



ISSN: 2309-2394
eISSN: 2310-2209

Журнал

клінічних та

експериментальних

медичних досліджень

Том 5, № 2

Сумський державний університет ©

*Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine
Министерство образования и науки Украины*

***Журнал клінічних та експериментальних
медичних досліджень***

Науковий журнал

Journal of Clinical and Experimental Medical Researches

Scientific Journal

***Журнал клинических и экспериментальных
медицинских исследований***

Научный журнал

Том 5 № 2' 2017

*Заснований у 1994 році
Founded in 1994
Основан в 1994*

*Суми Сумський державний університет
Sumy Sumy State University
Сумы Сумский государственный университет*

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 12 від 26.06.2017 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Україна

The address of the editorial board:

2, R.-Korsakova St., Sumy, 40007
Ukraine

Tel. (0542) 661-761
e-mail: JCandEMR@gmail.com
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

© Сумський державний університет, 2017

Приступа Л. Н. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: therapiasumdu@mail.ru

Погорелов М. В. – **заступник редактора**, д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: m.pogorielov@gmail.com

Олешко О. М. – **технічний редактор**, магістр медичних наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: oleshkosanya007@gmail.com

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Атаман Ю. О., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Бойко В. І., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Бумейстер В. І., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Висоцький І. Ю., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Деміхова Н. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Дужий І. Д., д-р мед. наук, професор, академік Академії наук Вищої школи України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Дьяченко А. Г., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кононенко М. Г., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Малахов В. О., д-р мед. наук, професор, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Лобода А. М., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Петрова Средкова М., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Потапов О. О., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сікора В. З., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сміян І. С., д-р мед. наук, професор,
чл.-кор. АМН України, Тернопільський
державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського, Тернопіль,
Україна;

Сміян О. І., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних
наук, професор, чл.-кор. НАН України,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Ткач Г. Ф., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Шевченко О. А., д-р мед. наук,
професор, Державний заклад
«Дніпропетровська державна медична
академія», Дніпропетровськ, Україна;

Шкатула Ю. В., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська

ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З АВТОІМУННИМИ ПОРУШЕННЯМИ 749

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Н. О. Рябоконь, Д. С. Рябоконь

ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ДІТЕЙ З СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ 761

О. Д. Ярова

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРЕБІГ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК 768

Л. Б. Винниченко, А. О. Привалова

ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ РИГІДНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ 779

О. В. Савченко

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА VCL1 ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА 786

І. В. Марченко, В. Ю. Гарбузова, Є. Є. Марченко, О. А. Обухова, О. В. Атаман

ВПЛИВ K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ENPP1 НА РОЗВИТОК СУПУТНЬОЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ 794

A. V. Sokhan

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ENTEROVIRAL MENINGITIS IN ADULTS 799

А. В. Пачевська, Ю. В. Філімонов

ОЦІНКА КРИСТАЛІЗАЦІЇ СЛИНИ В ДИНАМІЦІ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ У ДІТЕЙ 806

І. М. Нікітіна, А. Б. Сухарєв

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТЕНАТАЛЬНОГО НАГЛЯДУ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ 813

Г. М. Даниленко, А. М. Швець, Ю. М. Швець

МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ ПО ЗБЕРЕЖЕННЮ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ НА ЕТАПІ ПРОФІЛЬНОГО ТА ПРОФЕСІЙНОГО НАВЧАННЯ 823

П. П. Бідзіля

ВМІСТ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З
НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА 831

М. В. Квасніцький

РАННІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НИЖНЬОПОПЕРЕКОВИМ БОЛЬОВИМ
СИНДРОМОМ МЕТОДОМ РАДІОЧАСТОТНОЇ ДЕНЕРВАЦІЇ ФАСЕТКОВИХ СУГЛОБІВ 838

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

А. В. Кустов

УСЛОВИЯ И ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЛАЕНСА 847

А. В. Мельник

ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СЕРЦЯ У САМЦІВ
ТА САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ 856

Abstract

M. D. Chemych,

A. G. Lishnevskya,

Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov str., Sumy, Ukraine, 40007

CHRONIC VIRAL HEPATITIS C: CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES, MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS, INTERRELATION WITH AUTOIMMUNE DISORDERS

Chronic viral hepatitis C is an urgent problem of modern medicine. The medical and social significance of hepatitis C is determined by a wide spread, a progressive increase in the incidence, a variety of clinical manifestations, a high probability of formation of chronic liver pathology and extrahepatic lesions. According to expert estimates, up to 1 billion people have been infected with the hepatitis C virus, and the number of patients with hepatitis C is about 200 million. Now there is a pandemic of hepatitis C, which is 4–5 times higher in scale and number of infected than HIV infection.

The purpose of this work is to analyze the literature data on the clinical and epidemiological features of the course of hepatitis C and on the basic principles of diagnosis and modern treatment of this disease. Considerable attention is paid to factors influencing the course and results of antiviral therapy (AVT) and on autoimmune abnormalities in patients with hepatitis C when developing scientific sources.

The causative agent of hepatitis C is the RNA virus, which belongs to the family Flaviviridae. The source of infection is patients with acute and chronic hepatitis C. The mechanism of transmission of infection is parenteral. Hepatitis C is characterized by a long, often perennial, asymptomatic course, which is why patients do not seek medical help. At this time, it is possible to detect a periodic increase in ALT activity, minor violations of liver biosynthesis without significant changes in the patient's condition. Therefore, the disease is often found in the stage of intensive morphological changes in the hepatic tissue, cirrhosis, less often – hepatocellular carcinoma. During the activation of the infectious process, the condition of the patient depends on the degree of hepatic insufficiency, in general similar to that in chronic hepatitis C: marked general weakness, significant weight loss, loss of appetite and other dyspeptic manifestations; Possible symptoms of hemorrhagic syndrome. Most patients have a cytopenic syndrome (anemia, leukopenia, thrombocytopenia). In women, there may be various violations of the menstrual cycle, infertility, in men – a violation of spermatogenesis.

Treatment according to the standards of care for patients with chronic HCV infection consists of interferon alfa-2a or alfa-2b (PEG-IFN) in combination with ribavirin for 24 or 48 weeks, depending on the genotype. In Europe in 2011 were allowed for the treatment of infection caused by the first genotype of the hepatitis C virus, telaprevir and boceprevir. These drugs are direct-acting antiviral agents of the 1st generation; they belong to the group of protease inhibitors and are prescribed in combination with PegIFN and ribavirin. Patients are also prescribed non-interferon treatment of antiviral treatment.

The existence of prognostic factors for the efficacy of antiviral thera-

py in patients with chronic hepatitis C has been proved. Determination of the factors that can predict the effectiveness of treatment makes it possible to adjust antiviral therapy regimens, reduce the number and severity of unwanted side effects, improve quality of life and reduce the cost of treatment. Recently, it is said about the personalization of treatment, taking into account the characteristics of both the virus and the human body. Viral factors include the HCV genotype and the initial level of viral load. The main factors are interferon-lambda-3 (IL28B) polymorphism, liver damage (fibrosis and steatosis) and metabolic factors (body mass index, or insulin resistance).

The data of scientific researchers do not reject the fact about the possibility of the influence of viral hepatitis C on the triggering of autoimmune reactions. It was found that autoantibodies are detected in 55% of CHC patients.

Keywords: viral hepatitis C, antiviral therapy, autoimmune hepatitis.

Corresponding author: anastasiya.lag@gmail.com

Резюме

**М. Д. Чемич,
А. Г. Лішневська,**
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З АВТОІМУННИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) – актуальна проблема сучасної медицини. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних ознак, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень. За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С (HCV) інфіковано до 1 млрд осіб, а кількість хворих на ХВГС становить близько 200 млн. Нині спостерігають пандемію гепатиту С, яка за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4–5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію.

Метою даної роботи є проведення аналізу даних літератури про клініко-епідеміологічні особливості перебігу ХВГС і основні принципи діагностики та сучасного лікування цього захворювання. Значну увагу при опрацюванні наукових джерел відведено факторам, що впливають на перебіг та результати протівірусної терапії (ПВТ) та на автоімунні відхилення у хворих на ХВГС.

Збудник гепатиту С – РНК вірус, який належить до родини Flaviviridae. Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний гепатит С. Механізм передавання інфекції – парентеральний. ХВГС характеризується тривалим, часто багаторічним, безсимптомним перебігом, через що пацієнти не звертаються за медичною допомогою. У цей час можна виявити періодичне помірне підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), незначні порушення печінкового біосинтезу без істотних змін стану хворого. Через це хворобу часто виявляють уже в стадії інтенсивних морфологічних змін у печінковій тканині, цирозу, рідше – гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Під час активації інфекційного процесу стан хворого залежить від ступеня печінкової недостатності, загалом подібний до такого при ХГВ: виражена загальна слабкість, значне зниження маси тіла, втрата апетиту та інші диспептичні ознаки; можливий гемо-

рагічний синдром. У більшості пацієнтів спостерігають цитопенічний синдром (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). У жінок можуть виникати різноманітні порушення менструального циклу, безпліддя, у чоловіків – порушення сперматогенезу.

Лікування пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією за стандартами надання медичної допомоги складається з інтерферону alfa-2a чи alfa-2b (PEG-IFN) у поєднанні з рибавірином, протягом 24 або 48 тижнів у залежності від генотипу. У країнах Європи вже у 2011 році для лікування інфекції, викликаной 1-м генотипом HCV, були дозволені до застосування телупревір і боцепревір. Зазначені препарати є протівірусними засобами прямої дії 1-го покоління і відносяться до групи інгібіторів протеаз та призначаються в комбінації з PegIFN і рибавірином. Також пацієнтам призначають безінтерферонові схеми ПВТ.

Доведено існування прогностичних факторів ефективності ПВТ у хворих на ХВГС. Визначення факторів, які можуть прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати лікування, зменшити кількість і вираженість небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя і зменшити вартість терапії. Останнім часом приділяється велика увага персоналізації лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини (генотип HCV, рівень вірусного навантаження, інтерферон-лямбда-3 (IL28B) поліморфізм, фіброз, стеатоз, метаболічні фактори тощо).

Дані наукових досліджень не заперечують ймовірність впливу вірусів гепатиту С на запуск автоімунних реакцій. Встановлено, що у хворих на ХГС у 55 % випадків виявляються автоантитіла.

Ключові слова: вірусний гепатит С, протівірусна терапія, автоімунний гепатит.

Резюме

Н. Д. Чемич,

А. Г. Лішневська,

Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, Україна, 40007

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С АУТОИММУННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – актуальная проблема современной медицины. Медицинское и социальное значение гепатита С определяется широким распространением, прогрессивным ростом заболеваемости, разнообразием клинических проявлений, высокой вероятностью формирования хронической патологии печени и внепеченочных поражений. По данным экспертных оценок, в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицировано до 1 млрд человек, а количество больных ХВГС составляет около 200 млн. Сейчас наблюдается пандемия гепатита С, которая по масштабам и количеству инфицированных в 4–5 раз превышает ВИЧ-инфекцию.

Целью данной работы является проведение анализа данных литературы о клинико-эпидемиологических особенностях течения ХВГС и основных принципах диагностики и современного лечения этого заболевания. Значительное внимание при разработке научных источников отведено факторам, влияющим на ход и результаты протівірусної терапії (ПВТ) і на аутоімунні відхилення у хворих на ХВГС.

Возбудитель гепатита С – РНК вирус, который относится к семейству Flaviviridae. Источником инфекции являются больные ост-

рым и хроническим гепатитом С. Механизм передачи инфекции – парентеральный. ХГС характеризуется длительным, часто многолетним, бессимптомным течением, из-за чего пациенты не обращаются за медицинской помощью. В это время можно выявить периодическое повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), незначительные нарушения печеночного биосинтеза без существенных изменений состояния больного. Поэтому болезнь часто обнаруживают уже в стадии интенсивных морфологических изменений в печеночной ткани, цирроза, реже – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Во время активации инфекционного процесса состояние больного зависит от степени печеночной недостаточности, в общем подобное таковому при ХГВ: выраженная общая слабость, значительное снижение массы тела, потеря аппетита и другие диспепсические проявления; возможны проявления геморрагического синдрома. У большинства больных наблюдают цитопенический синдром (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). У женщин могут возникать различные нарушения менструального цикла, бесплодие, у мужчин – нарушение сперматогенеза.

Лечение пациентов с хронической HCV-инфекцией по стандартам оказания медицинской помощи включает интерферон α -2a или α -2b (PEG-IFN) в сочетании с рибавирином в течение 24 или 48 недель в зависимости от генотипа. В странах Европы уже в 2011 году для лечения HCV-инфекции, вызванной 1-м генотипом, были разрешены к применению телупревил и боцепревил. Указанные препараты являются антивирусными средствами прямого действия 1-го поколения, относятся к группе ингибиторов протеаз и назначаются в комбинации с PegIFN и рибавирином. Также пациентам назначают безинтерфероновые схемы противовирусной терапии (ПВТ).

Доказано существование прогностических факторов эффективности ПВТ у больных ХВГС. Определение факторов, которые могут прогнозировать эффективность лечения, дает возможность корректировать схемы ПВТ, уменьшить количество и выраженность нежелательных побочных эффектов, повысить качество жизни и уменьшить стоимость лечения. В последнее время говорится о персонализации терапии с учетом особенностей и вируса, и организма человека (генотип HCV, уровень вирусной нагрузки, интерферон-лямбда-3 (IL28B) полиморфизм, фиброз, стеатоз, метаболические факторы).

Данные научных исследований не отвергают вероятность влияния HCV на запуск аутоиммунных реакций. Установлено, что у больных ХВГС в 55 % случаев выявляются аутоантитела.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, аутоиммунный гепатит.

Автор, відповідальний за листування: anastasiya.lag@gmail.com

Вступ

Вірусний гепатит С (ВГС) на теперішній час залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я України та у світі в цілому. 180 млн чоловік у всьому світі мають хронічну HCV-інфекцію і схильні до ризику захворюваності та смертності від цирозу печінки і гепато-

целюлярної карциноми [1]. У зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації інфекції (від 50,0 % до 85,0 %), частими несприятливими наслідками захворювання, високоякісним лікуванням хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та його ускладнень,

проблема є не тільки медичною, але й соціально-економічною [1, 2].

Мета роботи – проведення аналізу сучасних наукових публікацій з особливостей клінічного перебігу, методів діагностики та лікування ХВГС, визначення прогностичних факторів перебігу захворювання, вивчення взаємозв'язку їх із автоімунним статусом хворих.

Гепатит С – антропонозна інфекція з гемоконтактним (парентеральним) механізмом передавання, що характеризується переважним ураженням печінки, найчастіше з легким безжовтяничним перебігом гострої форми хвороби та частим переходом у хронічний гепатит з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або первинної гепатоцелюлярної карциноми [3].

Збудник гепатиту С – РНК вірус, який належить до родини *Flaviviridae*. Геномна структура вірусу – одноланцюгова лінійна РНК. У геномі є дві зони, що кодують структурні та неструктурні білки [3, 4].

HCV-геномний аналіз, за допомогою повного секвенування генів вірусів, призвів до поділу ВГС на 6 генотипів на основі гомології. Ідентифіковані численні підвиди. Молекулярні відмінності між генотипами є відносно великими, з різницею нуклеотидів у 30 %. Основним у всьому світі є 1 генотип HCV, на частку якого припадає 40–80 % усіх ізолятів. Він також може бути пов'язаний з більш тяжким ураженням печінки і високим ризиком розвитку ГЦК. Генотипи 1a і 1b широко поширені у США, як в інших країнах, але генотип 1a зустрічається рідше генотипу 1b, і гірше реагує на терапію, ніж генотипи 1b, 2 і 3. Генотипи 2a, 2b і 2c виявляють у 10–15 % пацієнтів у США, ці підтипи достатньо поширені і є найбільш чутливими до лікарських препаратів. Генотипи 3a і 3b зустрічаються у 4–6 % пацієнтів у США, вони також найбільш поширені в Індії, Пакистані, Таїланді, Австралії та Шотландії. У межах регіону конкретний генотип може бути також пов'язаний з конкретним шляхом передавання, наприклад, як генотип 3 серед осіб у Шотландії, котрі внутрішньовенно вживають наркотики [4].

Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний гепатит С. Механізм передавання інфекції – парентеральний. Зараження відбувається штучним і природним шляхами так само, як при інших вірусних гепатитах із парентеральним механізмом передавання збудника (гепатити В, D, G, TTV). Значення природних шляхів є значно мен-

шим, ніж для гепатиту В. Останнє зумовлено тим, що для зараження HCV необхідна значно більша кількість вірусу, ніж для інфікування ВГВ. HCV виявляють не тільки у крові, а й в інших біологічних рідинах (сечі, слині, спермі та ін.), при цьому статеві контакти відіграють другорядну роль у поширенні інфекції (приблизно 5 %) [3].

У світі найбільш висока захворюваність на гепатит С виявлена у Єгипті і складає від 15,0 % до 25,0 % серопозитивних осіб, у той час, коли в Північній Європі цей показник значно менше (1,0 %) [5]. Частота інфікування HCV у Європі, залежно від географічної зони, коливається від 0,4 % до 3,5 %. Більш високі рівні захворюваності реєструються на півдні та сході [6]. HCV-інфекція рідше всього зустрічається у Великобританії та країнах Скандинавії. За даними ВООЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить ≈ 1 млн. 170 тис. осіб. Ці дані не висвітлюють справжній рівень захворюваності. При вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування коливається від 40,0 до 60,0 % і значно перевищує середньосвітові показники. Згідно даних Київського міського центру крові (13 років спостереження) спостерігається тенденція до збільшення кількості донорів, у яких виявили антитіла до HCV, що свідчить про активність епідемічного процесу в Україні [7].

Центральне місце у сучасних уявленнях про патогенез гепатиту С посідає положення про мінливість вірусу. Інтенсивна мінливість нуклеотидної послідовності нуклеїнових кислот призводить до змін у будові вірусних білків, у тому числі оболонкових, що значно ускладнює реагування імунної системи на антигени HCV [2]. Також у патогенезі вірусного гепатиту С важливе місце займають ураження печінки. Вже добре відомі основні морфофункціональні синдроми, які формують патологічний процес у печінці: цитолітичний синдром (дистрофія і некроз гепатоцитів з переходом вмісту цих клітин у кров), мезенхімально-запальний (проліферація сполучної тканини у печінці, гіпергаммаглобулінемія і порушення колоїдної рівноваги білків у сироватці крові), холестатичний синдром (порушення утворення та виділення жовчі, що проявляється накопиченням у крові білірубину, холестерину, жовчних кислот і екскреторних ферментів, особливо лужної фосфатази) [8].

Пацієнти з вірусним гепатитом мають особливий прогноз. Хронічна інфекція розвивається у 70–80 % пацієнтів, інфікованих HCV, цироз – протягом 20 років від початку захворювання у 20 % людей з ХВГС. Виникнення хронічної інфекції у ранньому віці часто призводить до менш серйозних наслідків. Коінфекція HCV з вірусом гепатиту В (HBV), перевантаження залізом, і альфа-1-антитрипсином може стимулювати прогресування хронічної інфекції до HCV-цирозу [4].

Два дослідження компенсованого цирозу печінки в США і Європі показали, що декомпенсація відбулася у 20 %, ГЦК виникла приблизно у 10 % хворих. Коефіцієнт пристосованості через 5 і 10 років склав 89 % і 79 % відповідно. ГЦК розвивається у 1–4 % пацієнтів з цирозом печінки щорічно в середньому через 30 років [4].

Діагноз гепатиту С ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу, особливостях клінічного перебігу хвороби. Але через схожість клінічної картини гепатиту С з іншими вірусними гепатитами вирішального значення надають методам специфічної діагностики, тобто виявленню маркерів інфекції за допомогою методів твердофазового ІФА або РІА [2].

Інші базові дослідження перед лікуванням включають в себе наступне: повний підрахунок клітин крові, тести функції печінки, у тому числі рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ), генотипування HCV як допоміжний засіб для направлення лікування, кількісний аналіз РНК HCV, скринінг-тести для виявлення поєднання з ВІЛ або вірусом гепатиту В, скринінг на зловживання алкоголем, зловживання наркотиками, і/або депресії, офтальмологічні дослідження [4].

Доведено існування прогностичних факторів ефективності противірусної терапії (ПВТ) у хворих на ХВГС [9]. Визначення факторів, які можуть прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми противірусної терапії, зменшити кількість і вираженість небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя і зменшити вартість лікування. Останнім часом йдеться про персоналізацію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини [10]. Вірусні фактори включають генотип HCV і вихідний рівень вірусного навантаження. Основними факторами є поліморфізм комбінації алелів ІЛ 28В, пошкодження печінки (фіброз і стеатоз) і метаболічні фактори (індекс маси тіла або інсулінова резистентність) [9].

Що стосується організму людини, то доведено, що афроамериканці достовірно гірше відповідають на ПВТ порівняно з іншими американцями та мають значно нижчий рівень стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) порівняно із світлошкірими [9].

Ожиріння є незалежним предиктором негативної відповіді на лікування хронічного гепатиту С і одним із достовірних чинників прогресування ХВГС. Пацієнти з ожирінням, незалежно від генотипу HCV та/чи наявності цирозу печінки, мали приблизно у 80 % менший шанс досягнення СВВ на терапію, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну чи надлишкову вагу [11]. Продемонстровано також негативний вплив на ефективність ПВТ інших складових метаболічного синдрому: порушення метаболізму глюкози, артеріальна гіпертензія, збільшення понад норми обводу стегон [12]. Механізм, за яким ожиріння може впливати на противірусну відповідь при лікуванні на теперішній час повністю незрозумілий, але доведено, що втрата ваги у пацієнтів з високим індексом маси тіла (ІМТ) може поліпшити ефективність лікування [11, 12].

Ступінь фіброзу та стеатоз класично оцінюється за допомогою біопсії печінки. Через обмеження біопсії (висока вартість та травматичність процедури) були розроблені неінвазивні біомаркери, які і використовуються частіше. На даний час у пріоритеті біомаркери, такі як FibroTest і FibroScan. Вони широко використовуються і вже перевірені в якості альтернативи біопсії в ряді країн [13]. Ступінь фіброзу за результатами еластографії в останніх дослідженнях достовірно зменшувався у пацієнтів, що пройшли ПВТ та досягли СВВ [12]. HCV може безпосередньо викликати стеатоз печінки, а нуклеокапсидний білок вірусу (core-протеїн) сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах. У багатьох дослідженнях на основі динамічних морфологічних досліджень було доведено, що високий ступінь стеатозу печінки асоціюється з більш швидким наростанням фіброзу. Стеатоз печінки також вважається одним із факторів ризику розвитку ГЦК при ХГС та корелює із 3-м генотипом вірусу гепатиту С [9, 14].

Проте біопсія печінки перед терапією не є обов'язковою. Це може бути корисним у деяких ситуаціях, наприклад, у пацієнтів з нормальним рівнем трансаміназ, особливо, коли в анамнезі алкогольна залежність, де може існувати невелика кореляція між рівнями ферментів печінки і гістологічним дослідженням. У пацієнтів з нор-

мальним рівнем ферментів печінки і мінімальним гістологічними пошкодженнями, що визначені при біопсії печінки можна прийняти рішення відтермінувати лікування поки більш ефективні та менш токсичні ліки не стануть доступними, у той час як пацієнтам з більш виразним ураженням печінки потрібно починати лікування раніше [15].

Існує велика кількість факторів, які також ускладнюють лікування: фонові захворювання печінки (кріоглобулінемія, автоімунні захворювання, гломерулонефрит, ендокринопатії, запалення слинних залоз, артрити), поєднане інфікування HCV і ВІЛ, HCV і ВГВ; хворі, які не відповіли на попередній курс лікування. Особливої уваги заслуговують чинники вірусу: прогноз може визначати певний генотип вірусу, початкове вірусне навантаження, кількість підвидів, висока здатність до мутації, схильність до молекулярної мімікрії [16].

Важливе значення мають фактори взаємодії вірусу та хазяїна. Одним з основних прогностичних чинників є визначення початкового вірусного навантаження та його динаміка під час лікування [12]. При початковому низькому вірусному навантаженні у хворих із 1-м генотипом HCV, що досягли швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ), можливе скорочення терміну лікування препаратами пегільованих інтерферонів та рибавіріну до 24 тижнів з ймовірністю досягнення СВВ ≥ 75 [17].

Важливе значення має досягнення ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) серед пацієнтів з ХВГС. За даними досліджень, пацієнти, що не досягли зниження вірусного навантаження більше ніж на 2 lg на 12 тижні лікування, мають від 0 до 3 % шансу досягнення СВВ і, навпаки, 72 % пацієнтів з РВВ мають шанс повної елімінації вірусу [12, 18].

Зниження вірусного навантаження зменшує смертність. В обсерваційному дослідженні 769 хворих, що перебували на противірусній терапії HCV-інфекції, дослідники виявили, що в осіб хто досяг СВВ – знижує ризик подальшого ураження печінки і смерті. Зниження вірусного навантаження зменшує ризик ускладнень на 27 % (наприклад, компенсований/декомпенсований цироз печінки, ГЦК, або захворювань печінки, що пов'язані з госпіталізацією), смерті на 45 %, у порівнянні з пацієнтами у яких не було досягнуто зникнення вірусу. Серед досліджуваних хворих 24 % були проліковані раніше проти ХВГС, з них тільки 16 % досягли СВВ [15].

Щодо різних алельних варіантів гена IL28B у дослідженні Thomas та співавтори виявили, що генотип C/C rs12979860 гена IL28B був виявлений у 1,8 раза частіше в осіб із спонтанним кліренсом порівняно з хворими на ХВГС ($p = 3 \times 10^{-13}$) [36]. Частота C/C генотипу була однаковою серед жінок та чоловіків із спонтанним кліренсом. Уточнені наукові дані підтвердили, що перевага C/C генотипу серед пацієнтів із спонтанним вірусологічним кліренсом була у два рази частіша, ніж серед хронічних носіїв цієї інфекції [19].

Крім вірусних та екологічних факторів поведінки, визначення генетичних особливостей сприяє прогнозуванню індивідуального перебігу захворювань [20]. Серед найвпливовіших пацієнтів з 1 генотипом, комбінація пегільованого інтерферону (PEG-IFN) з рибавірином дає СВВ близько у 50 %. Оскільки значна кількість хворих не матимуть відповіді або можуть мати серйозні побічні ефекти, вони становлять зацікавленість як у веденні таких пацієнтів, так і з економічної точки: передбачити їх стійкість до препаратів та відсутність очікуваної відповіді на лікування. Сканування генома людини, особливо з розвитком високоінформативних технологій, що використовуються для визначення функції генома, відкриває можливості для прогнозування реакції на лікування.

Науковці у дослідженні (GWAS) використовували асоціації генома для виявлення генетичних варіантів, які прогнозують результат лікування при ХВГС [21]. Незабаром GWAS використовуватимуть щільні карти генетичних маркерів, які охоплюють геном людини для виявлення частоти алеля та відмінностей між випадками і контролем. Значна різниця частот свідчить про те, що відповідна область геному людини містить функціональні варіанти ДНК, які впливають на властивість, що цікавить науковця. Сила генома скринінгу – це його здатність виявити не тільки гени, які можна було б очікувати, щоб відігравали важливу роль, але і гени, у яких не вивчений вплив на дану патологію [22].

На сьогоднішній день вивчений вплив HCV та специфічного лікування на автоімунний стан ЩЗ. Противірусна терапія хронічних вірусних гепатитів асоційована з ризиком серйозних ускладнень, у числі яких фігурують і різні варіанти ураження ЩЗ. При цьому часто вже до моменту первинної діагностики ХВГ В або С виявляється патологія органу у вигляді автоімунного тиреоїдиту. Дану форму ураження ЩЗ у хворих ХВГ В і С зазви-

чай пов'язують з позапечінковими ознаками. Однак нерідко патологія ЦЗ клінічно дебютує саме у період етіопатогенетичної терапії ХВГС. У цьому випадку від патології ЦЗ залежить подальша терапевтична тактика: чи продовжувати розпочате протівірусне лікування чи ні, і якщо продовжувати, то чи не потрібно у цей момент призначення додаткових лікарських засобів або тимчасова корекція дози протівірусних препаратів. Практика терапії ХВГ показує, що приблизно у 1/3 пацієнтів, що отримують у якості складового (або єдиного) елемента терапії α -інтерферони, виникають ті чи інші порушення функції ЦЗ [23].

Зокрема, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерфероногенні препарати здатні зі значною частотою індукувати цей процес [24]. Крім того, частина хворих на вірусні гепатити може уже мати ці захворювання у маніфестній або латентній формі. У даний час для оцінки автоімунного гепатиту (АІГ) Міжнародною групою з вивчення цієї недуги запропонована бальна система діагностики. Однак, на думку ряду фахівців, дана класифікація є неефективною при практичному використанні, оскільки була розроблена експертами на основі розрізнених літературних даних, а не на системних дослідженнях, не враховує особливості перебігу АІГ у дітей, а також наявність атипичних форм і асоційованих захворювань. При цьому всі використовувані серологічні маркери не в повній мірі є гепатоспецифічними, що робить можливими різні перехресні реакції при патологічних станах, які пов'язані з ураженням печінки [25].

HCV має кілька важливих асоціацій з АІГ. Проте, пацієнти, які є серопозитивними по автоімунному компоненту, часто інфіковані вірусом гепатиту С. Ці пацієнти мають домінуючі особливості хронічного вірусного гепатиту і часто мають зменшення кількості антитіл до цитохрому Р-450 та реагують на лікування інтерфероном. Їх слід відрізнити від анти-LKM-1-інфікованих пацієнтів, які мають позитивний анти-Р-450 IID6 тест, є серонегативними по анти-ВГС, і чутливих до стероїдної терапії [4].

Хибно-позитивні результати по анти-HCV, твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) описані при постановці гіпергаммаглобулінемії, у тому числі, які спостерігалися у пацієнтів з АІГ. У пацієнтів з позитивними антинуклеарними антитілами (ANA) і/або антитілами до гладкої

мускулатури (ASMA), позитивною серологією до HCV, помилково-позитивної реакції на HCV, діагноз вірусного гепатиту повинен бути спростований шляхом проведення тесту на РНК вірусу гепатиту С з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При позитивній ПЛР маємо вірусний гепатит С з розвиненим автоімунним компонентом, при негативній – автоімунний гепатит. У цілому, у пацієнтів з певним автоімунним компонентом є сироваткові титри антимітохондріальних антитіл (AMA) і ANA 1: 160 і 1: 320 відповідно. На противагу цьому, ці титри можуть бути у діапазоні від 1:80 або менше у хворих з істинно вірусним гепатитом [4].

Хронічний вірусний гепатит та гепатит, що має автоімунний компонент гістологічно мало відрізняються, але клітинна інфільтрація портальних трактів від помірної до високої частіше зустрічається у пацієнтів з АІГ. Портальні лімфоїдні агрегати, стеатоз і пошкодження жовчних протоків частіше виявляється у пацієнтів з ХВГС [4].

Таким чином, з методичної точки зору для діагностики АІГ потрібне застосування значної кількості маркерів, тест-систем, головним чином закордонного виробництва, які мають досить високу вартість, що також збільшує обсяг проведеної роботи і доступні тільки в високоспеціалізованих лабораторіях і клініках науково-дослідних центрів. Дана обставина робить необхідним, з одного боку, розробку спрощеного алгоритму, що містить доступні для широкого практичного використання у закладах охорони здоров'я скринінгові тести для оцінки автоімунних станів, з іншого боку – розробку тест-систем для визначення автоантитіл до гепатоспецифічних антигенів для диференційованого аналізу, моніторингу та прогнозування розвитку патологічного процесу [25].

ХВГС супроводжується численними позапечінковими ознаками. Ключовою ланкою їх патогенезу вважають лімфотропність HCV, яка проявляється стимуляцією та активацією В-лімфоцитів, що призводить до моно- та поліклональної проліферації у кістковому мозку та печінці. Синтез цими клітинами широкого спектру антитіл, у тому числі моноклонального ревматоїдного фактора, і є підґрунтям розвитку автоімунних процесів, зокрема синдрому кріоглобулінемії. Проліферація В-клітин може призводити і до розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми [2].

Останнім часом науковці не відхиляють ймовірність впливу HCV на запуск автоімунних реакцій. Встановлено, що у 55 % хворих на ХВГС виявляються автоантитіла (ASMA, AMA, ANA, anti-LKM-1). Дослідниками встановлений у хворих на ХГС прямий кореляційний зв'язок між наявністю ревматоїдного фактора (РФ) і фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) з виразністю цитолітичного синдрому, що визначає тяжкість захворювання. Також доведений кореляційний зв'язок між автоімунними порушеннями, підвищенням рівня ФНП- α , РФ і виразністю цитолітичного синдрому при цій недозі. У хворих на ХВГС з мінімальним ступенем активності кореляційний зв'язок між виявленням автоантитіл і цитолітичним синдромом не встановлено, водночас у осіб з помірним і високим ступенем активності патологічного процесу, синдром цитолізу є більш виражений при виявленні автоантитіл [26].

Імунна тромбоцитопенія при ХВГС є відносно нечастим ураженням системи крові. За результатами сучасних досліджень HCV вважають причинним фактором продукції антитромбоцитарних автоантитіл, при цьому за відсутністю гіперспленізму та зниження продукції тромбоцитину, головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є саме автоімунний [27].

