ встановлено, що у дослідній групі достовірно частіше спостерігався ускладнений перебіг ГІМ – у 44 (74,58 %) хворих дослідної

групи проти 9 (32,14 %) пацієнтів у групі контролю. Розподіл хворих у досліджуваних групах залежно від типу розвитку ускладнення інфаркту міокарда представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Частота розвитку ускладнень інфаркту міокарда у хворих залежно від наявності або відсутності метаболічного синдрому

Ускладнення ІМ	ІМ з МС (n=44)	ІМ без МС (n=9)
Порушення ритму, n (%)	25 (42,38)*	5 (17,85)
Порушення провідності, n (%)	23 (38,96)*	4 (14,28)
Фібриляція шлуночків, n (%)	4 (6,78)	–
Постінфарктна стенокардія, n (%)	9 (15,26)*	1 (3,57)
Синдром Дресслера, n (%)	3 (5,09)	–
Аневризма ЛШ, n (%)	17 (28,86)	5 (17,85)
Набряк легень, n (%)	15 (25,43)*	2 (7,14)
Кардіогенний шок, n (%)	4 (6,78)	–

Примітка. * – достовірність різниці в порівнянні з групою контролю (p<0,05).

З наведених даних видно, що у хворих на ІМ в поєднанні з МС достовірно частіше діагностували такі життєво загрозливі ускладнення ІМ як порушення ритму і провідності (в тому числі фібриляцію шлуночків) та гострої серцевої недостатності, яка проявлялася набряком легень, кардіогенним шоком. Отримані результати можна пояснити особливостями перебігу метаболічних процесів у

хворих ІМ при наявності у них МС, які супроводжуються суттєвими змінами електролітної стабільності серця, що сприяє виникненню життєво небезпечних порушень ритму та провідності.

Аналізуючи результати ехокардіографії (табл. 3) можна відзначити, що фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів дослідної групи була достовірно нижчою, порівняно з пацієнтами групи контролю

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ((48,65±1,1) %, проти (53,3±1,05) % при $p=0,05$), і це супроводжувалося збільшенням ІПЛСМ (індекс порушення локальної скоротливості міокарда) у дослідній групі, який склав 0,92±0,05, проти 0,64±0,07 в групі контролю ($p=0,002$). Цей показник свідчить про більший об'єм ураження міокарда і, отже, про більший розмір інфаркту міокарда у хворих з МС. Також зазначимо, що у дослідній групі достовірно частіше спостерігається ремоделюван-

ня серця у вигляді збільшення МШП і КДР ЛШ, це може бути пов'язано з активацією симпатoadренолової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, які можуть викликати гіпертрофію міоцитів і гладких м'язів судин, підвищення резорбції натрію і води нирками, накопичення в клітинах гладких м'язів іонів натрію і кальцію й підвищення чутливості до пресорної дії катехоламінів і ангіотензину II з розвитком АГ [10].

Таблиця 3. Зміни показників ехокардіограми у хворих на інфаркт міокарда з та без метаболічного синдрому

Показник	ІМ з МС (n=59)	ІМ без МС (n=28)	p
Ао, см	3,58±0,02	3,40±0,05	<0,05
ЛП, см	3,89±0,08	3,66±0,07	>0,05
КДР ЛШ, см	5,78±0,03	4,90±0,03	<0,05
МШП, см	1,17±0,02	1,08±0,02	<0,05
ІПЛСМ	0,92±0,05	0,64±0,07	<0,05
ФВлш, %	48,65±1,1	52,38±1,05	<0,05
ПШ, см	2,14±0,03	2,10±0,03	>0,05

У дослідній групі достовірно частіше спостерігався більший розмір Ао, порівняно з групою контролю, що, на нашу думку, може бути пов'язано з більш вираженою дисліпідемією і атеросклеротичним ураженням аорти у хворих з МС, що згодом може слугувати дифузному ослабленню судинної стінки з наступним розширенням судини і формуванням аневризми.

Результати й обговорення. Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що наявність МС суттєво впливає на клінічний перебіг патологічного процесу, що проявилось розвитком ІМ в осіб молодшого віку, а сама хвороба характеризувалась достовірно тривалішим больовим синдромом, частішими рецидивами, а також значно вираженішими проявами резорбтивно-некротичного синдрому, що свідчило про більшу зону ураження міокарда в хворих із метаболічним синдромом. Одночасно у цієї категорії хворих діагностується суттєво більша частота розвитку ускладнень у гострому періоді захворювання, що проявилось частішими порушеннями ритму і провідності та ознаками гострої серцевої недостатності. Переважання саме цих ускладнень у хворих на ІМ в поєднанні з МС можна пояснити особливостями вуглеводного обміну у хворих МС, які проявляються наявністю інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії, що активує симпатoadреналову систему, а також поєднанням цього патогенетичного механізму з іншими патогенетичними факторами ішемії (посилення перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальної дисфункції), які призводять до вираженого зниження скоротливої функції міокарда та суттєвих змін електролітної стабільності серця, що сприяє виникненню небезпечних для

життя порушень ритму та провідності на фоні нестабільності гемодинаміки [9, 11]. Крім того, аналіз даних ліпідограми дозволяє стверджувати, що інфаркт міокарда у хворих з метаболічним синдромом перебігає на тлі не лише порушень вуглеводного обміну, а й прогностично несприятливих показників ліпідного спектра крові. У цих пацієнтів розвивається змішана дисліпідемія – підвищення концентрації холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів на фоні зниження рівня холестерину ЛПВЩ [9, 12].

Загалом в групі хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом слід відмітити кумуляцію прогностично несприятливих характеристик – більш низькі значення фракції викиду лівого шлуночка, порушення процесів ремоделювання, збільшення індексу порушення локальної скоротливості міокарда, прогностично несприятливих показників ліпідного спектра крові з більш вираженими прозапальними змінами і порушеннями вуглеводного обміну, що супроводжувались схильністю цієї категорії хворих до розвитку ускладнень у гострому періоді захворювання, які й визначали високий ризик несприятливих наслідків ІМ і суттєво гірший прогноз.

Висновки. 1. Наявність МС суттєво впливає на клінічний перебіг ІМ, який виникає у осіб молодшого віку, а сама хвороба характеризується достовірно тривалішим больовим синдромом, значно вираженішими проявами резорбтивно-некротичного синдрому та схильністю хворих до розвитку у гострому періоді захворювання таких ускладнень як порушення ритму і провідності (в тому числі фібриляції шлуночків) та гострої серцевої недостатності (набряку легень і кардіогенного шоку).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

2. Інфаркт міокарда у хворих з метаболічним синдромом перебігає на тлі прогностично несприятливих показників вуглеводного (гіперглікемія, інсулінорезистентність) та ліпідного спектра крові (гіпертригліцеридемія, підвищення фракції ХС ЛПНЩ, зниження фракції ХС ЛПВЩ), які суттєво порушують процеси ремоделювання інфарктного міо-

карда, що призводить до послаблення скоротливої функції серця та його електричної стабільності.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати підтверджують важливість проблеми МС при ГІМ і необхідність проведення досліджень, спрямованих на оптимізацію лікування та профілактики цієї коморбідної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький ; за ред. В. М. Корнацького. – К. : Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска, 2017. – 298 с.

2. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, Issue 20. – P. 2569–2619. – URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>.

3. Гандзюк В. А. Динаміка захворюваності і смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект) / В. А. Гандзюк, Д. Д. Дячук, Н. Ю. Кондратюк // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2017. – № 2 (136). – С. 319–322.

4. Хобзей М. К. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST / М. К. Хобзей, Ю. М. Сиренко, А. В. Степаненко. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014.

5. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) / K. A. Fox, K. F. Carruthers, D. R. Dunbar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2755–2764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326.

6. Коваленко В. Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаєва, А. С. Козлюк // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 5. – С. 80–87.

7. Костіна В. М. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації / В. М. Костіна, О. В. Зю-

зін, Т. М. Зінченко // *Екологія*. – 2011. – № 152 (140). – С. 76–78.

8. Кравчун П. П. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та ожирінням / П. П. Кравчун // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2014. – № 6. – С. 37–40.

9. Основні синдроми, пов'язані з метаболічними порушеннями, у практиці лікаря загальної практики / В. І. Кривенко, О. П. Федорова, С. П. Пахомова [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – С. 10–19.

10. Метаболічний синдром – деякі особливості патогенезу та його вплив на розвиток артеріальної гіпертензії / Г. В. Мартинюк, Н. Т. Скорейко, Р. С. Скорейко, С. С. Скорейко // *Буковинський медичний вісник*. – 2016. – С. 20 (2). – С. 85–87.

11. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих з надмірною масою тіла / М. І. Швед, М. Я. Бенів, Л. В. Левицька, Л. В. Цуглевич // *Вісник наукових досліджень*. – 2017. – № 1 (86). – С. 21–27.

12. Мітченко О. І. Методичні рекомендації асоціації кардіологів України та українського товариства з атеросклерозу щодо діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – К., 2017. – 28 с.

13. Мітченко О. І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, предіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О. І. Мітченко // *Український медичний часопис*. – 2007. – № 2 (58). – С. 4–13.

14. Нетяженко В. З. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз / В. З. Нетяженко // *Внутрішня медицина*. – 2008. – № 5. – С. 145–167.

REFERENCES

1. Kovalenko, V.M., & Kornatskyi, V.M. (2017). *Problemy zdorovia i trivalosti zhyttia v suchasnykh umovakh [Health and life expectancy issues in today's environment]*. Kornatskyi, V.M. (Eds.). Kyiv: M.D. Strazhesk Institute of Cardiology [in Ukrainian].

2. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-

segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 33, 20, 2569-2619. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>.