На даному етапі більшість дослідників схильються до гіпотези про поліетіологічність АІГ, тригерними факторами розвитку якого є: інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; токсини і бактерії [28]. Дійсно, інфекційні збудники можуть провокувати автоімунний процес, а у разі розвитку інфекції в індивідуумів зі зниженим або спотвореним імунітетом, очевидно, ймовірність розвитку автоімунних порушень підвищується. Це може, з одного боку, призводити до атипового клінічного перебігу і впливати на ефективність проведеного лікування, з іншого – формувати патогенетичні стани, що безпосередньо пов'язані з автоімунним процесом, який може перебігати, як у «чистому» вигляді – АІГ, і як органна патологія при системних захворюваннях (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і т. д.), або є супутнім порушенням при інфекціях різної етіології [25]. Звичайно, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерферогенні препарати здатні зі значною частотою індукувати автоімунний процес [24].

АІГ вважається захворюванням невірусної етіології, але у 4 % при цій патології виявляються анти-HCV і ще у 4 % – маркери вірусу гепатиту В. Особи з АІГ, що мають атиповий перебіг хвороби або погано відповідають на терапію стероїдами, нерідко мають у сироватці крові РНК HCV. Цікавим є той факт, що у 11 % при ХВГ виявляються ASMA і у 28 % – ANA. У 62 % визначаються автоантитіла до ШЗ і РФ. Велика частина цих хворих мають низькі титри ASMA і ANA (1:80 і нижче), а пацієнти з точним діагнозом АІГ – SMA у титрах 1: 160 і ANA 1: 320. Тому хворі АІГ з виявленими SMA або ANA в титрах нижче 1: 320 можуть бути віднесені до групи з переважанням вірусного захворювання. Проте пацієнти з АІГ мають більш виражену інфільтрацію портальних трактів плазматичними клітинами, більш виражені запальні зміни в часточках і більше східчастих і перисептальних некрозів у порівнянні з пацієнтами з ХВГ. У хворих на ХВГ, навпаки, у портальних трактах переважає лімфоїдноклітинна інфільтрація, частіше виявляються стеатоз і пошкодження жовчних протоків, особливо при ХВГС. У даний час не існує ні клінічних, ні лабораторних, ні гістологічних ознак, які могли б вважатися типовими для АІГ. Діагноз даного захворювання ґрунтується на комбінації різних характерних ознак з обов'язковим ретельним спростуванням інших причин, здатних привести до розвитку хронічного дифузного ураження печінки [28].

Клінічний перебіг АІГ має свої особливості, але при поєднанні з HCV-інфекцією часто важко виявити відмінності. У 10–20 % хворих на ХВГВ і у 45–50 % – на ХВГС реєструють позапечінкові клінічні симптоми [29]. Вони характерні переважно для осіб, схильних до автоімунних реакцій. Своєчасну діагностику хронічних вірусних уражень печінки ускладнює домінування позапечінкових уражень (васкуліти, ураження нирок, артралгії, пурпура, синдром Рейно) над субклінічними ознаками ураження печінки [30]. Рекомендують АІГ запідозрювати у будь-якого пацієнта з гострою або хронічною хворобою печінки, особливо якщо присутня гіпергаммаглобулінемія, і якщо у пацієнта є ознаки інших автоімунних захворювань [31]. АІГ частіше виявляється у жінок (65–70 % випадків) і може проявитися в будь-якому віці і в усіх етнічних групах [30, 32]. У більшості досліджень, вік хворих на АІГ є піковим у дитинстві та юнацьких роках, а також між 4-им і 6-им десятиліттям життя, та у літньому віці (старше 65 років) [32]. При АІГ частішими є

випадки психічних порушень з депресією і симптомів нападу тривоги [33]. Близько 25 % пацієнтів мають гострий початок АІГ, який фенотипово схожий на гострі випадки гепатиту інших причин, що і ускладнює диференційну діагностику [34]. Зараз виділяють два варіанти АІГ: загострення хронічного та справжній гострий [35].

Особлива роль у розвитку АІГ відводиться HCV у зв'язку з частим виявленням цієї інфекції при АІГ II типу (RNA HCV зустрічається з частотою від 10 до 80 %), а також властивими їй позапечінковими ураженнями і серологічними маркерами імунної відповіді (кріоглобуліни, ANA, ASMA, LKM-1 і ін.). HCV-інфекція також виявляється у 11 % хворих АІГ I типу [36].

Лікування хворих на ВГС, у яких розвинувся автоімунний компонент мають свої особливості. Пацієнти, у яких спонтанно розвинувся АІГ на тлі HBV або HCV-інфекції, або під час лікування інтерфероном, повинні бути вакциновані проти вірусу гепатиту А і гепатиту В. При реплікації вірусу в першу чергу повинна бути використана інтерференова протівірусна терапія, а необхідність імуносупресивної терапії необхідно переглянути після елімінації вірусу. У HBsAg-позитивних пацієнтів перевіряють рівень DNK HBV і призначають нуклеозид/нуклеотидні ана-

логи разом з імуносупресивною терапією (незалежно від рівня DNK HBV) і протягом 12 місяців після припинення терапії. Для цих пацієнтів рекомендоване використання або ентекавіру або тенофовіру [37].

Не дивлячись на відповідні витрати, сучасні безінтерферонові схеми лікування хворих на ХВГС, мають значні переваги для HCV-моноінфікованих так і для HCV/ВІЛ-коінфікованих, у тому числі й для пацієнтів з автоімунними відхиленнями. Для найбільш ефективного та швидкого зниження вірусу гепатиту С у крові для кожного генотипу розроблені схеми ПВТ, окремо інтерферонові та безінтерферонові. Перевагами безінтерференових схем лікування та потрібної терапії (софасбувір, рибавірин, PEG-interferon) є наступні: скорочення терміну лікування, вища вірусологічна активність, краща переносимість, досягнення стійкої вірусологічної відповіді у хворих, при відсутності відповіді на подвійній інтерфероновмісній терапії [38].

Для безінтерференової терапії використовуються схеми, що включають софосбувір, симепревір, даклатасвір, ледипасвір, паритапревір, дасабувір. Для кожного генотипу використовується окрема комбінація препаратів та відповідний термін лікування.

Висновки

Таким чином, хронічний гепатит С – актуальна проблема сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних симптомів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень із залученням у патологічний процес багатьох органів і систем. HCV-інфекція характеризується о високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу та ГЦК. У наукових дослідженнях

доведено наявність автоімунних відхилень у пацієнтів, що отримують ПВТ. Особливим чином, під час специфічної терапії, реагує ЩЗ, часто відбувається продукування автоантитіл. Водночас залишаються недостатньо висвітленими причини цих змін та їх зв'язок із супутньою патологією та іншими лабораторними показниками. На сьогоднішній день існують лише теорії можливих причин підвищення АТ, що провокуються інтерферонотерапією. Але на даний час є вирішення цієї проблеми за рахунок призначення безінтерференових схем терапії.

Перспективи подальших досліджень

У сучасній літературі є значна кількість наукових досліджень про зміни клініко-епідеміологічних та інструментально-лабораторних показників під час лікування пацієнтів препаратами інтерферону та рибавіріну. У зв'язку з тим, що лише в 2011 році було дозволено використання в Європі теляпревіру та боцепревіру, у січні 2014 року – софосбувіру, у травні 2014 року – симепревіру, у серпні 2014 року –

даклатасвіру та враховуючи те, що на території України з перерахованих зареєстрований лише софасбувір, у жителів нашої країни зміни клінічних та лабораторних показників під час проходження безінтерференової терапії вивчені недостатньо. Можливе подальше дослідження цих особливостей та автоімунного статусу у пацієнтів, які отримують безінтерференову терапію та порівняння отриманих даних з такими при інтерфероновмісній ПВТ.

References (список літератури)

- Costa JM, Munteanu M, Ten Ngo Y. [IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C]. *J. Gastroenterology and Clinic Biology*. 2010;35(3):457–459.
- Chung-Feng H, Chia-Yen D, Jee-Fu H. [Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients]. *Hepatology*. 2011;53(1):367–368.
- Maliy VP. [Viral hepatitis C]. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infektologia*. 2014;4(73):11–16.
- Vinod K Dhawan. [Hepatitis C]. Medscape Medical News. 2014. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>.
- Maev IV, Polunina EV, Polunina TE. [Chronic viral hepatitis C - etiology, pathogenesis, treatment]. *Klinicheskaya medicina*. 2009;11:12–17.
- Bogomolov PO, Koblov SV, Bueverov AO. [Pegylated interferon α 2a in the treatment of chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2012;22(5):64–68.
- Fedorchenko SV. Hronicheskaya HCV-infekcia [Chronic HCV infection]. Kyiv: VSI «Medicina» Publ. 2010:7–9.
- Andreychin M A. *Virusni hepatiti* [Viral hepatitis]. Ternopil:Ukrmedkniga Publ., 2001. 52 p.
- Romanchuk KU. *Personalizacia farmakoterapii ta prognozuvanna u hvorih na hronichniy hepatit C* [Personalize pharmacotherapy and its prediction in patients with chronic hepatitis C]. *DySSERTACIA na zdobutta naukovo stupena kandidata medichnyh nauk*. 2016.
- Moroz LV, Romanchuk KU. [Prediction pharmacotherapy Chronic Hepatitis C in dependence from gene polymorphism IL28b]. *Aktualnaya infektologia*. 2014;3(4):39–41.
- Barclay L. [Obesity PrediC/Ts Poor Response to Hepatitis C Treatment]. *Journal of Hepatology*. 2003; 557 – 559, 639 – 644.
- Kobrin TI, Telegin DE. [Predicting efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C]. *Infekciyni hovoroby*. 2010;2(60):69–79.
- Castera L, Pinzani M. [Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready?]. *Lancet*. 2010;375:1419–20.
- Muir AJ, Arora S, Everson G. [A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection]. *J. Hepatol*. 2014; 61:1238 – 1246.
- Tucker ME. [FDA approves 'game changer' hepatitis C drug sofosbuvir]. *Medscape Medical News from WebMD*. December 21, 2013. Retrieved from: <http://www.medscape.com/viewarticle/817371>.
- Pavlovska M, Galota V. [Progress in the treatment of hepatitis C PEG-Interferon]. *Infekciyni hovoroby*. 2001;4:62–65.
- Zeuzem S, Sarrazin C. [What is optimal treatment for naïve patients with chronic hepatitis C?]. *Management of patients with viral hepatitis*. France: Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon University of Paris VII, 2007;1–6.
- Lukasiewicz E, Gorfine M, Freedman LS. [Prediction of nonSVR to Therapy with Pegylated Interferon- α 2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients after 4, 8 and 12 Weeks of Treatment]. 2010, 17 (5): 345 – 351.
- Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W. [A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus]. *Nat. Genet*. 2013;45 (2):164–71.
- Asselah T, Bieche I, Sabbagh A, Bedossa R, Moreau R, Valla D et al. [Gene expression and hepatitis C virus infection]. *Gut*. 2009;58:846–858.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ et al. [Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance]. *Nature*. 2009;461:399–401.
- Tarik A. [Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: The future of personalized medicine]. *Journal of Hepatology*. 2010; 452–454.
- Nikitin IG. [Defeat schytovydney gland antiviral therapy on the background of



- chronic viral hepatytov]. *Lechebnoe delo*. 2007;1:69–74.
24. Gutkowski K, Gutkowska D, Bilkiewicz T. [Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma]. *Przegl. Lek.*, 2007;64(3):148–152.
25. Nemov VV, Popkova MI, Nikitina ZI, Martynova T G. [Autoimunnnye violations and methods s otsenki hepatitis aetiology razlychnoy]. 2009; 2 (7):139–141.
26. Sundukova AN. Charakter autoimunnyh narusheniy I uroven citokinov vospaleniya pri hronicheskom virusnom hepatite C. [The nature of autoimmune disorders and the level of cytokines of inflammation in chronic viral hepatitis C]. *Dyssertacia na soiskanie nauchnoy stepeni kandidata medichnyh nauk*. 2005.
27. Aref S, Sleem T, El Menshaw N. [Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection]. *Hematology*. 2009;14: 277–281.
28. Leuschner U. *Autoimunnyy hepatit*. [Autoimmune Hepatitis]. Frankfurt-na-Maini Publ., 2008:7p.
29. Stern S, Sayfu A, Oltcorn D. *Ot simptoma k diagnosu*. [From symptom to diagnosis]. M: Geotar-Media Publ., 2008. 816p.
30. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. [Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis]. *Exp Ther Med*. 2014;7:145–148.
31. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. [Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis]. *Hepatology*. 2008;48:169–176.
32. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. [Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey]. *J Gastroenterol*. 2011;46:1136–1141.
33. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. [Health related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis]. *J Hepatol*. 2014;60:618–624
34. Takahashi H, Zeniya M. [Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review]. *Hepatol Res*. 2011;41:498–504.
35. Kozko VM, Anziferova NV, Solomennik GO, Yurko KV, Bondar OE, Vinokurova OM, Penko DB. [Diagnosis of fibrosis in peptic feces in chronic hepatitis C: chronicle of problems with perspective]. *Hepatologia*. 2015;1:27–33.
36. Zvaginzeva TD, Chernobay AI. [Autoimmune Hepatitis]. *Novosti mediciny i farmacii*. 2013;6(450). Retrived from: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/35664.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
38. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017;66:153–194.

(received 16.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 16.05.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

D. S. Riabokon,

N. O. Riabokon,

*Sumy Regional Children's Clinical
Hospital, 22 Kovpaka str., Sumy,
40031, Ukraine*

**ANXIETY AND DEPRESSION DISORDER IN CHILDREN
WITH SOMATIC PATHOLOGY**

Depression, anxiety and combined anxiety and depression disorder are urgent problems of modern clinical and social psychiatry.

According to the present estimation risk of developing a depression, anxiety or anxiety and depression disorder during a lifetime averages 15–20 %.

The frequency of depression in pediatric population varies widely from 0.4–0.7 to 40%. Closer to adolescence the prevalence of depression reaches 30%, and the average age of its occurrence is close to 9 (years).

The aim of this study was to determine the prevalence of anxiety and depression disorders among the patients of somatic departments of Sumy Regional Children's Clinical Hospital, to study the features of psycho-emotional sphere of pediatric patients with anxiety and depression disorders.

Materials and Methods: 547 children aged 6–14 years who were treated in somatic departments have been examined, 114 children from psycho-neurological department of Sumy Regional Children's Clinical Hospital, as well as 997 children who consulted a child psychiatrist in the outpatient department of Sumy Regional Clinical Psycho-Neurological Health Centre.

Anxiety and depression disorder was diagnosed according to the criteria of ICD-10 and DSM-V. Clinical and psychopathological, somatoneurological, pathopsychological methods (depression assessment scale CDRS-R, the scale of reactive and personal anxiety by Spielberger – Khanin) have been used, as well as socio-psychological interviewing and questionnaires.

52.7 % of all the children with somatic pathology examined have anxiety and depression disorder. The study has proven that 100% of parents of children with anxiety and depression disorder did not pay attention to the high anxiety state and depressive symptoms of their child. It was found that moderate and high anxiety levels and depression affected the current functional somatic disease of the child, as well as the level of psychosocial adaptation.

Wide interaction between psychiatrists and specialists of general practice is of current interest nowadays. While providing a specialized care for children with somatic diseases it is necessary to pay attention to the identification of clinical forms of anxiety and depression to solve the problem not only of the resource of required psychological help, but also of primary and secondary prevention of anxiety and depression disorder.

Keywords: anxiety, depression, frequency, children, somatic diseases.

Corresponding author: riabokonatalia@gmail.com

Резюме**Н. О. Рябоконь,****Д. С. Рябоконь,***КУ Сумська обласна дитяча клінічна лікарня, вул. Ковпака, 22, м. Суми, Україна, 40031;**Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007***ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ДІТЕЙ З СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Метою даного дослідження було визначення поширеності тривожно-депресивних розладів (ТДР) серед пацієнтів соматичних відділень Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, вивчення особливостей психоемоційної сфери дітей з ТДР.

Матеріали та методи: обстежено 547 дітей віком 6 – 14 років, які знаходилися на лікуванні у соматичних відділеннях, 114 дітей психоневрологічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, а також 997 дітей, які звернулися на амбулаторний прийом до дитячого психіатра Сумського обласного клінічного психоневрологічного диспансеру.

Діагностика ТДР проводилася за критеріями МКХ-10 та DSM-V. Застосовувалися клініко-психопатологічний, соматоневрологічний, патопсихологічний методи (шкала оцінки депресії CDRS-R, шкала реактивної та особистісної тривоги Спілбергера–Ханіна), а також соціально-психологічне інтерв'ювання та анкетування.

Серед обстежених дітей з соматичною патологією ТДР виявлені у 52,7 % випадків. Дослідженням доведено, що 100% батьків дітей з ТДР не звертали уваги на стан підвищеної тривожності та депресивні симптоми у дитини. Встановлено, що помірний та високий рівень тривожності й депресії впливали на перебіг наявного у дитини функціонального соматичного захворювання та на рівень її психо-соціальної адаптації.

Актуальним у наш час є широка взаємодія між психіатрами та спеціалістами загальномедичної практики. Під час надання спеціалізованої допомоги дітям з соматичною патологією необхідно звертати увагу на виявлення клінічних форм тривоги та депресії для вирішення питання не тільки ресурсу необхідної психотерапевтичної допомоги, а й первинної та вторинної профілактики ТДР.

Ключові слова: тривога, депресія, діти, поширеність, соматичні хвороби.

Резюме**Н. А. Рябоконь,****Д. С. Рябоконь,***КУ Сумская областная детская клиническая больница, ул. Ковпака, 22, г. Сумы, Украина, 40031; Сумской государственной университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007***ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Целью данного исследования было определение распространенности тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) среди пациентов соматических отделений Сумской областной детской клинической больницы, изучение особенностей психоэмоциональной сферы детей с ТДР.

Материалы и методы: обследовано 547 детей возрастом 6–14 лет, находившихся на лечении в соматических отделениях, 114 детей психоневрологического отделения Сумской областной детской клинической больницы, а также 997 детей, обратившихся на амбулаторный прием к детскому психиатру Сумского областного клинического психоневрологического диспансера.

Диагностика ТДР проводилась по критериям МКБ-10 и DSM-V. Применялись клинико-психопатологический, соматоневрологический, патопсихологический методы (шкала оценки депрессии CDRS-R, шкала реактивной и личностной тревоги Спилбергера–Ханина), а также социально-психологическое интервьюирование и

анкетирование.

Среди обследованных детей с соматической патологией ТДР обнаружено в 52,7 % случаев. Исследованием доказано, что 100 % родителей детей с ТДР не обращали внимания на состояние повышенной тревожности и депрессивные симптомы у ребенка. Установлено, что умеренный и высокий уровень тревожности и депрессии влияли на течение имеющегося у ребенка функционального соматического заболевания, а также на уровень его психосоциальной адаптации.

Актуальным в наше время является широкое взаимодействие между психиатрами и специалистами общемедицинской практики. Во время оказания специализированной помощи детям с соматической патологией необходимо обращать внимание на выявление клинических форм тревоги и депрессии для решения вопроса не только ресурса необходимой психотерапевтической помощи, но и первичной и вторичной профилактики ТДР.

Ключевые слова: тревога, депрессия, распространенность, дети, соматические болезни.

Автор, відповідальний за листування: riabokonatalia@gmail.com

Вступ

Депресія, тривога та змішаний тривожно-депресивний розлад (ТДР) є актуальними проблемами сучасної клінічної та соціальної психіатрії.

ТДР (МКХ-10) – стан, при якому у хворого присутні симптоми як тривоги, так і депресії, але ні ті, ні інші окремо не є чітко домінуючими або вираженими настільки, щоб виправдати діагноз [1].

За існуючими оцінками, ризик розвитку протягом життя депресії, тривожного або тривожно-депресивного розладу становить 15–20 %. [2].

Частота депресій у дитячій популяції варіює в широких межах – від 0,4–0,7 до 40 %. Ближче до підліткового віку поширеність депресії сягає 30 %, а середній вік її виникнення наближається до 9 років [3, 4].

Що стосується коморбідності депресивних розладів, вони ніколи не протікають ізольовано. У пацієнтів з депресією достовірно частіше діагностують тривожні прояви, в той же час при наявності тривожного розладу висока ймовірність розвитку депресивних порушень. У таких пацієнтів відзначається практично вся соматична патологія (неврологічні, запальні, ендокринні захворювання, хвороби внутрішніх органів). Наявність у пацієнта з психічним розладом соматичної патології відзначається в 50 % випадків [5,6].

З точки зору клінічної типології, прийнятої в МКБ-10 і DSM-V, соматичний синдром при де-

пресії є одним з головних критеріїв її тяжкості [7].

У той же час, за даними багатьох українських і зарубіжних авторів, про соматичні симптоми нерідко говорять як про еквівалент психологічних симптомів більш легких (амбулаторних) депресій і тривожних розладів, так званих «маскованих» (соматизованих) депресій [8; 2]. У таких випадках перш за все необхідно лікувати саме тривожно-депресивний стан.

У дітей у пубертаті наступаючі зміни нейроендокринних процесів досить тісно пов'язані зі змінами в афективній сфері та вегетативним розладами [9]. Тому досить складно диференціювати ТДР з соматичними захворюваннями [10, 11].

На жаль, у 50 % випадків депресія і тривога залишаються недіагностованими [2]. Хворі цієї категорії часто спостерігаються лікарями загальної практики й уникають звертатися за допомогою до психіатрів, у тому числі, в силу певних упереджень, широко поширених навіть в сучасному суспільстві.

Депресивні та тривожні розлади у дітей несприятливо впливають на перебіг і прогноз коморбідних соматичних захворювань, а також якість життя пацієнтів [12].

На сьогоднішній день в Україні та зарубіжних країнах дослідження щодо частоти та симптомів ТДР у дітей з соматичними хворобами не проводилися.

Метою даного дослідження було визначення поширеності ТДР серед пацієнтів соматич-

них відділень Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, вивчення особливостей психоемоційної сфери дітей з ТДР.

Матеріали та методи: обстежено 547 дітей віком 6 – 14 років, які знаходилися на лікуванні у соматичних відділеннях, 114 дітей психоневрологічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, а також 997 дітей, які звернулися на амбулаторний прийом до дитячого психіатра Сумського обласного клінічного психоневрологічного диспансеру. У соматичних відділеннях обстежені діти з функціональними розладами, у тому числі 163 дитини з захворюваннями серцево-судинної системи, 170 пацієнтів з патологією дихальної системи, 52 дитини з патологією шлунково-кишкового тракту, 96 дітей із захворюваннями сечостатевої системи та 66 дітей з ендокринною патологією (з них 54 дитини з цукровим діабетом I типу, по 3 дитини з гіпотиреозом, гіпофізарним нанізмом, гіпоталамічним синдромом та хворобою Шершевського–Тернера).

Діагностика ТДР проводилася за критеріями МКХ-10 та DSM-V. Застосовувалися клініко-психопатологічний, соматоневрологічний, патопсихологічний методи (шкала оцінки депресії CDRS-R, шкала реактивної та особистісної тривоги Спілберґера–Ханіна, опитувальник Л. К. Яхіна, Д. М. Менделевича, методика запам'ятовування 10 слів А. Р. Лурія, проективна методика дослідження особистості – тест Люшера), а також соціально-психологічне інтерв'ювання та анкетування («Шкала сімейного оточення» С. Ю. Купріянова, «Шкала сімейної адаптації та згуртованості» – FACES-3, Д. Х. Олсона).

З метою встановлення особливостей проявів ТДР у дітей з різними соматичними хворобами та в подальшому розробки рекомендацій щодо скринінгу діагностики ТДР, для подальшого дослідження відібрано 99 дітей з ТДР та коморбідними соматичними захворюваннями. Проведена порівняльна характеристика окремих симптомів тривожного та депресивного розладу в популяції дітей групи здоров'я (100 осіб). Статистичну обробку проведено з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей оцінювалася за критерієм Стьюдента. Результат вважався достовірним при імовірності $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше в Україні проведене визначення

поширеності ТДР серед пацієнтів соматичних відділень багатoproфільної дитячої лікарні, вивчення особливостей психоемоційної сфери дітей з різними соматичними хворобами. Подібні дослідження в зарубіжних країнах також не проводилися.

Результати проведеного дослідження повинні привернути увагу лікарів первинного рівня надання медичної допомоги, адже саме вони здійснюють первинну діагностику, а за необхідністю, й подальшу профільну лікувально-діагностичну орієнтацію пацієнтів.

Висока частота депресивних і тривожних розладів у дітей з соматичною патологією поруч з їх значущим несприятливим впливом на перебіг і прогноз коморбідних соматичних захворювань, а також якість життя пацієнтів, пояснює високу потребу в діагностиці, терапії та профілактиці цих станів.

Серед обстежених дітей з соматичною патологією ТДР виявлені у 288 чоловік (52,7 %).

Дослідженням встановлено, що найбільш часто ТДР зустрічається у дітей з хворобами органів дихання – у 60,6 % випадків та органів травлення – у 59,6 % випадків. У дітей з патологією системи кровообігу ТДР зафіксовані у 55,8 % випадків, при ендокринних захворюваннях – у 54,5 % випадків. Рідко симптоми тривоги та депресії реєструвалися серед дітей з хворобами сечостатевої системи – у 27 % випадків.

Дослідженням доведено, що 100% батьків дітей з ТДР не звертали уваги на стан підвищеної тривожності та депресивні симптоми у дитини. Порушення емоційного стану та фізичні скарги вони пов'язували переважно з наявними у дитини соматичними захворюваннями. Встановлено, важкість протікання соматичного захворювання функціонального характеру корелювала з інтенсивністю тривоги та депресії.

Серед пацієнтів психоневрологічного відділення ТДР виявлені у 47,4 % випадків.

У дітей, які звернулися на амбулаторний прийом до дитячого психіатра, симптоми тривоги та депресії зафіксовані лише в 1 % випадків.

На етапі психодіагностики наявність та тяжкість депресивної симптоматики у дітей з соматичними захворюваннями оцінювалася за шкалою CDRS-R. Дитині пропонувалося описати свій стан самостійно. З метою підтвердження інформації та її деталізації, окремо проводилася бесіда з одним із батьків. Шкала CDRS-R дозволила оцінити наявність та інтенсивність депресивної симптоматики (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Характеристика симптомів депресії у дітей 6–14 років з різною соматичною патологією (за шкалою CDRS-R)

Симптоми депресії	Хвороби системи кровообігу		Хвороби системи дихання		Хвороби системи травлення		Хвороби сечостатевої системи		Хвороби ендокринної системи	
	Кількість хворих, n=34		Кількість хворих, n=30		Кількість хворих, n=10		Кількість хворих, n=13		Кількість хворих, n=12	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Погіршення успішності в школі	26	76,5	22	73,3	9	90,0	9	69,2	11	91,7
Труднощі з отриманням задоволення	33	97,1	30	100	10	100	12	92,3	12	100
Соціальна самоізоляція	33	97,1	30	100	9	90,0	13	100	12	100
Порушення сну	18	52,9	18	60	9	90,0	8	61,5	7	58,3
Порушення апетиту	21	61,8	24	80,0	7	70,0	6	46,2	8	66,7
Надмірна стомлюваність	33	97,1	28	93,3	10	100	13	100	11	91,7
Скарги на стан здоров'я	29	85,3	23	76,7	9	90,0	5	38,5	11	91,7
Дратівливість	30	88,2	26	86,7	9	90,0	8	61,5	10	83,3
Надмірне почуття провини	25	73,5	17	56,7	7	70,0	5	38,5	6	50
Низька самооцінка	23	67,4	24	80,0	8	80,0	11	84,6	12	100
Пригнічений настрій	34	100	30	100	10	100	13	100	12	100
Хворобливі ідеї	22	64,7	15	100	4	40,0	2	15,4	7	58,3
Суїцидальні думки	14	41,2	10	33,3	1	10,0	0	0	4	33,3
Надмірна плаксивість	27	79,4	27	90,0	6	60,0	11	84,6	8	66,7
Пригнічення афекту у виразі обличчя	34	100	30	100	9	90,0	13	100	12	100
Млявість мови	20	58,8	13	43,3	4	40,0	4	30,8	4	33,3
Гіпоактивність	32	94,1	25	83,3	9	90,0	10	76,9	12	100

Примітки: n – кількість дітей.

Високу питому вагу у дітей з усіма соматичними захворюваннями мали симптоми: пригнічений настрій (100 %), труднощі з отриманням задоволення (92,3–100 %), надмірна стомлюваність (91,7–100 %), соціальна самоізоляція та пригнічення афекту у виразі обличчя (90–100 %). Достатньо часто у дітей реєструвалася гіпоактивність (76,9–100 %), погіршення успішності в школі (69,2–91,7 %). Найрідше у дітей даної вікової категорії реєструвалися суїцидальні думки (0–41,2 %).

Прояви депресії у дітей з різною соматичною патологією мали свої особливості. У дітей з хворобами системи дихання достовірно частіше відмічалася порушення апетиту (80,0 %, $p \leq 0,05$), надмірна плаксивість (90,0 %, $p \leq 0,05$), хворобливі ідеї (90,0 %, $p \leq 0,05$).

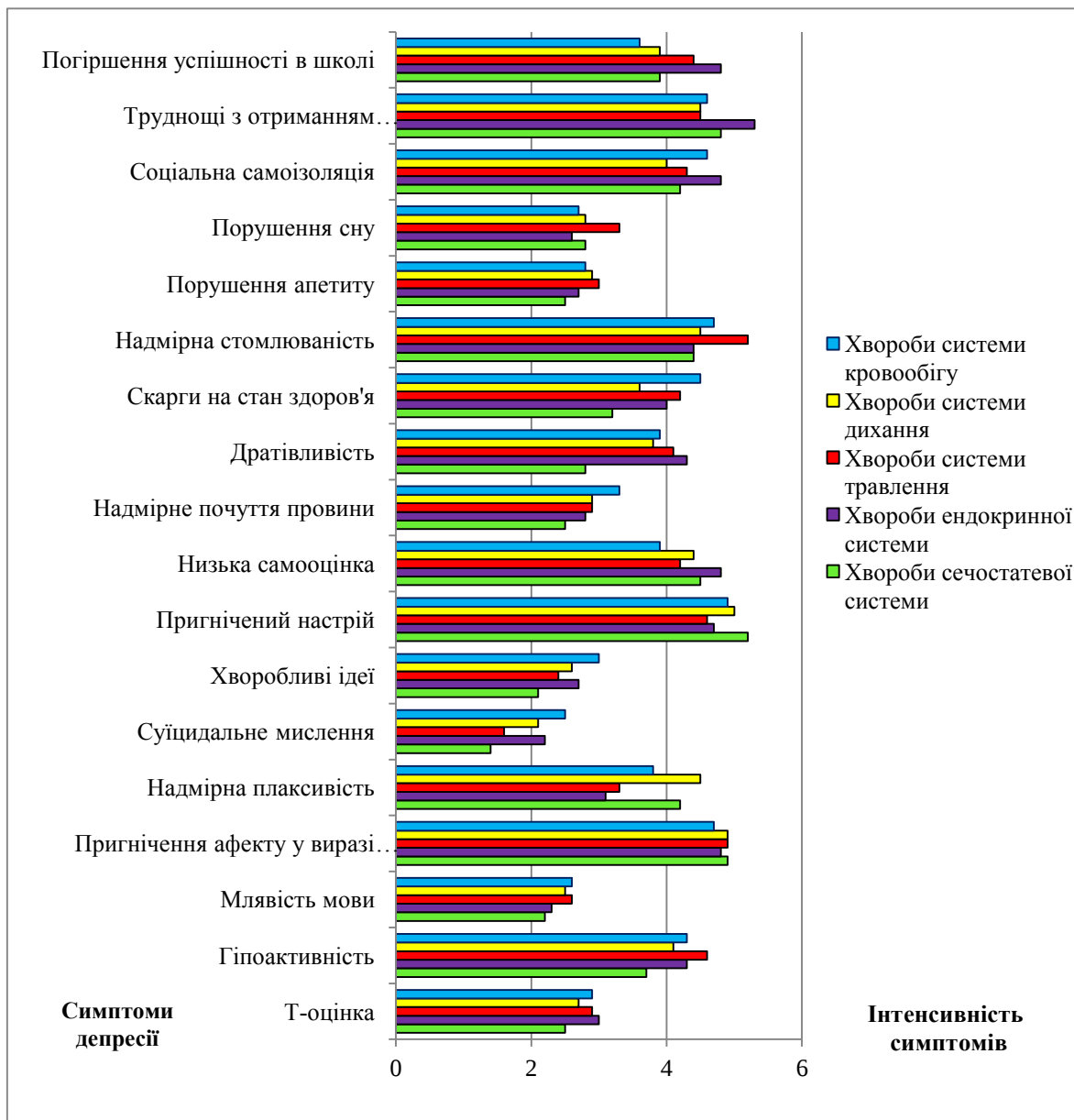
У пацієнтів із захворюваннями системи травлення часто реєструвалося порушення сну (90,0 %, $p \leq 0,05$). Для дітей з ендокринною патологією одним з характерних симптомів була низька самооцінка (100 %, $p \leq 0,05$).

У дітей з хворобами сечостатевої системи достовірно рідше реєструвалися симптоми: дратівливість (61,5 %, $p \leq 0,05$), почуття провини (38,5 %, $p \leq 0,05$). Ці діти висловлювали мало скарг щодо стану свого здоров'я (38,5 %, $p \leq 0,05$).

Низький рівень депресії реєстрований у 44 дітей (27,5 %), помірно виражений – у 105 дітей (65,6 %), виражений – у 11 дітей (6,9 %).

Інтенсивності симптомів депресії у дітей з різною соматичною патологією відображена на діаграмі (Діаграма 1).

Діаграма 1 – Порівняльна характеристика інтенсивності симптомів депресії у дітей 6–14 років з різною соматичною патологією



Інтенсивність симптомів депресії у дітей з різною соматичною патологією була подібною. У дітей з хворобами системи кровообігу дещо вираженим було почуття провини, суїцидальні думки, хворобливі ідеї. У дітей з хворобами системи дихання більш інтенсивною була плаксивість; з хворобами системи травлення – порушення сну, надмірна стомлюваність, гіпоактивність. У дітей з ендокринною патологією – труднощі з отриманням задоволення, соціальна самоізоляція, погіршення успішності в школі, дратівливість; у дітей з хворобами сечостатевої системи – пригнічений настрій.