3. Handziuk, V.A., Diachuk, D.D., & Kondratiuk, N.Yu. (2017). Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення the circulatory system in Ukraine (regional aspect)]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2 (136), 319-322 [in Ukrainian].
4. Khobzey, M.K., Sirenko, Yu.M., & Stepanenko, A.V. (2014). Nakaz MOZ Ukrainy № 455 vid 02.07.2014. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi rehabilitatsii khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom z elevatsieiu sehmenta ST [Ministry of Health of Ukraine Order No. 455 dated 2 July 2014. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation]. [in Ukrainian].
5. Fox, K.A., Carruthers, K.F., Dunbar, D.R., Graham, C., Manning, J.R., De Raedt, H., ..., & Van de Werf, F. (2010). Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur. Heart J.*, 31, 2755-2764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326.
6. Kovalenko, V.N., Talaeva, T.V., & Kozliuk, A.S. (2013). Metabolichnyi syndrom: mekhanizmy rozvytku, znachennia yak faktora sertsevo-sudynnoho ryzyku, pryntsyipy diahnostryky ta likuvannia [Metabolic syndrome: mechanisms of development, significance as a cardiovascular risk factor, principles of diagnosis and treatment]. *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, 5, 80–87.
7. Kostina, V.M., Zyuzin, O.V., & Zinchenko, T.M. (2011). Metabolichnyi syndrom: metody diahnostryky ta rehabilitatsii [Metabolic syndrome: methods of diagnosis and rehabilitation]. *Ekolohiia – Ecology*, 152 (140), 76-78 [in Ukrainian].
8. Kravchun, P.P. (2014). Stan systolichnoi ta diastolichnoi funktsii livoho shlunochka u khvorykh z postinfarktym kardiosklerozom ta ozhyrinniam [Status of left ventricular systolic and diastolic function in patients with postinfarction cardiosclerosis and obesity]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 6, 37-40 [in Ukrainian].
9. Kryvenko, V.I., Fedorova, O.P., Pakhomova, S.P., Kolesnyk, M.Yu., Nepryadkina, I.V., & Kachan, I.S. (2016). *Os- novni syndromy, poviazani z metabolichnymu porushenniamy, u praktytsi likaria zahalnoi praktyky [Major syndromes associated with metabolic disorders in the practice of a GP]. Zaporizhzhia: ZDMU [in Ukrainian].*
10. Martynyuk, H.V., Skoreyko, N.T., Skoreyko, R.S., & Skoreyko, S.S. (2016). Metabolichnyi syndrom – deiaki osoblyvosti patohenezu ta yoho vplyv na rozvytok arterialnoi hipertenzii [Metabolic syndrome – some features of pathogenesis and its effect on the development of hypertension]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovyna Medical Bulletin*, 20 (2), 85-87 [in Ukrainian].
11. Shved, M.I., Beniv, M.Ya., Levytska, L.V., & Tshulevych, L.V. (2017). Vplyv osnovnykh faktoriv ryzyku na perebih infarktu miokarda u khvorykh z nadmirnoiu masoiu tila [Influence of major risk factors on the course of myocardial infarction in patients with overweight]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Researches*, 1 (86), 21-27 [in Ukrainian].
12. Mitchenko, O.I., & Lutay, M.I. (2017). *Metodychni rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta ukrainskoho tovarystva z aterosklerozu shchodo diahnostryky profylaktyky ta likuvannia dyslipidemii [Methodological recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Society of Atherosclerosis on the diagnosis of prevention and treatment of dyslipidemias]. Kyiv [in Ukrainian].*
13. Mitchenko, O.I. (2007). Vid imeni Robochoi hrupy z metabolichnoho syndromu, preddiabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan Ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv i Ukrayinskoi asotsiatsii endokrynologiv [On behalf of the Working Group on Metabolic Syndrome, Prediabetes and Cardiovascular Diseases of the Ukrainian Association of Cardiologists and the Ukrainian Association of Endocrinologists]. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 2 (58), 4-13 [in Ukrainian].
14. Netyazhenko, V.Z. (2008). Patsient vysokoho kardiovaskuliarnoho ryzyku: yak pokrashchyty prohnoz [High cardiovascular risk patient: how to improve prognosis]. *Vnutrishnia medytsyna – Internal Medicine*, 5, 145-167 [in Ukrainian].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

©Н. И. Швед, И. А. Ястремская

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать главное место в структуре заболеваемости и является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения.

Цель – изучить особенности течения инфаркта миокарда на фоне метаболического синдрома и установить предикторы нарушения метаболизма и патогенетические механизмы взаимоотношения влияния данных патологических процессов.

Материал и методы. В исследование было включено 87 больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, из них у 59 пациентов диагностирован МС, которые составили исследовательскую группу. Группу контроля составили 28 больных ИМ без МС. Диагноз острого ИМ верифицировали согласно рекомендациям ESC. Диагностику МС проводили согласно рекомендациям Международной диабетологической федерации (IDF, 2016). Инсулинорезистентность определяли с помощью индекса НОМА.

Результаты. Установлено, что наличие МС существенно влияет на клиническое течение патологического процесса, что проявилось развитием ИМ у лиц молодого возраста, а сама болезнь характеризовалась достоверно более длительным болевым синдромом, частыми рецидивами, а также значительно выраженными проявлениями

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення резорбтивно-некротического синдрома, что в целом свидетельствовало о большей зоне поражения миокарда у больных с метаболическим синдромом. Одновременно у данной категории больных диагностируется существенно большая частота развития осложнений в остром периоде заболевания, что чаще проявилось нарушениями ритма и проводимости и признаками острой сердечной недостаточности. Анализ данных липидограммы позволяет утверждать, что инфаркт миокарда у больных с метаболическим синдромом протекает на фоне не только нарушений углеводного обмена, но и прогностически неблагоприятных показателей липидного спектра крови.

Выводы. Следует отметить кумуляцию в группе больных инфарктом миокарда с метаболическим синдромом прогностически неблагоприятных характеристик – более низкие значения фракции выброса левого желудочка, нарушение процессов ремоделирования, увеличение индекса нарушения локальной сократимости миокарда, прогностически неблагоприятных показателей липидного спектра крови с выраженными провоспалительными изменениями и нарушениями углеводного обмена, что сопровождается склонностью данной категории больных к развитию осложнений в остром периоде заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инфаркт миокарда; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность.

FEATURES OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

©M. I. Shved, I. O. Yastremska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Coronary heart disease continues to play a major role in the structure of morbidity and is one of the leading causes of death and disability.

The aim – to investigate the features of the course of myocardial infarction on the background of metabolic syndrome and to establish predictors of metabolic disorders and pathogenetic mechanisms of the aggravating effect of these pathological processes.

Material and Methods. The study included 87 patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation, of whom 59 patients were diagnosed with MS, who formed the experimental group. The control group consisted of 28 patients with MI without MS. The diagnosis of acute myocardial infarction was verified according to ESC recommendations. Diagnosis of MS was performed according to the recommendations of the International Diabetes Federation (IDF, 2016). Insulin resistance was determined using the HOMA index.

Results. It was found that the presence of MS significantly affects the clinical course of the pathological process, which manifested itself in the development of myocardial infarction in young people, and the disease itself was characterized by significantly longer pain, more frequent recurrences, and much more pronounced manifestations of resorptive-necrotic syndrome about a larger area of myocardial damage in patients with metabolic syndrome. At the same time, this category of patients is diagnosed with a significantly higher frequency of complications in the acute period of the disease, which manifested itself in more frequent arrhythmias and conduction and signs of acute heart failure. Analysis of lipid profile data suggests that myocardial infarction in patients with metabolic syndrome occurs against the background of not only disorders of carbohydrate metabolism, but also prognostically unfavorable indicators of the blood lipid spectrum.

Conclusions. It should be noted the accumulation in the group of patients with myocardial infarction with metabolic syndrome prognostically unfavorable characteristics – lower values of the left ventricular ejection fraction, violation of remodeling processes, increasing the index of local myocardial contractility, prognostic unfavorable indicators of lipid spectrum disorders accompanied by the predisposition of this category of patients to the development of complications in the acute period of the disease.

KEY WORDS: acute myocardial infarction; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance.

Отримано 18.05.2020

ІНТЕРНЕТ-ПРОГРАМА «РАДНИК ДОКАЗОВОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА СКРИНІНГУ» ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ ОБІЗНАНОСТІ ТА ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО ДОКАЗОВОГО СКРИНІНГУ. ПРОЕКТ ПІЛОТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

©І. В. Шушман, П. О. Колесник

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Мета – оцінити, яким скринінговим дослідженням віддають перевагу мешканці Ужгорода та чи може веб-ресурс, що дозволяє сформулювати персоналізовані доказові методики скринінгу, змінити їх вибір.

Матеріал і методи. Ми плануємо провести пілотне дослідження на базі амбулаторій ЗПСМ шляхом опитування мешканців Ужгорода щодо пріоритетних для них обстежень з профілактичною метою. Після введення деяких персональних даних, використовуючи розроблений нами веб-ресурс, пацієнт матиме можливість отримати перелік доказових скринінгових досліджень, рекомендованих особам з аналогічними даними у більшості країн Європи і США. На завершення пацієнту необхідно буде повторно пройти аналогічне початковому опитування, що дасть нам можливість порівняти зміни у виборі пацієнта.

Результати. База даних буде генеруватися і оброблятися статистично (частота вибору кожного методу скринінгу до і після отримання доказових рекомендацій).

Висновки. Апробація електронної системи скринінгових рекомендацій допоможе оцінити зміну ставлення пацієнтів до необхідних їм профілактичних заходів, і в «транзитний» період, поки вітчизняної програми зі скринінгу не створено, вберегти їх від проходження науково не обґрунтованих методів обстежень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: скринінг; сімейна медицина; Інтернет-ресурси.

Вступ. Загальновідомим є те, що профілактика – основа здоров'я [1]. Сьогодні, в світлі поглядів на це питання з позицій WONCA, розрізняють чотири види (етапи) профілактики [1]. При цьому своєчасне виявлення захворювання, другий етап профілактики, збільшує шанси на вилікування, уникнення ускладнень та покращення прогнозу і якості життя для пацієнта [2]. Цього можна досягти шляхом проведення доказового скринінгу населення [2].

При розробці державних скринінгових програм необхідно враховувати всі медичні, психологічні, соціально-економічні фактори місцевого населення тощо та обґрунтування вибору методів скринінгу на основі принципів доказової медицини [3–5]. На жаль, Україна має обмежені фінансові ресурси для дослідження локальних доказових рекомендацій щодо скринінгу [6–7]. Рекомендації щодо скринінгу, з високим рівнем доказовості (зазначені як докази рівнів А та В) у настановах США та рекомендовані у програмах скринінгу більшості розвинених європейських країн, тому їх можна вважати гарним прикладом для подальшої розробки української державної системи скринінгу [8–11].

Наказом МОЗ України від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» було відмінено Наказ МОЗ України від 27.08.2010 р. № 728 «Про диспансеризацію населення», ряд рекомендацій якого не базувались на належних доказових даних і включали багато низькоінформативних досліджень (зокрема, загальний аналіз крові, аналіз сечі тощо

[12–13]. Проте, нової стратегії, яка би ґрунтувалася на доказових рекомендаціях, до цього часу так і не вироблено. Тому деякі організовані групи населення (зокрема вчителі, медичний персонал тощо) ще й досі вимушені проходити ряд низькоінформативних методів дослідження під час щорічних медичних оглядів [14].

В Україні довіра населення до Інтернет-ресурсів як джерела інформації в сфері охорони здоров'я зростає [15]. Тому здається цікавим, чи може електронний спосіб донесення інформації стати засобом впливу на адекватний вибір пацієнта щодо доказових скринінгових обстежень [3, 4, 8].

Мета – оцінити, яким скринінговим дослідженням віддають перевагу мешканці м. Ужгород, та чи може веб-ресурс (який дозволяє сформулювати персоналізовані доказові методики скринінгу) змінити їх вибір.

Матеріал і методи дослідження. Авторами колективу навчально-наукового тренінгового центру сімейної медицини ФПО УжНУ розроблено онлайн-ресурс на основі доказової програми USPTFS та узагальнених рекомендацій європейських країн під назвою «Радник доказової профілактики та скринінгу», який, залежно від особистих даних пацієнта (вік, стать, зріст, вага, наявність шкідливих звичок та сексуальна активність), надає перелік доказових скринінгових рекомендацій. Наше дослідження буде проводитися на базі муніципальних і приватних сімейних амбулаторій м. Ужгород. У дослідження планується залучати пацієнтів старше 18 років.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
Дизайн дослідження.