Інтенсивність проявів тривожності оцінювалася за шкалою Спілберґера–Ханіна.

Високий рівень ситуативної тривожності відмічений у 115 дітей (71,9 %), помірний – у 37 дітей (23,1 %), низький – у 8 дітей (5,0 %). Діти з підвищеним рівнем ситуативної тривожності проявляли переживання, напруження, збентеження внаслідок складних ситуацій, які склалися у їх житті.

Високий рівень особистісної тривожності відмічений у 111 дітей (69,4 %), помірний – у 42 дітей (26,2 %), низький – у 7 дітей (4,4 %). Діти з підвищеним рівнем особистісної тривожності мали стійку індивідуальну схильність до тривоги. Будь-які зовнішні стимули сприймалися ними як загроза їх самооцінці та самоповазі.

Дослідженням встановлено, що помірний та високий рівень тривожності й депресії впливали на перебіг наявного у дитини функціональ-

ного соматичного захворювання, та на рівень її психосоціальної адаптації.

Висновки

У дітей з соматичним захворюваннями часто реєструються ТДР.

Значна кількість дітей з ТДР залишаються поза полем зору спеціалістів.

Тривога й депресія порушують психічне та соціальне функціонування дітей з соматичним захворюваннями. Пізнє виявлення ТДР призводить до погіршення перебігу соматичного захворювання, хронізації розладу, розвитку несприят-

ливих наслідків у вигляді соціальної дезадаптації.

Актуальним у наш час є широка взаємодія між психіатрами та спеціалістами загальномедичної практики. Під час надання спеціалізованої допомоги дітям з соматичною патологією необхідно звертати увагу на виявлення клінічних форм тривоги та депресії для вирішення питання не тільки ресурсу необхідної психотерапевтичної допомоги, а й первинної та вторинної профілактики ТДР.

References (список літератури)

1. Mizhnarodna klasifikatsiya hvorob-10. Retrieved from: https://uk.wikipedia.org/wiki/MKX-10:_Klas_V_Rozladi_psihiki_ta_povedinki
2. Avedisova AS. Depressiya + trivoga. Diagnostika i lechenie [Depression + anxiety. Diagnosis and treatment]. State, et Research Center for Forensic Psychiatry. VP Catullus. - M. [B. et], 2009. -. State Research Center for Social and Forensic Psychiatry. VP Serbian. – M Publ. 2009. – 32 p.
3. Eapen Valsamma. [Strategies and challenges in the management of adolescent depression]. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012; 25(1): 7-13.
4. Ulev AV. [Problems of growth of depressive disorders in terms of socio-economic instability and ways to minimize them]. *Managing social and economic systems*. 2009;1:1–21.
5. Maruta NA. [Modern problems of comorbid disorders in psychiatry: a view of experts]. *Ukrainian Medical Journal*. 2013, pp. 1–4. Retrieved from: www.umj.com.ua
6. Allgulander C. [Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings]. *Mind Brain J. Psychiatry*. 2010;1:11-19.
7. Martsenkovsky IA. [Somatic symptoms of depression: a look through the prism of specialized psychiatric and general medical practice]. *NeuroNEWS*. 2008; (3/1).
8. Mikhaylova EA., Proskurina TYu., Bagatskaya NV. [et al.] [Depression in adolescents (age-clinical, neurocognitive, genetic aspects)]. *Ukrainian Journal psychoneurology*. 2015;23(2(83)):75-78.
9. Kopeiko GI. [Mixed affective states in adolescence (the historical aspect, the present state of the problem, psychopathology)]. *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakoff's. 2011;10:4–11.
10. Vein AM. *Vegetativnie rasstroistva. Clinica, diagnostica, lechenie*. [Autonomic dysfunction. Clinic, diagnostics, treatment]. M.: MIA Publ., 2003. 752 p.
11. Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE. [Clinical manifestations and treatment of autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents]. *Pediatrics*. 2012;91(2):92–101.
12. Mikhailov BV. [The problem of estimation of efficiency and quality of the provision of psychotherapeutic care]. *Ukrainian Journal psychoneurology*. 2010;18(3(64)):137-138.

(received 28.02.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 28.02.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

E. D. Yarovaya,
*Sumy Regional Cardiology Dis-
panser, 30 Kovpaka St., Sumy,
Ukraine, 40031*

**CLINICAL AND ANAMNESIS FACTORS AFFECTING THE
COURSE OF ATHEROSCLEROSIS PERIPHERAL ARTERIES
OF THE LOWER EXTREMITIES**

Introduction. Atherosclerosis of peripheral arteries of the lower extremities (PAD) is an independent predictor of increased risk of cardiovascular complications, which determines the quality and length of life.

The purpose of research: to examine the role of clinical and anamnestic indicators of atherosclerosis in peripheral arteries of the lower extremities.

Materials and Methods. The study involved 100 men with PAD of average age 60.7 ± 0.9 years IIA–IV stages of lower limb ischemia. Besides clinical tests, we performed determination of glomerular filtration rate (GFR), ankle-brachial index, selective coronary angiography (SCG), Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid arteries (CA) with the estimation of intima-media thickness (IMT), echocardiography, Holter monitoring.

Results and discussion. A group of hypertension (55 patients) had more abuse diastolic function of left ventricular ($p = 0.038$), signs of left ventricular hypertrophy ($p = 0.001$). Among patients with type 2 diabetes (28 patients), there is a higher incidence of heredity burdened by CVD ($p = 0.02$), coronary artery disease ($p = 0.006$), recurrent myocardial infarction (MI) ($p = 0.02$). Group DL patients (73 patients) had a higher incidence of recurrent myocardial infarction ($p = 0.02$), more frequently were observed two vascular coronary arteries during the SCG ($p = 0.02$). Patients with a family history for CVD (60 patients) had a higher incidence of critical ischemia of the lower limbs ($p = 0.005$) and type 2 diabetes ($p = 0.02$). Patients with obesity (42 patients) had a greater frequency of left ventricular hypertrophy ($p = 0.02$) and a lower prevalence of hypertension ($p = 0.037$). At patients with CVA (13 patients) was found a higher functional class of angina pectoris ($p = 0.009$). At patients with coronary artery disease was detected (37 patients): the average age of the manifestation of PAD was significantly lower ($p = 0.001$), more higher IMT ($p = 0.003$) and higher frequency of CA atherosclerosis ($p = 0.0002$), GFR was significantly lower ($p = 0.004$), the probability of decline in renal function – 72 % ($p = 0.0043$); it was independent direct association with the CA atherosclerosis ($p = 0.05$) and inverse association with patient's age ($p = 0.01$).

Conclusions.

1. The presence of a family history for CVD among PAD patients is associated with a higher degree of ischemic lesions of arteries of the lower extremities ($p = 0.005$) and registration of type 2 diabetes ($p = 0.02$), which is prognostically adverse cardiovascular events and is connected with coronary artery disease ($p = 0.006$).

2. The incidence of CHD among PAD patients is associated with early manifestation of PAD ($p = 0.001$), more severe clinical manifestations

of lower limb ischemia ($p = 0.02$), carotid disease ($p = 0.0002$) and reduced GFR ($p = 0.021$). This recurrent MI was associated with dyslipidemia ($p = 0.02$) and type 2 diabetes ($p = 0.02$).

Keywords: peripheral artery disease, ischemic heart disease, cardiovascular risk.

Corresponding author: elenayarovaya83@gmail.com

Резюме

О. Д. Ярова,

Сумський обласний кардіологічний диспансер, вул.Ковпака, 30, м. Суми, Україна 40031

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРЕБІГ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Актуальність. Атеросклероз периферійних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) є предиктором підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень.

Мета дослідження: вивчити роль клініко-анамнестичних показників у розвитку АПАНК.

Матеріали і методи. Обстежено 100 чоловіків з ІА–ІV стадіями АПАНК, середній вік $60,7 \pm 0,9$ років. Вивчали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок (НК) та сонних артерій (СА), товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ), селективну коронарну ангіографію (СКГ), ехокардіографію.

Результати та обговорення. Обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) ($n = 60$) асоціювався з вищою частотою критичної ішемії НК ($p = 0,005$) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу ($p = 0,02$). За наявності артеріальної гіпертензії (АГ) ($n = 55$) частіше виявлялась діастолічна дисфункція міокарду лівого шлуночка (ЛШ) ($p = 0,038$), ознаки гіпертрофії міокарду ЛШ ($p = 0,001$). ЦД 2 типу ($n = 28$) поєднувався з вищою частотою обтяженої спадковості за ССЗ ($p = 0,02$), ішемічної хвороби серця (ІХС) ($p = 0,006$), повторних інфарктів міокарду (ІМ) ($p = 0,02$). Пацієнти з дисліпідемією (ДЛ) ($n = 73$) частіше мали повторні ІМ ($p = 0,02$) та двосудинне ураження коронарних артерій за даними СКГ ($p = 0,02$). ІХС ($n = 37$) пов'язана з більш ранньою маніфестацією АПАНК ($p = 0,001$), збільшенням ТКІМ ($p = 0,003$) та атеросклерозом СА ($p = 0,0002$).

Висновки. Обтяжений сімейний анамнез за ССЗ асоціюється зі ступенем ішемічного ураження артерій НК ($p = 0,005$) та ЦД 2 типу ($p = 0,02$), який є негативним кардіоваскулярним фактором ризику і пов'язаний з ІХС ($p = 0,006$).

ІХС пов'язана з ранньою маніфестацією АПАНК ($p = 0,001$), важкими клінічними проявами ішемії НК ($p = 0,02$), ураженням СА ($p = 0,0002$) та зниження ШКФ ($p = 0,021$). При цьому повторні ІМ асоціюються з ДЛ ($p = 0,02$) та ЦД 2 типу ($p = 0,02$).

Ключові слова: атеросклероз периферійних артерій нижніх кінцівок, ішемічна хвороба серця, кардіоваскулярний ризик.

Резюме**Е. Д. Яровая,***Сумской областной кардиологический диспансер, ул.Ковпака, 30, г. Сумы. Украина, 40031***КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Актуальность. Атеросклероз периферических артерий нижних конечностей (АПАНК) является предиктором повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования: изучить роль клинико-анамнестических показателей в развитии АПАНК.

Материалы и методы. Обследовано 100 мужчин с ПА–IV стадиями АПАНК, средний возраст $60,7 \pm 0,9$ лет. Изучали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей (НК) и сонных артерий (СА), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), селективную коронарную ангиографию (СКГ), эхокардиографию.

Результаты и обсуждение. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) ($n = 60$) ассоциировался с более высокой частотой критической ишемии НК ($p = 0,005$) и сахарным диабетом (СД) 2 типа ($p = 0,02$). При наличии артериальной гипертензии (АГ) ($n = 55$) чаще выявлялась диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0,038$), признаки гипертрофии миокарда ЛЖ ($p = 0,001$). СД 2 типа ($n = 28$) сочетался с более высокой частотой отягощенной наследственности по ССЗ ($p = 0,02$), ишемической болезни сердца (ИБС) ($p = 0,006$), повторных инфарктов миокарда (ИМ) ($p = 0,02$). Пациенты с дислипидемией (ДЛ) ($n = 73$) чаще имели повторные ИМ ($p = 0,02$) и двухсосудистое поражение коронарных артерий по данным СКГ ($p = 0,02$). ИБС ($n = 37$) связана с более ранней манифестацией АПАНК ($p = 0,001$), увеличением ТКИМ ($p = 0,003$) и атеросклерозом СА ($p = 0,0002$).

Выводы. Отягощенный семейный анамнез по ССЗ ассоциируется со степенью ишемического поражения артерий НК ($p = 0,005$) и СД 2 типа ($p = 0,02$), который является негативным кардиоваскулярным фактором риска и связан с ИБС ($p = 0,006$).

ИБС связана с ранней манифестацией АПАНК ($p = 0,001$), тяжелыми клиническими проявлениями ишемии НК ($p = 0,02$), поражением СА ($p = 0,0002$) и снижением СКФ ($p = 0,021$). При этом повторные ИМ ассоциируются с ДЛ ($p = 0,02$) и СД 2 типа ($p = 0,02$).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярный риск.

Автор, відповідальний за листування: elenayarovaya83@gmail.com**Вступ**

Атеросклероз – це прогресуючий полісистемний процес, який є підґрунтям виникнення хронічної та гострої недостатності артеріального кровотоку у різних судинних басейнах. Патогенез атеросклерозу розглядають як взаємодію екзогенних факторів з імунно-біохімічними та молекулярно-генетичними ендогенними чинниками, що призводить до розвитку дисфункції та

пошкодження ендотелію з подальшою ліпідною інфільтрацією. Залучення до патологічного процесу декількох судинних басейнів відображено у реєстрі REACH, згідно якого хворі з мультифокальним атеросклерозом мають більш високу частоту виникнення серцево-судинних подій (40,5 проти 25,5 %, $p < 0,001$) [1]. Дослідження CAPRIE показало, що серед хворих з атеросклеротичним ураженням судин і маніфестацією у

вигляді інсульту, інфаркту міокарда (ІМ) і атеросклерозу артерій нижніх кінцівок (АПАНК), залучення більш одного судинного басейна було у 26,3 %, а у 3,3 % виявлена одночасна локалізація ураження у церебральних, коронарних та периферійних артеріях [2].

Згідно літературних даних на атеросклеротичне ураження периферійних артерій нижніх кінцівок страждають від 28,7 % (країни з низьким рівнем розвитку економіки) до 13,1 % населення (у високорозвинутих країнах) [3]. АПАНК виділяють як незалежний предиктор підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень, який визначає якість та тривалість життя [4]. Так за наявності АПАНК ураження коронарних артерій (КА) спостерігається у 62 % [5]–65 % випадків [6], а церебральних – у 32,3 % [5], а ризик смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цьому є вищим у 6 разів [6]. Виходячи з джерел літератури, хворі, у яких діагностовано АПАНК, мають вищий рівень смертності ($16,1 \pm 2,1$ %), ніж пацієнти без ураження периферійних артерій та кардіоваскулярних захворювань ($4,1 \pm 0,3$ %) [7]. А згідно даних обстеження Національного здоров'я та харчування в США, яке охоплювало більше 9000 хворих на АПАНК, поширеність кардіоваскулярної патології (ІМ, ішемічний інсульт та серцева недостатність) склала більше 33 % [8].

На сучасному етапі розвитку вчення про атеросклероз науковий інтерес викликає питання впливу «традиційних» кардіоваскулярних факторів ризику (ФР) (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія (ДЛ), тютюнопаління, обтяжена за ССЗ спадковість та інш.), які вивчалися у Фремінгемському дослідженні та використовуються у сучасній шкалі SCORE [9; 10].

Згідно літературних даних вивчення впливу таких ФР як АГ та ЦД на особливості перебігу АПАНК проводилось у 19 дослідженнях, тютюнопаління – у 18, ожиріння – у 13, обтяженого сімейного анамнезу за ССЗ – у 1, ДЛ – у 8 [3]. Кожен з цих факторів може виступати як окремий незалежний чинник, що визначає клінічний перебіг захворювання, або асоціюватися з іншими, при цьому вплив на прогноз змінюється у геометричній прогресії [11].

За результатами Единбургського дослідження впливу «традиційних» ФР на перебіг АПАНК виявлено прямий зв'язок із рівнем систолічного артеріального тиску, наявністю ЦД 2 типу, рівнем загального холестерину сироватки крові і

достовірно підтверджено, що тютюнопаління підвищує ризик розвитку АПАНК більше, ніж серцевих захворювань [12]. Згідно даних літератури 95 % хворих на АПАНК мають 1 з «традиційних» кардіоваскулярних ФР, а серед 72 % – виявлено 2 і більше таких факторів [8]. Тому різноманіття клінічної картини атеросклерозу дає підстави для більш детального вивчення його мультифакторіальної природи. Точна стратифікація ризику відіграє важливу роль у виборі стратегії ведення хворих на атеросклероз будь-якої локалізації.

Мета. Вивчення ролі клініко-анамнестичних показників у розвитку атеросклерозу периферійних артерій нижніх кінцівок.

Матеріали і методи. Обстежено 100 пацієнтів чоловічої статі з АПАНК, середній вік $60,7 \pm 0,9$ років, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №5. Серед них у 8 (8 %) хворих діагностовано ІА стадію хронічної ішемії нижніх кінцівок за класифікацією Покровського–Фонтейна, у 14 (14 %) – ІІБ стадію, у 44 (44 %) – ІІІ стадію та у 34 (34 %) – ІV стадію.

Відповідно до Гельсінкської декларації всіх пацієнтів було проінформовано про клінічне дослідження та взято згоду на участь в ньому.

Окрім загальноприйнятого обстеження хворих застосовували доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) за загальноприйнятими методиками на апараті «Toshiba Aplio» (Японія) [13].

Об'єктивним критерієм атеросклеротичного ураження судин було виявлення атеросклеротичних бляшок та/або значення ТКІМ більше за 0,9 мм для СА.

Усім хворим було проведено Холтерівське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ). Наявність ішемії міокарда, суправентрикулярні і шлуночкові порушення ритму оцінювали за стандартною методикою [14].

Ехо-кардіографічне (Ехо-КГ) обстеження здійснювали на апараті «Alpinion E-CUBE-15» (Корея) з використанням SPI-5X датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Проводили визначення розмірів лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП), кінцево-діастолічного розміру (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВ) розраховували за методом Сімпсона [15].

Селективну коронарну ангіографію (СКГ) було проведено 18 (18 %) хворих методом селективної катетеризації КА на установці Ziehm Vision (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [16]. Оцінювали кількість КА зі стенозом > 50 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією АНА [17].

Ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували при наявності таких критеріїв: перенесеного в анамнезі ІМ за критеріями ESC/ACCF/АНА/WHF 2012 року [18], ішемічних зміщень сегменту ST при ХМ ЕКГ під час ангінозного болю, зон локальної асинергії міокарда лівого шлуночка за даними Ехо-КГ, які співпадають з локалізацією патологічних зубців Q на електрокардіографічній кривій, фіксованого стенозу > 50 % хоча б однієї КА за даними СКГ.

Показники ліпідного обміну (рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, оцінювали за допомогою фотометричних досліджень на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Humalyzer 3000 (Human GmbH, Німеччина), рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності визначали за формулою Friedwald [19]. Визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) проводили за формулою MDRD [20].

Статистична обробка отриманих даних була проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки за нормального розподілу було представлено у вигляді ($M \pm \delta$). Міжгрупову різницю якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йетса для малих вибірок. Для виявлення зв'язку між показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз з розрахуванням звичайних (В) і стандартизованих (бета) регресійних коефіцієнтів, що надає можливість порівнювати відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної. Коефіцієнти регресії вважали статистично вірогідними у разі $p < 0,05$ [21]. Ймовірний вплив показників, що вивчалися, на вірогідність розвитку подій визначали за відношенням шансів (OR, odds ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95 %.

Результати та їх обговорення

Середній вік клінічної маніфестації АПАНК серед обстежених хворих склав ($53,76 \pm 0,67$) роки. Поширеність таких традиційних факторів ризику, як АГ склала 55 (55 %), ЦД 2 типу – 28

(28 %), ожиріння – 42 (42 %), тютюнопаління – 54 (54 %), дисліпідемія (до призначення ліпідознижуючої терапії) виявлена у 73 (73 %), обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ – 60 (60 %). У 37 (37 %) було верифіковано ІХС. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі перенесли 13 (13 %) хворих, атеросклероз СА було виявлено у 34 (34 %) обстежених.

Відповідно до поставленої мети хворих було розподілено на групи залежно від наявності певного фактору кардіоваскулярного ризику і коморбідного стану.

З джерел літератури відомо, що АГ є потужним незалежним чинником, що впливає на судинну стінку з розвитком ряду кардіоваскулярних подій таких як ІМ, ішемічний інсульт, серцева недостатність та АПАНК [22]. Зокрема, Фремінгемське дослідження показало, що наявність АГ асоціюється з виникненням ІХС та є провідним прогностичним фактором у розвитку кардіоваскулярних захворювань [23]. Аналіз впливу АГ на особливості перебігу ССЗ, який було проведено протягом 13 років серед населення Великобританії із залученням 1,25 млн. пацієнтів, продемонстрував зворотній зв'язок між рівнем систолічного тиску та ступенем ішемії при АПАНК та пряму залежність серцево-судинної захворюваності і висоти пульсового тиску [24]. За даними досліджень частота виявлення АГ серед хворих на АПАНК складає близько 74 % [8].

В нашій роботі для вивчення особливостей перебігу АПАНК залежно від наявності АГ хворі були розподілені на дві групи (Таблиця 1): 45 (45 %) хворих без АГ та 55 (55 %) з АГ. Ожиріння, як предиктор несприятливого прогнозу, у 2,35 рази частіше виявлялось серед хворих без АГ ($p = 0,04$); а у групі хворих з АГ достовірно частіше визначається порушення діастолічної функції міокарду лівого шлуночка ($\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$) та збільшення товщини ЗСЛШ і МШП ($p = 0,001$) за даними Ехо-КГ. За іншими показниками обидві групи були статистично порівняні. Згідно даних літератури захворюваність на АГ тісно пов'язана зі смертністю та ампутаціями при цукровому діабеті і зниженням ШКФ [25]. Але нами не було виявлено суттєвої різниці за наявністю ЦД 2 типу ($p = 0,79$), віком маніфестації АПАНК ($p = 0,35$), даними ліпідограм ($p = 0,06$) та частотою виявлення зниження ШКФ ($p = 0,32$).

Таблиця 1– Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з АПАНК

	без АГ n = 45	з АГ n = 55	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Ожиріння, n (%)	24 (53,3)	18 (32,7)	4,31	0,04	2,35 [1,03–5,16] p = 0,05
ЗСЛШ, мм, (M ± δ)	10,15 ± 0,67	13,02 ± 1,19		0,001	
МШП, мм, (M ± δ)	10,42 ± 0,75	12,91 ± 1,13		0,001	
ГЛШ, n (%)	0	54 (98,2)	96,05	0,00001	
Діастолічна дисфункція ЛШ, n (%)	21 (46,7)	37 (67,3)	4,31	0,038	0,43 [0,19–0,97] p = 0,05

ЦД 2 типу розглядають як незалежний прогностичний ФР кардіоваскулярної патології. За даними різних авторів частота виявлення ЦД 2 типу серед хворих на АПАНК коливається від 26 % [8] до 34,7 % [26]. За результатами 5-тирічних досліджень рівень смертності серед хворих на АПАНК, який асоційований з наявністю ЦД 2 типу, у віці до 75 років складає 23 %, а у більш похилому віці – 52 %, що є помітно вищим за показники серед пацієнтів з АПАНК без супутнього ЦД (10 та 38 % відповідно) [26]. Згідно літературних даних близько 55 % хворих на ЦД 2 типу страждають на АГ [27]. Аналізуючи результати нашого дослідження (Таблиця 2) серед хворих на ЦД 2 типу, було встановлено прямий зв'язок з обтяженою спадковістю за

ССЗ ($\chi^2 = 5,90$, p = 0,02), ІХС ($\chi^2 = 7,45$, p = 0,006), повторними ІМ ($\chi^2 = 5,25$, p = 0,02); а за даними Ехо-КГ серед хворих з ЦД 2 типу достовірно частіше реєструвалися збільшення розмірів ЛП (p = 0,049), ПП ($\chi^2 = 5,25$, p = 0,02), КДР ЛШ (p = 0,01) і порушення систолічної функції ($\chi^2 = 4,73$, p = 0,03). При проведенні ХМ ЕКГ серед хворих на ЦД 2 типу частіше виявлялися порушення ритму у вигляді суправентрикулярної екстрасистоїї (p = 0,045) та порушення провідності у вигляді АВ-блокади I ступеня ($\chi^2 = 4,01$, p = 0,04), ніж серед пацієнтів без порушення вуглеводного обміну. За іншими клініко-лабораторними показниками обидві групи хворих статистично не відрізняються.

Таблиця 2 – Цукровий діабет у пацієнтів з АПАНК

	Без ЦД n = 72	з ЦД n = 28	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, n (%)	38 (52,8)	22 (78,6)	5,90	0,02	0,30 [0,12–0,86] p = 0,03
ІХС, n (%)	14 (19,5)	13 (46,4)	7,45	0,006	0,28 [0,11–0,72] p = 0,01
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	0	2 (7,1)	5,25	0,02	
ЛП, мм, (M ± δ)	39,79 ± 3,09	41,36 ± 4,49		0,049	
Збільшення ПП, n (%)	0	2 (7,1)	5,25	0,02	
КДР, мм, (M ± δ)	52,28 ± 3,38	54,75 ± 5,92		0,01	
Систолічна дисфункція ЛШ, n (%)	2 (2,8)	4 (14,3)	4,73	0,03	0,17 [0,04–0,97] p = 0,09
Суправентрикулярна екстрасистоїя, n (%)	17	2	4,01	0,045	4,49 [0,89–15,7] p = 0,09
АВ блокада I ст., n (%)	–	3	4,35	0,04	

Одним з провідних патогенетичних факторів розвитку атеросклерозу є ДЛ [28], яка збільшує загальний кардіоваскулярний ризик [29]. За даними наукових публікацій частота виявлення ДЛ серед хворих на АПАНК коливається близько 60 % (52 %–70 %, p ≤ 0,05) [8]. Наявність ДЛ

у хворих на АПАНК підвищує рівень кардіоваскулярного ризику і виступає як незалежний ФР розвитку ІМ та смерті [30]. В нашому дослідженні серед пацієнтів з АПАНК дисліпідемія (ДЛ) до призначення гіполіпідемічної терапії була зафіксована серед 73 (73 %) хворих (Таб-

лица 3). У них було виявлено наступні клінічні особливості: вища частота повторних ІМ ($\chi^2 = 5,52$, $p = 0,02$), виявлені зміни ехокардіографічних показників (збільшення ЛП ($p = 0,0001$), КДР ($p = 0,05$), МШП ($p = 0,01$), ГЛШ ($p = 0,045$), ознаки діастолічної дисфункції ЛШ ($\chi^2 = 11,22$, $p = 0,0008$)), достовірно частіше було зафіксовано двосудинне ураження КА при проведенні СКГ ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,02$).

Згідно даних Європейських рекомендацій по кардіоваскулярним захворюванням спадковість відіграє одну з головних ролей у стратифікації ризику кардіоваскулярних подій [31]. У 60

(60 %) обстежених нами пацієнтів (Таблиця 4) сімейний спадковий анамнез був обтяжений за ССЗ. Особливостями цієї клінічної групи пацієнтів були більш висока частота критичної ішемії нижніх кінцівок (згідно класифікації Покровського-Фонтейна) ($p = 0,005$) і ЦД 2 типу ($\chi^2 = 5,59$, $p = 0,02$). За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок із змінами ехокардіографічних показників, які засвідчували збільшення порожнини ЛП ($p = 0,044$) та КДР ($p = 0,008$) та ознаками діастолічної дисфункції міокарду ЛШ ($p = 0,003$).

Таблиця 3 – Дисліпідемія у пацієнтів з АПАНК

	Без ДЛ n = 27	З ДЛ n = 73	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	2	0	5,52	0,02	
ЛП, мм, (M ± δ)	42,15 ± 3,61	39,52 ± 3,33		0,0001	
КДР, мм, (M ± δ)	54,37 ± 5,61	52,45 ± 3,71		0,05	
МШП, мм, (M ± δ)	12,44 ± 1,60	11,55 ± 1,51		0,01	
ГЛШ, n (%)	19	35	3,99	0,045	2,58 [0,99–6,28] p = 0,076
Діастолічна дисфункція ЛШ, n (%)	23	35	11,22	0,0008	6,24 [1,87–17,13] p = 0,002
Двосудинне ураження КА (КВГ)	5	5	5,54	0,02	

Результати багатьох епідеміологічних досліджень вказують на провідну незалежну роль тютюнопаління у виникненні, розвитку та смертності від таких кардіоваскулярних захворювань, як ішемічний інсульт, ІМ та АПАНК [32; 33; 34; 35]. За літературними даними частота

виявлення тютюнопаління серед хворих на АПАНК коливається близько 33 % [8]. Але в нашому дослідженні не було встановлено достовірної різниці між курцями (54 % пацієнтів) і некурцями, що, можливо, пов'язано з особливостями вибірки пацієнтів.

Таблиця 4 – Серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі у пацієнтів з АПАНК

	Без ССЗ n = 40	З ССЗ n = 60	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
3 Стадія АПАНК, n (%)	23	21	4,93	0,03	2,51 [1,10–5,56] p = 0,04
4 Стадія АПАНК, n (%)	7	27	8,09	0,005	0,26 [0,11–0,70] p = 0,009
ЦД 2 типу, n (%)	6	22	5,59	0,02	0,30 [0,12–0,86] p = 0,03
ІМ в анамнезі, n (%)	4	16	4,17	0,04	0,31 [0,11–1,03] p = 0,07
ЛП, мм, (M ± δ)	39,35 ± 3,41	40,81 ± 3,57		0,044	
Збільшення ПП, n (%)	—	2			
КДР, мм, (M ± δ)	51,58 ± 2,54	53,9 ± 5,04		0,008	
Діастолічна дисфункція ЛШ, n (%)	16	42	8,87	0,003	0,29 [0,13–0,67] p = 0,006

Незважаючи на данні чисельних досліджень щодо переконливої асоціації між наявністю ожиріння і розвитком та погіршенням прогнозу ССЗ [36; 37], в нашому дослідженні встановлено лише різницю за частотою реєстрації ГЛШ згідно даних Ехо-КГ ($p = 0,02$) та більш нижчою поширеністю АГ ($p = 0,037$) (Таблиця 6).

Згідно наукових спостережень частота виявлення ГПМК серед хворих на АПАНК коливається від 15 до 41 % [38]. Серед пацієнтів, які

приймали участь у нашому дослідженні, дані про перенесені ГПМК було виявлено у 13 (13 %) хворих (Таблиця 7). Особливістю клінічної картини у цієї групи пацієнтів була наявність стенокардії більш високих функціональних класів (3ФК) ($p = 0,009$), реєстрація ознак ішемії на ЕКГ за даними Холтеровського моніторування ($p = 0,02$) та політопної шлуночкової екстрасистолії ($p = 0,0008$).

Таблиця 6 – Ожиріння у пацієнтів з АПАНК

	Без ожиріння n = 58	З ожирінням n = 42	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
АГ, n (%)	37	18	4,31	0,037	2,35 [1,03–5,16] p = 0,06
Потовщення ЗСЛШ, мм, (M ± δ)	12,07 ± 1,81	11,26 ± 1,55		0,02	
Потовщення МШП, мм, (M ± δ)	12,07 ± 1,40	11,40 ± 1,74		0,037	
ГЛШ, n (%)	37	17	5,33	0,02	2,59 [1,13–5,70] p = 0,03

ІХС було виявлено у 37 хворих на АПАНК (Таблиця 8). Згідно анамнестичних даних та даних медичної документації ІМ перенесли 16 (43,3 %) хворих: 11,0 % (11) пацієнтів – з патологічним зубцем Q та 5,0 % (5) – без патологічного зубця; в тому числі більше одного ІМ перенесли

2 (5,4 %) пацієнти. Клінічним проявом ІХС серед 37,0 % (37) обстежених була стабільна стенокардія напруження: у 20,0 % (20) з них толерантність до фізичного навантаження відповідала II функціональному класу (ФК), а у 17,0 % (17) – III ФК.

Таблиця 7 – ГПМК у пацієнтів з АПАНК

	Без n = 87	З n = 13	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Стенокардія напруження 3ФК, n (%)	11	6	6,78	0,009	0,17 [0,05–0,59] p = 0,009
Політопні шлуночкові екстрасистолі, n (%)	2	4	11,22	0,0008	0,05 [0,01–0,33] p = 0,0008
Ознаки ішемії міокарду, n (%)	17	7	5,60	0,02	0,16 [0,04–0,68] p = 0,01

СКГ було проведено 18 (18 %) хворим на ІХС, серед них односудинне ураження КА виявлено у 4 (22,2 %), двосудинне ураження КА – у 10 (55,6 %), та ураження трьох КА – у 4 (22,2 %). Середній вік хворих з діагностовано ІХС був достовірно меншим, ніж у хворих без ІХС ($p = 0,005$), а маніфестація клінічної картини АПАНК відбулася у більш молодому віці: $50,86 \pm 4,97$ років проти $55,46 \pm 7,01$ років, $p = 0,001$. Серед цих пацієнтів вірогідно частіше зустрічалися більш важкі клінічні прояви ішемії

нижніх кінцівок: IV стадію ішемії нижніх кінцівок мали 18 (48,7 %) пацієнтів проти 16 (24,5 %) у I групі ($\chi^2 = 5,62$ $p = 0,02$). Також ці пацієнти мали більш високу ТКІМ ($1,21 \pm 0,38$ мм проти $0,98 \pm 0,33$ мм, $p = 0,003$), який є самостійним фактором серцево-судинних подій. Атеросклероз СА також частіше реєструвався серед хворих з ІХС ($p = 0,0002$). Частота виявлення зниженого показника ШКФ, що є несприятливим маркером для хворих з ССЗ, була також вищою серед пацієнтів з ІХС ($p = 0,02$).

Таблиця 8 – ІХС у пацієнтів з АПАНК

	Без ІХС n = 63	З ІХС n = 37	χ^2	p-level	OR, CI, p-level
Середній вік, роки (M ± δ)	62,65 ± 8,46	57,49 ± 6,88		0,005	
Середній вік маніфестації АПАНК, роки (M ± δ)	55,46 ± 7,01	50,86 ± 4,97		0,001	
2А Стадія АПАНК, n (%)	8 (12,7)	–	3,53	0,06	
2Б Стадія АПАНК, n (%)	12 (19,0)	2 (5,4)	3,60	0,06	0,65 [0,27–1,58] p = 0,48
3 Стадія АПАНК, n (%)	27 (42,9)	17 (45,9)	0,09	0,76	0,65 [0,27–1,58] p = 0,48
4 Стадія АПАНК, n (%)	16 (24,5)	18 (48,7)	5,62	0,02	0,36 [0,16–0,85] p = 0,03
Атеросклероз СА, n (%)	13 (20,6)	21 (56,8)	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49] p = 0,0005
ТКІМ, (M ± δ)	0,98 ± 0,37	1,22 ± 0,44		0,004	
ТКІМ ≥ 0,9, n (%)	13	21	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49] p = 0,0005
ШКФ, (M ± δ), мл/хв/1,73м ²	73,78 ± 11,66	66,97 ± 10,63		0,004	
ШКФ < 60 мл/хв/1,73м ² , n (%)	6 (9,5 %)	10 (27 %)	5,31	0,02	0,28 [0,10–0,87] p = 0,043

Отже, складна взаємодія відомих «традиційних» факторів кардіоваскулярного ризику окремо та їх комбінація із певними коморбідними станами здійснює унікальний вплив на розвиток і перебіг АПАНК. Отримані нами результати

збігаються із результатами інших дослідників [39; 40]. Проте ми й не виявили істотного впливу такого фактору ризику як тютюнопаління на перебіг АПАНК, що, ймовірно, пов'язано з особливостями клінічної вибірки пацієнтів.

Висновки

1. Наявність обтяженого сімейного анамнезу за серцево-судинними захворюваннями серед хворих на атеросклероз периферійних артерій нижніх кінцівок асоціюється з більш високим ступенем ішемічного ураження артерій нижніх кінцівок (p = 0,005) та реєстрацією цукрового діабету 2 типу (p = 0,02), який є прогностично негативним фактором ризику кардіоваскулярних подій і пов'язаний з ішемічною хворобою серця (p = 0,006).

2. Захворюваність на ішемічну хворобу серця серед пацієнтів з атеросклерозом периферійних артерій нижніх кінцівок пов'язана з ранньою маніфестацією ураження периферійних артерій (p = 0,001) з важкими клінічними прояви ішемії нижніх кінцівок (p = 0,02), ураженням сонних артерій (p = 0,0002) та зниження швидкості клубочкової фільтрації (p = 0,021). При цьому повторні інфаркти міокарду були асоційовані з дисліпідемією (p = 0,02) та цукровим діабетом 2 типу (p = 0,02).

References (список літератури)

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM [et al.]. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–1357.
2. Gent M, Beaumont D, Blanchard J [et al.]. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *The Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339.
3. Fowkes F, Rudan P, Aboyans V [et al.]. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;382(9901):1329–1340.

4. Alzamora M, Forés R, Baena-Díez J [et al.]. The Peripheral Arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010; 10(1):38. doi:10.1186/1471-2458-10-38.
5. Tosaka A, Ishihara T, Iida O [et al.]. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2014;63(12).
6. Peach G, Griffin M, Jones KG [et al.]. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *The British Medical Journal*. 2012;(345):p.36-41.
7. Pande R, Perlstein T, Beckman J [et al.]. Secondary prevention and mortality in Peripheral artery disease. *Circulation*. 2011;(124):17-23.
8. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and risk factors for Peripheral arterial disease in the United States. *Circulation*. 2004;(110):738-743.
9. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2014;63(25).
10. Svyshchenko Ye.P., Mishchenko L.A. Nova koncepciya ocinky sercevo-sudynnogo ryzyku za fremingemskymy kryteriyamy-vyznachennya viku sudyn. Pershyj dosvid vykorystannya v ukrayinskij populyaciyi xvoryx na arterialnu gipertenziyu. [New concept evaluation of cardiovascular risk by Framingham criteria – determination of the age of vessels. The first experience in Ukrainian population of patients with arterial hypertension]. *Ukrayinskyj kardiologichnyj zhurnal*. 2015;(5):95-103.
11. Joosten M, Pai J, Bertoia M. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of Peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-1667.
12. Fowkes F, Housley E, Riemersma R [et al.]. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with Ischemic heart disease in the Edinburgh artery study. *Am. J. Epidemiol*. 1992;135(4):331-340.
13. Key data elements and definitions for Peripheral atherosclerotic vascular disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2012;59(3):294-353.
14. Bobrov VO, Zharinov OJ, Kucz VO [et al.]. *Ambulatorne monitoruvannya EKG. Suchasni texnologiyi, diagnostychni mozhlyvosti, pokazannya: medychnyj posibnyk*. [Ambulatory ECG monitoring. Modern technology, diagnostic possibilities, indications, medical book. Kyiv Medical Academy of Postgraduate Education]. Kyiv. 2014. 68 p.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V [et al.]. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J*. 2015;(16):233–271.
16. Sokolov YuN, Sokolov MYu, Terentev VG. *Koronarnaya bolezni i intervencionnaya kardiologiya*. [Coronary disease and interventional cardiology]. Kyiv: Moion Publ., 2011. 767 p.
17. Jiangping S, Zhe Z, Wei W [et al.]. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography. *Circulation*. 2013;(6):262-268.
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS [et al.]. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;(126):2020-2035.
19. Nigam PK. Calculated low density lipoprotein-cholesterol: Friedewald's formula versus other modified formulas. *International journal of life science and medical research*. 2014;4(2):25-31.
20. Levey AS, Greene T, Kusek J [et al.]. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD study shown? *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000;(11):155.
21. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP [et al.]. *Metodyi statisticheskoy obrabotki meditsinskih danniyh: Metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskih uchebnyh zavedeniy, nauchnyh rabotnikov*. [Methods of statistical processing of medical data: Guidelines for residents and post-graduate medical education, research workers]. Moscow: RKNPK Publ., 2012. 42p.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K [et al.]. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;(34):2159–2219.
23. Mahmood S, Levy D, Vasan R [et al.]. The Framingham heart study and the epidemiol-



- ogy of cardiovascular diseases: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.
24. Rapsomaniki E, Timmis A, George J [et al.]. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–1911.
25. Adler AI, Stratton IM, Neil HA [et al.]. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;(321):412–419.
26. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C [et al.]. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg*. 2014;59(5):1291–1299.
27. Soriano L, Johansson S, Stefansson B [et al.]. Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57,946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology*. 2015. doi:10.1186/s12933-015-0204-5.
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH [et al.]. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):1–45.
29. Keaney JF, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med*. 2014;370(3):275–278.
30. Catapano A, Reiner Z, Backer G [et al.]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2011;217:3–46.
31. Perk J, Backer G, Gohlke H [et al.]. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;(33):1635–1701.
32. James P, Oparil S, Carter B [et al.]. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
33. Brian D, Carter, Christian C [et al.]. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *N Engl J Med*. 2015;372:631–640.
34. Dawber T, Moore F, Mann G. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *Int. J. Epidemiol*. 2015;44(6):1767–1780.
35. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34:509–515.
36. Bastien M, Poirier P, Lemieux I [et al.]. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;(56):369–381.
37. Lavie C, McAuley P, Church T [et al.]. Obesity and Cardiovascular Diseases. *JACC*. 2014;63(14):1345–1354.
38. Araki Y, Kumakura H, Kanai H [et al.]. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):473–477.
39. Wassel CL, Loomba R, Ix JH [et al.]. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease. *JACC*. 2011;58(13).
40. Imori Y, Akasaka T, Takeshita S [et al.]. Analysis of concomitant multi-systemic atherosclerosis; study for carotid artery stenosis, peripheral arterial disease of lower limbs, artery stenosis and coronary artery disease. *JACC*. 2012;59(13).

(received 28.02.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 28.02.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

L. B. Vynnychenko,

A. O. Pryvalova,

*Sumy State University, Medical
Institute, Chair of family and social
medicine, 31, Sanatorna st., 40018
Sumy, Ukraine;*

*Municipal Institution Sumy City
Clinical Hospital №1*

**CHARACTERISTICS OF ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
ALONG WITH CHRONIC HEART FAILURE**

The aim of study was to assess indicators of vascular stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) along with chronic heart failure (CHF). The total number of patients under study was 94. They were matched by age and sex in all study groups. Patients with COPD have made up the 1st study group ($n = 56$). The 2nd group consisted of patients with COPD along with the CHF ($n = 20$). The control group consisted of male smokers with no evidence of COPD and CHF ($n = 18$). Applanation tonometry with contour analysis of pulse wave was made for measuring the central aortic pressure and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) using the SphygmoCor device (AtCor Medical, Australia). The following parameters were assessed: systolic, diastolic, pulse pressure in the aorta, augmentation pressure in the aorta, PWV. Investigation results showed that COPD patients have stable significant increase of central arteries stiffness that is evident as increase of PWV in the aorta (9.7 ± 0.9 m/s and 6.3 ± 0.6 m/s correspondingly) and increase of pressure augmentation (9.1 ± 0.05 mmHg and 6.1 ± 0.9 mm Hg, correspondingly) compared with patients in the control group. The increase of arterial stiffness grows synchronously with the severity of disease. There was found significant more increased PWV in patients with COPD along with CHF compared with those without CHF and it was 12.8 ± 0.7 m/s and 9.7 ± 0.9 m/s correspondingly. In both study groups there has been observed significant increase of PWV in patients with body weight index (BMI) < 24.9 kg/m² compared to those who have BMI > 25 kg/m².

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation pressure.

Corresponding author: lvynnychenko@gmail.com

Резюме

Л. Б. Винниченко,

А. О. Привалова,

*Сумський державний університет,
Медичний інститут, кафедра сімейної та соціальної
медицини, вул. Санаторна, 31,
м. Суми, Україна, 40018;*

*Комунальний заклад Сумська
міська клінічна лікарня №1*

**ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ РИГІДНОСТІ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ**

Метою даної роботи була оцінка показників судинної жорсткості у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Загальна кількість досліджуваних складала 94 особи, що були співставні за віком та статтю. 1-шу групу складали хворі на ХОЗЛ ($n = 56$). 2-гу групу складали хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ХСН ($n = 20$). Контрольна група була представлена чоловіками, що палять, без ознак ХОЗЛ та ХСН ($n = 18$). Всім проводилась апplanationна тонометрія

з контурним аналізом пульсової хвилі для вимірювання центрального аортального тиску і швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) на каротидно-феморальному сегменті за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія). Оцінювались наступні показники: систолічний, діастолічний, пульсовий тиск в аорті, тиск аугментації в аорті, ШРПХ. За результатами дослідження у хворих на ХОЗЛ порівняно із пацієнтами контрольної групи, спостерігалось достовірне підвищення жорсткості центральних артерій стабільного характеру, що проявляється збільшенням ШРПХ в аорті ($9,7 \pm 0,9$ м/с та $6,3 \pm 0,6$ м/с відповідно) та підвищенням тиску аугментації ($9,1 \pm 0,05$ мм рт. ст. та $6,1 \pm 0,9$ мм рт. ст. відповідно), а збільшення артеріальної ригідності наростало синхронно з тяжкістю захворювання. В групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН було виявлено достовірно більш прискорену ШРПХ в порівнянні з такими без супутньої ХСН і вона склала $12,8 \pm 0,7$ м/с та $9,7 \pm 0,9$ м/с відповідно. В обох досліджуваних групах спостерігалось достовірне підвищення ШРПХ ($p < 0,05$) у хворих, які мають індекс маси тіла (ІМТ) $< 24,9$ кг/м² порівняно з тими, у яких ІМТ > 25 кг/м².

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна серцева недостатність, артеріальна ригідність, швидкість розповсюдження пульсової хвилі.

Резюме

Л. Б. Винниченко,

А. А. Привалова,

Сумской государственный университет, Медицинский институт, кафедра семейной и социальной медицины, ул. Санаторная, 31, г. Сумы, Украина, 40018; Коммунальное учреждение Сумская городская клиническая больница №1

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Целью данной работы была оценка показателей сосудистой жесткости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Общее количество исследуемых составило 94 человека, которые были сопоставимы по возрасту и полу. 1-ю группу составляли больные с ХОБЛ ($n = 56$). 2-ю группу составляли больные на ХОБЛ в сочетании с ХСН ($n = 20$). Контрольная группа была представлена курящими мужчинами без признаков ХОБЛ и ХСН ($n = 18$). Всем проводилась аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны для измерения центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-феморальном сегменте с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Оценивались следующие показатели: систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте, давление аугментации в аорте, СРПВ. По результатам исследования у больных с ХОБЛ сравнительно с пациентами контрольной группы наблюдалось достоверное повышение жесткости центральных артерий стабильного характера, что проявляется увеличением СРПВ в аорте ($9,7 \pm 0,9$ м/с та $6,3 \pm 0,6$ м/с соответственно) и повышением давления аугментации ($9,1 \pm 0,05$ мм рт. ст. та $6,1 \pm 0,9$ мм рт. ст. соответственно), а увеличение артериальной ригидности нарастает синхронно с тяжестью заболевания. В группе больных с ХОБЛ в сочетании с ХСН было обнаружено достоверно более ускоренную СРПВ в сравнении с такими без сопутствующей ХСН и она составила $12,8 \pm 0,7$ м/с та $9,7 \pm 0,9$ м/с соответственно. В обеих

исследуемых группах наблюдалось достоверное повышение СРПВ ($p < 0,05$) у больных, которые имеют индекс массы тела (ИМТ) $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ сравнительно с теми, у которых ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, давление аугментации.

Автор, відповідальний за листування: luvynnychenko@gmail.com

Вступ

Поліморбідність є однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а серцево-судинна патологія в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) залишаються одними з найбільш поширених захворювань серед дорослого населення розвинених країн. Важливим фактором у прогресуванні перебігу поєднаної патології є наявність спільних факторів ризику, таких як вік та тривале тютюнопаління [1, 2, 3, 4]. Згідно даних популяційних досліджень, у хворих ХОЗЛ ризик серцево-судинної смерті підвищений в 2–3 рази і складає близько 50 % від загальної кількості смертельних випадків [5–8].

В останні роки отримала розвиток концепція ушкодження серця у хворих на ХОЗЛ, що базується на системних проявах захворювання. Гіпоксія, оксидативний стрес, системне запалення, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інші фактори призводять до пошкодження кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, молекул еластичного каркасу серця і судин шляхом включення процесів патологічного ремоделювання і фіброзу [9, 10].

Одним із інтегральних показників серцево-судинного ризику є судинна жорсткість, яка залежить від рівня артеріального тиску, гіперхолестеринемії, паління, маси тіла, віку та інших показників [11,12].

Процеси підвищення жорсткості артерій, як маркера судинного старіння, обумовлені зниженням вмісту в стінках судин еластину і збільшенням концентрації колагену, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку з порушенням ендотелій-опосередкованої вазодилатації [3, 9, 10, 13, 14, 15].

Такі зміни в артеріальній стінці при серцево-судинних захворюваннях виникають раніше, ніж пошкодження серця або порушення функції нирок. Перевантаження об'ємом і тиском створює умови для ремоделювання артерій, яке змінює механічні властивості судин: розтяжність, жорсткість і зворотну їй величину – еластич-

ність, вивчення яких дозволяє виявити ступінь ураження судинної стінки. З іншого боку такі зміни судинної стінки впливають на гемодинаміку, збільшуючи постнавантаження на міокард і погіршуючи коронарну перфузію [14, 16].

Посилення жорсткості артерій безпосередньо впливає на показники співвідношення систолічного і діастолічного АТ та демпфуючої функції великих артерій [3, 9, 17].

Основним маркером, який визначає артеріальну ригідність, є швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ), яку можна дослідити різними методами [11, 12].

Велике значення дослідників приділяється неінвазивному вимірюванню рівня тиску в аорті та показників, які характеризують жорсткість артерій. Оцінка жорсткості судин, зокрема шляхом визначення швидкості поширення пульсової хвилі каротидно-феморальним методом, дозволяє встановити пошкодження артерій на доклінічному етапі, виявити групу ризику серцево-судинних подій. Сучасні технології дозволяють здійснити неінвазивний контурний аналіз не лише периферичних, а й центральних пульсових хвиль, виміряти рівні центрального артеріального тиску, визначити аугментацію та ампліфікацію, швидкість проходження пульсової хвилі (ШППХ) та оцінити ступінь кардіоваскулярного ризику [4, 18].

Насьогодні еталонним являється метод аппланаційної тонометрії на апараті SphygmoCor з дослідженням розповсюдження ШПХ на каротидно-феморальному сегменті. ШРПХ є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності [8, 11].

За допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) пульсові хвилі реєструються послідовно високочастотним аппланаційним тонометром, який накладається на проксимальну (сонну) і, з коротким проміжком, на дистальну (стегнову) артерію, при цьому одночасно реєструється електрокардіограма (ЕКГ).

ШРПХ вираховується з використанням часу проходження хвилі між точками реєстрації,

який визначається за допомогою зубця R на ЕКГ. Для цього визначається час між зубцем R на ЕКГ та виникненням пульсації [8, 19].

Центральний аортальний тиск (ЦАТ), або тиск на висхідній частині аорти тісно пов'язаний з еластичними властивостями судин. ЦАТ в більшій мірі, ніж артеріальний тиск (АТ), вимірний на плечі, відображає кровотік в коронарних і мозкових судинах і є більш значимим предиктором серцево-судинних подій [8, 20].

Метою дослідження було оцінити показники судинної жорсткості у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 56 осіб чоловічої статі, хворих на ХОЗЛ, які знаходились на лікуванні в пульмонологічному відділенні КУ СМКЛ №1, віком від 40 до 75 років (середній вік 54,5 ± 1,2 р.). Вони склали 1-у групу дослідження.

2-гу групу склали хворі на ХОЗЛ у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) – 20 осіб, що знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному, пульмонологічному відділеннях КУ СМКЛ №1, віком від 55 до 72 років (середній вік 58,5 ± 1,6 р.). Контрольну групу склали 18 чоловіків, що палять, без ознак ХОЗЛ та ХСН, середній вік 53,4 ± 1,4 зі стажем паління 22,3 ± 1,3 р.

Загальна кількість досліджуваних склала 94 особи. Хворі були співставні за віком в усіх досліджуваних групах. Згідно з даними таблиці 1 тривалість захворювання та стаж паління не мали статистичної відмінності між групами дослідження. Аліментарний статус у хворих на ХОЗЛ був з тенденцією до зниження і середній індекс маси тіла (ІМТ) складав – 25,7 ± 0,7 кг/м². ІМТ у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН був статистично вищим – 28,6 ± 1,2 кг/м² (Табл.1).

Таблиця 1 – Загальна характеристика груп хворих

Параметри	ХОЗЛ	ХОЗЛ та ХСН
Кількість, особи	56	20
Вік	54,5 ± 1,2	58,5 ± 1,6
Стать, ч/ж	56/0	20/0
Тривалість захворювання, років	12,6 ± 3,8	12,1 ± 6,5
Стаж паління, пачко-років	30 ± 5,6	26 ± 2,1
ІМТ, кг/м ²	25,7 ± 0,7	28,6 ± 1,2*
ЧСС, за хв..	78,4 ± 3,2	85,62 ± 1,5*
ЧД, за хв..	18,45 ± 0,9	20,4 ± 0,3*
ОФВ1, %	65,1 ± 3,8	53,4 ± 2,97*

Достовірність розбіжностей між 1-ю (ХОЗЛ) та 2-ю групою (ХОЗЛ + ХСН): *p < 0,05

Хворі обох досліджуваних груп мали бронхообструкцію середнього ступеня важкості, проте показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) був статистично нижчим у пацієнтів з комбінованою патологією в порівнянні з ізольованим ХОЗЛ і склав відпові-

дно 53,4 ± 2,97 % та 65,1 ± 3,8 % від належних. Частота серцевих скорочень (ЧСС) та частота дихальних рухів (ЧДР) теж статистично вищими були у пацієнтів з комбінованою патологією і склали 78,4 ± 3,2 й 85,62 ± 1,5 та 18,45 ± 0,9 й 20,4 ± 0,3 відповідно.

Таблиця 2 – Основні показники сфінгографії у хворих на ХОЗЛ II й III стадій та групи контролю

Показник	ХОЗЛ Iст.	ХОЗЛ IIIст.	ХОЗЛ	Група контролю
Кількість хворих (n)	30	26	56	18
СТ в аорті (мм рт. ст.)	128,3 ± 2,5	133,8 ± 1,0*	130,5 ± 1,8	115,4 ± 2,1***
ДТ в аорті (мм рт. ст.)	85,9 ± 0,9	90,1 ± 1,8*	87,5 ± 1,4	78,8 ± 3,1•
ПТ в аорті (мм рт. ст.)	40,3 ± 1,5	49,9 ± 2,1***	44,8 ± 1,8	35,3 ± 1,9***
Тиск аугментації в аорті, (мм рт. ст.)	7,8 ± 1,2	10,4 ± 0,02*	9,1 ± 0,05	6,1 ± 0,9••
ШПХ, м/с	7,9 ± 0,5	11,8 ± 1,1**	9,7 ± 0,9	6,3 ± 0,6•

Достовірність розбіжностей між групами хворих з ХОЗЛ: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Достовірність розбіжностей між хворими на ХОЗЛ та групою контролю:

•p < 0,05, ••p < 0,01, ***p < 0,001.

Всі пацієнти були курцями з середнім індексом паління в 1-й групі – $30 \pm 5,6$, у 2-й групі – $26 \pm 2,1$.

В залежності від особливостей клінічного перебігу хвороби й вираженості вентиляційних порушень, хворі на ХОЗЛ були розділені на 2 підгрупи: 1-у підгрупу склали 30 осіб (53,6 %) з показниками ОФВ1 від 80 % до 50 % від належних величин, тобто II стадії захворювання; 2-у підгрупу – 26 пацієнтів (46,4 %) з ОФВ1 від 50 % до 30 % від належних, тобто III стадії. Обидві підгрупи були співставними за віком. Тривалість захворювання у пацієнтів II ст. в середньому складала $10,8 \pm 1,4$ р., III ст. – $13,7 \pm 3,4$ р.

Проводилась апланаційна тонометрія з контурним аналізом пульсової хвилі для вимірювання центрального аортального тиску і швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШПХ) на каротидно-феморальному сегменті за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія). Оцінювались наступні показники: систолічний (СТ), діастолічний (ДТ), пульсовий тиск в аорті (ПТ), тиск аугментації в аорті, ШПХ.

Результати дослідження

Аналіз показників, що характеризують механічні властивості аорти показав, що у хворих на ХОЗЛ порівняно із пацієнтами контрольної групи, спостерігається достовірне підвищення жорсткості центральних артерій стабільного характеру, що проявляється збільшенням ШПХ в аорті ($9,7 \pm 0,9$ м/с та $6,3 \pm$

$0,6$ м/с відповідно) та підвищенням тиску аугментації ($9,1 \pm 0,05$ мм рт. ст. та $6,1 \pm 0,9$ мм рт. ст. відповідно) (Табл. 2).

Середнє значення ШПХ у хворих на ХОЗЛ II та III ст. складає $7,7 \pm 0,5$ м/с та $11,8 \pm 1,1$ м/с відповідно. Середнє значення тиску аугментації в аорті складає $7,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. та $10,4 \pm 0,02$ мм рт. ст. відповідно у пацієнтів з II та III стадією ХОЗЛ. Отже, збільшення АР наростає синхронно з тяжкістю захворювання, а розбіжність є статистично достовірною (Рис.1).

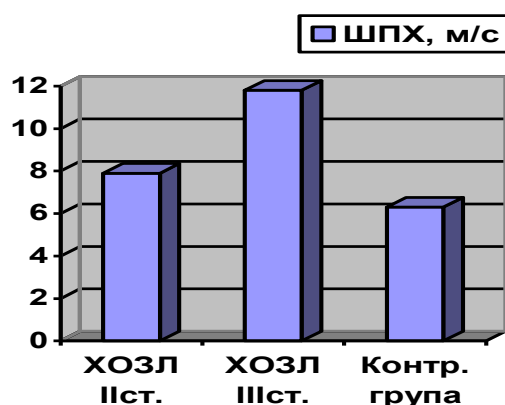


Рисунок 1 – Співставлення ШПХ у хворих на ХОЗЛ II й III ст. та групи контролю

Вищевказані показники, виміряні за допомогою приладу SphygmoCor, оцінювались і для групи пацієнтів, хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХСН, що відображено в таблиці 3.

Таблиця 3 – Основні показники сфігмографії у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ХСН

Показник	ХОЗЛ	ХОЗЛ та ХСН
Кількість хворих (n)	56	20
СТ в аорті (мм рт. ст.)	$130,5 \pm 1,8$	$135,6 \pm 1,0^*$
ДТ в аорті (мм рт. ст.)	$87,5 \pm 1,4$	$90,7 \pm 0,4^*$
ПТ в аорті (мм рт. ст.)	$44,8 \pm 1,8$	$48,6 \pm 0,5^*$
Тиск аугментації в аорті, (мм рт. ст.)	$9,1 \pm 0,05$	$10,8 \pm 0,7^*$
ШПХ, м/с	$9,7 \pm 0,9$	$12,8 \pm 0,7^{**}$

Достовірність розбіжностей між групами хворих: $^*p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$

В групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН було виявлено достовірно більш прискорену ШПХ в порівнянні з такими без супутньої ХСН і вона складала $12,8 \pm 0,7$ м/с та $9,7 \pm 0,9$ м/с відповідно. Показники систолічного, діастолічного, пульсового тиску в аорті, тиску аугментації в аорті у хворих на ХОЗЛ з супутньою ХСН дос-

товірно були вищими, ніж у хворих з ізольованим ХОЗЛ (Табл. 3).

У кожній із 2-х груп (ХОЗЛ та ХОЗЛ + ХСН) усі пацієнти були розподілені на 2 підгрупи в залежності від ІМТ: 1а підгрупа – 36 осіб з ІМТ $< 24,9$ кг/м², 1в підгрупа – 20 осіб з ІМТ > 25 кг/м² та 2а і 2в підгрупи (13 осіб та 7 осіб відповідно). В 1а підгрупі пацієнтів середнє

значення ШПХ склали $10,9 \pm 0,5$ м/с, у 1в підгрупі – $8,6 \pm 1,0$ м/с, тоді як в 2а та 2в підгрупах ці показники склали $13,4 \pm 0,6$ м/с і $11,2 \pm 0,6$ м/с відповідно. Спостерігається достовірне

підвищення ШПХ ($p < 0,05$) у хворих, які мають ІМТ $< 24,9$ кг/м² порівняно з тими, у яких ІМТ > 25 кг/м² в обох досліджуваних групах (Рис. 2).

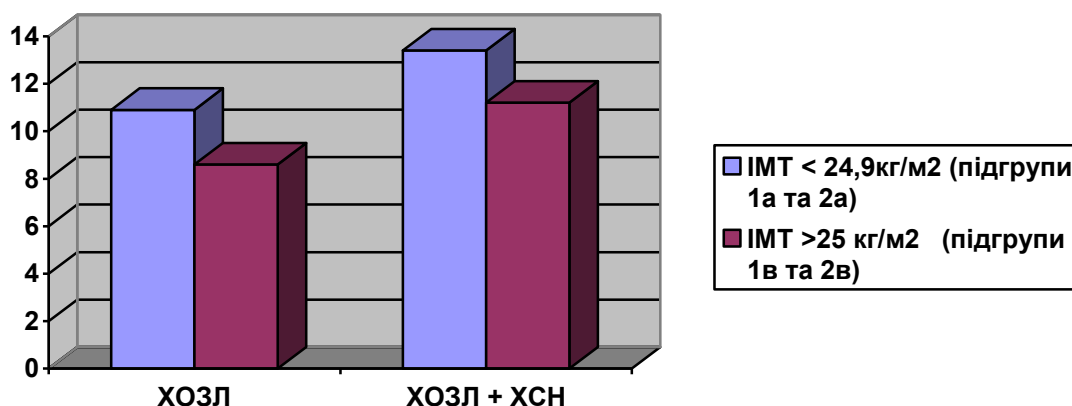


Рисунок 2 – Показники сфігмографії (ШПХ, м/с) у пацієнтів з ХОЗЛ та поєднаною патологією в залежності від ІМТ

Висновки

1. Артеріальна ригідність вірогідно вища у хворих на ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими добровольцями.
2. Збільшення АР має лінійну залежність від стадії захворювання ХОЗЛ.
3. У хворих на ХОЗЛ та супутню ХСН ар-

теріальна ригідність вища в порівнянні з хворими на ізольоване ХОЗЛ.

4. У хворих на ізольоване ХОЗЛ та в поєднанні з ХСН виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між артеріальною ригідністю та індексом маси тіла.

References (список літератури)

1. Gaynitdinova VV, Bakirov AB, Ahmetzyanova EH et al. [Arterial stiffness of peripheral vessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and with its combination with arterial hypertension]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 6: 808-812.
2. Makarova MA, Avdeev CN. [Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonology*. 2011; 4: 109–117.
3. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(5): 1306–1315.
4. Hopko OF, Prykhodko NP. [Features of elastic properties of vessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular pathology]. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2014; 14 (4): 56–59.
5. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation*. 2001; 103: 3086–3091.
6. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640–2646.
7. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 962–969.
8. Makarova MA, Avdeev CN. [Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Internet-zhurnal po funktsionalnoy diagnostike*. 2014; 26: 3–14.

9. Korneva VA, Otmahov VV, Druzhilov MA et al. [Arterial stiffness is a new marker of cardiovascular diseases]. *CardioSomatika*. 2012; 3 (1): 34–37.
10. Storozhalov G, Chervyakova Yu. [Evaluation of elastic properties of the arterial wall in patients with arterial hypertension]. *Vrach*. 2005; 11: 33–36.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 2588–2605.
12. Aksenova TA, Gorbunov VV, Tsarenok SYu. [Elastic properties of blood vessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension]. *Far East Medical Journal*. 2013; 2: 10–12.
13. Lukyanov MM, Boytsov SA. [Stiffness of the arterial wall as a factor of cardiovascular risk]. *Heart*. 2010; 9 (3): 156–160.
14. Polivoda SN, Cherepok AA, Sychev RA. [Methodical approaches to the examination of patients and clinical interpretation of data when assessing the elastic properties of arterial vessels at the present stage]. *Ukrainian cardiology journal*. 2003; 2: 109–117.
15. Chervyakova YuB. *Otsenka elasticheskikh svoystv arteriy u bolnyh s arterialnoy gipertenziy raznyh vozrastnyh grupp* [Evaluation of the elastic properties of arteries in patients with arterial hypertension of different age groups]. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moscow, 2007. 26 p.
16. Mitchell GF, SJ Hwang, RS Vasan et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart. *Circulation*. 2010; 121 (4): 505–511.
17. Boytsov SA, Karpov YuA, Kuharchuk VV et al. [The problems of identifying individuals with high cardiovascular risk and possible solutions]. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2010; 1 (1): 8–14.
18. Radchenko AD, Miheeva KV, Sirenko YuN et al. *Klinicheskoe issledovanie ELIZA. Rezultaty 6-mesyachnogo nablyudeniya* [Clinical study ELISA. Results of a 6-month follow-up]. Donetsk: Izd. dom «Zaslavskiy», 2011. 64 p.
19. Nazarova OA, Maslennikova OM, Fomin FYu. *Otsenka elasticheskikh svoystv sosudov v klinike vnutrennih bolezney* [Evaluation of the elastic properties of blood vessels in the clinic of internal diseases]. Ivanovo, 2007. 96 p.
20. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J*. 2003; 22: 809–814.

(received 06.03.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 06.03.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

O. V. Savchenko,
*Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., 40007,
Sumy, Ukraine*

OPTIMIZING THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON GENOTYPE OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE BCL1 POLYMORPHISM

Purpose. The purpose of our review is to justify the ischemic heart disease (IHD) prevention in individuals with rheumatoid arthritis (RA) depending on Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor (GR) gene.

Patients and methods. Study involved 76 RA patients with no concomitant cardiovascular diseases aged over 40 as well as 96 healthy individuals. In the research, we used routine examination of RA diagnosis, SCORE scale, biochemical and molecular genetic methods (polymerase chain reaction with the following analysis of restriction fragments' length by Fleury I. et al., 2003). Atorvastatin dosage was adjusted according to the guidelines of Association of Cardiologists of Ukraine, 2011. Statistical analysis of the obtained results was conducted using SPSS-17 software.

Results and discussion. To evaluate the efficiency of IHD prevention in patients with RA, we considered the average levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) depending on the Bcl1 polymorphism of GR gene. The dynamics of LDL-C concentration was evaluated after 4 weeks. We estimated its target content considering cardiovascular risk by SCORE scale. The study revealed that after 4 week treatment with atorvastatin, LDL-C level in RA patients with C/C genotype decreased by 20.9 %, with C/G – by 10 % and with G/G – by 3 %. Considering that LDL-C level had not decreased to the target concentration in 16 (21.1 %) homozygous carriers of the G allele, their dosage of atorvastatin was doubled for another 4 weeks. This resulted in adequate decrease of LDL-C level.

Conclusions. Treatment of RA patients with G/G genotype of Bcl1 polymorphism of GR gene with the double recommended dose of atorvastatin considering cardiovascular mortality risk by SCORE scale provides for required LDL-C level within 4 weeks if started from the beginning of treatment period. Such approach makes it possible to improve IHD prevention in individuals with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, low-density lipoprotein cholesterol, Bcl1 polymorphism, glucocorticoid receptor.