1. Оцінка обізнаності пацієнта. На початку дослідження пацієнтам, які відвідують заклади ПМСД міста, буде запропоновано відповісти на запитання: «Які з перерахованих нижче обстежень, на Вашу думку, є найдоцільнішими для Вас в якості скринінгу (із доданого списку)?»

Пацієнту буде запропоновано декілька варіантів зі списку скринінгових досліджень (включаючи традиційні заходи диспансеризації та сучасні західні рекомендації щодо скринінгу).

2. Пацієнт-орієнтовані рекомендації «Радника скринінгу». Після внесення пацієнтом певних персональних даних розроблена програма надасть йому інформацію щодо скринінгових рекомендацій (рівнів доказовості А і В), що пропонуються більшістю західних протоколів пацієнтам з аналогічними параметрами.

3. Оцінка змін мотивації пацієнта. Після того, як пацієнт отримає інформацію «Радника», йому потрібно буде відповісти на запитання, зазначені в пункті 1, повторно.

4. Аналіз отриманих результатів. Після завершення опитування у нас буде можливість порівняти результати відповідей пацієнта до та після отримання ряду доказових рекомендацій.

5. Віддалений контроль результатів. Через 3–6 місяців планується оцінити, чи виконали па-

цієнти рекомендації «Радника» (чи пройшли вони запропоновані програмою доказові дослідження).

Результати дослідження. На основі відповідей пацієнтів на запитання до та після прийняття персоналізованого списку рекомендацій скринінгу, заснованих на доказах, база даних буде генеруватися та оброблятися статистично (частота вибору кожного методу скринінгу до та після отримання доказових рекомендацій).

Висновки. Україна переживає період трансформації системи охорони здоров'я і всі її сфери зазнають змін, зокрема, необхідно забезпечити передумови для створення програми державного скринінгу.

Апробація запропонованої авторами електронної системи скринінгу може допомогти оцінити та змінити ставлення пацієнтів до необхідних їм профілактичних заходів, і у «транзитний» період, поки вітчизняної програми не створено, уберегти їх від проходжень науково необґрунтованих методів обстежень.

Перспективи подальших досліджень. Впровадження даної програми може бути пілотним кроком для зміни суспільної думки в напрямку доказової профілактики. В подальшому планується вивчити відмінності у виборі пацієнтів у різних регіонах держави.

ЛІТЕРАТУРА

1. Quaternary prevention: reviewing the concept / C. Martins, M. Godyski-Cwirko, B. Heleno, J. Brodersen // Eur. J. Gen. Pract. – 2018. – No. 24 (1). – P. 106–111. DOI: 10.1080/13814788.2017.1422177

2. Лехан В. М. Доказова профілактика в роботі лікаря загальної практики – сімейного лікаря / В. М. Лехан, Л. В. Крячкова, Л. О. Гриценко // Сучасні медичні технології. – 2017. – № 4. – С. 60–66.

3. Скринінг у первинній допомозі. Клінічна настанова, заснована на доказах / МОЗ України, 2018.

4. Роль первинної ланки в організації профілактичних заходів, заснованих на доказах / В. М. Лехан, Л. В. Крячкова, В. І. Колесник, Л. О. Гриценко // Семейная медицина. – 2018. – №5 (79). – С. 27–31.

5. Устінов О. В. Реформа первинної медичної допомоги – 2013: сучасний стан, проблеми, шляхи вирішення / О. В. Устінов // Український медичний часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 24–27.

6. Алгоритм реалізації організаційно-економічних передумов доказового скринінгу та лікувального менеджменту в межах закладів охорони здоров'я трьох рівнів / В. М. Самоходський, В. Л. Смірнова, Н. Я. Панчишин, Б. А. Голяченко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – № 1 (79). – С. 34–43.

7. Порівняльний аналіз підходів до профілактики в Європі та Україні / В. М. Лехан, Л. В. Крячкова, О. П. Мак-

сименко [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2017. – № 3. – С. 159–165.

8. Пузанова О. Г. Доказове обґрунтування скринінгів у первинній ланці охорони здоров'я / О. Г. Пузанова // Мистецтво лікування. – 2015. – № 7–8 – С. 123–124.

9. NICE guidance / National Institute for Health and Care Excellence [Electronic source]. – URL : <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=screening>

10. U.S. Preventive Services Task Force Recommendations / U.S. Preventive Services Task Force [Electronic source]. – USA; 2016. – URL : <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/uspstf-a-and-b-recommendations/>

11. The Finnish Medical Society Duodecim / Duodecim [Electronic source]. – Finland; 2019. – URL : <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>

12. Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 504 від 19 березня 2018 року.

13. Про диспансеризацію населення : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 728 від 27 серпня 2010 року.

14. Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 246 від 21 травня 2007 року.

15. Kolesnyk P. Internet resources as factors of increasing awareness of patients concerning healthy lifestyle and evidence-based screening recommendations /

P. Kolesnyk, I. Shushman // Bratislava: 24 WONCA Europe Conference. – 2019. – P. 26–29.

REFERENCES

1. Martins, C., Godycki-Cwirko, M., Heleno, B., Brodersen, J. (2018). Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur. J. Gen. Pract.*, 24 (1), 106-111. DOI: 10.1080/13814788.2017.1422177

2. Lekhan, V.M., Kryachkova, L.V., & Hrytsenko, L.O. (2017). Dokazova profilaktyka v roboti likaria zahalnoi praktyky – simeinoho likaria [Evidence prevention in the work of a general practitioner – a family doctor]. *Suchasni medychni tekhnologii – Modern Medical Technologies*, 4, 60-66 [in Ukrainian].

3. (2018). Skryninh u pervynni dopomozi. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Screening in primary care. Evidence-based clinical guideline]. *MOZ Ukrainy – Ministry of Health of Ukraine* [in Ukrainian].

4. Lekhan, V.M., Kryachkova, L.V., Kolesnyk, V.I., & Hrytsenko, L.O. (2018). Rol pervynnoi lanky v orhanizatsii profilaktychnykh zakhodiv, zasnovanykh na dokazakh [The role of the primary link in the organization of preventive measures based on evidence]. *Semeynaya meditsyna – Family Medicine*, 5 (79), 27-31 [in Ukrainian].

5. Ustinov, O.V. (2013). Reforma pervynnoi medychnoi dopomohy – 2013: suchasnyi stan, problemy, shliakhy vyrishennia [Reform of primary health care – 2013: current status, problems, solutions]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 5 (97), 24-27 [in Ukrainian].

6. Samokhodskyy, V.M., Smirnova, V.L., Panchyshyn, N.Ya., Holyachenko, B.A. (2019). Alhorytm realizatsii orhanizatsiino-ekonomichnykh peredumov dokazovoho skryninhu ta likuvalnoho menedzhmentu v mezhakh zakladiv okhorony zdorovia trokh rivniv [Algorithm of realization of organizational and economic preconditions of evidence-based screening and medical management within three-level health care institutions]. *Visnyk sotsialnoi hiiheny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organizations of Ukraine*, 1 (79), 34-43 [in Ukrainian].

7. Lekhan, V.M., Kryachkova, L.V., & Maksymenko, O.P. (2017). Porivnialnyi analiz pidkhodiv do profilaktyky v

Yevropi ta Ukraini [Comparative analysis of approaches to prevention in Europe and Ukraine]. *Ukraina. Zdorovia natsii – Ukraine. The Health of the Nation*, 3, 159-165 [in Ukrainian].

8. Puzanova, O.H. (2015). Dokazove obhruntuvannia skryninhiv u pervynni lantsi okhorony zdorovia [Evidential justification of screenings in the primary health care]. *Mystetstvo likuvannia – The Art of Treatment*, 7-8, 123-124 [in Ukrainian].

9. NICE guidance. National Institute for Health and Care Excellence. UK. (2019). Retrieved from: <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=screening>

10. (2016). *U.S. Preventive Services Task Force Recommendations*. U.S. Preventive Services Task Force. USA. Retrieved from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/uspstf-a-and-b-recommendations/>

11. (2019). *The Finnish Medical Society Duodecim. Duodecim*. Finland. Retrieved from: <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>

12. (2018). Pro zatverdzhennia Poriadku nadannia pervynnoi medychnoi dopomohy [On approval of the Procedure for providing primary health care]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy – Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 504* [in Ukrainian].

13. (2010). Pro dyspanseryzatsiiu naselennia [On medical examination of the population]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy – Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 728* [in Ukrainian].

14. (2007). Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia medychnykh ohliadiv pratsivnykiv pevnykh katehorii [On approval of the Procedure for conducting medical examinations of certain categories of employees]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy – Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 246* [in Ukrainian].

15. Kolesnyk, P., & Shushman, I. (2019). *Internet resources as factors of increasing awareness of patients concerning healthy lifestyle and evidence-based screening recommendations*. Bratislava: 24 WONCA Europe Conference.

ИНТЕРНЕТ-ПРОГРАММА «СОВЕТНИК ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И СКРИНИНГА» КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ДОКАЗАТЕЛЬНОМУ СКРИНИНГУ. ПРОЕКТ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

©И. В. Шушман, П. О. Колесник

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

РЕЗЮМЕ. Цель – оценить, какие скрининговые исследования предпочитают жители Ужгорода и может ли веб-ресурс, позволяющий сформулировать персонализированные доказательные методики скрининга, изменить их выбор.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Матеріал и методи. Мы планируем провести пилотное исследование на базе амбулаторий ЗПСМ путем опроса ужгородцев относительно приоритетных для них методов обследований при прохождении профилактических осмотров. При введении некоторых персональных данных, используя разработанный нами веб-ресурс, пациент будет иметь возможность получить перечень доказательных скрининговых исследований, рекомендованных лицам с аналогичными данными, в большинстве стран Европы и США. В завершение пациенту необходимо будет повторно пройти аналогичный опросник, как в начале исследования, что даст нам возможность сравнить изменения в выборе пациента.

Результаты. База данных будет генерироваться и обрабатываться статистически (частота выбора каждого метода скрининга до и после получения доказательных рекомендаций).

Выводы. Апробация электронной системы скрининговых рекомендаций поможет оценить изменения в отношении пациентов к необходимым им профилактическим мероприятиям, и в «транзитный» период, пока отечественная программа не создана, уберечь их от назначений научно не обоснованных методов обследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининг; семейная медицина; Интернет-ресурсы

AN INTERNET PROGRAM "ADVISER OF EVIDENCE BASED PREVENTION AND SCREENING" AS A TOOL FOR RAISING PATIENTS' AWARENESS AND ADHERENCE TOWARDS EVIDENCE BASED SCREENING. PROJECT OF A PILOT STUDY

©I. V. Shushman, P. O. Kolesnyk

Uzhhorod National University

SUMMARY. The aim – to assess which screening methods Uzhhorod residents prefer and whether a web resource that formulates a list of personalized evidence based screening methods can change their choices.

Material and Methods. We plan to conduct a pilot study on the basis of Family medicine clinics by interviewing Uzhhorod residents about important for them personally methods of examinations during preventive examinations. Using developed by us the web resource, after entering some personal data, the patient will be able to obtain a list of evidence-based screening studies recommended for individuals with similar data in majority of European countries and the USA. At the end, the patient will need to repeat the same questionnaire as at the beginning of the study, which will allow us to compare the results before and after familiarizing the patient with the evidence.