Corresponding author: oksanarevmo76@gmail.com

Резюме**О. В. Савченко,***Сумський державний університет, Медичний інститут,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007***ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО
ВІД ГЕНОТИПУ ЗА BCL1 ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА
ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА**

Мета. Обґрунтування профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

Матеріал і методи. Обстежено 76 хворих на РА без супутніх серцево-судинних захворювань у віці старше 40 років та 96 практично здорових осіб. У праці використано загальноприйняті обстеження для діагностики РА, біохімічні, молекулярно-генетичні методи дослідження (полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al., 2003) та шкалу SCORE. Дозу аторвастатину розраховували згідно методичних рекомендацій асоціації кардіологів України, 2011. Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS-17.

Результати й обговорення. З метою оцінки ефективності профілактики ІХС у хворих на РА ми брали до уваги середні показники холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР. Динаміку концентрації ХС ЛПНЩ оцінювали через 4 тижні. Визначення його цільового вмісту здійснювали з урахуванням кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE. Встановлено, що після лікування аторвастатином протягом 4 тижнів у хворих на РА з С/С генотипом вміст ХС ЛПНЩ знизився на 20,9 %, із С/Г – на 10 % та із Г/Г – на 3 %. Виходячи з того, що у 16 (21,1 %) гомозигот за Г алелем не відбулося зниження ХС ЛПНЩ до цільової концентрації, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні. Це сприяло адекватному зниженню вмісту ХС ЛПНЩ.

Висновок. Застосування дози аторвастатину вдвічі більшої за рекомендовану у хворих на РА із Г/Г генотипом за Bcl1 поліморфізмом гена ГР сприяє досягненню необхідної концентрації ХС ЛПНЩ протягом 4-х тижнів, що дозволяє оптимізувати профілактику ІХС у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, Bcl1 поліморфізм, глюкокортикоїдний рецептор.

Резюме**О. В. Савченко,***Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, 40007, г. Суми, Україна***ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПО BCL1
ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО
РЕЦЕПТОРА**

Цель. Обоснование профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от генотипа по Bcl1 полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора (ГР).

Материал и методы. Обследовано 76 больных РА без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте старше 40 лет и 96 практически здоровых лиц. В работе использованы обще-

принятые обследования для диагностики РА, биохимические, молекулярно-генетические методы исследования (полимеразную цепную реакцию с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов по Fleury I. et al., 2003) и шкалу SCORE. Дозу аторвастатина рассчитывали согласно методическим рекомендациям ассоциации кардиологов Украины, 2011. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS-17.

Результаты и обсуждение. С целью оценки эффективности профилактики ИБС у больных РА мы принимали во внимание средние показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в зависимости от генотипа по Bcl1 полиморфизму гена ГР. Динамику концентрации ХС ЛПНП оценивали через 4 недели. Определение его целевого содержания осуществляли с учетом кардиоваскулярного риска по шкале SCORE. Установлено, что после лечения аторвастатином в течение 4-х недель у больных РА с С/С генотипом содержание ХС ЛПНП снизилось на 20,9 %, с С/Г – на 10 % и с Г/Г – на 3 %. Исходя из того, что у 16 (21,1 %) гомозигот по G алелю не произошло снижения ХС ЛПНП до целевой концентрации, был назначен аторвастатин в дозе вдвое превышающей начальную сроком на 4 недели. Это способствовало адекватному снижению содержания ХС ЛПНП.

Вывод. Применение дозы аторвастатина вдвое большей от рекомендованной у больных РА с G/G генотипом по Bcl1 полиморфизму гена ГР способствует достижению необходимой концентрации ХС ЛПНП в течение 4-х недель, что позволяет оптимизировать профилактику ИБС у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, холестерин липопротеидов низкой плотности, Bcl1 полиморфизм, глюкокортикоидный рецептор.

Автор, відповідальний за листування: oksanarevmo76@gmail.com

Вступ

Найбільш питому вагу у структурі передчасної летальності при ревматоїдному артриті (РА) має ішемічна хвороба серця (ІХС) та серцево-судинні катастрофи (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, раптова серцева смерть), що обумовлені раннім розвитком та швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин [1, 2, 3]. Встановлено, що системне запалення надає пріоритетного впливу на ризик розвитку ІХС у хворих на РА порівняно із традиційними чинниками [4]. Його наростання відмічено уже в дебюті захворювання та асоційовано із серопозитивністю за ревматоїдним фактором (РФ) або вмістом антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) [5, 6].

Підвищення кардіоваскулярного ризику при РА є вагомою підставою для застосування статинів у таких пацієнтів. Доведено, що регулярний прийом статинів при РА сприяє зниженню ризику розвитку ІМ та попереджає кардіоваску-

лярну смертність [7]. Встановлено, що аторвастатин у хворих на РА із дисліпідемією позитивно впливає не лише на ліпідний профіль крові, але й на активність захворювання шляхом зниження показників інтенсивності системного запалення (С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, прозапальних цитокінів) та еластичні властивості судин [8].

В останні роки стало актуальним ідентифікувати гени-модифікатори, які можуть впливати на розвиток та прогресування тих чи інших захворювань. Існує ряд досліджень щодо зв'язку РА, кардіоваскулярного ризику із генетичними детермінантами, зокрема – із Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) [9, 10, 11]. Проте, дані стосовно удосконалення профілактики ІХС при РА з урахуванням генетичного профілю пацієнтів є малочисельними. Зважаючи на це, **метою** нашого дослідження було обґрунтування оптимізації профілактики

ІХС у хворих на РА залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 76 пацієнтів із РА без супутніх захворювань серцево-судинної системи. Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб. Діагноз РА встановлено згідно діагностичних критеріїв ACR/EULAR (2010). Визначення вмісту загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) здійснювали ферментативно-колориметричним методом за допомогою тест системи: Roshe Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі: Cobas 6000 (з 501 модуль). Дозу аторвастатину розраховували згідно методичних рекомендацій асоціації кардіологів України, 2011 [12].

Венозну кров для визначення Bcl1 поліморфізму гена ГР у хворих на РА і здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°C . ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові із використанням наборів DAtom DNA Prep 100 («Isogene», Росія). Дослідження Bcl1 поліморфізму 2-го екзону проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al. (2003) [13]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS-17. Кількісні показники у групах не відповідали нормальному розподілу, тому для їх аналізу використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентілі). Для оцінки відмінностей у незалежних та пов'язаних вибірках використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні та Вілкоксона відповідно. Значимість відмінностей у частоті генотипів визначали за допомогою χ^2 критерію Пірсона.

Результати дослідження. Аналіз розподілу генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР у хворих на РА показав, що носіями C/C генотипу були 39,5 %, C/G – 39,5 % та G/G – 21 %, а у групі контролю – 41,7, 45,8 та 12,5 % відповідно. За χ^2 критерієм Пірсона статистично значимої відмінності не виявлено ($\chi^2 = 2,35$; $p = 0,31$).

Вміст загального ХС та його фракцій залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих на РА представлено на рис. 1.

Доведено, що у пацієнтів із РА без супутніх серцево-судинних захворювань вміст ХС ЛПНЩ був вищим у носіїв G/G генотипу порівняно із C/C ($p = 0,05$) та C/G ($p = 0,03$) генотипами, а концентрація ХС ЛПВЩ – нижчою, ніж у носіїв C/G ($p = 0,01$) та C/C ($p = 0,05$) генотипів (згідно непараметричного критерію Манна-Уїтні). За вмістом загальному ХС та ТГ залежно від генотипу вірогідної відмінності встановлено не було ($p > 0,05$).

Розподіл генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР залежно від концентрації ХС ЛПНЩ у хворих на РА представлено у табл. 1.

Таблиця 1 – Розподіл генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на РА

Вміст ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Генотип					
	C/C		C/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%
$\leq 2,3$	7	50	7	50	0	0
$> 2,3$	14	22,6	32	51,6	16	25,8

Примітка. $\chi^2 = 6,991$; $p < 0,05$

Встановлено, що за наявності C/C генотипу концентрація ХС ЛПНЩ була вищою 2,3 ммоль/л у 66,7 % хворих, від 1,8 до 2,3 ммоль/л – у 33,3 %, C/G генотипу – у 82,1 і 17,9 %, а G/G генотипу – був вищим 2,3 ммоль/л в усіх пацієнтів ($p < 0,01$).

Розрахунок дози аторвастатину хворим на РА здійснювали згідно ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE, аналіз якого показав, що високий ризик був у 40 (52,7 %) осіб, помірний – у 22 (28,9 %), а низький – у 14 (18,4 %) пацієнтів із РА.

Частоту генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР у хворих на РА із різним вмістом ХС ЛПНЩ залежно від ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE наведено на рис. 2.

Результати дослідження показали, що у хворих із високим ризиком серцево-судинної смертності частіше зустрічались G/G та C/G генотипи порівняно із C/C генотипом, а з помірним та низьким ризиком – C/C та C/G генотипи порівняно із G/G генотипом ($\chi^2 = 9,49$; $p < 0,05$).

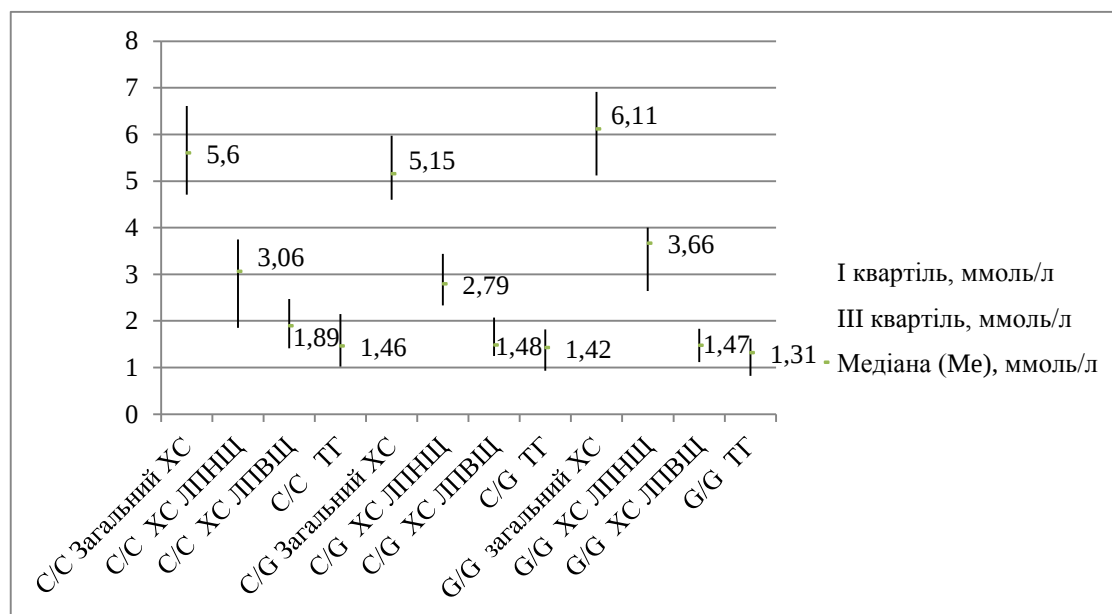


Рисунок 1 – Показники ліпідограми залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит

З метою оцінки ефективності профілактики ІХС у хворих на РА ми брали до уваги показники ХС ЛПНЩ залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР до призначення аторвастатину. Динаміку концентрації ХС ЛПНЩ оцінювали через 4 тижні. Визначення його цільового

вмісту здійснювали з урахуванням кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE. Так, за наявності високого ризику (від 5 до 10 %) очікуваний вміст ХС ЛПНЩ складав < 2,5 ммоль/л, а за умови помірного ризику (від 1 до 5 %) – < 3,0 ммоль/л.

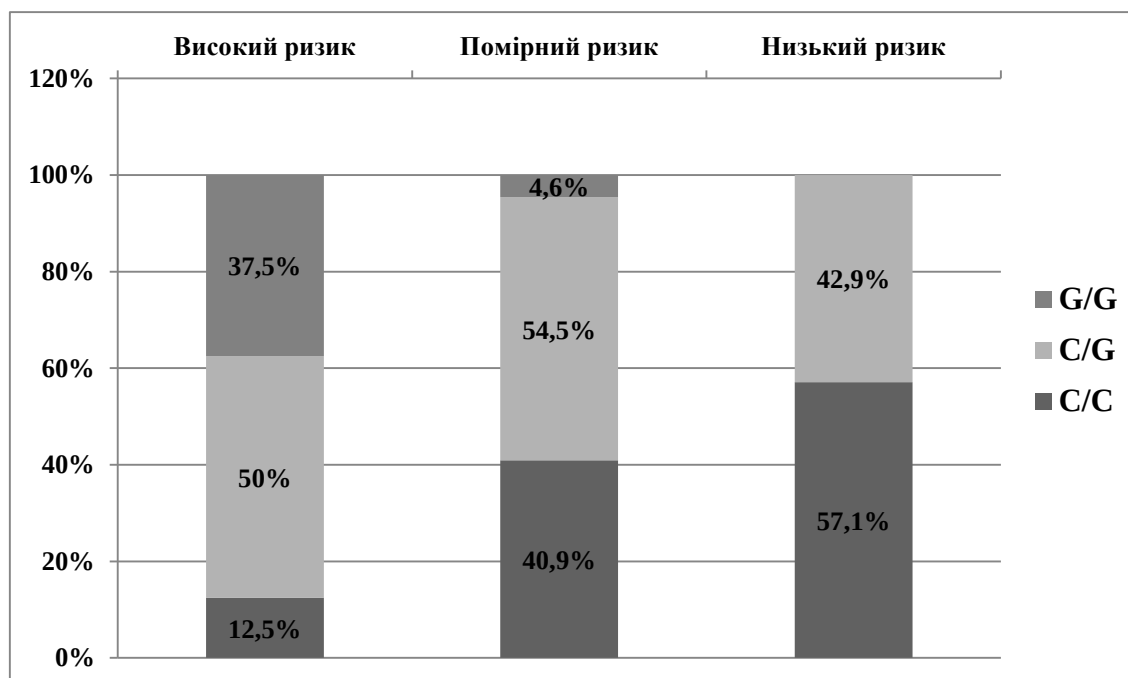


Рисунок 2 – Частота генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE ($\chi^2 = 9,49$, $p < 0,05$)

Встановлено, що з метою досягнення цільового вмісту ХС ЛПНЩ, призначення 40 мг аторвастатину потребували 9 (11,8 %) пацієнтів, 20 мг – 7 (9,3 %), 10 мг – 46 (60,5 %), а 14 (18,4 %) хворих на РА не мали потреби у призначенні статинів. Серед пацієнтів із високим ризиком кардіоваскулярної летальності було 9 (22,5 %) осіб, що потребували призначення 40

мг аторвастатину, 4 (10 %) – 20 мг та 27 (67,5 %) – 10 мг, а із помірним ризиком – 7 (31,8 %) осіб, які повинні отримувати 20 мг та 15 (68,2 %) – 10 мг даного препарату. Динаміку вмісту ХС ЛПНЩ у хворих на РА залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР представлено у табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора за призначення аторвастатину

	C/C, n = 14	C/G, n = 32	G/G, n = 16
Вміст ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<u>3,06 (1,85–3,75)</u> 2,42 (1,21–3,11)	<u>2,79 (2,33–3,44)</u> 2,51 (2,05–3,16)	<u>3,66 (2,64–4,0)</u> 3,55 (2,53–3,89)
Me (I-III)	P = 0,001	P = 0,001	P = 0,041

Примітки: чисельник – до лікування; знаменник – після лікування

У пацієнтів із G/G генотипом початковий вміст ХС ЛПНЩ вміст був вищим порівняно із таким у носіїв C/C та C/G генотипів ($p = 0,05$). Після лікування аторвастатином протягом 4-х тижнів у хворих із C/C генотипом він знизився на 20,9% ($p = 0,001$), із C/G – на 10% ($p = 0,001$), а із G/G – на 3% ($p = 0,041$) згідно критерію Вілкоксона.

Виходячи з того, що у 16 (21,1 %) хворих із G/G генотипом не відбулося зниження ХС ЛПНЩ до цільових рівнів 2,5 і 3,0 ммоль/л у разі високого та помірного ризиків кардіоваскулярної летальності, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні. Слід зазначити, що усі ці хворі були серопозитивними за АЦЦП, мали суглобово-вісцеральну форму РА та тривалість захворювання більше 10 років.

Встановлено, що з метою адекватної корекції дисліпідемії особам із G/G генотипом за наявності високого ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE із вмістом ХС ЛПНЩ у межах від 4,4 до 5,2 ммоль/л необхідно призначати аторвастатин у дозі 80 мг (3 хворих (18,8 %)), від 3,9 до 4,4 ммоль/л – 40 мг (3 хворих (18,8 %)), а решті осіб, у тому числі і з помірним ризиком смерті – 20 мг (10 хворих (62,4 %)).

Застосування 80 мг аторвастатину хворим на РА із G/G генотипом протягом 4 тижнів сприяло зниженню концентрації ХС ЛПНЩ від 4,49 (3,37–4,73) до 2,48 (2,21–2,89) ммоль/л (на 44,8 %), 40 мг – від 3,69 (2,87–4,23) до 2,22

(1,12–2,51) ммоль/л (на 39,8 %) та 20 мг – від 3,57 (2,56–3,91) до 2,55 (2,18–3,12) ммоль/л (на 28,6 %) ($p = 0,001$).

Підсумовуючи отримані результати, слід відмітити, що пацієнтам із РА із G/G генотипом необхідно призначати аторвастатин у дозі вдвічі більшій за рекомендовану з метою досягнення цільової концентрації ХС ЛПНЩ в найкоротший термін.

Обговорення. Метою нашого дослідження було обґрунтування профілактики ІХС у хворих на РА залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР. У попередніх наукових працях доведено, що у пацієнтів із РА у поєднанні з ІХС, а також за відсутності клінічних проявів серцево-судинних захворювань із ризиком смерті вищим за 5% одночасно з немедикаментозними засобами слід призначати медикаментозну терапію статинами [14]. Так, застосування аторвастатину у нашому дослідженні сприяло зниженню вмісту ХС ЛПНЩ до цільових показників протягом 4-х тижнів у носіїв C/C та C/G генотипів, проте у 16 (21,1 %) осіб із G/G генотипом виявився знижений гіполіпідемічний ефект препарату. Виходячи з цього, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні, що сприяло досягненню цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Згідно даних інших авторів, залучення аторвастатину до складу комплексної терапії хворих на РА так само сприяло досягненню цільових показників ліпідного спектру у більшості хворих та додатковому зниженню С-реактивного протеїну сироватки крові

[15, 16]. Рандомізоване клінічне випробування аторвастатину при РА продемонструвало значне зниження загального ХС і ХС ЛПНЩ та додаткове зниження активності захворювання [17]. Інше дослідження підкреслює доцільність включення аторвастатину до комбінованої терапії РА за рахунок зниження загального ХС, ХС ЛПНЩ і ТГ та позитивного впливу на активність запального процесу [18]. Призначення аторвастатину протягом декількох місяців сприяло поліпшенню ліпідного профілю пацієнтів із РА, проте помітного впливу на активність захворювання зареєстровано не було [19].

Існують дослідження щодо зв'язків Bcl1 поліморфізму гена ГР із ІХС та її чинниками ризику, а саме із дисліпідемією. Так у роботі В. Роровіч et al. (2010) Bcl1 поліморфізм гена ГР частіше зустрічався у хворих на ІХС порівняно із групою контролю [11]. Іншими вченими доведено, що даний поліморфізм має вплив на розвиток дисліпідемії [20, 21]. У публікаціях

деяких науковців подано дані щодо однонуклеотидних поліморфізмів різних генів, задіяних у патогенезі серцево-судинних захворювань, що надають можливість ідентифікувати пацієнтів із їх високим ризиком розвитку та проводити ефективну терапію залежно від генотипу пацієнта [22]. Так, вивчення двох поширених поліморфізмів гена-переносника ефіру холестерину (СЕТР) – TaqIB та A-629C у рамках рандомізованого дослідження DALI не показало залежності впливу аторвастатину на вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ від даних поліморфізмів. [23]. Проте, встановлено асоціацію поліморфізмів гена пробілку конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9 – Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin9) із посиленням гіполіпідемічного ефекту статинів [24]. Це стало додатковим підґрунтям для нашого дослідження, у якому встановлено зв'язок G/G генотипу гена ГР із зниженим гіполіпідемічним ефектом аторвастатину у хворих на РА.

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на РА із G/G генотипом показники ХС ЛПНЩ були вірогідно вищими, а ХС ЛПВЩ – нижчими порівняно із такими у носіїв C/C та C/G генотипів. Після лікування аторвастатином протягом 4 тижнів у хворих із C/C генотипом його вміст знизився на 20,9 %, із C/G – на 10 %, а із G/G – на 3 %, що свідчить про знижений гіполіпідемічний ефект

аторвастатину у носіїв G/G генотипу.

2. Застосування аторвастатину протягом 4-х тижнів у дозі вдвічі більшій за рекомендовану у хворих на РА із G/G генотипом за Bcl1 поліморфізмом гена ГР з урахуванням ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE надає можливість досягти необхідної концентрації ХС ЛПНЩ, що дозволяє оптимізувати профілактику ІХС у хворих на РА.

References (список літератури)

1. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyah. V kn.: Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media. 2010: 678.
2. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
3. Hramtsova NA, Dzizinskiy AA. Ishemicheskaya bolezn serdtsa pri revmatoidnom artrite: faktoryi riska, osobennosti techeniya i kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi s aktivnostyu vospaleniya. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 6 (105): 46–48.
4. Kropotina TV, Morova NA, Gudinova ZhV, Kokuhina NS. Faktoryi riska i prognozirovaniya razvitiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u bolnykh revmatoidnyim artritom. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 3: 72–76.
5. Gerli Bartoloni R, Bocci E, Sherer Y et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum. Dis.* 2008; 67: 724–725.
6. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2009; 61: 419–424.
7. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. Do statins reduce the cardiovascular risk in pa-



- tients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum. Dis.* 2015; 74 (8): 1544–1550.
8. Nikitina NM, Rebrov AP. Effektyi atorvastatina u bolnyih revmatoidnymy artritom s dislipidemiyei. *Klinitsist.* 2011; 1: 47–53.
 9. Aydeniz A, Sever T, Pehlivan S et al. Investigation of glucocorticoid receptor gene Bcl1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *Turkish J. Rheumatology.* 2011; 26 (3): 199–203.
 10. Di Blasio AM, van Rossum EF, Maestrini S et al. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 113 (3–5): 269–274.
 11. Popovic B, Macut D, Isailovic T et al. Bcl1 polymorphysm of glucocorticoid receptor gene in coronary artery disease. *Endocrine Abstracts.* 2010; 22: 169.
 12. Mitchenko OI, Lutai MI. Dyslipidemii: diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia. Kyiv, 2011. 48 s.
 13. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M et al. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clinical. Chemistry.* 2003; 49 (9): 1528–1531.
 14. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Snizhenie kardiovaskulyarnogo riska pri revmatoidnom artrite: dvoynaya polza statinov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010; 6: 61–71.
 15. Kuriata OV, Sirenko OIu. Dobovy profil arterialnoho tysku, lipidnyi spektr krovi u khvorykh na arterialnu hipertenziiu v poiednanni z revmatoidnym artrytom ta efektyvnist zastosuvannia atorvastatynu. *Simeina medytsyna.* 2015; 3 (59): 155–159.
 16. Komendantova NS, Kulakov YuV, Sinenko AA, Lukyanov PA. Vozmozhnosti primeneniya atorvastatina u bolnyih revmatoidnymy artritom s giperholesterinemiei. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 4: 37–38.
 17. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 2015–2021.
 18. Smakotina SA, Zelendina AR, Bondareva IN, Berns SA. Pleiotropic effects of atorvastatin in rheumatoid arthritis patients with no history of cardiovascular diseases. *Ter. Arkh.* 2015; 87 (9): 72–76.
 19. Akiyama M, Mawatari T, Nakashima Y. et al. Prevalence of dyslipidemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis and effects of atorvastatin treatment. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (11): 1867–1875.
 20. Koeijvoets KCMC, van der Net JB, van Rossum EFC et al. Endocrine research two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia. *Home.* 2008; 93 (12): 4902–4908.
 21. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R et al. Characterization of Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Dyslipidemia after Kidney Transplantation. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/179434>.
 22. Kovalenko VN, Kuchmenko EB, Mhitarian LS. Rol odinochnykh nukleotidnykh polimorfizmom i mikro RNK v patogeneze zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemyi. *Zhurnal NAMN UkraYini.* 2014; 20(1): 62–73.
 23. Panchyshyn YuM, Komarytsia OI. PCSK9, mikrosomnyi tryhliterydtransportnyi protein i hen ANGPTL3 yak prychyny dyslipoproteinemii ta nova mishen yikh likuvannia. *Ratsyonalnaia farmakoterapiya.* 2013; 2: 19–21.
 24. Van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD et al. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1216–1223.

(received 17.03.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 17.03.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

I. V. Marchenko,
V. Yu. Harbuzova,
Ye. Ye. Marchenko,
O. A. Obukhova,
O. V. Ataman,
 Sumy State University, 2,
 Rymskogo-Korsakova st., Sumy,
 Ukraine

THE IMPACT OF ENPP1 GENE K121Q POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Diabetes mellitus (DM) is the most common endocrine pathology among persons of working age. The number of such patients is constantly increasing in all countries, exceeding currently 330 million people, which suggests the global epidemic of diabetes in the modern world. In Ukraine identified more than 1 million 200 thousand of such patients, and the majority of them (85–90 %) suffering with type 2 diabetes. In the overall mortality of patients with diabetes, 75 % of the mortality from cardiovascular disease (CVD). Therefore, the risk of myocardial infarction, ischemic stroke in diabetic patients increased in 2-3 times in comparison with the similar indicators in individuals of the same age without carbohydrate metabolism disorders. The important role of *ENPP1* gene in the development of calcification of the vascular wall and insulin resistance is proven. This contributes to CVD on the one hand, on the other hand – to type 2 diabetes. Timely detection of genetic markers, the elimination of modified risk factors and individualization of therapy, along with determining long-term outcomes for a particular patient will significantly improve the efficiency of all activities of preventive and curative work.

Materials and Methods. Venous blood of 163 patients with T2DM and 110 healthy individuals (control group) was used for genotyping. Analysis of K121Q polymorphism *ENPP1* gene (rs1044498) was examined by PCR-RFLP with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Statistical analysis was performed by using the software package SPSS-17. The value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results. Genotyping of patients with type 2 diabetes and patients of the control group at the K121Q polymorphism has allowed establishing the frequency with which there are certain variants of *ENPP1* gene depending on the presence or absence of concomitant cardiovascular pathology.

Analyzing the frequency of genotypes of K121Q polymorphism gave an opportunity to assert that there is no statistically significant difference in the distribution of allelic variants among patients with type 2 diabetes with concomitant CHD ($\chi^2 = 0.482$; $P = 0.488$), arrhythmia ($\chi^2 = 1.031$; $P = 0.310$), myocardial hypertrophy ($\chi^2 = 0.422$; $P = 0.516$), myocardial infarction ($\chi^2 = 0.307$; $P = 0.579$). The exception was only of cerebrovascular pathologies, namely the development of ischemic stroke. Among patients with type 2 diabetes and ischemic stroke, people with K/K genotype was revealed in 48.8 % cases and with K/Q + Q/Q genotype – 51.2 %. The frequency of polymorphic variants in patients with type 2 diabetes without stroke was of 70.5 and 29.5 %, respectively.

Thus, in patients with type 2 diabetes carriers of the minor allele (K/Q + Q/Q) the risk of ischemic stroke was significantly higher than in individuals for the major allele (K/K) ($\chi^2 = 6.361$; $P = 0.012$).

Conclusion. It was found that patients with type 2 diabetes carriers of the minor allele (K/Q + Q/Q) occurrence of ischemic stroke was noted significantly more likely than in individuals for the major allele (K/K). There is no association between the K121Q polymorphism of *ENPP1* gene and the development of comorbidities such as coronary heart disease, myocardial infarction, myocardial hypertrophy and arrhythmia in patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *ENPP1* gene, allelic polymorphism, cardiovascular diseases.

Corresponding author: i.marchenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

І. В. Марченко,

В. Ю. Гарбузова,

Є. Є. Марченко,

О. А. Обухова,

О. В. Атаман,

Сумський державний

університет, вул. Римського-

Корсакова, 2, м. Суми, Україна,

40007

ВПЛИВ K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ENPP1 НА РОЗВИТОК СУПУТНЬОЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Наведено результати визначення поліморфізму K121Q гена *ENPP1* у 163 хворих із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу з наявною чи відсутньою супутньою серцево-судинною патологією в анамнезі. Встановлено, що у хворих із ЦД 2-го типу, носіїв мінорного алеля (K/Q + Q/Q), виникнення ішемічного інсульту відмічалось значно частіше, ніж у осіб за основним алелем (K/K) ($\chi^2 = 6,361$; $P = 0,012$). Не виявлено асоціації між поліморфізмом K121Q гена *ENPP1* і такими супутніми захворюваннями, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, гіпертрофія міокарда та аритмія у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ген *ENPP1*, поліморфізм генів, серцево-судинні захворювання.

Резюме

И. В. Марченко,

В. Ю. Гарбузова,

Е. Е. Марченко,

О. А. Обухова,

А. В. Атаман,

Сумский государственный уни-

верситет, ул. Римского-Кор-

сакова, 2, г. Сумы, Украина

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА K121Q ГЕНА ENPP1 НА РАЗВИТИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Приведены результаты определения полиморфизма K121Q гена *ENPP1* у 163 больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с имеющейся или отсутствующей сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в анамнезе. Установлено, что у больных с СД 2-го типа, носителей минорного аллеля (K/Q + Q/Q), возникновение ишемического инсульта отмечалось намного чаще, чем у лиц по основному аллелю (K/K) ($\chi^2 = 6,361$; $P = 0,012$). Не выявлено ассоциации между полиморфизмом K121Q гена *ENPP1* и развитием такой сопутствующей патологии, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертрофия миокарда и аритмия у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ген *ENPP1*, полиморфизм генов, сердечно-сосудистые заболевания.

Автор, відповідальний за листування: i.marchenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

На сьогоднішній день найбільш актуальною проблемою сучасної системи охорони здоров'я у більшості країн світу є супутня серцево-судинна патологія у хворих із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу за рахунок високої інвалідизації та смертності. Із всіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) найпоширенішими є інфаркт міокарда (ІМ), ішемічна хвороба серця (ІХС), аритмії, гіпертрофія міокарда та ішемічний інсульт. Так, серед пацієнтів із ЦД 2-го типу ІХС реєструється у 23–36 % хворих, ІМ – 5–11 %, порушення мозкового кровообігу – 9–24 %, інсульт – 3–17 %, ангіопатія нижніх кінцівок – 6–62 % [1]. В основі розвитку ССЗ у хворих із ЦД лежать процеси прискореного розвитку діабетичної мікро- та макроангіопатії. Вважають, що для хворих із ЦД, крім традиційних факторів ризику розвитку атеросклерозу, притаманні специфічні – гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція та порушення коагуляційних властивостей крові. Доведена важлива роль поліморфних варіантів гена *ENPP1* у розвитку кальцифікації судинної стінки та інсулінорезистентності, що сприяє виникненню з одного боку ССЗ, з іншого – ЦД 2-го типу [3–6, 11]. Своєчасне виявлення генетичних маркерів, корекція модифікованих факторів ризику та індивідуальний підхід до терапії, з визначенням для конкретного пацієнта віддаленого прогнозу, значно покращить ефективність усіх заходів лікувальної та профілактичної роботи.

Тому, **метою** нашого дослідження стало визначення розподілу алельних варіантів гена *ENPP1* за поліморфізмом K121Q у хворих із цукровим діабетом 2-го типу з супутньою серцево-судинною патологією.

Матеріали і методи. У дослідженні використано кров 163 хворих із ЦД 2-го типу (53,4 % жінок і 46,6 % чоловіків). Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність ЦД 2-го типу підтверджували шляхом збору анамнестичних даних та дослідження ряду біохімічних показників крові. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним

забором венозної крові на генетичний аналіз. Визначення K121Q (rs1044498) поліморфізму гена *ENPP1* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Детальна інформація щодо методики генотипування описані в одній із попередніх наших публікацій [2]. Одержані результати опрацьовували статистично з використанням пакету програм SPSS 17.0. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження. Генотипування хворих із ЦД 2-го типу та пацієнтів контрольної групи за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* дало змогу виявити частоту окремих поліморфних варіантів цього гена залежно від наявності чи відсутності супутньої серцево-судинної патології (табл. 1). Аналізуючи розподіл генотипів за K121Q поліморфізмом в залежності від наявності чи відсутності супутньої ІХС, бачимо що співвідношення поліморфних варіантів (K/K і K/Q + Q/Q) серед хворих із ЦД 2-го типу без ІХС становило 57,9 і 42,1 %, а з супутньою ІХС – 66,0 і 34,0 % відповідно ($\chi^2 = 0,482$; $P = 0,488$). Отже, у хворих із ЦД 2-го типу не існує достовірного зв'язку між досліджуваним поліморфізмом гена *ENPP1* та розвитком супутньої ІХС.

Ще один аналіз частот генотипів за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* дав можливість стверджувати про те, що не існує статистично достовірної різниці у розподілі алельних варіантів серед хворих із цукровим діабетом 2-го типу з супутньою аритмією та без неї. Так, серед хворих із ЦД 2-го типу з нормальним серцевим ритмом осіб з K/K генотипом було 62,9 %, а з K/Q + Q/Q генотипом – 37,1 %. У пацієнтів з супутньою аритмією різні поліморфні варіанти зустрічалися в 71,8 і 28,2 % випадків відповідно ($\chi^2 = 1,031$; $P = 0,310$).