Results. The database will be generated and processed statistically (frequency of selection of each screening method before and after receiving evidence recommendations)

Conclusions. Approbation of electronic screening system recommendations can help assess changes of patients' attitude to the preventive measures they need, and in the "transit" period, until the domestic program is created, protect them from prescribing unnecessary methods of examination.

KEY WORDS: screening; family medicine; I-net resources.

Отримано 7.05.2020

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПНЕВМОТОРАКС КАК СИМПТОМ БУЛЛЕЗНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

©И. В. Авраменко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Спонтанный пневмоторакс (СП) – это самостоятельное заболевание или осложнение у пациентов с буллезной болезнью легких, проявляющееся скоплением воздуха в плевральной полости вследствие возникновения патологического сообщения плевральной полости с воздухоносными путями. Эпидемиология СП в Украине, как и в мире, представлена ограниченными данными. Например, в Великобритании распространенность СП составляет 16,8 на 100 тыс. в год (24 – для мужчин и 9,8 – для женщин); частота первичного СП среди мужчин в США составляет 7,4 на 100 тыс., а в Швеции – 18–28 на 100 тыс. Актуальным вопросом клинической практики остается вопрос соблюдения алгоритма верификации причины спонтанного пневмоторакса, в частности, как первого проявления буллезной болезни легких, и необходимость проведения дифференциальной диагностики причин СП. В статье на примере клинического случая пациента 30 лет без сопутствующей патологии со стажем курения 13 лет (1 пачка ежедневно) описываются особенности диагностики буллезной болезни легких в динамике прогрессирования симптоматики в течение 3 лет с момента первых клинических симптомов, первичным проявлением которой был СП. Представлен анализ особенностей диагностической тактики ведения этих пациентов на амбулаторном этапе, разобраны типичные диагностические ошибки в оценке жалоб и диагностике буллезной болезни легких, первым клиническим проявлением которой был СП. Акцентируется вопрос значимости семейного врача в вопросах сопровождения и наблюдения пациентов со спонтанным пневмотораксом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; рецидивирующий спонтанный пневмоторакс; буллезная болезнь легких.

Вступление. Клиническая значимость спонтанного пневмоторакса, как визитной карточки буллезной болезни легких, варьирует от бессимптомных рентгенологических находок до тяжелых инвалидизирующих и жизнеугрожающих состояний. Несмотря на значимый прогресс пульмонологии сегодня, развитие лучевых и торакоскопических технологий, до сих пор нет единого мнения по вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и методов лечения буллезной болезни легкого, осложненной спонтанным пневмотораксом [1].

По данным литературы, у 12 % населения старше 30 лет имеются буллезные изменения [2]. Терминологически различают буллезную болезнь легких (ББЛ) и буллезную эмфизему легких (БЭЛ). Под ББЛ понимают наличие одной или большего числа булл в структуре неизменной легочной ткани. Некоторые авторы выделяют первичную ББЛ у пациентов с дифференцированной соединительнотканной дисплазией (СТД), в частности, синдромы Марфана и Элерса–Данло [1], когда спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы и другие дисморфии легких рассматриваются как внутренние легочные фены СТД.

Иная патологическая основа у БЭЛ, которая рассматривается как вариант диффузной эмфиземы легких, что сопровождается деструкцией альвеолярных стенок с образованием полостей (булл) больше 1 см на фоне других первичных заболеваний легких (чаще всего ХОЗЛ).

Спонтанный пневмоторакс (СП) – осложнение, которое достаточно часто возникает у пациентов с ББЛ и БЭЛ, проявляющееся скоплением воздуха в плевральной полости вследствие формирования патологического сообщения плевральной полости с воздухоносными путями [3]. В Великобритании распространенность СП регистрируется 16,8 на 100 тыс. в год (24 – для мужчин и 9,8 – для женщин). По данным L. J. Melton et al., частота первичного СП среди мужчин в США составляет 7,4 на 100 тыс; эпидемиологические данные аналогичных исследований в Швеции по частоте первичного СП среди мужчин оцениваются как 18–28 на 100 тыс. Истинная распространенность первичного СП в мире неизвестна, так как в ряде случаев болезнь может протекать бессимптомно [4].

По данным литературы, одной из ведущих причин развития ББЛ у молодых пациентов является курение, а предрасполагающим фактором развития булл – недостаточность α 1-антитрипсина [1, 5]. ББЛ может протекать бессимптомно до момента развития СП. На момент появления первых клинических симптомов заболевания среди основных жалоб пациентов – приступ кашля с последующими болями в груди на стороне пневмоторакса, внезапный приступ боли в грудной клетке и одышка. При физикальном обследовании при буллах больших размеров могут регистрироваться тимпанический перкуторный звук и ослабление дыхания в области буллы. Известно, что одни буллы могут со временем увеличиваться в

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, **випадок з практики**, короткі повідомлення
размерах, другие остаются стабильными; следует также помнить, что буллы и пневмоторакс могут рецидивировать после буллэктомии, нередко образование новых булл регистрируется в контралатеральном легком [6].

Презентация клинического случая. История болезни. Пациент А., мужчина, 1989 года рождения (30 полных лет), полицейский, проживающий в г. Днепр, 09 апреля 2017 года обратился к семейному врачу с жалобами на боль в правой половине грудной клетки, которая возникла после интенсивного бега, и появление «неприятных ощущений» во время физической нагрузки.

Из анамнеза известно: курит 13 лет приблизительно по 1 пачке в день. В 2015 и 2016 годах дважды лечился по поводу внегоспитальной пневмонии.

При физикальном обследовании органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. При осмотре – температура тела 36,8 °С, ЧД – 20, перкуторно – ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет. Пациенту было назначено и в тот же день проведено рентгенологическое обследование органов грудной полости (Ro-ОГП).

Предварительный диагноз – межреберная невралгия; даны рекомендации повторной консультации на следующий день для оценки результатами Ro-ОГП, назначен нимесулид.

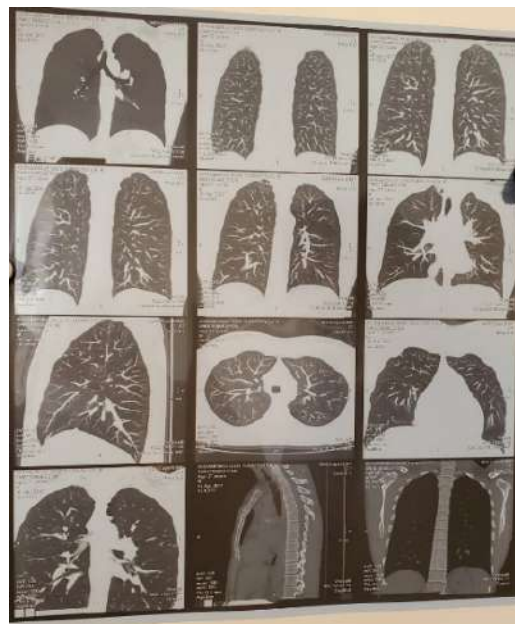
Комментарии по ведению и оценке пациента во время первичного визита. Зачастую паци-

енты не умеют правильно описывать свои симптомы. В данном случае формулировку «неприятные ощущения» следует трактовать не только как подтверждение наличия боли, но и, возможно, как проявления одышки. Для подтверждения или опровержения этого суждения необходимо задать прямой вопрос с пояснением сущности симптома, а также предложить пройти нагрузочные тесты (например, 6-минутный тест с ходьбой). Вторым значимым упущением тактики врача является рекомендация о консультации на следующий день, отсутствие оценки результатов Ro-ОГП по факту ее проведения в тот же день и недооценка отягощенного пульмонологического анамнеза пациента, что должно настораживать в отношении возможности развития атипичного старта заболеваний легких.

История болезни (продолжение). Второй визит состоялся на следующий день, 10 апреля 2017 года. Спустя сутки от начала заболевания у пациента появляются жалобы на выраженную одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки, боль в области сердца. Объективно: периоральный цианоз, над легкими перкуторно – коробочный звук над правой половиной грудной клетки, аускультативно – справа ослабление везикулярного дыхания (более выраженное над верхушкой). Заключение Ro-ОГП – плащевой пневмоторакс. Пациент ургентно направлен на компьютерную томографию ОГП (КТ-ОГП) (рис. 1).



а



б

Рис. 1. Заключение компьютерной томографии органов грудной полости (а, б). Легкие: солитарный микроузелок в переднем отделе S3 правого легкого полигональной формы до 3×4 мм. Преимущественно в верхних отделах легких небольшие участки парасептальной буллезной эмфиземы до 15×12 мм. Признаки пневмоторакса.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, **випадок з практики**, короткі повідомлення

С диагнозом «Спонтанный пневмоторакс» пациент был направлен в торакальное отделение, где ему провели торакоцентез, дренирование правой плевральной полости. Через 11 дней (21.04.17) пациент выписан из хирургического стационара с диагнозом «Спонтанный пневмоторакс» под наблюдение семейного врача, у которого получены рекомендации: не пользоваться авиатранспортом, не нырять с аквалангом.

Комментарии по ведению пациента. Для постановки диагноза СП достаточно заключения Ro-ОГП, а назначение КТ-ОГП не входит в перечень обязательного обследования для верификации СП. По международным рекомендациям, проведение КТ-ОГП рекомендовано через 1–2 месяца после лечения СП для выявления признаков ББЛ (сформированных булл), которые могут быть не видны в остром состоянии. Согласно протоколу наблюдения пациентов со СП, эти больные должны наблюдаться у семейного врача, в перечень обязательных мероприятий по ведению – полный отказ от курения, вакцинация от гриппа, рекомендации по исследованию дефицита α 1-антитрипсина.

История болезни (продолжение). Через 2 года 8 месяцев, в декабре 2019 года, пациент повторно обратился к семейному врачу с жалобами на боль в правой половине грудной клетки, которая возникла после физической нагрузки. Учитывая анамнез болезни и жизни (пациент продолжает курить), врач сразу же направил пациента на КТ-ОГП. Заключение: ограниченный правосторонний пневмоторакс. Семейным врачом, совместно с торакальным хирургом, по согласованию тактики ведения пациента было принято ре-

шение о консервативном ведении заболевания, учитывая ограниченный объем поражения, установлен диагноз «Спонтанный пневмоторакс».

Комментарии по ведению пациента. При повторном эпизоде СП необходимо было установить диагноз «Рецидивирующий ограниченный правосторонний пневмоторакс» и провести дифференциальный поиск ББЛ или БЭЛ, при необходимости направить на консультацию к пульмонологу. На данном этапе амбулаторного ведения пациента необходимо было вновь провести консультирование по необходимости модификации образа жизни, отказе от курения, дать полную информацию о факторах риска, возможной пролонгации и развитии болезни.

История болезни (продолжение). Через пять месяцев, 02.05.2020 пациент доставлен машиной скорой помощи в отделение торакальной хирургии с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки, которая возникла внезапно утром при резком подъеме с кровати, выраженную слабость. В стационаре верифицирован диагноз «Буллезная болезнь правого легкого. Патологический рецидивирующий пневмоторакс».

В этот же день, 02.05.2020, urgently проведен торакоцентез и дренирование правой плевральной полости; 06.05.2020 – оперативное лечение: Видеоассистированная торакотомия справа. Атипичная резекция верхней доли (рис. 2). Патогистологическое заключение: ткань легкого с признаками хронического неспецифического воспаления, умеренным диффузно-очаговым фиброзом, формированием булл.

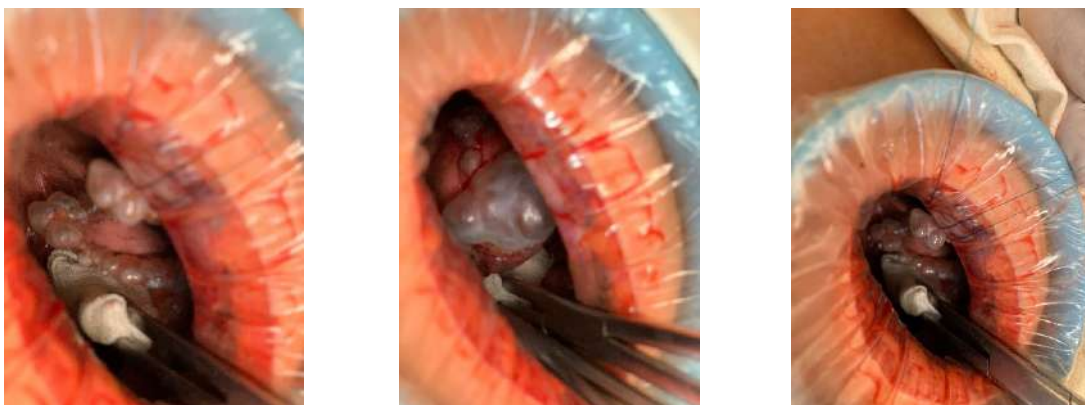


Рис. 2. Фото операционного поля: изменение легочной ткани по типу «грозди винограда».

Пациент выписан через 16 дней стационарного лечения, 18.05.2020, под наблюдение семейного врача. Даны рекомендации: строгий запрет курения, КТ-контроль через 3 месяца, исследование уровня α 1-антитрипсина.

На примере данного клинического случая показано, что основными стратегическими ошибками в тактике ведения данного пациента были недооценка прогностической важности первых симптомов, неверный классификационно-диаг-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, **випадок з практики**, короткі повідомлення

ностический подход к верификации нозологической формы заболевания, неправильная тактика выбора сроков проведения диагностических мероприятий (КТ), и, что самое главное, отсутствие консультирования по рискам курения и прогнозу основного заболевания при отказе от модификации образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская О. Н. Буллезная эмфизема и буллезная болезнь легких / О. Н. Бродская, Г. Э. Поливанов // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С. 15–21.
2. Siddiqui N. A. Bullous emphysema / N. A. Siddiqui, V. Nookala Last update 2019 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019 Jan.
3. Случай диагностики буллезной болезни легких в условиях военного госпиталя / Попов А. В. [и др.] // Главный врач Юга России. – 2017. – № 3 (56).

Выводы. 1. В алгоритме диагностического поиска причин впервые возникшего СП необходимо исключать /подтверждать ББЛ или БЭЛ.

2. Для подтверждения диагноза СП достаточно проведения Ro-ОГП

3. Модификация образа жизни пациентов, в частности отказ от курения – основа консультирования пациентов со СП в анамнезе.

REFERENCES

1. Brodskaya, O.N., & Polivanov, G.E. (2019). Bulleznaya enfizema i bulleznaya bolezn legkikh [Bullseed emphysema and bullous lung disease]. *Prakticheskaya pulmonologiya – Practical Pulmonology*, 1, 15-21 [in Russian].
2. Siddiqui, N.A., & Nookala, V. (2019). *Bullous emphysema*. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
3. Popov, A.V. (2017). Sluchay diagnostiki bulleznoy bolezn legkikh v usloviyakh voennogo gospihtalya [A case of diagnosis of bullous lung disease in a military hospital]. *Glavnyy vrach. Yuga Rossii – Chief Doctor. The Russian South*, 3 (56).

4. Михеев А. В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) / А. В. Михеев // Земский врач. – 2015. – № 4 (28).

5. Martinez F. J. Evaluation and medical management of giant bullae / F. J. Martinez. – Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-medical-management-of-giant-bullae> Accessed 2019 Aug 07.

6. Contralateral recurrence of primary spontaneous pneumothorax / T. W. Huang, S. C. Lee, Y. L. Cheng [et al.] // *Chest*. – 2007. – No.132 (4). – P. 1146–1150.

4. Miheev, A.V. (2015). Etiologiya pervichnogo spontannogo pnevmotoraksa (obzor literatury) [The etiology of primary spontaneous pneumothorax (literature review)]. *Zemskiy vrach – Zemsky Doctor*, 4 (28) [in Russian].

5. Martinez, F.J. (2019). *Evaluation and medical management of giant bullae*. Retrieved from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-medical-management-of-giant-bullae>.

6. Huang, T.W., Lee, S.C., Cheng, Y.L., Tzao, C., Hsu, H.H., Chang, H., & Chen, J.C. (2007). Contralateral recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Chest*, 132 (4), 1146-1150.

ПАТОЛОГІЧНИЙ РЕЦИДИВНИЙ ПНЕВМОТОРАКС ЯК СИМПТОМОМ БУЛЬОЗНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ: ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

©І. В. Авраменко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Спонтанний пневмоторакс (СП) – це самостійне захворювання або ускладнення у пацієнтів з бульозною хворобою легень, що проявляється скупченням повітря в плевральній порожнині внаслідок виникнення патологічного сполучення плевральної порожнини з повітряноносними шляхами. Епідеміологія СП в Україні, як і в світі, представлена обмеженими даними. Наприклад, у Великобританії поширеність СП становить 16,8 на 100 тис. щорічно (24 – для чоловіків і 9,8 – для жінок); частота первинного СП серед чоловіків в США становить 7,4 на 100 тис., а в Швеції – 18–28 на 100 тис. Актуальним питанням клінічної практики залишається питання дотримання алгоритму верифікації причини спонтанного пневмотораксу, зокрема, як першого прояву бульозної хвороби легень, і необхідність проведення диференційної діагностики причин СП. У статті на прикладі клінічного випадку пацієнта 30 років без супутньої патології зі стажем куріння 13 років (1 пачка щодня) описуються особливості діагностики бульозної хвороби легень у динаміці прогресування симптоматики протягом 3 років з моменту перших клінічних симптомів, первинним проявом якої був СП. Представлений аналіз особливостей діагностичної тактики

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, **випадок з практики**, короткі повідомлення ведення цих пацієнтів на амбулаторному етапі, розібрані типові діагностичні помилки в оцінці скарг та діагностиці бульозної хвороби легень, першим клінічним проявом якої був СП. Акцентується питання значущості сімейного лікаря в питаннях супроводу та спостереження пацієнтів зі спонтанним пневмотораксом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічний випадок; рецидивний спонтанний пневмоторакс; бульозна хвороба легень.

PATHOLOGICAL RECURRENT PNEUMOTHORAX AS A SYMPTOM OF BULLOUS LUNG DISEASE: THE PRACTICAL CASE

©I. V. Avramenko

Dnipropetrovsk Medical Academy

SUMMARY. Spontaneous pneumothorax (SP) is an independent disease or complication in patients with the lung bullous disease, manifested by the accumulation of air in the pleural cavity due to the occurrence of pathological communication of the pleural cavity with airways. Epidemiology of SP in Ukraine, as well as in the world, is presented by limited data, so in the UK the prevalence of SP is 16.8 per 100 thousand per year (24 – for men and 9.8 – for women); the frequency of primary SP among men in the U.S., is 7.4 per 100 thousand, and in Sweden – 18–28 per 100 thousand. An actual issue of clinical practice is the question of compliance with the verification algorithm of the cause of spontaneous pneumothorax, in particular, as the first manifestation of pulmonary disease and the need for differential diagnosis of the causes of SP. The article describes the peculiarities of diagnostics of the lung bullous disease in the dynamics of symptomatology progression within 3 years from the moment of the first clinical symptoms, the primary manifestation of which was SP, by the example of the clinical case of the patient 30 years without accompanying pathology with the experience of smoking for 13 years (1 pack daily). The analysis of features of diagnostic tactics of these patients at the outpatient stage is presented, typical diagnostic errors in the evaluation of complaints and diagnostics of the lung bullous disease, the first clinical manifestation of which was SP, are analyzed. The issue of importance of a family doctor in accompanying and monitoring patients with spontaneous pneumothorax is emphasized.

KEY WORDS: clinical case; recurrent spontaneous pneumothorax; bullous lung disease.

Отримано 5.06.2020

AN ANTIBIOTIC DRUG-INDUCED ALLERGIC REACTION IN A PATIENT WITH MULTIPLE COMORBIDITIES. CLINICAL CASE

©G. E. Kuodza, P. O. Kolesnyk

Uzhhorod National University

SUMMARY. Drug induced allergic reactions due to antibiotics rarely occur. Penicillin is the antibiotic class that is mostly commonly associated with drug induced allergic reactions (10 %). They are followed by quinolones (2 %) which will be discussed in this case based review. Fluoroquinolones allergic reactions can either present as an immediate reaction which requires urgent medical attention or a delayed reaction. Among the antibiotics of this class, moxifloxacin has been reported as the drug which is likely to result in occurrence of an allergic reaction. Some of the dermatologic eruptions that could manifest include maculopapular exanthema, urticarial, Steven Johnson Syndrome, fixed drug eruptions and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). The diagnosis needs a thorough history and physical examination, skin test, in vitro testing and drug provocation tests. Management includes discontinuation of the provoking agent and administration of antihistamines or corticosteroids depending on the situation.

The case of the 75 year old lady who had an allergic reaction following administrations of ciprofloxacin and follow up management plan is described in the article. The case illustrates and urgent necessity of quaternary prevention in primary care to avoid harming patients while choosing the best and safe therapy.

KEY WORDS: antibiotic allergic reaction; fluoroquinolones; primary care; comorbidities; maculopapular exanthema.

Introduction. Drug induced allergic reactions due to antibiotics rarely occur. Penicillin is the antibiotic class that is mostly commonly associated with drug induced allergic reactions (10 %). They are followed by quinolones (2 %) which will be discussed in this case based review. Fluoroquinolones allergic reactions can either present as an immediate reaction which requires urgent medical attention or a delayed reaction. Among the antibiotics of this class, moxifloxacin has been reported as the drug which is likely to result in occurrence of an allergic reaction. Some of the dermatologic eruptions that could manifest include maculopapular exanthema, urticarial, Steven Johnson Syndrome, fixed drug eruptions and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). The diagnosis needs a thorough history and physical examination, skin test, in vitro testing and drug provocation tests. Management includes discontinuation of the provoking agent and administration of antihistamines or corticosteroids depending on the situation.