Вивчаючи розподіл генотипів за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* у хворих із ЦД 2-го типу в залежності від наявності чи відсутності супутньої гіпертрофії міокарда можна зробити висновок, що не існує достовірного зв'язку між вивченим поліморфізмом та розвитком даної супутньої патології. Частота алельних варіантів (K/K і K/Q + Q/Q) серед хворих із ЦД 2-го типу без супутньої гіпертрофії міокарда дорівнювала 68,6 і 31,4 %, а в осіб з супутньою гіпертрофією – 63,4 і 36,6 % відповідно ($\chi^2 = 0,422$; $P = 0,516$).

Аналіз частоти алейних варіантів за K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* у хворих із ЦД 2-го типу в залежності від наявності чи відсутності в анамнезі інфаркту міокарда виявив, що не існує достовірного зв'язку між досліджуваним поліморфізмом та виникненням ІМ. Серед хворих із

ЦД 2-го типу без ІМ в анамнезі гомозигот за основним алелем К/К було 72,7 %, а носіїв мінорного алеля К/К + Q/Q – 27,3 %. У пацієнтів з наявністю ІМ в анамнезі розподіл генотипів становив 64,5 і 35,5 % відповідно ($\chi^2 = 0,307$; $P = 0,579$).

Таблиця 1 – Зв'язок K121Q поліморфізму гена *ENPP1* з розвитком супутньої серцево-судинної патології у хворих із ЦД 2-го типу

Генотип	Супутня патологія, n (%)	
	ІХС (–)	ІХС (+)
К/К	11 (57,9)	95 (66,0)
К/К + Q/Q	8 (42,1)	49 (34,0)
$\chi^2 = 0,482$; $P = 0,488$		
	Аритмії (–)	Аритмії (+)
К/К	78 (62,9)	28 (71,8)
К/К + Q/Q	46 (37,1)	11 (28,2)
$\chi^2 = 1,031$; $P = 0,310$		
	Гіпертрофія міокарда (–)	Гіпертрофія міокарда (+)
К/К	35 (68,6)	71 (63,4)
К/К + Q/Q	16 (31,4)	41 (36,6)
$\chi^2 = 0,422$; $P = 0,516$		
	ІМ (–)	ІМ (+)
К/К	98 (64,5)	8 (72,7)
К/К + Q/Q	54 (35,5)	3 (27,3)
$\chi^2 = 0,307$; $P = 0,579$		
	Ішемічний інсульт (–)	Ішемічний інсульт (+)
К/К	86 (70,5)	20 (48,8)
К/К + Q/Q	36 (29,5)	21 (51,2)
$\chi^2 = 6,361$; $P = 0,012$		

Примітка: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм

Розподіл генотипів (К/К і К/К + Q/Q) за досліджуваним поліморфізмом гена *ENPP1* у хворих із ЦД 2-го типу, що перенесли інсульт, та у пацієнтів, у яких немає даної патології, становив: 48,8 і 51,2 % та 70,5 і 29,5 % відповідно. Таким чином, у хворих із ЦД 2-го носіїв мінорного алеля К/К + Q/Q ризик виникнення ішемічного інсульту достовірно вищий, ніж у гомозигот за основним алелем К/К ($\chi^2 = 6,361$; $P = 0,012$).

Обговорення результатів. У проведених нами дослідженнях встановлено, що серед хворих із ЦД 2-го типу не існує достовірного зв'язку між K121Q поліморфізмом гена *ENPP1* і розвитком проаналізованих нами супутніх серцево-судинних захворювань (ІМ, ІХС, гіпертрофія міокарда, аритмії). Винятком є лише цереброваскулярна патологія, а саме ішемічний інсульт. У хворих з генотипом К/К + Q/Q ризик виникнення ішемічного інсульту значно вищий, ніж у гомо-

зигот за основним алелем К/К. Відомо, що ішемія головного мозку внаслідок мікро- та макросудинних уражень при цукровому діабеті має метаболічну основу розвитку. Так, за даними численних досліджень, у хворих із ЦД ризик виникнення ішемічного інсульту підвищується у 1,5–6 разів [9].

У своїх дослідженнях M. Moehlecke et al. не встановили залежності між досліджуваним поліморфізмом гена *ENPP1* і розвитком ІХС у пацієнтів із ЦД мешканців Бразилії. Розподіл алейних варіантів гена *ENPP1* за поліморфізмом K121Q (К/К, К/К + Q/Q) у групі хворих на ЦД із ІХС був 60,8; 34,4 і 4,8 %, а у хворих без ІХС – 64,0; 32,7 і 3,3 % відповідно ($P = 0,574$) [10]. Проте в дослідженнях G. Lazarevic et al. та I. Tasic et al., навпаки, встановили зв'язок досліджуваного поліморфізму з розвитком ІХС у мешканців Сербії, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Автори ствер-

джують, що в осіб з генотипом K/Q + Q/Q високий ризик виникнення ІХС у хворих із ЦД [7]. Розподіл генотипів K/K і K/Q + Q/Q серед хворих із ІХС, становив 71,25 і 28,75 % проти 82,0 і 18,0 % у контролі, що достовірно відрізнявся ($P < 0,05$) [12]. Такі ж дані отримали О. G. Shaker і М. F. Ismail, вони виявили асоціацію цього поліморфізму з інфарктом міокарда в єгипетській популяції ($P = 0,004$). Вчені установили, що у

носіїв мінорного алеля ризик виникнення інфаркту міокарда в 3 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем [8]. G. Endler et al. довели, що у носіїв мінорного алеля K/Q + Q/Q мешканців Відня ризик виникнення інфаркту міокарда у 2,6 рази вищий, а в мешканців центральної Німеччини – у 4,5 рази вищий, ніж у осіб з K/K генотипом, за досліджуванним поліморфізмом гена *ENPP1* [13].

Висновки

Встановлено, що у хворих із ЦД 2-го типу, носіїв мінорного алеля (K/Q + Q/Q) ризик виникнення ішемічного інсульту більший, ніж у осіб за

основним алелем (K/K). Не існує асоціації між поліморфізмом K121Q гена *ENPP1* і розвитком такої супутньої патології, як ІХС, ІМ, гіпертрофія міокарда та аритмія у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

References (список літератури)

1. Chernyavska IV. [Poednannya tsukrovogo diabetu 2 typu ta sertsevo-sudynnoyi patologiyi: struktura, osoblyvosti klinichnogo profilu i zminy metabolizmu]. *Klinichna endokrynologiya ta endokryna hirurgiya*. 2015;4(52):31–36
2. Marchenko IV, Prasol DA. [Asotsiatsiya K121Q-polimorfizmu gena ehtonukleotyd pirofosfatazy/fosfodiesterazy 1 (ENPP1) u patsiyentiv iz tsukrovym diabetom 2-ho typu z riznymy velychynamy IMT]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015;3(4):543–549.
3. McAteer JB, Prudente S, McAteer JB, Bacci S. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes in European population. *Diabetes*. 2008;57:1125–1130.
4. Tang ST, Shen XR, Tang HQ. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in different populations: evidence based on 40 studies. *Endocr. J.* 2014;61(11):1093–1103.
5. Stoleran ES, Manning AK, McAteer JB. Haplotype structure of the ENPP1 gene and nominal association of the K121Q missense single nucleotide polymorphism with glycemic traits in the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2008;57:1971–1977.
6. Chen MP, Chung FM, Chang DM. ENPP1 K121Q polymorphism is not related to type 2 diabetes mellitus, features of metabolic syndrome, and diabetic cardiovascular complications in a Chinese population. *The Review of Diabetic Studies*. 2006;3(1):21–30.
7. Lazarevic G, Milojkovic M, Tasic I. PC-1 (ENPP1) K121Q polymorphism in overweight and obese type 2 diabetic coronary heart disease patients. *Acta Cardiologica*. 2008;63(3):323–330.
8. Shaker OG, Ismail MF. Association of genetic variants of MTHFR, ENPP1, and ADIPOQ with myocardial infarction in Egyptian patients. *Cell Biochem. Biophys.* 2014;69:265–274.
9. Pashkovska NV, Pashkovskiy VM. [Gostri porushennya mozkovogo krovoobigu u hvoryh na tsukrovyy diabet]. *Praktychna angiologiya*. 2011;5-6(44-45). Retrieved from: <http://www.angiology.com.ua/ua-issue-article-423#Gostri-porushennya-mozkovogo-krovoobigu-u-hvorih-na-cukroviy-diabet>
10. Moehlecke M, Kramer CK, Leitão CB. ENPP1 K121Q polymorphism and ischemic heart disease in diabetic patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010;94(2):157–161.
11. Rozumenko I.A., Garbusova V.Y., Ataman Y.A., Polonikov A.V., Ataman A.V. K121Q Polymorphism of the ENPP1 gene is related to acute coronary syndrome in Ukrainian patients with normal but not enhanced body mass index. *OnLine J. Biol. Sci.* 2014;14(4):271–276.
12. Tasic I, Milojkovic M, Sunder-Plassmann R. The association of PC-1 (ENPP1) K121Q polymorphism with metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta*. 2007;377:237–242.
13. Endler G, Mannhalter C, Sunder-Plassmann HJ. The K121Q polymorphism in the plasma cell membrane glycoprotein 1 gene predisposes to early myocardial infarction. *Mol. Med.* 2002;80:791–795.

(received 30.03.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 30.03.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

A. V. Sokhan,
*Kharkiv National Medical
University, 4 Nauky ave., Kharkiv,
61000, Ukraine*

**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF ENTEROVIRAL MENINGITIS IN ADULTS**

The aim is to detect and characterize clinical symptoms and laboratory abnormalities in adult patients with enteroviral meningitis.

Materials and methods. 39 cases of enteroviral meningitis in adults were analyzed. The average age of the patients was 24.05 ± 0.91 years. Among them were 20 men and 19 women. The comparison group consisted of 12 patients without diseases of the central nervous system. We analyzed the clinical symptoms, indicators of complete blood count, clinical analysis of cerebrospinal fluid (CSF), as well as the level of neuron-specific enolase (NSE), lactate, LDG, cortisol, creatine kinase and cholinesterase in the CSF of patients at the time of admission and on 10–12 day of treatment.

Results. The disease is characterized by acute onset with fever, headache, photophobia, sore throat, cough, dyspeptic symptoms. Patients hospitalized at 3.33 ± 0.27 day of illness. Noteworthy is the absence or weak expression of meningeal signs in more than 76 % of cases. In the clinical analysis of the CSF we discovered two types of change – in 24 (61.54 %) cases dominated lymphocytes, while in 15 (38.46 %) predominated neutrophils. In the first day after admission CSF levels of creatinine kinase and lactate was significantly higher and levels of cortisol, cholinesterase and lactate dehydrogenase was significantly lower compared with the control group ($P < 0.05$).

Conclusions. Enteroviral meningitis is found mostly in young people. It is characterized by acute onset with typical symptoms of meningeal syndrome, but meningeal signs in most patients are mild (61.54 %) or negative (15.39 %). Clinical analysis of CSF is characterized by typical for aseptic meningitis changes, but in 38.46 % cases neutrophil level was above 50 %. In the acute phase there is a significant increased CSF level of cortisol, lactate, NSE, CK and decrease of LDH and cholinesterase, which can be used in differential diagnosis and evaluation of pathogenic disorders.

Keywords: enteroviral meningitis, clinical symptoms, cerebrospinal fluid analysis.

Corresponding author: antonsokhan@gmail.com

Резюме

А. В. Сохань,
*Харківський національний
медичний університет, проспект
Науки 4, м. Харків, Україна,
61022*

**КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЕНТЕРОВІРУСНИХ МЕНІНГІТІВ У ДОРОСЛИХ**

Мета роботи – оцінка особливостей клінічного перебігу та лабораторних змін у дорослих пацієнтів з ентеровірусним менінгітом.

Матеріали та методи. Були проаналізовані 39 випадків менінгіту ентеровірусної етіології у дорослих. Середній вік хворих склав $24,05 \pm 0,91$ років. Серед них 20 чоловіків і 19 жінок. У групу порівняння увійшли 12 пацієнтів без захворювань ЦНС. Проаналізовано клінічні симптоми захворювання, показники клінічного

аналізу крові, клінічний аналіз цереброспінальної рідини (ЦСР), а також рівні нейрон специфічної енолази, лактату, лактатдегідрогенази, кортизолу, креатинінкінази і холінестерази у ЦСР хворих на момент надходження до стаціонару та на 10–12 добу лікування.

Результати. Захворювання характеризувалося гострим початком з підвищення температури тіла, головного болю, фотофобії, болю у горлі, кашлю, диспепсичних симптомів. Пацієнти госпіталізувалися на $3,33 \pm 0,27$ день хвороби. Звертає на себе увагу відсутність або слабка вираженість менингеальних знаків в більш ніж 76 % випадків. У клінічному аналізі ЦСР, спостерігалися два види змін – у 24 (61,54 %) пацієнтів переважали лімфоцити, в той час як у 15 (38,46 %) переважали нейтрофіли. В гострому періоді у ЦСР визначені достеменно вищий у порівнянні з контрольною групою рівень лактату та креатинінкінази, та нижчі рівні кортизолу, холінестерази та лактатдегідрогенази ($P < 0,05$).

Висновки. Ентеровірусні менингіти зустрічаються в основному у молодих людей. Вони характеризується гострим початком з типовими для менингеального синдрому симптомів, однак менингеальні знаки у більшості пацієнтів негативні (15,39 %) або слабка виражені (61,54 %). Клінічний аналіз ЦСР характеризується типовим для асептичних менингітів змін, але в 38,46 % випадків рівень нейтрофілів був вищий 50 %. В гострому періоді спостерігається значне підвищення рівня кортизолу, лактату, NSE, креатинінкінази, і зниження активності ЛДГ та холінестерази, що може бути використано в диференційній діагностиці та оцінці патогенетичних порушень.

Ключові слова: ентеровірусний менингіт, клінічні симптоми, аналіз цереброспінальної рідини.

Резюме

А. В. Сохань,

Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки 4, г. Харьков, Украина, 61022

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ВЗРОСЛЫХ

Цель работы – оценка особенностей клинического течения и лабораторных изменений у взрослых пациентов с энтеровирусным менингитом.

Материалы и методы. Были проанализированы 39 случаев острого менингита энтеровирусной этиологии у взрослых. Средний возраст больных составил $24,05 \pm 0,91$ лет. Среди них 20 мужчин и 19 женщин. В группу сравнения вошли 12 пациентов без заболевания ЦНС. Проанализированы клинические симптомы заболевания, показатели клинического анализа крови, клинический анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также уровень нейтронов специфической енолазы (NSE), лактата, лактатдегидрогеназы, кортизола, креатининкиназы и холинэстеразы в ЦСЖ больных на момент поступления в стационар и на 10–12 сутки лечения.

Результаты. Заболевание характеризовалось острым началом с повышения температуры тела, головной боли, фотофобии, боли в горле, кашля, диспепсических симптомов. Пациенты госпитализировались на $3,33 \pm 0,27$ день болезни. Обращает на себя внимание отсутствие или слабая выраженность менингеальных знаков в более чем 76 % случаев. В клиническом анализе ЦСЖ, мы обнаружили два вида изменений: у 24 (61,54 %) пациентов преобладали лимфоциты, в то время как у 15 (38,46 %) преобладали нейтрофилы. В остром пе-

риде в ЦСЖ определены достоверно высокие, по сравнению с контрольной группой, уровень лактата и креатининкиназы, и низкие уровни кортизола, холинэстеразы и лактатдегидрогеназы ($P < 0,05$).

Выводы. Энтеровирусные менингиты встречаются в основном у молодых людей. Они характеризуется острым началом, с типичными для менингеального синдрома симптомами, однако менингеальные признаки у большинства пациентов отрицательные (15,39 %) или слабо выражены (61,54 %). Клинический анализ ЦСЖ характеризуется типичными для асептических менингитов изменениями, но в 38,46 % случаев уровень нейтрофилов был выше 50 %. В остром периоде наблюдается значительное повышение уровня кортизола, лактата, NSE, креатининкиназы, и снижение активности ЛДГ и холинэстеразы, что может быть использовано в дифференциальной диагностике и оценке патогенетических процессов.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, клинические симптомы, анализ цереброспинальной жидкости.

Автор, відповідальний за листування: antonsokhan@gmail.com

Introduction

Enteroviruses are the leading cause of aseptic meningitis, which is the most frequent central nervous system infection worldwide. Aseptic meningitis in children is the most commonly encountered serious illness associated with enteroviral infections, often appearing in the form of an outbreak [1–3]. In adults, enterovirus neuroinfections also expired, since they are most common. Enteroviruses are the most common cause of viral meningitis in Kharkiv region, accounting for 43.9 % of aseptic meningitis cases in which a causative agent has been identified [4]. In Ukraine, despite the high prevalence of enteroviral neuroinfections, research aimed at the description of the features of the clinical course and laboratory changes in these patients is not enough.

The present study **aimed** to detect and characterize clinical symptoms and laboratory abnormalities in adult patients with enteroviral meningitis.

Methods. Potential study participants were admitted in Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Kharkiv, Ukraine). The inclusion of patients in the research program conducted with the selection criteria. Inclusion criteria: clinical symptoms typical for acute meningitis, etiological confirmation of enteroviral etiology of disease by CSF PCR, age of patients 18 to 65 years, voluntary consent of the patient to participate in the study. Patients were excluded in the following cases: the presence of comorbidities, which can influence the clinical course and laboratory changes – HIV, Alzheimer's disease,

multiple sclerosis, hematological diseases, malignant neoplasms, etc.

At hospital admission, demographic data were obtained from study patients along with a number of clinical indices. Briefly, anamnesis of the disease complains and neurological status were recorded. Past medical history was obtained along with routine laboratory exams. All significant events up to hospital discharge or death were recorded. Detection of enteroviral RNA (Human enterovirus) in CSF performed by polymerase chain reaction (PCR), with hybridization-fluorescence detection method («AmpliSens® Enterovirus-FL», Russian Federation).

39 cases of enteroviral meningitis were analyzed. We have been analyzed clinical symptoms of the disease, indicators of complete blood count (CBC) test, clinical analysis of CSF, as well as the CSF levels of neuron specific enolase (NSE), lactate, lactate dehydrogenase (LDG), cortisol, creatine kinase (CK) and cholinesterase. The laboratory parameters of CSF that were used in this study are used to determine the severity of metabolic disorders and the degree of neuronal damage in bacterial neuroinfections and strokes [5, 6]. However, the diagnostic significance of these indicators for enteroviral neuroinfections is not clear.

As a comparison group 12 patients with acute respiratory infection and meningism were selected. Cerebrospinal fluid of patients was sampled only with diagnostic purposes, and the presence of CNS inflammatory processes has been excluded. Performing a lumbar puncture was in line with the



usual protocols of diagnostics and treatment of patients with meningeal signs. Patients involved in the study were not subjected to additional invasive procedures. The CSF samples were immediately frozen at -20°C until subsequent analysis. To determine level of metabolic, neurodegenerative and other pathogenic changes was identified level of CSF NSE, lactate, LDG, cortisol, CK and cholinesterase level on admission and after 10–12 days of treatment. Analysis of CSF NSE and cortisol level, was performed using an enzyme immunoassay based on the sandwich technique («Xema–Medica» Kit, Russian Federation); the level of LDG, total cholinesterase, CK, determined by the kinetic photometric method using a diagnostic kit «DAC–SpectroMed» company, Moldova; lactate was determined by an enzymatic calorimetric method («Olvex Diagnosticum», Russian Federation), in Central scientific research laboratory of Kharkov National Medical University. Work conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. All data were analyzed using «BioStat» and «Microsoft Excel» programs. Descriptive statistics, including mean, standard error of the mean were computed for all continuous variables. Frequencies and percentages

were determined for categorical variables. Normality was assessed for all continuous variables using the Kolmogorov–Smirnov test. An independent samples *t*-test was used when no violations of the normality assumption were observed. Otherwise, a Mann–Whitney test was used, as appropriate. *P*-value of < 0.05 was used for significance.

Results and discussion

39 cases of enteroviral meningitis were analyzed; the median age was 24.05 ± 0.91 years old. Among them – 20 men and 19 women. The results of the analysis of the clinical picture of enteroviral meningitis have shown that they are characterized by acute onset, with the increase body temperature to $37\text{--}38^{\circ}\text{C}$ (58.97 % of patients) or to $38\text{--}40^{\circ}\text{C}$ (41.02 % of patients), headache (100 %), sore throat (23.07 %), cough (17.95 %), dyspeptic symptoms are suddenly rare – diarrhea at 20.51 % and abdominal discomfort only in 23.07 % cases (Table 1). At 2–3 day of illness the patient's condition getting worse by increasing headache, photophobia, vomiting, due to which patients asked for medical help. On average, patients hospitalized at 3.33 ± 0.27 day of illness. On examination, attention is drawn to the absence or weak expression of meningeal signs in more than 76 % of such patients (Table 1).

Table 1 – Clinical symptoms and their frequency in patients with enteroviral meningitis at admission in hospital

<i>Symptoms</i>	<i>Enteroviral meningitis (n = 39)</i>
headache (n, %)	39 (100 %)
<i>increased body temperature</i>	
37–38°C (n, %)	23 (58.97 %)
38–39°C (n, %)	13 (33.33 %)
39–40°C (n, %)	3 (7.69 %)
<i>meningeal signs</i>	
negative (n, %)	6 (15.39 %)
mild severity (n, %)	24 (61.54 %)
moderate severity (n, %)	9 (23.07 %)
photophobia (n, %)	7 (17.95 %)
dizziness (n, %)	9 (23.08 %)
nausea (n, %)	29 (74.36 %)
vomiting (n, %)	27 (69.23 %)
diarrhea (n, %)	8 (20.51 %)
abdominal discomfort (n, %)	9 (23.07 %)
sore throat (n, %)	9 (23.07 %)
cough (n, %)	7 (17.95 %)
enlarged submandibular, neck lymph nodes (n, %)	3 (7.69 %)

After the start of the standard treatment, in accordance with the Ukrainian standards for the treatment of serous meningitis with sorbents, rheosorbilact, L-lysine, furosemide, ceftriaxone, magnesium sulfate, metoclopramidum, piracetam, vitamins B1 and B6, paracetamol – status of patients improved rapidly. The main symptoms like headache – disappeared after 3.95 ± 0.35 days of treatment, the body temperature returned to normal on 4.00 ± 0.58 day, meningeal symptoms disappeared after 2.67 ± 0.27 days. Complications were not observed, including the appearance of focal neurological symptoms. The duration of treatment in the hospital was 15.10 ± 0.45 days.

Only two patients had prolonged duration of the disease – the symptoms were observed for 5–7 days longer than usual.

Analyzing data of CBC test, it is clear that even in the first days of treatment in patients with enteroviral meningitis results of CBC are no different from the normal rate.

In the clinical analysis of the CSF, we have found two kinds of changes – some patients with predominated number of CSF lymphocytes ($n = 24$, 61.54 %), while others – neutrophils ($n = 15$, 38.46 %). For this indicator, the patients were divided into two groups (Table 2).

Table 2 – Clinical analysis of CSF parameters in patients with enteroviral meningitis depending on the level of lymphocytes in the course of the disease

CSF parameters	Enteroviral meningitis with CSF lymphocytes level higher than 50 % ($n = 24$)		Enteroviral meningitis with CSF lymphocytes level lower than 50 % ($n = 15$)	
	The first 24 hours after admission ($M \pm SE$)	On 10–12 day of treatment ($M \pm SE$)	The first 24 hours after admission ($M \pm SE$)	On 10–12 day of treatment ($M \pm SE$)
WBCs, $10^6 \cdot 1 \mu\text{L}$	187.70 ± 37.00^1	51.35 ± 13.47	309.53 ± 70.85^1	41.08 ± 7.92
Protein, g/l	0.51 ± 0.05	0.33 ± 0.06	0.54 ± 0.08	0.29 ± 0.03
Neutrophil, %	19.26 ± 2.43^1	4.53 ± 1.07	73.87 ± 3.11^1	5.63 ± 1.80
Lymphocyte, %	81.58 ± 2.50^1	96.00 ± 1.15	25.2 ± 3.2^1	90.08 ± 6.55
Glucose, mmol/l	3.10 ± 0.13^1	2.58 ± 0.12	2.77 ± 0.27^1	2.81 ± 0.15
Chloride, mmol/l	116.40 ± 1.98	114.23 ± 2.37	118.70 ± 2.77	111.46 ± 2.50

Remark: ¹ – a statistically significant difference between the results on groups of patients ($p < 0.05$); M – mean levels; SE – standard error.

In patients with a predominance of neutrophils was found significantly higher levels of CSF WBCs ($p < 0.05$). CSF analysis characterized by increased levels of WBCs up to $500 \cdot 10^6 \cdot 1 \mu\text{L}$, and increased level of protein to 0.5 g/l. Other parameters of the clinical analysis of the CSF remained within normal limits. At 10–12 days of treatment clinical indicators CSF analysis were normalized, but WBCs level was still elevated a little (Table 2). Comparing the clinical, laboratory, and other indicators we do not detect significant differences among patients with a predominance of CSF lymphocytes or neutrophils.

To determine the severity of metabolic disturbances and compensatory reactions in brain tissue and the diagnostic significance of some CSF parameters we determined the CSF levels of cortisol, lactate, LDH, CK, cholinesterase and NSE in the course of the disease.

In patients with enteroviral meningitis CSF cortisol level in the first 24 hours after admission was 46.23 ± 4.17 nmol/L, which was significantly lower than in control group – 69.26 ± 3.68 ($p < 0.05$). After 10–12 days of treatment CSF cortisol levels decrease to 30.26 ± 0.82 nmol/L ($p < 0.05$) (Table 3). The level of CSF lactate – 2.74 ± 0.70 mmol/L was significantly raised than in the control group 1.65 ± 0.29 mmol/L ($p < 0.05$), which together with a significantly low rate of LDH activity ($p < 0.05$) reflects the presence of a significant hypoxic disorders of brain tissue in patients with enteroviral meningitis in comparison with control group ($p < 0.05$). Even at 10–12 day of treatment in CSF of patients with meningitis saved a significant increased lactate levels ($p < 0.05$) (Table 3). Such changes show that, despite the improvement in the patient's condition and the disappearance of clinical symptoms, hypoxic changes persist, which subsequently causes the

formation of residual phenomena such as chronic headaches, asthenic syndrome, memory loss, etc.

It is proved that CK activity is increased in patients with meningitis [7, 8] our results show

significantly high levels of activity of CK in the first 24 hours of treatment in patients with enteroviral meningitis in comparison with the control group (Table 3).

Table 3 – The level of cortisol, lactate, LDG, CK, cholinesterase and NSE in CSF of patients with enteroviral meningitis in the first 24 hours after admission and on 10–12 day of treatment

CSF parameters	Enteroviral meningitis (n = 39)		Control group (n = 12)
	the first 24 hours after admission ($M \pm SE$)	on 10–12 day of treatment ($M \pm SE$)	the first 24 hours after admission ($M \pm SE$)
Cortisol, nmol/L	$46.23 \pm 4.17^{1,2}$	30.26 ± 0.82	69.26 ± 3.68
Lactate, mmol/L	2.74 ± 0.70^2	2.20 ± 0.12^2	1.65 ± 0.29
LDG, U/L	$15.02 \pm 3.6^{1,2}$	23.79 ± 1.07	25.04 ± 2.32
CK, U/L	$3.24 \pm 0.52^{1,2}$	4.45 ± 0.72	2.43 ± 0.61
cholinesterase, U/L	94.31 ± 8.77^2	82.74 ± 7.32	147.16 ± 11.43
NSE, mcg/L	16.32 ± 0.36^1	11.65 ± 0.21^1	15.71 ± 0.47

Remark: ¹ – a statistically significant difference between the results on the first 24 hours after admission and on 10 – 12 day of treatment ($p < 0.05$); ² – a statistically significant difference with the control group ($p < 0.05$); M – mean levels; SE – standard error.

Cholinesterase involved in the transmission of nerve impulses. Suggest that the cholinesterase hydrolyzes acetylcholine at neuromuscular junctions and thereby protects them from excess of acetylcholine [9, 10]. In addition, the cholinesterase is able to carry out the hydrolysis of many toxic organophosphorus compounds [9, 10]. It is found that the introduction of animal recombinant human cholinesterase 100 % protects against lethal doses of organophosphorus compounds organophosphorus compound [10]. In our study we found a significant decrease in cholinesterase activity in patients with enteroviral meningitis when compared with the control group ($p < 0.001$) (Table 3). However, on the 10-th–12-th day of treatment, the level of cholinesterase also remained low, which, together with lactate, indicates longer – lasting metabolic changes and the violation of compensatory functions of CNS tissues compared

with the clinical symptoms of the disease (Table 3). The level of NSE in the first 24 hours of treatment was significantly increased in patients with meningitis – 16.32 ± 0.36 mcg/L and at 10–12 day of treatment the level of NSE significantly decrease – 11.65 ± 0.21 mcg/L ($p < 0.001$) (Table 3). A significant increase level of NSE in the acute period of the disease was unexpected for us, as it is proved that the level of NSE increases with neurons damage [11]. However, the patients we observed had no symptoms typical for encephalitis, such as focal neurological deficits or mental disorders. Such NSE indications confirm neuronal damage even in patients with mild meningitis. It can help to understand the mechanisms of formation of residual symptoms in survivors after meningitis, and to improve diagnostic and therapeutic methods including during the recovery period.

Conclusions

1. The results showed that enterovirus meningitis occurs mainly in young adults. It is characterized by acute onset with fever, severe headache, since 2–3 day of the disease photophobia, nausea and vomiting start. However meningeal symptoms in most patients, negative (15.39 %) or mild (61.54 %). Symptoms of dyspeptic syndrome found only in 23.07 % of cases.

2. Even in the first day of treatment in patients with enteroviral meningitis results of CBC are no different from the normal rate.

3. The clinical analysis of CSF characterized by typical for aseptic meningitis changes, but in 38.46 % neutrophil level was higher than 50 %.

4. In the first 24 hours after hospitalization identified a significant increase in levels of cortisol, lactate, NSE, CK, and decreased activity of LDH,

cholinesterase. That reflects the pathogenic disorders and CNS cell damage that develop in patients with enteroviral meningitis. These markers can be used in differential diagnosis and evaluation of pathogenic disorders.

5. On the 10–12th day of treatment, despite the

disappearance of clinical symptoms of the disease, CSF of patients with enterovirus meningitis retained an increased level of lactate and a decrease in cholinesterase activity, which indicates a prolonged metabolic disorders and damage to CNS cells, longer than clinical manifestations of the disease.

References

1. Diedrich S, Schreier E. Aseptic meningitis in Germany associated with echovirus type 13. *BMC Infect Dis.* 2001;1:14. doi: 10.1186/1471-2334-1-14
2. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:272–277. doi: 10.1097/QCO.0b013e3280ad4672
3. Mullins JA, Khetsuriani N, Nix WA, Oberste MS, LaMonte A, Kilpatrick DR, Dunn J, Langer J, McMinn P, Huang QS, Grimwood K, Huang C, Pallansch MA. Emergence of echovirus type 13 as a prominent enterovirus. *Clin Infect Dis.* 2004;38:70–77. doi: 10.1086/380462
4. AV Sokhan. [Polymerase chain reaction in diagnosis of acute neuroinfections in adults]. *International Medical Journal.* 2016, №2, P. 93–95.
5. Dash PC, Patro D. Role of CSF CK, LDH, GGTP enzyme levels in diagnostic and prognostic evaluation of meningitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014;8(7):MC19–MC22. doi:10.7860/JCDR/2014/9675.4615.
6. Wang Y, Wang L, Li J, Shi L, Yao M, Guan X, Ouyang B. Predictive value of cerebrospinal fluid lactate for the diagnosis of bacterial meningitis in patients post-neurosurgical operation with blood-contaminated cerebrospinal fluid. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017 May;29(5):425–430. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.008.
7. Bajgar J, Bartosova L, Kuca K, Jun D, Fusek J. Changes of cholinesterase activities in the rat blood and brain after sarin intoxication pretreated with butyrylcholinesterase. *Drug Chem. Toxicol.* 2007. V. 30, № 4. P. 351–359.
8. Dash PC, Patro D. Role of CSF CK, LDH, GGTP Enzyme Levels in Diagnostic and Prognostic Evaluation of Meningitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR.* 2014;8(7):MC19–MC22. doi:10.7860/JCDR/2014/9675.4615
9. Lenz DE, Yeung D, Smith JR, Sweeney RE, Lumley LA, Cerasoli DM. Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: A mini review. *Toxicology.* 2007. V. 233, No 1–3. P. 31–39.
10. Girard E, Bernard V, Minic J, Chatonnet A, Krejci E, Molgó J. Butyrylcholinesterase and the control of synaptic responses in acetylcholinesterase knockout mice. *Life Sci.* 2007. V. 80, No 24–25. P. 2380–2385.
11. Oh SH, Lee JG, Na SJ, et. all. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior – circulation infarction using the initial serum neuron – specific enolase level. *Arch. Neurol.* 2003; 60(1): 37–41.

(received 03.04.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 03.04.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

A. V. Pachevska,
Ju. V. Philimonov,
*Vinnitsa Pirogov National Medical
University, 56 Pirogov str., Vinni-
tsa, Ukraine, 21018*

**EVALUATION OF SALIVA CRYSTALLIZATION DURING
ORTHODONTIC TREATMENT IN CHILDREN**

Recently a lot of new diagnostic technologies are implemented in all branches of medicine, which are based on the micromorphological picture of dried biological liquids.

Aim. To study the variation in shaping crystalline aggregates of children aged 7–16 years with non-removable orthodontic equipment.

Materials and methods. Drops of the biological liquid were applied on a skim object-plate placed horizontally. Volume of the drop was 0.2 mL. Diameter of the drop on object-plate was 5–7 mm. Average thickness – approximately 1 mm. At a temperature of 20–25 degrees and relative humidity of 65–70 % the samples were dried. The dried drop (facies) was examined under the microscope and photographed.

Results. As the results of quantitative research we can identify the following types of oral fluid system: facies that cover an area of salt crystals up to 70–75 %, facies that cover an area of salt crystals up to 20–70 %, facies that cover an area of salt crystals up to 20 %. As a result of microscopy we have identified 3 groups of saliva structuring: in the central (salt area) of the drug there is indicated the only structure of crystals dendritic processes, which tend to merge with themselves. Peripheral zone is wide and free of crystal. Crystallization starts in the transition zone. In another group in the central area of the salt drug there are isolated single cruciform crystals with less fewer dendritic processes. Peripheral zone is narrowed, has radial cracks and multidirectional shallow cracks. The process of crystallization starts in the protein area (extended transition zone). In the third group the central zone of salt drug there are a lot of amorphous structures, single chips of crystals and dendritic formations. Peripheral (protein) zone is narrow, look like a strip with many randomly distributed fissures and crystal-like formations. Dried drop of saliva of children of 7–16 years is characterized by a clear picture of large crystalline structures which go from the center of a drop and merge forming so-called horsetails or ferns. Quantitative indicators of morphological characteristics of crystalline aggregates of mixed saliva: the length of the crystal to the point of branching, the angle of branching, the number of generations of branches of the 1st, 2nd, and others orders, crystal width, crystal length, number of microbranches on the length of the crystal. Quality indicators: uneven thickness of one figure, asymmetry of branches, availability of symmetric and asymmetric processes, the rods without branching with long microprocesses, asymmetry, cross-shaped crystals. Using of fixed orthodontic equipment led to disruption of saliva crystallization. The most movers were for a 6-month treatment of orthodontic appliances.

Conclusions. Crystallographic methods can serve as a sensitive indicator of the functional state not only of the oral cavity, but of the

whole organism in general. Crystallography of the oral fluid can be seen as fairly simple, economical, non-invasive and informative way of testing the condition of the body as a whole and state of cavity of mouth.

Keywords: saliva, crystallization, dento-alveolar anomalies, non-removable orthodontic equipment.

Corresponding author: alisa.paczewska@gmail.com

Резюме

А. В. Пачевська,

Ю. В. Філімонов,

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018

ОЦІНКА КРИСТАЛІЗАЦІЇ СЛИНИ В ДИНАМІЦІ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ У ДІТЕЙ

Мета. Вивчити варіації у формоутворенні кристалічних агрегатів слини при використанні незнімної ортодонтичної апаратури у дітей в динаміці лікування.

Матеріали і методи. Дослідження проводилось на 30-ти дітях віком від 7 до 16 років обох статей, яким виконувалась корекція зубощелепних аномалій за допомогою незнімної ортодонтичної апаратури. Слину збирали 3 рази: на початку лікування, через три, шість місяців після початку лікування. При дослідженні фації визначали якісні (оцінювали взаємне розташування кристалів, їх форму, симетричність відгалужень, описували рисунок, який утворювався після висихання краплі, нерівномірність товщини протягом однієї фігури) та кількісні (розміри, відносну площину білкової, проміжної та солевой зон, підраховували кількість стовбурів без розгалужень, з трикутними мікротріщинками) характеристики кристалоутворення.

Висновки. Використання незнімної ортодонтичної апаратури веде до порушення кристалізації слини. Пік порушення припадає на 6-й місяць лікування ортодонтичними конструкціями.

Ключові слова: слина, кристалізація, зубощелепні аномалії, незнімна ортодонтична апаратура.

Резюме

А. В. Пачевская,

Ю. В. Филимонов,

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018

ОЦЕНКА КРИСТАЛЛИЗАЦИИ СЛЮНЫ В ДИНАМИКЕ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ У ДЕТЕЙ

Цель. Изучить вариации в формообразовании кристаллических агрегатов слюны при использовании несъемной ортодонтической аппаратуры у детей в динамике лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 30-ти детях в возрасте от 7 до 16 лет обоих полов, которым выполнялась коррекция зубочелюстных аномалий с помощью несъемной ортодонтической аппаратуры. Слюну собирали 3 раза: в начале лечения, через три, шесть месяцев после начала лечения. При исследовании фации определяли качественные (оценивали взаимное расположение кристаллов, их форму, симметричность ответвлений, описывали рисунок, который образовывался после высыхания капли, неравномерность толщины одной фигуры) и количественные (размеры, относительную плоскость белковой, промежуточной и солевой зон, подсчитывали количество стволов без разветвлений, с треугольными микроотростками) характеристики кристаллообразования.

Выводы. Использование несъемной ортодонтической аппаратуры ведет к нарушению кристаллизации слюны. Пик нарушения приходится на 6-й месяц лечения ортодонтическими конструкциями.

Ключевые слова: слюна, кристаллизация, зубочелюстные аномалии, несъемная ортодонтическая аппаратура.

Автор, відповідальний за листування: alisa.paczewska@gmail.com

Вступ

Ротова рідина – це складна структура, яка складається з неорганічних та органічних компонентів, що утворена, окрім секрету слинних залоз, мікрофлорою і продуктами її життєдіяльності, вмістом пародонтальних кишень, ясенною рідиною, десквामованим епітелієм, мігруючими в порожнину рота лейкоцитами, залишками харчових продуктів [1, 4]. Ротова рідина при висушуванні утворює кристалічні структури як в нативному стані, так і при додаванні кристалоутворюючих сполук [5]. Використання дослідження кристалоутворення ротової рідини давно використовується у лабораторних дослідженнях як ранній діагностичний тест уражень органів ротової порожнини, так і організму в цілому [3]. Використовується така властивість ротової рідини, як нестійкі зв'язки її компонентів, що за біофізичним складом є ліотропними рідкими кристалами. Ці кристали змінюють свою структуру швидко реагують на зовнішні та внутрішні чинники, які змінюють гомеостаз [2, 5].

Суть методу полягає в аналізі фігур кристалізації, які визначаються вмістом білків та мінеральних солей, що надають певні фізико-хімічні властивості слині. При кристалізації вода випаровується з поверхні краплі, швидкість випаровування різна і залежить від кривизни краплі [1, 2]. Втрата води веде до збільшення концентрації мінеральних солей у центрі та руху білка до периферії. Це основні процеси, які забезпечують утворення характерних візерунків на місці висушеної краплі (фації). При різних патологічних станах у організмі змінюється картина, яку утворюють кристали [7]. Фактично, мікрокристалограма характеризує психоемоційний і функціональний стан організму, рівень обмінних процесів, ступінь важкості запальних процесів і структурно-функціональні властивості емалі зубів [6, 11]. В той же час це неінвазивний, доступний, дешевий метод, який може виконувати роль скринінга при масових обстеженнях [9, 10]. Дані по типу мікрокристалізації рідини можна було б використовувати у якості 1-го етапу оцінки стану ротової порожнини при використанні незнімної ортодонтичної апаратури у дітей [6].

Мета. Вивчити варіації у формоутворенні кристалічних агрегатів слини при використанні незнімної ортодонтичної апаратури у дітей в динаміці лікування.

Матеріали і методи. Дослідження проводилось на 30-ти дітях віком від 7 до 16 років обох статей, яким виконувалась корекція зубочелюстних аномалій за допомогою незнімної ортодонтичної апаратури. Слину збирали 3 рази: на початку лікування, через три, шість місяців після початку лікування. Збір слини здійснювався за допомогою піпетки: на знежирене предметне скло наносили до 0,2 мл слини. Висушували при кімнатній температурі, висушену краплю слини вивчали мікроскопічно при збільшеннях 80 та 100, записували у вигляді графічного файлу на комп'ютері. При дослідженні фації визначали відносну площину білкової, проміжної та сольової зон, оцінювали взаємне розташування кристалів, їх форму, розміри, симетричність відгалужень, описували рисунок, який утворювався після висихання краплі, нерівномірність товщини протягом однієї фігури, наявність симетричних та асиметричних відростків, стержні без розгалужень з довгими мікровідростками, наявність викривлення основного стовбура кристала, визначали, чи є кристали з розмитими контурами, зміни деформуючого та деструктивного характеру – розщеплені кінцівки кристала, підраховували кількість стовбурів без розгалужень, з трикутними мікровідростками, визначали присутність хрестоподібних кристалів.

Перед початком лікування, а саме використанням незнімної ортодонтичної апаратури, пересвідчувались у тому, що пацієнти не страждають на захворювання шлунково-кишкового тракту, порожнина рота санована, гнійних та запальних захворювань пародонту немає.

Кількісні показники морфологічних ознак кристалічних агрегатів змішаної слини проводили, використовуючи методику Барера [1]. Вимірювали довжину кристала до місця розгалуження, кут розгалуження, число дочірніх розгалужень 1-го, 2-го та інші. порядків, ширину кристала, асиметрія розгалуження, довжину кристалу, кількість мікровідгалужень по довжині кристала. Кількісні показники представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Кількісні показники морфологічних ознак кристалічних агрегатів змішаної слини

Показник	Початок лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
1. Довжина кристала до місця розгалуження (мм)	$0,1 \pm 0,042$	$0,05 \pm 0,001$	$0,034 \pm 0,002$
2. Число нащадків розгалужень (в середньому)	3	2	1
3. Ширина кристала (мм)	$0,03 \pm 0,004$	$0,01 \pm 0,004$	$0,01 \pm 0,007$
4. Асиметрія розгалуження (+/-)	+++	+	–
5. Довжина кристала (мм)	$0,54 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,07$
6. Кількість мікророзгалужень по довжині кристала	7 ± 1	4 ± 2	2 ± 1
7. Кут розгалуження (град.)	$90 \pm 0,1$	$120 \pm 1,5$	$67 \pm 4,7$

Результати дослідження. Аналіз 30-ти зразків висушеної ротової рідини дітей від 7 до 16 років обох статей показав, що найчастіше (у 70 %) для неї є характерний чіткий рисунок великих подовжених кристалопризматичних структур, що йдуть від центру краплі, зрощуються між собою з утворенням так званих хвоща або папороті. Радіальні відростки «листя папороті» розтягувались через перехідну зону до периферичної. Розташування цих відростків в периферичній зоні рівномірне, у вигляді тріщин. Перехідна зона широка та вільна від кристалів (Рис.1). У деяких пацієнтів у центральній сольо-

вій зоні препарату зустрічались поодинокі хрестоподібні кристали з меншою кількістю дендритних утворень. У цьому випадку периферична зона була звужена, мала як радіальні тріщини, так і різноспрямовані мілкі тріщини. Зовсім рідко (в 10 % пацієнтів) в центральній зоні не відмічалась кристалізація слини, а в наявності були у великій кількості аморфні структури з розрізненими відламками кристалів та дендритних утворень. Периферична (білкова) зона у цьому випадку була вузька, у вигляді смужки з численними, хаотично розташованими тріщинами та кристалоподібними утвореннями (Рис. 1 А).

Центральна (сольова) зона	Перехідна зона	Периферична (білкова) зона
		
Збільшення x100	Збільшення x100	Збільшення x100

Рисунок 1 – Пацієнт Б-й. Початок лікування

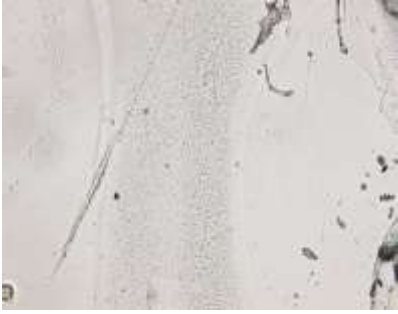
Центральна (сольова) зона	Перехідна зона	Периферична (білкова) зона
		
Збільшення x100	Збільшення x100	Збільшення x100

Рисунок 1А – Пацієнт Я-ко. Початок лікування

Через три місяці після початку лікування відмічалось порушення кристалізації слини, що було видно по якісних та кількісних показниках: в центрі фації кристалізація мала вигляд листка папороті, на периферії ми знову спостерігали тріщини, кристалоподібні утворення (Рис. 2). Тільки у 25 % пацієнтів кристалізація слини

мала вигляд аморфної картини с поодинокими розрізненими «відламками». Ці «відламки», які йшли від центру фації, зрощувались між собою в периферичній зоні, яка була вузькою, у вигляді смужки (Рис. 2А). Кількісні показники відрізнялись від початкових (Табл. 1).



Рисунок 2 – Пацієнт Б-й. Через 3 місяці після початку лікування



Рисунок 2А – Пацієнт Я-ко. Через 3 місяці після початку лікування

Через шість місяців після початку лікування при дослідженні висушених фацій у більшості пацієнтів (75 %) спостерігався розпад кристалів слини, розщеплення верхівки кристала, відсутність мікровідростків (Рис. 3). У 20 % була повна відсутність розгалуження, відростки були довгі, деформовані, як і їх верхівки. Якщо і спостерігалось розгалуження, то тільки верхівки кристала у вигляді шпички. Іноді ми бачили так звану «коралову гілку», тобто однобічне розгалуження. Характер кристалізації був настільки порушений, що робив неможливим дослідження

кількісних показників кристалізації слини (Рис. 3 А).

Обговорення результатів. Дослідниками встановлено [8, 10], що кристалізація біологічних рідин, зокрема слини, це генетично обумовлений процес, пов'язаний з наявністю в ній органічних та неорганічних компонентів. Складові елементи слини миттєво реагують зміною своєї структури на зовнішні та внутрішні чинники. У зв'язку з тим, що кристалізація слини це процес, який об'єднує об'єкти живого та мінерального світів, вона може бути універсальним методом зберігання та передачі інформації.



Рисунок 3 – Пацієнт Б-й. Через 6 місяців після початку лікування

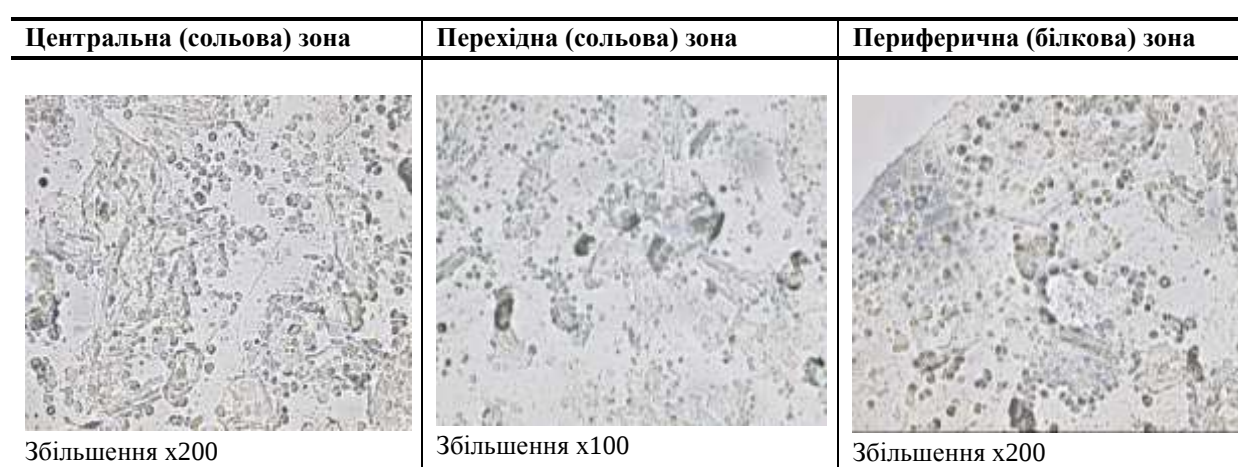


Рисунок 3А – Пацієнт Я-ко. Через 6 місяців після початку лікування

В нашому дослідженні вивчення якісних та кількісних характеристик кристалізації слини дітей до лікування незнімними ортодонтичними апаратами через 3, 6 місяців після початку лікування продемонструвало період стресового стану (на 6-му місяці спостереження), коли у більшості пацієнтів спостерігався розпад кристалів слини, що можна пояснити високим ступенем навантаження на органи ротової порожнини,

порушенням електролітного стану слини. Суб'єктивно це супроводжувалось піком скарг пацієнтів на неприємні відчуття, труднощі при носінні незнімної ортодонтичної апаратури., що підтверджує дані інших дослідників, що в умовах норми і патології організм потрібно розглядати як одне ціле, а зміна окремих компонентів у системі обов'язково призводить до порушень в цілому.

Висновки

Використання незнімної ортодонтичної апаратури веде до порушення кристалізації слини. Пік порушення припадає на 6-й місяць лікування ортодонтичними конструкціями.

Застосування дослідження кристалоутворення слини у якості тест-системи для попередньої

діагностики стану неблагополуччя в ротовій порожнині може бути використано при лікуванні зубощелепних аномалій незнімною ортодонтичною апаратурою як неінвазивний, простий у виконанні, доступний, інформативний, дешевий метод з необмеженими можливостями повторних аналізів.

References (список літератури)

1. Barer GM [Crystallization of the oral fluid under various conditions]. *Problemy neyrostomatologii i stomatologii*. 1998;1:4–6.
2. Barer GM. *Kristallograficheskiy metod izucheniya slyuni* [Crystallographic method of studying saliva]. Moskwa: VUNMTs Roszdruva, 2008. 239 p.

3. Belskaya LV [Experimental study of the crystallization of biological fluids]. *Vestnik ONZ RAN*. 2011;3:12–15.
4. Gayfulina VR [Microcrystallization of oral fluid in different groups of patients and its computer analysis]. *Studentyi BGMU – meditsinskoy nauke i zdravooohraneniyu Belarusi: sbornik nauchnyih studencheskih rabot* [Collection of scientific student works "Students of BSMU – medical science and public health of Belarus]. Minsk 2009, pp. 15–16.
5. Denisov AB. [Microcrystallization of saliva: new methodical approaches]. *Stomatologija*. 2007; 5: 20–23.
6. Mintser OP. [Prospects study of oral fluid krystalohenesis evidence in orthodontics]. *Medichna informatika ta inzheneriya*. 2011;4:38–41.
7. Modnaya Yu. [Morphological characteristics of unstimulated saliva in the pathology of the oral cavity in individuals with different types of vegetative]. *Zagalna patologiya ta patologichna fizIologiya*. 2007;5: 53–55.
8. Tkachenko YuV [Prospects for oral fluid research in evidence-based orthodontics]. *Medichna informatika i inzheneriya*. 2011;4:38–41.
9. Shatohina SN. [Morphological picture of oral fluid: diagnostic capabilities]. *Stomatologija*. 2006; 4:14–17.
10. Shpulina OO [Mikrocrystallization of oral fluid and its prospects for prophylactic study in preventive dentistry(literature review)]. *Ukrainskyi morfolohichniy almanakh*. 2012;3:177–182.
11. Pancu G. Evaluation of caries activity using the micro-crystallization saliva index (IMK). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006;110(1):206–211.

(received 03.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 03.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

I. M. Nikitina,

A. B. Sukharev,

Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov, Sumy, Ukraine, 40007

MODERN ASPECTS OF ANTENAL OBSERVATION IN MULTIPLE PREGNANCY

The study was conducted in the perinatal center of Sumy (Ukraine) at the Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University. Information was collected by interviewing and examining pregnant women using special research methods. Besides, medical histories of children born from multiple pregnancies were analyzed. The purpose of the study was to analyze the course of pregnancy and childbirth with multiple pregnancies in modern conditions.

The data were collected from 182 women with dichoric pregnancy, 86 with monochorionic and 40 with singleton pregnancy.

The aim of our study and summarize the course of pregnancy and delivery in multiple pregnancies in modern conditions.

The analysis of the pregnancy course, labor and perinatal outcomes was carried out at 182 women with duo chorionic and 86 patients with monochorionic twins and 40 women with a singleton pregnancy. Multiple pregnancy was proved to be a monochorionic (MH) and duo chorionic (DX) that is a high risk factor for perinatal complications. The research conducted clinical and laboratory examination methods, research hormonal function fetoplacental complex (FPC), transvaginal ultrasound examination. Statistical processing of data was carried out using the package of applied programs Microsoft Office Excel 2010 and StatSoft Statistica 6.1.

During the analysis of pregnancy abortion threat was detected in 51 (59.3 %) women with monochorionic and 34 (62 %) women with duo chorionic twins. Preeclampsia during pregnancy complicated in 26 (30.2 %) and 43 (23.6 %) patients with monochorionic and duo chorionic placentation type, respectively. A frequent complication of both the MH and DH twins was anemia, which was found in more than half of the surveyed (56.9 and 51 %, respectively). Delivery in the case of multiple pregnancies also occur much more complicated and is three times more than in singleton births terminated surgically. The most frequent indications for operative delivery were first breech fetus, fetal distress during pregnancy and childbirth, retarded fetal growth (RFG), severe preeclampsia, premature detachment of normally situated placenta, anomalies of labor activity. These perinatal losses equally observed both after cesarean section and after spontaneous labor and amounted to 4 % at monochorionic and 1.7 % with duo chorionic twins.

The frequency dependence of identified lesions at pregnancy with twins was established by chorionic. Careful observation of the patients with multiple pregnancies in the antenatal period, the prevention of the most frequent complications, ultrasound monitoring with early pregnancy allows a differentiated approach to the management of pregnancy and childbirth, helping to reduce perinatal morbidity and mortality.

Based on the conclusions we propose practical recommendations.

The recommendations, which were made as a result of the research were realized in the work of the perinatal center

Multiple pregnancies occur with a large number of complications compared with singletons. Thus, the increase in the frequency of multiple pregnancy influences the obstetric and perinatal indicators, pushing this issue in a number of the most pressing issues of modern obstetrics and perinatology.

The prospect of further research requires further study of the problems of antenatal surveillance in multiple pregnancies, prevention of gestational complications, optimization of labor, prevention of perinatal losses.

Keywords: multiple pregnancies, miscarriage, threat of premature birth, transvaginal ultrasonography.

Corresponding author: sukharev1960@yandex.ua

Резюме

І. М. Нікітіна,

А. Б. Сухарєв,

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТЕНАТАЛЬНОГО НАГЛЯДУ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Проведений ретельний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у 182 вагітних із дихоріальною і 86 пацієнток із монохоріальною двійнею, а також 40 жінок із одноплідною вагітністю. Доведено, що багатоплідна вагітність – як монохоріальна (МХ), так і дихоріальна (ДХ), – є чинником високого ризику перинатальних ускладнень. Загроза переривання вагітності відмічена у 59,3 % жінок із монохоріальною та у 62 % жінок із дихоріальною двійнею. Преєклампсія ускладнила перебіг вагітності у 30,2 % і 23,6 % пацієнток відповідно з монохоріальним і дихоріальним типом плацентації. Частим ускладненням як монохоріальної так і дихоріальної вагітності була анемія, що виявлялася більше ніж у половині спостережень. Встановлена залежність частоти виявлених патологічних змін підчас вагітності двійнею від хоріальності. Ретельне спостереження за пацієнтками з багатоплідністю в антенатальному періоді, профілактика найбільш частих ускладнень, ультразвуковий моніторинг з ранніх термінів вагітності дозволяють диференційовано підходити до ведення вагітності і пологів, сприяючи зниженню перинатальної захворюваності та смертності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, монохоріальна, дихоріальна двійнята, ультразвукова діагностика.

Резюме

І. Н. Нікітіна,

А. Б. Сухарєв,

Сумской государственной университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТЕНАТАЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Проведен тщательный анализ течения беременности, родов и перинатальных результатов у 182 беременных с дихориальной и 86 пациенток с монохориальной двойней, а также 40 женщин с одноплодной беременностью. Доказано, что многоплодная беременность – как монохориальная (МХ), так и дихориальная (ДХ), – является фактором высокого риска перинатальных осложнений. Угроза прерывания беременности отмечена у 59,3 % женщин с монохориальной и у 62 % женщин с дихориальной двойней. Преэклампсия осложнила течение беременности у 30,2 % и 23,6 % пациенток соответственно с монохориальным и дихориальным типом плацентации. Частым осложнением как монохориальной так и дихориальной бе-

ременности была анемия, выявленная более чем в половине наблюдений. Установлена зависимость частоты выявленных патологических изменений во время беременности двойней от хориальности. Тщательное наблюдение за пациентками с многоплодием в антенатальном периоде, профилактика наиболее частых осложнений, ультразвуковой мониторинг с ранних сроков беременности позволяют дифференцированно подходить к ведению беременности и родов, способствуя снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, монохориальная, дихориальная двойня, ультразвуковая диагностика.

Автор, відповідальний за листування: sukharev1960@yandex.ua

Вступ

За останні два десятиріччя у світі відбулося зростання частоти багатоплідної вагітності (БВ), яка досі вважалась певною біологічною константою [1, 2]. Проведені статистичні дослідження у розвинених країнах показали, що частота багатопліддя продовжує збільшуватися. Нині полози двійнею виявляються у 1,4–2,4 %, а атрогенне багатопліддя становить 30–80 % серед багатоплідних вагітностей. У 60–70 % жінок це пов'язано з частим використанням індукції овуляції, стимуляції супероуляції у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), включаючи екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріонів (ПЕ) [3, 5]. Із розвитком репродуктивних технологій, які збільшують число БВ, зростає кількість чинників, що можуть негативно впливати на перебіг вагітності, материнську захворюваність (зростає у 3–7 разів) і пов'язані з нею матеріальні витрати. Останні збільшуються більше ніж на 40 % у порівнянні з одноплідною вагітністю [4, 6, 12]. У процесі внутрішньоутробного розвитку на ембріон і плід діє цілий комплекс факторів, небезпечних для нормального розвитку. По-перше, безплідні жінки дуже пізно вступають у процес репродукції (більше половини обстежуваних мали вік більше 30 років), у зв'язку з чим різко зростає ризик народження дітей з аномаліями розвитку. По-друге, значна кількість обстежуваних (60,5 %) мала серйозну соматичну патологію, яка потребувала медикаментозної терапії. Крім того, усі жінки отримували гормональну терапію з метою стимуляції супероуляції та (або) збереження вагітності, що також має певний несприятливий вплив на ембріональний розвиток [7, 9, 13].

Багатоплідна вагітність характеризується високою частотою антенатальних та інтранатальних ускладнень з боку матері, внутрішньоутробної та не-

онатальної загибелі дітей, перинатальної захворюваності. При цьому перинатальні втрати і захворюваність при багатоплідній вагітності зростають пропорційно числу плодів, що розвиваються [5, 6, 14]. Патогенез перинатальної патології при багатоплідній гестації не може вважатись повністю дослідженим. До цього часу відсутні чіткі дані про особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу залежно від причин і характеру багатопліддя, недостатньо розроблені методи оцінки стану плодів, моніторингу їх внутрішньоутробного розвитку, антенатального догляду та прогнозування перинатальних наслідків у вагітних із багатоплідністю.

Багатопліддя супроводжується великою кількістю ускладнень вагітності та пологів: гестози, невиношування вагітності, передчасні пологи, анемії, гестаційний діабет, затримка розвитку плода, синдром фето-фетальної трансфузії, аномалії положення плода і розташування плаценти, багатоводдя та маловоддя, кровотечі, що призводять до материнської захворюваності і смертності. Встановлено, що розвиток прееклампсії при індукованому багатоплідді зустрічається у 2 рази частіше, ніж у популяції і залежить від типу плацентації. Пацієнтки з БВ залишаються у групі високого ризику перинатальних ускладнень [8, 10, 11]. Перинатальна захворюваність і смертність при двійні також залежить від хориальності. Згідно з дослідженнями, рівень перинатальної смертності, зумовлений в основному глибокою недоношеністю плодів при народженні, вище при монохориальній двійні, ніж при дихориальній (5 % і 2 % відповідно). Частота передчасних пологів до 32 тижнів при монохориальній вагітності складає 10 % у порівнянні з 5 % при дихориальній двійні. Частота мимовільного переривання вагітності у період з 11-го по 24-й тиждень при дихориальній

двійні становить 2 %, при монохоріальній – близько 10 % [6, 9].

Питання ранньої діагностики багатоплідної вагітності, усунення акушерських ускладнень, збільшення тривалості терміну вагітності, уникнення ускладнень при пологах, оптимальний догляд за новонародженими, – і є основними при веденні багатоплідної вагітності і ключовими у вирішенні питання зниження перинатальних втрат при багатоплідді. Окрему проблему складає ведення багатоплідних пологів, де питання вибору тактики і термінів розродження щільно пов'язані з організацією акушерської допомоги, матеріальним і кадровим забезпеченням лікувальних закладів, що можуть брати на себе відповідальність за розродження вагітних із багатоплідністю [1, 4].

Мета проведення дослідження: вивчення і узагальнення перебігу вагітності та пологів при багатоплідній вагітності у сучасних умовах.

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження проводились на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру впродовж 2012–2016 років. У процесі наукового дослідження нами обстежено 182 вагітних із дихоріальною двійнею, що склали I групу і 86 пацієнток із монохоріальною (85 діамніотичних і одна моноамніотична), їх включили до II групи. Контрольна група складалася із 40 жінок з одноплідною вагітністю. На кожну з обстежених пацієнток заповнювалась спеціально розроблена карта. Окрім клінічного обстеження і загальноприйнятих лабораторних досліджень, здійснювався ультразвуковий моніторинг з ранніх термінів вагітності. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) у терміні 11–13 тижнів проводилося визначення життєздатності, кількості плодів, хоріальності, товщини комірцевого простору, уроджених вад розвитку, точного терміну гестації. У більш пізньому терміні – 18–22 тижні вагітності, – проводилась ультразвукова фетометрія, дослідження плаценти включало вимірювання її товщини і оцінку ступеню зрілості за Р. Grannum і співавт. (1979). Крім цього, при ехографії визначали кількість навколоплідних вод, товщину міжплодової перетинки, місце прикріплення пуповини, а також стать плодів. Проводилась ультразвукова цервікометрія усім жінкам із терміну 18 по 34 тижні вагітності та при наявності клінічних ознак переривання вагітності. Для визначення стану плодово-плацентарної і плодової гемодинаміки використовували доплерометрію кровотоку в артерії

пуповини і середньо-мозковій артерії плодів [7, 9]. Ультразвукові дослідження проводились за допомогою сучасного ультразвукового апарату «SONOACE X8» (Medison, Корея) із використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц і конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двохмірному ехорежимі з застосуванням кольорового доплерівського аналізатора. Стан новонароджених оцінювався при народженні за шкалою Апгар і Сільвермана, проводили оцінку ступеню прояву гіпотрофії новонароджених. У неонатальному періоді здійснювалася нейросонографія (НСГ), у частини новонароджених відслідковувалася психомоторний розвиток у перші шість місяців життя [8].

Статистичну обробку отриманого у ході дослідження цифрового матеріалу проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм. Статистичні дані оброблялися із застосуванням варіаційно-статистичного методу аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Intel Celeron™ 556 MHz та прикладної програми роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 97 у середовищі Windows Millennium. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосовували метод відмінності з використанням t-критерію Ст'юдента. Отримані результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт достовірності p , який знаходили за таблицею Ст'юдента, був меншим 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Основну масу обстежуваних вагітних склали жінки у віці від 26 до 30 років (52,8 %). У віковій категорії 30 і більше років було 65 пацієнток I групи (35,7 %) і 30 жінок II групи (34,8 %). Відсоток першо- і повторнонароджуючих в обох групах був ідентичним і склав відповідно: у I групі – першонароджуючі – 62,6 %, повторнонароджуючі – 37,4 %; у II групі 66,2 % – першонароджуючі і 33,8 % – повторнонароджуючі. У 65 (35,7 %) пацієнток із дихоріальною двійнею вагітність була індукованою, із них у 52 (28,6 %) жінок настала після ЕКЗ.

Як відомо, на перебіг вагітності та пологів впливає наявність у майбутньої матері як екстрагенітальної патології так і хронічних захворювань жіночих статевих органів. За нашими даними, без екстрагенітальної патології була більша частина жінок контрольної групи (82,5 %), порівняно з I групою (62,6 %) та II групою (53,4 %), ($p < 0,05$).

Найчастішою екстрагенітальною патологією у I та II групах були захворювання ендокринної системи, відповідно 24,7 % – у I групі та 29,0 % – у II групі, у структурі ендокринних захворювань переважали автоімунний тиреоїдит, ожиріння, гіперандрогенія, гіпотиреоз, гіпертиреоз, які в подальшому мали негативний наслідок на репродуктивну функцію жінки порівняно з жінками контрольної групи ($p < 0,05$).

Друге місце займали захворювання сечовидільної системи, які в I групі становили 15,9 % та 13,9 % у II групі, вірогідна різниця з аналогічним показником жінок контрольної групи становила 2,5 % ($p < 0,05$). Серед нозологічних форм захворювань сечовидільної системи були пієлонефрит, цистит, сечокам'яна хвороба, яка є проявом метаболічних порушень та вікових змін у цій категорії обстежуваних (Табл. 1).

Таблиця 1 – Структура та частота екстрагенітальної патології у обстежених жінок

Показник	I група (n = 182)		II група (n = 86)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Захворювання ендокринної системи	45	24,7 ^{*°}	25	29,0	3	7,5
Захворювання сечовидільної системи	29	15,9 [*]	12	13,9	1	2,5
Захворювання серцево-судинної системи	19	10,4	8	9,3	2	5,0
Захворювання ШКТ	11	6,0 ^{*°}	7	8,1	1	2,5
Захворювання органів дихання	18	9,8 ^{*°}	9	10,4	1	2,5

Примітки: ^{*} – вірогідність різниці $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

^{**} – вірогідність різниці $p < 0,05$ між I і II групою.

Серед екстрагенітальної патології третє місце займала серцево-судинна патологія, яка проявлялась вегетативно-судинною дистонією (ВСД) змішаного типу, ВСД за гіпотонічним, ВСД за гіпертонічним типами, артеріальною гіпертензією, варикозною хворобою вен нижніх кінцівок.