Case report. A 75-old year female presented to the clinic complaining of a rash. Her rash was maculopapular which was distributed on the truncal region and the back. The pink-red erythematous lesions were non-pruritic and non-painful. She had no fever, no blisters or pustules. The rash started 24 hours after oral administration of ciprofloxacin 500 mg which had been prescribed for a possible urinary tract infection. Her urinary tract infection was questionable at this stage as she had cervical polyps and she had an episode of haematuria a few days back. In relation to her haematuria she admitted to painful burning urination which also started a few days back but she denied any

fever chill or nausea in relation to this episode. On assessment of her past medical history it revealed that she had arterial hypertension which had been diagnosed in 1995 but had been uncontrolled of late. She also suffers from sub-compensated type 2 diabetes for the past 15 years. Due to her diabetes she has diabetic polyneuropathy, diabetic foot and peripheral artery disease. She had previously been admitted in hospital due to an acute exacerbation of bronchial asthma during her childhood. However at this stage it was in remission. 10 years back she was diagnosed with cervical polyps. For the past 8 years she has been suffering from ischemic heart disease and dyslipidemia. In her past surgical history she had a previous hysterectomy which was performed in 2000 and an intracerebral tumour which was operated in 2010 this was later complicated by osteomyelitis of the frontal bone which resulted in resection of the bone the same year. Following these procedures she had an allergic reaction to ceftriaxone. Her drug history has the following drugs Amlodipine 5 mg OD, Nebivolol 2,5 mg OD in the morning, Azilsartan 40 mg OD, Chlortalidone 12.5 mg OD, rosuvastatin 10 mg OD, Insulin (Khumodar) 22 + 22 once daily, metformin 1000 mg BID, Clopidogrel 75 mg OD.

The patient reported that she did not abuse any illicit drugs. She also mentioned that she neither smokes nor drinks alcohol.

Physical examination revealed a well-nourished lady who was in no distress. She was pale, was afebrile, conscious and well-orientated to place and time. Her BMI was 32 kg/m². The pulse rate was regular 69 per minute, blood pressure 165/85 mm Hg, and respiratory rate 18 per minute. Physical examination of the

rash revealed a bilateral symmetrical erythematous maculopapular rash that was evenly distributed on the back and the trunk. Her skin was dry and she had a purpuric lesion on the extensor surface of her hand. However there was no mucosal involvement of the rash. All other systems were normal.

Lab results

HbA1c 7.9 % measured 3 months ago (normal range: <5.9 %; target: <7 %)

Urine analysis – Epithelial cells 4-6 Leucocytes 20-22 erythrocytes 1-5

CBC WBC $8.7 \times 10^9/L$ RBC $3.58 \times 10^{12}/L$ Haemoglobin 99 g/L MCV 89.8 fL MCH 27.6 pg platelets $126 \times 10^9/L$

Lipid profile – total cholesterol-5,3 mmol/L LDL-3,2 mmol/L HDL-0,9 mmol/L

Her liver enzymes AST 81,0U/L ALT 56,0U/L Uric acid 386,5 micromol/L

Creatinine 10,3 micromol/L

ECG taken in January showed normal sinus rhythm, with left ventricular hypertrophy, discordant changes ST segment depression in V4-V6 and ST-segment elevation in V1-V3, as well as left axis deviation.

Assessment

Drug Induced allergic reaction

Possible urinary tract infection

Cervical polyps, status unknown

Uncontrolled stage 2 hypertension despite anti-hypertensive

Dyslipidemia, elevated LDL cholesterol despite statin therapy

Sub-compensated type 2 diabetes despite therapy

Anaemia of Chronic Disease

Thrombocytopenia of unknown aetiology

Ischemic heart disease, stable

Bronchial Asthma, stable

Obesity, stable

Post-operative frontal craniotomy, stable

Cervical polyps, status unknown

Low socio-economic status with unstable income from caregivers

Discussion. To summarize we have a 75 year old lady with comorbidities who presented with a drug induced allergic reaction following administration of ciprofloxacin. This patient was challenging for us because this patient was very ill, meaning that all the medication she was taking was necessary for her survival. We managed to rule out other possible causes related to a maculopapular rash and concluded it was a drug eruption due to antibiotic allergy [1][2][3]. According to the management of drug eruptions the

main therapy involves discontinuing the offending agent and then providing the patient with either corticosteroids or antihistamine [4]. The corticosteroids can be given as systemic corticosteroids or topical corticosteroids. Upon thoughtful consideration it was better not to use corticosteroids in this case, this is because the glucocorticoids could potentially worsen her hypertension which was already uncontrolled at this stage. If that occurred this could lead to complications such as cerebrovascular accident which could be fatal considering her post-operative history and age. The second problem that could possibly occur was that administration of corticosteroids would result in elevation of her blood glucose which could possibly put her at risk of getting acute complications such as hyperosmolar hyperglycaemic state. Thirdly in an immunocompromised individual adding corticosteroids can only supplement a cascade of problems that could arise as a result of a weak immune system. A weakened immune system could result in worsening of her urinary tract infection and it would make her more susceptible to new infections such as SARS-CoV-2. Based on this corticosteroids were definitely not the option for her hence it was best to provide her with antihistamine therapy instead. The drug of choice that was selected in this case desloratadine which is a second generation antihistamine. In addition to desloratadine she was instructed to stop the offending agent. The treatment regime 5 mg four times daily and she was instructed to come back for follow-up [5].

In respect to her other comorbidities that management was as follow, a dose of amlodipine was increased to 10 mg as she complained that her blood pressure mostly increased at night. Her dose of rosuvastatin was increased as well as she still had uncontrolled LDL.

Outcomes

The patient returned to the clinic a week later her rash had resolved. However her blood pressure had not reached the target, we decided to wait for 3 more weeks as the therapeutic effect would be expected in 4 weeks.

Conclusion. Although not common drug allergic reactions to antibiotics due to quinolones have been increasing and Family Doctors need to be aware of the presentations and possible complications that could possibly occur.

It is paramount for all physicians as well to be able to consider risks and benefits in every clinical scenario as that would assist in directing the choice of therapy.

LITERATURE

1. Update on quinolone allergy / I. Doña, E. Moreno, N. Pérez-Sánchez [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2017. – Vol. 17 (8). – P. 56.
2. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones / M. Salas, E. Barrionuevo, T. D. Fernandez [et al.] // *Curr. Treat. Opt. Allergy.* – 2016. – No. 3. – P. 129–146. DOI: 10.1007/s40521-016-0079-z
3. Antibiotic allergy / K. G. Blumenthal, J. G. Peter, J. A. Trubiano, E. J. Phillips // *Lancet.* – 2019. – No. 393 (10167). – P. 183–198.
4. Blume J. Drug eruptions treatment & management: Medical care / J. Blume, L. Ali // Retrieved June 10, 2020. – URL : <https://emedicine.medscape.com/article/1049474-treatment>
5. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.]. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13397>

REFERENCES

1. Doña, I., Moreno, E., Pérez-Sánchez, N., Andreu, I., Hernández Fernández de Rojas, D., & Torres, M.J. (2017). Update on quinolone allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 17 (8), 56.
2. Salas, M., Barrionuevo, E., Fernandez, T.D., Ruiz, A., Andreu, I., Torres, M.J., & Mayorga, C. (2016). Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Curr. Treat. Opt. Allergy.*, 3, 129-146. DOI: 10.1007/s40521-016-0079-z
3. Blumenthal, K.G., Peter, J.G., Trubiano, J.A., & Phillips, E.J. (2019). Antibiotic allergy. *Lancet*, 393 (10167), 183-198.
4. Blume, J., & Ali, L. (2020). Drug Eruptions Treatment & Management: Medical Care. Retrieved from: <https://emedicine.medscape.com/article/1049474-treatment>
5. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Latiff, A.H.A., Baker, D., Ballmer-Weber, B., & Maurer, M. (2018). The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13397>

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА ПРИЙОМОМ АНТИБІОТИКА, У ПАЦІЄНТКИ З ПОЛІМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

© Дж. Е. Куодза, П. О. Колесник

Ужгородський національний університет

РЕЗЮМЕ. Алергічні реакції, спричинені лікарськими засобами, зокрема антибіотиками, трапляються нечасто. Пеніцилін – це клас антибіотиків, який, як правило, асоціюється з алергічними реакціями, спричиненими лікарськими засобами (10 %). Наступними за частотою алергічних реакцій є фторхінолони (2 %), що описано у статті. Алергічні реакції на фторхінолони можуть бути негайного типу, що вимагають термінової медичної допомоги, або сповільненого типу. Серед антибіотиків цього класу моксифлоксацин описаний як препарат, який, ймовірно, може спричинити виникнення алергічної реакції. Деякі дерматологічні прояви таких реакцій включають макулопапульозну екзантему, кропив'янку, синдром Стівена–Джонсона, локальну реакцію на введення медикаменту з еозінофілією та системними проявами (DRESS). Встановлення діагнозу вимагає ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження, проведення шкірних тестів, тестування *in vitro* та провокаційними тестами на медикаменти. Ведення пацієнтів вимагає негайного припинення дії провокуючого агента та прийом антигістамінних препаратів або кортикостероїдів, залежно від ситуації.

У статті описано клінічний випадок 75-річної жінки, яка мала алергічну реакцію після прийому цiproфлoксацину, з характеристикою її подальшого ведення з врахуванням поліморбідної патології. Цей випадок ілюструє нагальну необхідність у дотриманні четвертинної профілактики в первинній медичній практиці з метою уникнення шкоди пацієнтам шляхом вибору найкращої і безпечної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алергічна реакція на антибіотики; фторхінолони; первинна допомога; супутні захворювання; макулопапульозна екзантема.

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ПРИЕМОМ АНТИБИОТИКОВ,
У ПАЦИЕНТКИ С ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

©Дж. Э. Куодза, П. А. Колесник

Ужгородский национальный университет

РЕЗЮМЕ. Аллергические реакции, вызванные лекарственными средствами, в частности антибиотиками, встречаются редко. Пенициллин – это класс антибиотиков, который, как правило, ассоциируется с аллергическими реакциями, вызванными лекарственными средствами (10 %). Следующие по частоте аллергических реакций фторхинолоны (2 %), что описано в статье. Аллергические реакции на фторхинолоны могут быть немедленного типа, требующие срочной медицинской помощи, или замедленного типа. Среди антибиотиков этого класса моксифлоксацин описан как препарат, который, вероятно, может вызвать аллергическую реакцию. Некоторые дерматологические проявления таких реакций включают макулопапулезную экзантему, крапивницу, синдром Стивена–Джонсона, локальную реакцию на введение медикамента с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Установление диагноза требует тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, проведения кожных тестов, тестирования *in vitro* и провокационными тестами на медикаменты. Ведение пациентов требует немедленного прекращения действия провоцирующего агента и приема антигистаминных препаратов или кортикостероидов, в зависимости от ситуации.

В статье описан клинический случай 75-летней женщины, которая имела аллергическую реакцию после приема ципрофлоксацина, с характеристикой дальнейшего ее ведения с учетом полиморбидной патологии. Этот случай иллюстрирует настоятельную необходимость в соблюдении четвертичной профилактики в первичной медицинской практике во избежание вреда пациентам путем выбора лучшей и безопасной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергическая реакция на антибиотики; фторхинолоны; первичная помощь; сопутствующие заболевания; макулопапулезная сыпь.

Отримано 12.05.2020

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗОВНІШНЬОГО ДИFUЗНОГО ОТИТУ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

©О. Є. Кононов, І. Я. Пугач

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

РЕЗЮМЕ. Дифузне запалення зовнішнього слухового проходу – дифузний зовнішній отит (ДЗО) досить поширене захворювання вуха. З ним стикаються як лікарі-отоларингологи, так і лікарі загального профілю. Етіологічні чинники можуть бути різноманітними: аеробна, анаеробна флора, гриби. Іноді ДЗО бувають на тлі atopічного дерматиту (АД) у дітей. АД пов'язаний з підвищеною бактеріальною колонізацією та інфекцією шкіри. Захворювання має двобічну локалізацію, рецидивний перебіг та залежить від загострення atopічного дерматиту. Бактеріальні посіви виділень виявляють постійну зміну флори, залежно від проведеного лікування. Ми обстежили і пролікували 2 хворих на поєднану патологію. В обох випадках проведено лікування місцевими комбінованими препаратами. Отже, своєчасна діагностика цього різновиду дифузного зовнішнього отиту на тлі atopічного дерматиту дозволяє провести адекватну терапію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дифузний зовнішній отит; atopічний дерматит; сімейний лікар; діти.

Вступ. Дифузне запалення зовнішнього слухового проходу – дифузний зовнішній отит (ДЗО) – досить поширене захворювання вуха [1, 2]. З ним стикаються як лікарі-отоларингологи, так і лікарі загального профілю. Етіологічні чинники можуть бути різноманітними: аеробна, анаеробна флора, гриби. Захворювання частіше трапляється у теплий період року, після купання у забрудненій воді [3]. Клініка зазвичай досить типова: гіперемія, набряк шкіри, звуження слухового проходу, наявність виділень у ньому. Хворі часто скаржаться на сильний біль, зниження слуху. Іноді, при тривалому перебігу, підвищується температура тіла до субфебрильних цифр [4, 5]. Іноді ДЗО бувають тлі atopічного дерматиту (АД) у дітей. АД пов'язаний з підвищеною бактеріальною колонізацією та інфекцією шкіри. Двобічність процесу обов'язкова. Біль та підвищення температури тіла відсутні навіть при довготривалому перебігу. Дитина не має скарг або є невеликий свербіж. Діагноз встановлюють при випадковому огляді сімейного лікаря або ЛОР-лікаря у зв'язку зі скаргами з боку інших ЛОР-органів. Іноді батьки звертають увагу на виділення з вух у дітей. Захворювання має двобічну локалізацію, рецидивний перебіг та залежить від загострення atopічного дерматиту. Бактеріальні посіви виділень виявляють постійну зміну флори, залежно від проведеного лікування. При отоскопії барабанна перетинка має червоний колір, потовщена, мутна, світловий конус вкорочений. Тому потрібно проводити диференційну діагностику з гострим середнім перфоративним отитом. У загальному аналізі крові відсутні ознаки бактеріального або вірусного запалення. Іноді є еозінофілія [6, 7].

Приклад 1. Хворий О., 1 рік 1 міс., батьки звернулися 16.04.2019 р. зі скаргами на гнійні виділення з обох вух та неспокій дитини. Температура тіла

не підвищувалась, нежить та кашель були відсутні. Дитина мала супутній діагноз atopічний дерматит та перебувала на лікуванні у алерголога. При отоскопії AD=AS: шкіра зовнішнього слухового проходу потовщена, гіперемійована, велика кількість рідкого гнійного вмісту. Після туалету слухового проходу 3 % розчином перекису водню барабанна перетинка гіперемійована, потовщена, не перфорована, світловий конус не визначається. Риноскопія та фарингоскопія без патології. Аналіз крові: Hb – 126 г/л, е – $4,1 \times 10^{12}$ кл/л, тр – 330×10^9 кл/л, л – $6,3 \times 10^9$ кл/л, п – 2 %, с – 37 %, е – 2 %, л – 51 %, м – 8 %. При бактеріологічному посіві виділень з вух висіяний *St.aureus*. Діагноз: гострий двосторонній зовнішній отит, гострий двосторонній мірингіт.

Приклад 2. Хвора Г., 14 років. Направлена до отоларинголога сімейним лікарем після профілактичного огляду. Скарги на невеликий свербіж вух. В анамнезі наявний atopічний дерматит. При отоскопії AD=AS: зовнішній слуховий прохід звужений, гіперемійований, щільно заповнений білими масами. При промиванні розчином антисептика вимита значна кількість білувато-сірих виділень з різким неприємним запахом. Барабанна перетинка мала червоний колір, мутна, світловий конус вкорочений. Риноскопія та фарингоскопія без патології. Аналіз крові: Hb – 110г/л, е – $4,5 \times 10^{12}$ кл/л, тр – 320×10^9 кл/л, л – $5,4 \times 10^9$ кл/л, п – 3 %, с – 38 %, е – 12%, л – 43 %, м – 4 %. При бактеріологічному посіві виділень з вух висіяні *Kl. pneumoniae* та *Aspergillus*. Діагноз: гострий двосторонній зовнішній отит, гострий двосторонній мірингіт.

В обох випадках проведено лікування місцевими комбінованими препаратами. Отже, своєчасна діагностика цього різновиду дифузного зовнішнього отиту на тлі atopічного дерматиту дозволяє провести адекватну терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федотова О. В. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита / О. В. Федотова, Г. Б. Шадрин // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 3. – С. 51–53.
2. Пионтковская М. Б. Хронические наружные отиты: вопросы спортивной профпатологии у детей и подростков / М. Б. Пионтковская, Ю. В. Юрченя // Журн. ушных, носовых и горловых хвороб. – 2016. – № 5. – С. 103.
3. Байрак Д. М. "Морские" наружные отиты / Д. М. Байрак, Н. С. Степанова, В. М. Гранкова // Журн. ушных, носовых и горловых хвороб. – 2016. – № 5. – С. 4–5.
4. Свистушкин В. М. Современные принципы лечения и профилактики заболеваний наружного уха / В. М. Свистушкин, Д. М. Мустафаев // Вестн. оторинола-

рингологии: научно-практический журнал. – 2013. – № 4. – С. 67–71.

5. Гострий зовнішній отит. Рекомендації Американської академії отоларингології – хірургії голови та шиї (2014 р.) // Дитячий лікар. – 2015. – № 2. – С. 59–62.

6. Serrano L. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis / L. Serrano, K. R. Patel, J. I. Silverberg // J. Am. Acad. Dermatol. – 2019 – No. 80 (4). – P. 904–912. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.028.

7. Gore J. Otitis externa / J. Gore // JAAPA. – 2018 – No. 31 (2). – P. 47–48. DOI: 10.1097/01.JAA.0000529781.69812.8e.

REFERENCES

1. Fedotova, O.V., & Shadrin, G.B. (2016). Sovremennyy vzglyad na lecheniye diffuznogo naruzhnogo otita [A modern view of the treatment of diffuse external otitis media]. *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*, 81 (3), 51-53 [in Russian].
2. Piontkovskaya, M.B., & Yurchenya, Yu.V. (2016). Khronicheskiye naruzhnyye otity: voprosy sportivnoy profpatologii u detey i podrostkov [Chronic otitis externa: issues of sports occupational pathology in children and adolescents]. *Zhurn. vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob – Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 5c, 103 [in Russian].
3. Bayrak, D.M., Stepanova, N.S., & Grankova, V.M. (2016). "Morskiye" naruzhnyye otity ["Marine" external otitis]. *Zhurn. vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob – Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 5c, 4-5 [in Russian].
4. Svistushkin, V.M., & Mustafayev, D.M. (2013). Sovremennyye printsipy lecheniya i profilaktiki zabolevaniy

naruzhnogo ukha [Modern principles of treatment and prevention of diseases of the external ear]. *Vestn. otorinolaringologii: nauchno-prakticheskiy zhurnal – Bulletin of Otorhinolaryngology: A Scientific and Practical Journal*, 4, 67-71 [in Russian].

5. (2015). Hostryi zovnishnii otyt. Rekomendatsii Amerykanskoj akademii otolarynhologii – khirurgii holovy ta shyi [Acute otitis externa. Recommendations of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery]. *Dytiachyi likar – Pediatrician*, 2, 59-62 [in Ukrainian].

6. Serrano, L., Patel, K.R., & Silverberg, J.I. (2019). Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 80 (4), 904-912. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.028.

7. Gore, J. (2018). Otitis externa. *JAAPA*, 31 (2), 47-48. DOI: 10.1097/01.JAA.0000529781.69812.8e.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕШНЕГО ДИФFUЗНОГО ОТИТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

©А. Е. Кононов, И. Я. Пугач

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

РЕЗЮМЕ. Диффузное воспаление наружного слухового прохода – диффузный наружный отит (ДЗО) достаточно распространенное заболевание уха. С ним сталкиваются как врачи-отоларингологи, так и врачи общего профиля. Этиологические факторы могут быть различными: аэробная, анаэробная флора, грибы. Иногда ДЗО бывают фоне атопического дерматита (АД) у детей. АД связан с повышенной бактериальной колонизацией и инфекцией кожи. Заболевание имеет двустороннюю локализацию, рецидивирующее течение и зависит от обострения атопического дерматита. Бактериальные посевы выделений проявляют постоянную смену флоры, в зависимости от проводимого лечения. Мы обследовали и пролечили 2 больных сочетанной патологией. В обоих случаях проведено лечение местными комбинированными препаратами. Следовательно, своевременная диагностика этого вида диффузного наружного отита на фоне атопического дерматита позволяет провести адекватную терапию

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузный наружный отит; атопический дерматит; семейный врач; дети.

FEATURES OF EXTERNAL DIFFUSE OTITIS IN ATOPIC DERMATITIS

©O. E. Kononov, I. Ya. Pugach

P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. Diffuse inflammation of the external auditory canal – diffuse otitis externa (DOE) is a fairly common ear disease (1, 2). It is faced by both otolaryngologists and general practitioners. Etiological factors can be various: aerobic, anaerobic flora, fungi. Sometimes DOE occurs on the background of atopic dermatitis (AD) in children. AD is associated with increased bacterial colonization and skin infection. The disease has bilateral localization, recurrence and depends on the exacerbation of atopic dermatitis. Bacterial cultures of secretions show a constant change of flora, depending on the treatment. We examined and treated 2 patients with combined pathology. In both cases, treatment with local combination drugs. Therefore, timely diagnosis of this type of diffuse otitis externa on the background of atopic dermatitis allows for adequate therapy.

KEY WORDS: diffuse external otitis media; atopic dermatitis; family doctor; children.

Отримано 7.06.2020

ПЕРЕВАГИ ОПЕРАЦІЙНОГО ДОСТУПУ «CLAMSHELL» В ХІРУРГІЇ ГРУДНОЇ АОРТИ

©В. С. Мороз, Р. Й. Лекан, Т. В. Романюк

КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР

РЕЗЮМЕ. В статті на основі практичного досвіду складних клінічних випадків розглянуто проблему вибору оптимального операційного доступу в хірургії грудної аорти. Врахувавши загальновідому об'єктивну оцінку якості доступу за методом А. Ю. Созон-Ярошевича, з'ясовано, що саме операційний доступ «clamshell» вирізняється кращим інтраопераційним візуальним контролем важкодоступних зон грудної порожнини, що підвищує ефективність реконструктивної хірургії висхідної частини, дуги аорти та її гілок при поширеному її ураженні на низхідну аорту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аневризма грудного відділу аорти; двоплевральний хірургічний доступ.

Вступ. Аневризми грудного відділу аорти (АГА) – це аномальне розширення аорти вище діафрагми. Дотепер АГА є однією зі складних і не повністю вирішених проблем серцево-судинної хірургії. АГА складають 1/4 від усіх аневризм аорти. Локалізація АГА у висхідній частині складає 40 %, дузі аорти – 10 %, низхідній аорті – 30 %. Торакоабдомінальна аневризма аорти (ТААА) складає 15 %, різні комбінації уражень грудної аорти – 4 %, а мегааорта (аневризматичне ураження всієї грудної аорти (ГА)) – близько 1 %.

На сьогодні частота АГА складає, в середньому, 6 випадків на 100 000 населення і продовжує збільшуватися через зростання тривалості життя та покращення діагностичних можливостей. Також актуальність проблеми зумовлена високою госпітальною летальністю, низькими показниками виживання у віддалені терміни спостереження, що пов'язано з вихідним тяжким станом пацієнтів, відсутністю єдиних критеріїв у тактиці ведення, що визначає вибір того чи іншого методу лікування, терміни і оптимальний об'єм реконструктивної операції, та умовами її забезпечення. Однією із найважливіших умов якісного виконання операцій при АГА та ТААА є правильний вибір хірургічного доступу. Ці операції можуть виконуватися через серединну стернотомію, передньобокову, задньобокову та повну торакотомію, через двоплевральний доступ («clamshell» – відкрита мушля), та за допомогою торакофренолапаро/люмботомії [1].

Мета – оптимізація доступу до АГА при протяжному ураженні аорти.

Матеріал і методи дослідження. В Університетській лікарні Тернополя ми прооперували двох пацієнтів з аневризмами аорти різних локалізацій. У пацієнта М. діагностовано гігантську сифілітичну аневризму дистальної частини дуги та третини низхідної частини грудної аорти. Виконано резекцію аневризми та протезування дистальної частини дуги аорти від лівої загальної сонної артерії до наддіафрагмальної частини аорти з ре-

імплантацією лівої підключичної артерії в дугу аорти за допомогою окремого протеза.

Пацієнт К. був оперований ургентно з приводу гострого розшарування аорти типу А. У пацієнта був діагностований синдром Марфана з аневризмою висхідної аорти, з приводу чого він був оперований планово в 2002 р. Йому було виконано операцію Бентала. На момент розшарування було виявлено: значне розширення залишку висхідної аорти, дуги аорти та третини низхідної частини грудної аорти. Пацієнту було проведено заміну залишку висхідної аорти, всієї дуги та третину низхідної частини грудної аорти. Реімплантація дуги аорти проводилася на «малій» латі Кареля брахіоцефальний стовбур (БЦС) та лівій загальній сонній артерії (ЛЗСА). Ліва підключична артерія реімплантована окремо в протез висхідної аорти. При зігріванні пацієнта ми отримали розшарування БЦС з оклюзією правої загальної сонної артерії. Це змусило повторно провести операцію на дузі аорти з повним окремим переключенням брахіоцефальних артерій.

Результати й обговорення. На сьогодні відмічають ряд положень, що лежать в основі раціонального операційного доступу до аорти та її гілок [2].

1. Вибір розрізу, що має найкоротший шлях до об'єкту втручання. На розмір і рівень розрізу в основному впливає протяжність ураження аорти.

2. Забезпечення достатнього оперативного простору в рані.

3. Стабільна та адекватна експозиція оперативного об'єкта в рані.

4. Малотравматичність розрізу, збереження великих судинно-нервових утворень і мінімальна травматизація м'язів грудної клітки та живота.

5. Забезпечення, при необхідності, розширення доступу під час операції.

6. Можливість активного ведення хворого в післяопераційному періоді.

Об'єктивна оцінка якості доступу проводилась згідно з методом А. Ю. Созон-Ярошевича.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, **короткі повідомлення**

Визначали три критерії доступності об'єкта операції: 1) глибина рани (ГР); 2) кут операційної дії (КОД); 3) кут нахилу осі операційної дії (КНООД).

КОД вимірювався вершиною конусу, який утворений двома лініями, що проведені з точки, яка є важливим хірургічним об'єктом, до країв хірургічної рани. КОД відображає маневреність рук хірурга та хірургічного інструменту в операційній рані. Так, при КОД 90° операція в глибині рани проводиться так само легко, ніби оперований орган знаходиться на поверхні. При КОД 25° оперативне втручання є утрудненим, а при КОД 10° – неможливим.

КНООД визначає умови, від яких залежить зручність хірургічного втручання. Цей кут утворюється віссю операційної дії і площиною ранової апертури. За напрямком осі операційної дії береться лінія, яка з'єднує очі хірурга з точкою об'єкта хірургічного втручання. Важливість КНООД полягає в тому, що він показує, наскільки проекція доступу відповідає місцю оперативного втручання. Найбільш оптимальним вважається КНООД, коли він дорівнює 90°. При зменшенні цього кута огляд об'єкта операції і маніпуляції хірурга утруднені.

Доступ «clamshell», використовується не дуже часто, бо асоціюється з підвищеною травматичністю: розкриття обох плевральних порожнин, зміщення органів середостіння при розведенні країв рани та багато ускладнень в післяопераційному періоді. Але він є незамінним у грудній онкохірургії для виконання радикальних операцій при великих пухлинах середостіння, в кардіохірургії при трансплантації серцево-легеневого комплексу та трансплантації обох легень at-block та при пораненнях серця у військово-польовій хірургії. Також цей метод використовується в хірургії грудної аорти, особливо коли ураження захоплює кілька її анатомічних відділів.

Доступ виконується в положенні хворого на спині з розведеними руками. Розріз планується

від середньої аксиллярної лінії зліва до передньої аксиллярної лінії справа нижче грудних залоз. Розсікають шкіру, підшкірну жирову клітковину та фасцію з м'язами. Після цього мобілізовані тканини зсувають доверху до необхідного рівня. По верхньому краю V ребра проводять торакотомію з обох сторін. Прошивають та перев'язують внутрішні грудні артерії і поперечно пересікають груднину. Двома ранорозширювачами розводять грудну клітку, одночасно розпрепаровуючи клітковину середостіння. При цьому відкривається доступ до дуги аорти, а при повороті стола вправо і відведенні лівої легені допереду – до всієї низхідної частини грудної аорти. Після відкриття перикарда відкривається доступ до висхідної аорти та серця [3].

Орієнтирами для визначення параметрів хірургічного доступу були праве передсердя, аортальний клапан, висхідна аорта, брахіоцефальний стовбур, ліва підключична артерія, перешийок аорти, аорта на рівні VII ребра та аорта на рівні діафрагми.

Просторове відношення в рані при доступі «clamshell» відповідає необхідним вимогам до операційного доступу по всі параметрах, окрім низхідної частини аорти. Найгірші показники у відношенні аорти на рівні діафрагми: велика ГР та критичні КОД і КНООД. Тому, рекомендовано операцію на висхідній та дузі аорти виконувати стоячи справа біля операційного стола при його горизонтальному положенні, а маніпуляції на низхідній аорті краще виконувати знаходячись зліва від хворого при повороті стола на 30–40° від хірурга. При цьому показники просторових відношень в рані відносно низхідної частини грудної аорти суттєво покращуються.

Висновок. Доступ «clamshell» є ефективним для реконструктивної хірургії висхідної частини та дуги аорти, її гілок при поширеному її ураженні на низхідну аорту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Хирургия аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты / Л. А. Бокерия, В. С. Аракелян, 2011.

2. Степаненко А. Б. Хирургические доступы к аневризмам аорты / А. Б. Степаненко, Ю. В. Белов. 2011.

3. Coselly J. S. Aortic arch surgery / J. S. Coselly, S. A. Lemaire, 2008.

REFERENCES

1. Bokeriya, L.A., & Arakelyan, V.S. (2011). *Khirurgiya anevrizm grudnogo i torakoabdominalnogo otdelov aorty [Surgery of aneurysms of the thoracic and thoracoabdominal aorta]*. [in Russian].

2. Stepanenko, A.B., & Belov, Yu.V. (2011). *Khirurgicheskiye dostupy k anevrizmam aorty [Surgical access to aortic aneurysms]*. [in Russian].

3. Coselly, J.S., & Lemaire, S.A. (2008). *Aortic arch surgery*.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, **короткі повідомлення**
**ПРЕИМУЩЕСТВА ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА «CLAMSHELL» В ХИРУРГИИ ГРУДНОЙ
АОРТЫ**

©В. С. Мороз, Г. И. Лекан, Т. В. Романюк

КНП «Тернопольская университетская больница» ТОО

РЕЗЮМЕ. В статье на основе практического опыта сложных клинических случаев рассмотрена проблема выбора оптимального операционного доступа в хирургии грудной аорты. Учитывая общеизвестную объективную оценку качества доступа по методу А. Ю. Созон-Ярошевича, установлено, что именно операционный доступ «clamshell» отличается лучшим интраоперационным визуальным контролем труднодоступных зон грудной полости, повышает эффективность хирургии восходящей части, дуги аорты и ее ветвей при распространенном ее поражении на нисходящую аорту.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аневризма грудного отдела аорты; двуплевральный хирургический доступ.

ADVANTAGES OF CLAMSHELL SURGICAL ACCESS IN THORACIC AORTIC SURGERY

©V. S. Moroz, R. J. Lekan, T. V Romanyuk

Ternopil University Hospital

SUMMARY. The problem of choosing the optimal surgical access in thoracic aortic surgery is considered in the article on the basis of practical experience of complex clinical cases. Given the well-known objective assessment of the quality of access by the method of A. Yu. Sozon-Yaroshevich, it was found that the operative access "clamshell" is characterized by the best intraoperative visual control of hard-to-reach areas of the thoracic cavity, which increases the effectiveness of reconstructive surgery of the ascending part and the aortic arch, its branches with widespread damage to the descending aorta.

KEY WORDS: thoracic aortic aneurysm; double pleural surgical access.

Отримано 22.05.2020

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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. 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.

3. 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). Для публікації статтю необхідно реєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/index>). Обов'язково необхідно заповнити інформацію про кожного автора, вказавши місце роботи, посаду, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові із зазначенням службової адреси, номерів телефону, факсу, також обов'язково необхідно вказати контактну електронну адресу кожного автора.

4. Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, і прикріпляти в системі у вигляді окремого файлу. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На кожній 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 розмішувати 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 не вирішеної 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 болю, 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 самоцитування – 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/HCN (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 зазначити 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 їх 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 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна.

Контактний телефон редакції (0352) 43-49-56.