Таким чином, екстрагенітальна патологія є тим несприятливим фоном розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів, посилюються усі ускладнення, що виникли вже під час вагітності, пологів і післяпологового періоду.

У вагітних I та II груп відмічено наявність генітальної патології у 38,9 % пацієнток. Більшу частину захворювань склали ерозії шийки матки, аднексити і як їх наслідок первинне і вторинне безпліддя. Окрім цього в анамнезі мали місце кольпіти, інфекції, що передаються статевим шляхом, кіста яєчника, міома матки і варикоз вен вульви.

При ультразвуковому дослідженні в I триместрі вагітності встановлювався тип плацентації у вагітних із багатопліддям. Диференційний діагноз моно- і дихоріальної двійні в ранні терміни вагітності ґрунтувався на визначенні кількості плодових яєць, числа ембріонів у плодовому яйці, а також на виявленні Т- або λ- ознаки при ретельному дослідженні міжплодової перегородки (рис.1). В одному спостереженні відсутність міжплодової перегородки була підставою для встановлення діагнозу монохоріальної моноамніотичної двійні, ця вагітна була включена до II групи обстежуваних. Товщина міжплодової перегородки, котра є одним з діагностичних критеріїв хоріальності, коливалась від 0,8 до 1,1 мм при монохоріальній двійні і від 1,4 до 2,8 мм при дихоріальному типі плацентації. У більш пізні терміни вагітності додатковими критеріями типу плацентації слугували стать плодів, число плацент, а також відмінності в їх дозріванні.

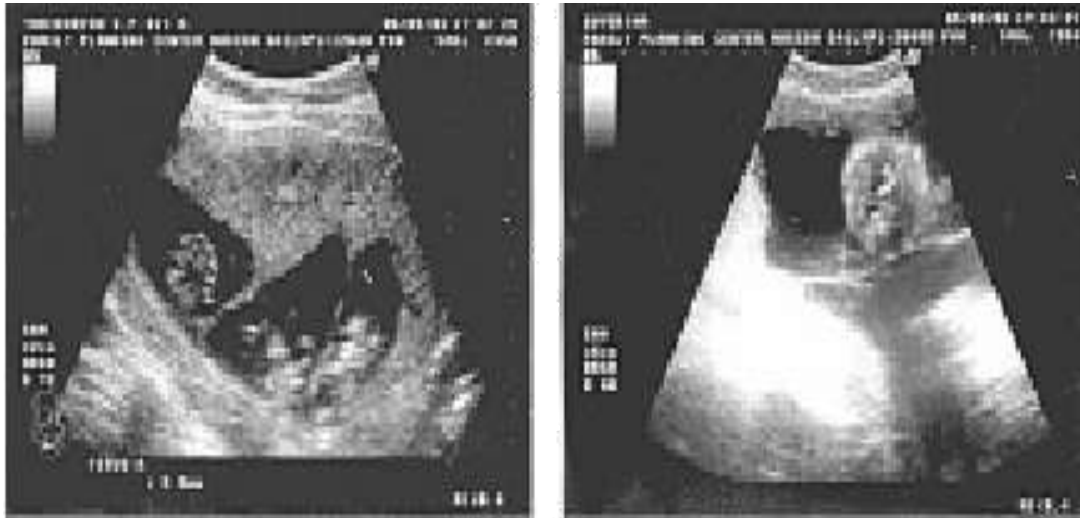


Рисунок 1 – Ультразвукові маркери хоріальності при багатоплідній вагітності

При ультразвуковому обстеженні у вагітних II групи оболонкове прикріплення пуповини було діагностовано у 16 плодів при монохоріальних двійнях, у тому числі в 12 спостереженнях у одного і в двох спостереженнях – у обох плодів. У всіх 16 плодів це поєднувалося з затримкою росту плода (ЗРП): I ступеню – у одного, II ступеню – у 7 і III ступеню – у 8 плодів, що, очевидно зумовлено аномальним формуванням плацентарного кровообігу при патології прикріплення пуповини. При дихоріальній вагітності частота цього ускладнення склала 8,6 %. Багатоводдя було виявлене у 26,2 % плодів у II групі, у тому числі у II триместрі – у 18 (40 %) і в III – у 27 (60 %). Слід відзначити, що значне багатоводдя (вертикальний стовпчик навколоплідних вод від 120 до 155 мм) було виявлене у 6 вагітних. Маловоддя було діагностовано у 41 (23,8 %) жінки, котре частіше виявлялося у третьому триместрі (75,6 % проти 24,4 % у II триместрі).

Комплекс патологічних ультразвукових параметрів (виражена дисоціація у масі плодів – від 15 до 55 %, багатоводдя/маловоддя) дозволив антенатально установити діагноз синдрому фето-фетальної гемотрансфузії (СФФГ) у 20 пацієнток з II групи в терміни 18–30 тижнів. Важливою прогностичною ознакою розвитку СФФГ є також, на нашу думку, різниця товщини плаценти в різних її відділах, яка діагностувалась при УЗД вже на 15–20 тижні вагітності, і була ознакою набряку частини плаценти, що належала реципієнтові. Надалі, по мірі наростання багатоводдя у реципієнта і маловоддя у плода-донора, спостерігалось деяке зменшення товщини цієї частини плаценти за рахунок її

механічного стиснення великим об'ємом навколоплідних вод. Важка форма СФФГ була виявлена у восьми пацієнток II групи у II триместрі – у 9,3 % вагітних, що призвело до пізнього викидня у 5 випадках (у тому числі у однієї пацієнтки з моноамніотичною двійнею), антенатальної загибелі обох плодів у однієї вагітної і по одному близнюкові у двох пацієнток у терміни 28–30 тижнів. Патогномонічною ехо-ознакою тяжкого СФФГ була наявність більшого сечового міхура у плода-реципієнта на фоні вираженого багатоводдя і відсутності візуалізації сечового міхура у плода-донора, для якого було характерне зниження рухової активності на тлі значного маловоддя. Для тяжкого ступеня СФФГ виявився характерний патологічний кровотік в артерії пуповини у обох плодів, коли систоло-діастолічне співвідношення (СДС) було більшим за 3,3, більш виражений у плода-реципієнта, у якого був відмічений реверсний кровотік. У плода-донора це зумовлено патологією розвитку плаценти, а в плода-реципієнта порушення кровотоку пов'язують із компресією пуповини в результаті багатоводдя.

Діагностика дисоційованого росту плодів при багатоплідній вагітності ґрунтується на різниці біпаріетального розміру (БПР) (більше 6 мм), окружності живота (ОЖ) (більше 20 мм), довжини стегна (ДС) (більше 5 мм), різниці передбачуваної маси плодів (більше 20 %). У наших спостереженнях при практично однаковій частоті анемії, гестозу і загрози переривання вагітності звертає увагу вищий відсоток дисоційованого росту плодів при МХ вагітності (22 проти 14 %), що, можливо, пов'язано з гемодинамічним дисбалансом. По мірі прогресування

вагітності число плодів із затримкою росту як при МХ, так і при ДХ типу плацентації збільшувалося з 32 % в 32–35 тижнів гестації до 65,9 % у 36–39 тижнів. При цьому ЗРП одного з двійнят частіше спостерігалася у плодів чоловічої статі, ніж жіночої (73,6 проти 26,4 %), відмінностей у частоті ЗРП 1-го і 2-го плодів нами виявлено не було (60,8 % і 62 %).

При аналізі перебігу вагітності загроза переривання була виявлена у 51 (59,3 %) жінок з монохоріальними і 34 (62,0 %) жінок із дихоріальними двійнятами. Преєклампсія ускладнила

перебіг вагітності у 26 (30,2 %) і 43 (23,6 %) пацієнток відповідно з монохоріальним і дихоріальним типом плацентації. Частим ускладненням як МХ, так і ДХ двійні була анемія, котра була виявлена більше ніж у половини обстежуваних (59,3 % і 54,9 % відповідно).

Загроза переривання вагітності в І триместрі в усіх обстежуваних групах проявлялась кровотечею різної інтенсивності. Серед обстежуваних жінок вагінальну кровотечу до 12 тижнів вагітності спостерігали майже з однаковою частотою в І та II групах (табл.2).

Таблиця 2 – Особливості перебігу першої половини вагітності у обстежуваних жінок

Наслідки вагітності	І група (n = 182)		II група (n = 86)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Вагінальна кровотеча до 12 тижнів гестації	32	17,5*	23	26,7*	1	2,5
Вагінальна кровотеча після 12 тижнів гестації	24	13,2*	18	20,9*	1	2,5
ПЦН	25	30,4	28	32,5	–	–

Примітки: * – вірогідність різниці $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** – вірогідність різниці $p < 0,05$ між I і II групою.

Кровотеча у цей термін є більш поширеним явищем, ніж у II та III триместрі, та пов'язана із частковим відшаруванням хоріона. Часто кровотеча зумовлена десквамацією парієтальної децидуальної оболонки, тому вона може бути фактором ризику передчасних пологів.

Вагінальна кровотеча після 12 тижнів вагітності також була характерною для всіх жінок обстежуваних груп, але частіше спостерігалась у жінок I та II груп порівняно з контролем ($p < 0,05$). Частота цього патологічного стану була значно меншою, ніж частота кровотеч до 12 тижнів, і скоріш за все була зумовлена передлежанням чи частковим відшаруванням хоріону, частковим відшаруванням плаценти, що формується або сформувалась, а також структурними змінами шийки матки як наслідок передчасної скоротливої діяльності матки (рис. 2 а, 2 б).

У ході проведеного дослідження ми виявили вірогідні відмінності між I групою та рештою груп щодо неспецифічних інфекційних захворювань (гострої респіраторної інфекції та безсимптомної бактеріурії) протягом першої поло-

вини вагітності, що можна пояснити більш вираженим явищем імуносупресії.

Одним із патогенетичних факторів передчасної пологової діяльності є інфекційний процес, який може мати внутрішньоматкову локалізацію та бути наслідком перелічених вище ускладнень гестаційного процесу.



Рисунок 2 а – Ретрохоріальна гематома

Одним із провокуючих факторів передчасних пологів є ПЦН, яка діагностується ультразвуковим укороченням шийки матки і виявлено у жінок I та II груп (30,4 % і 32,5 % відпо-

відно) та була відсутня в групі контролю ($p < 0,05$). Ознакою загрози переривання вагітності є співвідношення довжини шийки матки до її діаметру $1,16 \pm 0,04$ (норма $1,53 \pm 0,03$), а також зміна анатомії внутрішнього зіву з «Т» форми в «U» форму у випадку пролабування плідного міхура (рис. 3).



Рисунок 2 б – Вагітність 10 тижнів. Передлежання хоріона

Отже, екстрагенітальна патологія, обтяжений репродуктивний та гінекологічний анамнез, незадовільні наслідки репродуктивного здоров'я є тим несприятливим фоном для розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів у жінок з багатопліддям.

Аналіз перинатальних результатів проводився з урахуванням термінів і методу розро-

дження у 182 жінок із ДХ (антенатальна загибель одного з плодів у двох пацієнток) і у 86 пацієнток із МХ двійнятами (у п'яти з СФФГ тяжкого ступеню стався пізній викидень у 23–27 тижнів вагітності).

Термінові пологи мали місце в 29 з 86 (33,7 %) пацієнток із МХ вагітністю, з котрих більшість (24 породіль) у терміні 37,5–38,5 тижнів вагітності. Передчасні пологи є найбільш частими ускладненням багатоплідної вагітності, і мали місце у 57 (66,3 %) пацієнток із МХ вагітністю. При ДХ двійні відсоток передчасних пологів був дещо меншим і склав 79 (43,4 %). Через природні пологові шляхи були родорозрішені 60,5 % вагітних із МХ двійнею і 45 % із ДХ типом плацентації. Слід зазначити, що в усіх жінок, котрі народжували через природні пологові шляхи, перший плід розташовувався лише у головному передлежанні.

Найбільш частими показаннями до оперативного родорозрішення були тазове передлежання першого плода, дистрес плода під час вагітності та пологів, ЗРП плода/плодів, тяжка преєклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, аномалії пологової діяльності. При цьому перинатальні втрати в однаковій мірі спостерігалися як після кесарського розтину, так і після мимовільних пологів і склали 4 % при МХ і 1,7 % при ДХ вагітності відповідно.



Рисунок 3 – Т-подібна та U-подібна форми маткового зіву у випадку пролабування плідного міхура

Аналіз стану новонароджених залежно від типу плацентації свідчить, що при монохоріальній вагітності стан дітей при народженні оцінювався нижче ніж 7 балів за шкалою Апгар у п'ять разів частіше. Це переважно відмічалось за рахунок фізіологічної незрілості, гіпотрофії, асфіксії різного ступеня. Слід враховувати і

той факт, що при МХ більше страждає другий плід.

Прояви незрілості легень відмічались у немовлят, народжених до 37 тижнів гестації. Проте, за однакової частоти синдрому дихальних розладів (СДР) при МХ і ДХ двійні, тяжкість їх проявів була більше вираженою при

монохоріальній вагітності. Число новонароджених, що потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) після народження, склало при ДХ двійні 15 % проти 24 % при монохоріальній.

Наявність церебральної патології, за даними нейросонографії, не була прямо пов'язана з методом розродження, проте важливого значення при цьому набував гестаційний вік, коли мали місце у новонароджених нетравматичні крововиливи, також супутні ускладнення, такі як дистрес плода, СФФГ. Тяжкі церебральні ураження, як правило, не зустрічалися після 33 тижнів гестації при обох типах багатоплідної вагітності. У той же час слід підкреслити значну залежність частоти виявлених патологічних змін від хоріальності (із 11 дітей з вираженими церебральними ураженнями 7 були з МХ двійнят, причому один – з монохоріальної, моноамніотичної).

Нами були проведені дослідження по вивченню віддаленого розвитку дітей з ДХ і МХ двійнят у віці шести місяців. Мали місце чотири випадки неонатальної смертності у недоношених новонароджених з монохоріальних двійнят, що народилися в 28–34 тижнів гестації та померли у віці 2–3 місяців. При патологоанатомічному дослідженні виявлено тотальне розм'якшення речовини головного мозку, постгеморагічна гідроцефалія, некротичний ентевроколіт. Наявність церебральної патології лег-

кого і середнього ступеня (перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи (ЦНС), синдром рухових розладів, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, м'язова дистрофія) незалежно від методу розродження виявлені у одного доношеного і шести недоношених новонароджених.

При ДХ вагітності відсоток ускладнень з боку ЦНС у дітей до шести місяців життя був практично ідентичним і склав 27,0 % проти 23,0 % – при МХ плацентації. Звертають на себе увагу важкі неврологічні ускладнення у вигляді гемітетрапарезів у двох дітей з ДХ двійнят, котрі народилися на 32 і 37 тижнях гестації.

Таким чином, багатоплідна вагітність – як МХ, так і ДХ, – є чинником високого ризику перинатальних ускладнень [6, 8]. Монохоріальна вагітність проходить менш сприятливо і частіше закінчується оперативним родорозрішенням, ніж дихоріальна [1, 7]. Ретельне спостереження за вагітними з багатопліддям в антенатальному періоді, профілактика найбільш частих ускладнень багатоплідної вагітності (передчасні пологи, анемія, гестози, ЗРП), ультразвуковий моніторинг із ранніх термінів вагітності дозволяють здійснювати диференційований підхід до ведення вагітності і пологів, сприяючи зниженню перинатальної захворюваності і смертності.

Висновки

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна зробити наступні висновки

1. Багатоплідна вагітність проходить зі значною кількістю ускладнень, порівняно з одноплідною. Загроза переривання вагітності відмічена у 59,3 % жінок з монохоріальними і 62,0 % жінок з дихоріальними двійнятами, що втричі перевищує показники при одноплідній вагітності. Преєклампсія ускладнила перебіг вагітності у 30,2 % і 23,6 % пацієнток відповідно з монохоріальним і дихоріальним типом плацентації, що вдвічі частіше, ніж при одноплідній вагітності. Частим ускладненням як монохоріальної так і дихоріальної вагітності була анемія, яка була виявлена більше ніж у половині спостережень. Звертає увагу вищий відсо-

ток диссоційованого росту плодів при монохоріальній вагітності (22 % проти 14 % при дихоріальній двійні).

2. Пологи у випадку багатоплідної вагітності також проходять значно складніше і у три рази частіше, ніж при одноплідних пологах завершуються оперативним шляхом. Найбільш частими показаннями до оперативного родорозрішення були тазове передлежання першого плода, дистрес плода під час вагітності та пологів, ЗРП, тяжка преєклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, аномалії пологової діяльності. При цьому перинатальні втрати в однаковій мірі спостерігалися як після кесарського розтину, так і після мимовільних пологів і склали 4 % при монохоріальних і у 1,7 % при дихоріальних двійнях.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленні вивчення проблем антенатального нагляду при багатоплідній вагітності, впровадженні обов'язкового ультразвукового дослідження в I триместрі вагітності з визначенням типу плацентації та включення транс-

вагінальної цервікометрії до обов'язкового алгоритму обстежень при багатоплідній вагітності. Отже, збільшення частоти багатоплідної вагітності впливає на акушерські і перинатальні показники, висуваючи дану проблему в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології.

References (список літератури)

1. Nekrasova ES, *Mnogoplodnaya beremennost* [Multiple pregnancy] M.: Realnoe Vremya, 2009. 144 p.
2. Brain EV, Vinogradova OA, Alexeyev KE, [Retrospective first look at keeping families with twins in the Institute AG them. DO Ott RAMS for 50 years] *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010; LIX (2):22–26
3. Ky`selevy`ch MF, Markelova MY, Shevchenko AS. [For delivery in aged primipara Scientific] *Statements of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;17(4):53–56.
4. Krasnopolskiy VI, Novikov SV, Zharova, AA [Management of pregnancy and childbirth in multiple pregnancies] *Almanac of clinical medicine*. 2015;37(1):32–34.
5. Makatsaria NA. [Monochorionic multiple pregnancy] *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):14–18.
6. Egorova AT, Ruppel NA, Moiseenko DA, Bazin MI [Pregnancy and birth with spontaneous multiple pregnancies and singleton pregnancies] *Bulletin of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015;10 (207):75–77.
7. Sichinava LG. [Multiple Pregnancy. Modern approaches to the tactics of pregnancy management] *Obstetrics, gynaecology and reproduction*. 2014;8(2):131–136.
8. Novy`kova NS, Y`ppoly`tova LY. [Features of early neonatal period in children after in vitro fertilization] *Bulletin of new medical technologies*. 2013;20(2):24–31.
9. Arzhanova ON, Paikacheva YM. [Hormonal support of multiple pregnancy] *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2009; LVIII(5): 96–97.
10. Rogova EV [The value of the growth factor of the placenta in the Genesis of complications of multiple pregnancy] *Women's Health*. 2013;9:84–86.
11. Bojchuk AV, Nikitina IM, Bojko VI [Ultrasonic criteria of the status of the cervix in the diagnosis of the threat of premature birth in multiple pregnancies] *Actual problems of Pediatrics, obstetrics and gynecology. Ternopil: Ukrmedknyha publ*. 2015;1(15):99–103.
12. Umstad V P [Multiple deliveries: The reduced impact of in vitro fertilization in Australia] *Austr. and New.Ztaland J. Obstetrics and Gynaecjlogy*. 2013;53:158–164.
13. Bугеренко АЕ, Руртсер МА, Сичинава І. [Complications during multiple pregnancy] *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;10:40–45.
14. Quintero RA. Kontopoulou EV. [Ultrasound assessment and Surgical Treatment of Twin-Twin Transfusin Syndrjmt] *J. Matern. Fetal Neonatal.Med*. 2013;4(7):415–425.

(received 04.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 04.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

G. N. Danylenko,

A. N. Shvets,

Ju. N. Shvets,

State Institution «Institute of Child and Adolescent Health of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52a Jubilee Avenue, Kharkiv, 61000;

Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, 195 Moskovsky ave., Kharkiv, 610371

MEDICAL AND PREVENTIVE MEASURES FOR HEALTH MAINTENANCE IN SPECIALIZED AND VOCATIONAL TRAINING

The article reveals the problem of medical and preventive care for adolescents enrolled in vocational education, which is caused by the global spread of chronic diseases among children and adolescents, decreased fertility and increased mortality rates among people of working age. The result of the study among vocational students in Kharkov aged 14–15 found that 64 % of them have chronic diseases of different severity, defined distribution of this pathology between systems. As the physical development (PD) is an integral indicator of health, it is influenced by the variety of external and internal factors. Under the influence of long-acting adverse factors PD level decreases.

The results of a study showed that in the hierarchy of values and priorities of future workers health does not occupy leading positions. During the study significant differences in the functional activity of major systems of organism were identified. Also, using adolescent attitude survey, we identified the health factors that, in their opinion, affect health and measures for its preservation. Low levels of non-specific resistance and functional activity of major organs and systems were found. The results indicate low motivation of healthy individual behaviors and lack of centralized activities during vocational and professional training. The most effective of the proposed solutions is timely conducted career guidance activities during pre-profile (at school) education involving all professional experts, including doctors. Indicators of successful vocational guidance system in the country is a large number of successful professional careers, fast entry of young people into the labor market, a developed system of further education, general satisfaction of the young citizens with their professional lives, and thus, the quality of life in general. The foregoing will fully organize healthcare of teenagers to combine the activities of education, health, administration and other departments implement promising areas in maintaining the health of students of vocational schools – primary and reproductive labor potential of society is necessary for a more inclusive attitude of teenagers to their health.

Keywords: young, professional self, occupation, health, medical and preventive measures.

Corresponding author: shvetsalina2008@mail.ru

Резюме

**Г. М. Даниленко,
А. М. Швець,
Ю. М. Швець,**

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, 52 а, м Харків, 61000;

Харківська медична академія післядипломної освіти, пр. Московський, 195, м. Харків, 610371

МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ ПО ЗБЕРЕЖЕННЮ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ НА ЕТАПІ ПРОФІЛЬНОГО ТА ПРОФЕСІЙНОГО НАВЧАННЯ

У статті розкрито проблема медико-профілактичної допомоги підліткам, які навчаються у професійно-технічних навчальних закладах (ПТНЗ), яка обумовлена глобальним розповсюдженням хронічної патології серед дітей та підлітків, зниженням народжуваності та зростання смертності серед осіб працездатного віку. У результаті проведеного дослідження серед учнів ПТНЗ м. Харкова 14–15 років було встановлено, що 64 % з них мають ту чи іншу хронічну патологію різного ступеню вираженості, визначено розподіл цієї патології за системами ураження. Як показали результати дослідження, рейтинг здоров'я в ієрархії життєвих цінностей і пріоритетів майбутніх робітників не займає лідируючі позиції. В ході дослідження були виявлені достовірні відмінності в функціональній активності основних органів і систем і життєдіяльності організму в цілому. Також за допомогою анкетування визначено ставлення підлітків до свого здоров'я, фактори, що, на їх думку, впливають на стан здоров'я (СЗ) та заходи щодо його збереження. Виявлено низькі показники неспецифічної резистентності та функціональної активності основних органів і систем. Отримані результати свідчать про низький рівень мотивації до індивідуальної, зберігаючої здоров'я поведінки та недостатність централізованих заходів на етапі профільного та професійного навчання. Найбільш ефективним з пропонованих рішень є вчасне проведення профорієнтаційних заходів на етапі допрофільного навчання (у школі) з залученням усіх фахових спеціалістів, у тому числі, лікарів. Вищевикладене дозволить повноцінно організувати медичне обслуговування підлітків, об'єднати діяльність систем освіти, охорони здоров'я, адміністративних органів та інших відомств, реалізувати перспективні напрямки в збереженні здоров'я учнів ПТНЗ – основного трудового та репродуктивного потенціалу суспільства, що необхідно для більш чуйного ставлення підлітка до свого організму.

Ключові слова: підлітки, професійне самовизначення, професія, стан здоров'я, медико-профілактичні заходи.

Резюме

**Г. Н. Даниленко,
А. Н. Швець,
Ю. Н. Швець,**

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков национальной академии медицинских наук Украины», проспект Юбилейный, 52 а, г. Харьков, 61000;

Харьковская медицинская академия последипломного образования, пр. Московский, 195, г. Харьков, 610371

МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ НА ЭТАПЕ ПРОФИЛЬНОГО И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ

В статье раскрыта проблема медико-профилактической помощи детям, обучающимся в профессионально-технических учебных заведениях (ПТУЗ), которая обусловлена глобальным распространением хронической патологии среди детей и подростков, снижением рождаемости и рост смертности среди лиц трудоспособного возраста. В результате проведенного исследования среди учащихся ПТУЗ г. Харькова 14–15 лет было установлено, что 64 % из них имеют ту или иную хроническую патологию различной степени выраженности, определено распределение этой патологии по системам поражения. Как показали результаты исследования, рейтинг здоровья в иерархии жизненных ценностей и приоритетов будущих рабочих не занимает лидирующие позиции. В ходе исследования были выявлены досто-

верные различия в функциональной активности основных органов и систем и жизнедеятельности организма в целом. Также с помощью анкетирования определено отношение подростков к своему здоровью, факторы, которые по их мнению, влияют на СЗ и меры по его сохранению. Выявлено низкие показатели неспецифической резистентности и функциональной активности основных органов и систем. Полученные результаты свидетельствуют также и о низком уровне мотивации к индивидуальному, берегающему здоровье поведению и недостаточность централизованных мероприятий на этапе профильного и профессионального обучения. Наиболее эффективным из предлагаемых решений является своевременное проведение профориентационных мероприятий на этапе допрофильного обучения (в школе) с привлечением всех профессиональных специалистов, в том числе, врачей. Вышеизложенное позволит полноценно организовать медицинское обслуживание подростков, объединить деятельность систем образования, здравоохранения, административных органов и других ведомств, реализовать перспективные направления в сохранении здоровья учащихся ПТУЗ – основного трудового и репродуктивного потенциала общества, что необходимо для более чуткого отношения подростка к своему организму.

Ключевые слова: подростки, профессиональное самоопределение, профессия, состояние здоровья, медико-профилактические мероприятия.

Автор, відповідальний за листування: shvetsalina2008@mail.ru

Вступ

Згідно з визначенням ВООЗ, здоров'я – це стан повного фізичного, духовного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб або фізичних дефектів. Багатофакторна обумовленість СЗ, різноманіття взаємозв'язків функціональних систем, які формують організм людини, і самої людини з навколишнім середовищем передбачає не розрізнену, а комплексну оцінку рівня здоров'я за сукупністю антропометричних, клінічних, фізіологічних і біохімічних показників з урахуванням статі, віку, а також соціальних, кліматичних і географічних умов [4,9,14]. Якщо прийняти фактори, що визначають рівень здоров'я за 100 %, то 50–55 % з них припадає на спосіб життя, 20–25 % – стан навколишнього середовища, 15–20 % – генетичні фактори, 8–10 % – діяльність закладів охорони здоров'я. Таким чином, базисом гармонійної життєдіяльності сучасної людини є здоровий спосіб життя (ЗСЖ), який всебічно забезпечує розкриття творчих здібностей, раціональне використання інтелектуальних та фізичних ресурсів особистості в інтересах суспільства. Збільшення хронічної патології, в тому числі серед дітей та підлітків, зниження народжуваності та зростання смертності серед осіб працездатного віку і при цьому досить широке

поширення серед населення шкідливих звичок висувають перед суспільством глобальне завдання посилення заходів, спрямованих на збереження і зміцнення громадського здоров'я, гармонійний фізичний і духовний розвиток молодого покоління [2, 6, 7].

Особливим соціальним шаром населення є підлітки, які освоюють робітничі професії в умовах ПТНЗ. Для них характерні великі фізичні навантаження, різкі зміни звичного способу життя, формування міжособистісних відносин поза сім'єю, необхідність адаптації до нових умов праці, проживання і харчування. Підлітки, які навчаються в ПТНЗ, є групою учнів, для яких характерна сукупність факторів ризику різного характеру, потенційно небезпечних для здоров'я, що робить проблему збереження здоров'я учнів цієї групи особливо актуальною [1, 13, 15].

Актуальність. У зв'язку з прогресуючим погіршенням СЗ підростаючого покоління все частіше піднімаються питання, пов'язані з придатністю учнів до оволодіння майбутньою професією та їх здатністю працювати за фахом. Чисельність підлітків з обмеженим СЗ професійним вибором за останні 5 років збільшилася з 58 % до 82 %. Спосіб життя вносить істотний внесок у формування здоров'я підлітків і впливає на процес ада-

птації до умов професійного навчання. Це підкреслює важливість формування стереотипів ЗСЖ для підвищення адаптивних можливостей учнів ПТНЗ [10, 12]. Несприятливі тенденції в СЗ учнів, недостатня організація профілактичної та медико-соціальної допомоги потребує пошуку шляхів вдосконалення системи медичного обслуговування учнів ПТНЗ, продовження наукових досліджень по вивченню формування здоров'я підлітків з метою виділення пріоритетних чинників ризику погіршення здоров'я і підвищення ефективності та адресності профілактичних заходів [3, 11].

Мета дослідження. На підставі вивчення та оцінювання особливостей СЗ учнів в системі початкової професійної освіти з урахуванням індивідуальних особливостей організму і рівня сформованості мотивації до ведення ЗСЖ обґрунтувати та розробити заходи щодо оптимізації профілактичної та медико-соціальної допомоги підліткам.

Матеріали і методи дослідження. Моніторинг виявлення рівня СЗ проводився під час комплексного обстеження підлітків в процесі їхнього навчання. У дослідженні брали участь 572 учня ПТНЗ м. Харкова 14–15 років (293 юнака та 279 дівчат). Оцінку фізичного розвитку здійснювали загальноприйнятими методиками. З метою ви-

вчення рівня сформованості установок на ЗСЖ проводилося анкетування за розробленим в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України» опитувальником, який містив як альтернативні, так і ранжовані за ступенем проявів ознаки питання відносно навчальної діяльності, медико-соціальних особливостей учнів, способу життя, факторів ризику, оцінки підлітками свого здоров'я та стану організації медичної допомоги учням. Статистична обробка матеріалів дослідження здійснювалась за допомогою пакетів MS Excel, SPSS-17 шляхом розрахунку відносних і середніх величин, помилок репрезентативності, визначення ступеня достовірності отриманих результатів. Вірогідним вважався рівень величини при $p < 0,05$ [5, 8].

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження у 64 % учнів встановлено наявність тієї чи іншої хронічної патології, у 14,1 % з них має місце сполучений характер захворювань. У структурі патології найбільшу питому вагу мають порушення зору (50 %), хронічні захворювання ШКТ (20,3 %) і порушення з боку дихальної системи (17,2 %), порушення з боку опорно-рухової системи (7,3 %), нервової системи (4,3 %), в причинних факторах виникнення яких, провідну роль наряду з генетичним, відіграє поведінковий фактор (рис. 1).

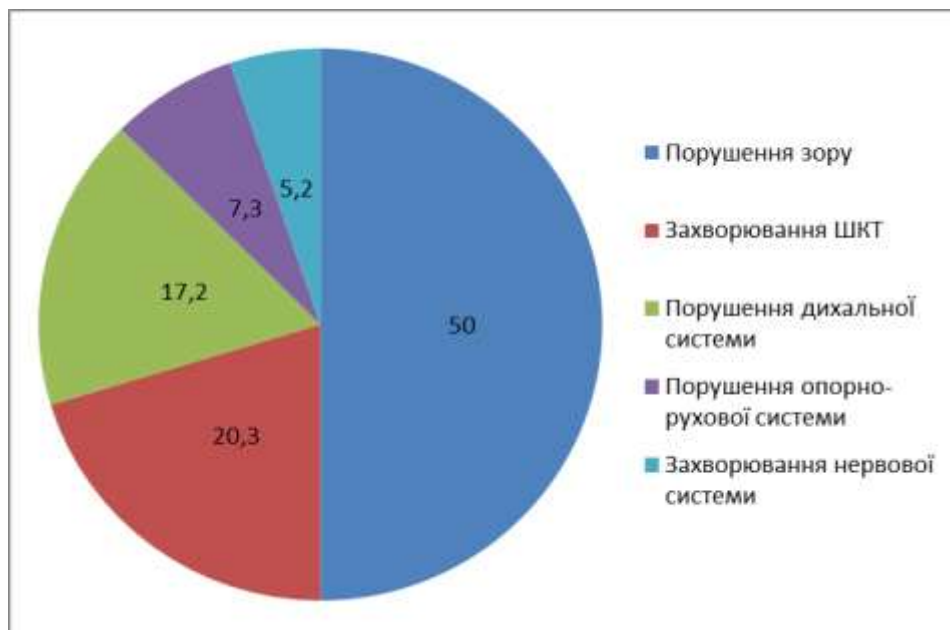


Рисунок 1 – Структура хронічної патології серед учнів ПТНЗ

В ході дослідження з'ясувалося, що в 85,9 % випадків відхилення в СЗ були вперше встановлені ще до вступу до ПТНЗ. В період навчання у 60 % респондентів, що мали порушення більш

ніж в одній системі, відбувалося приєднання нових проблем у СЗ. В 100 % випадків нові проблеми виникали з боку ШКТ, що можливо пов'язано з ритмом життя учнівської молоді та вини-

каючими соціальними проблемами. Аналіз анкет по оцінці рівня сформованості установок на ЗСЖ серед обстеженої когорти показав, що в шкалі життєвих цінностей підлітків лідирує здоров'я – 74 %, потім сім'я – 73 %, любов і цікава робота – відповідно 61 % і 52 %, діти – 48 %.

Серед основних факторів, що сприятливо впливають на здоров'я людини, першорядне зна-

чення опитані відводять правильному харчуванню (83 %), потім слідує відмова від шкідливих звичок (61 %), достатня фізична активність (56 %), хороші умови навчання або праці (на виробничій практиці) (48 %), сприятливі екологічні умови (42 %) (рис. 2).

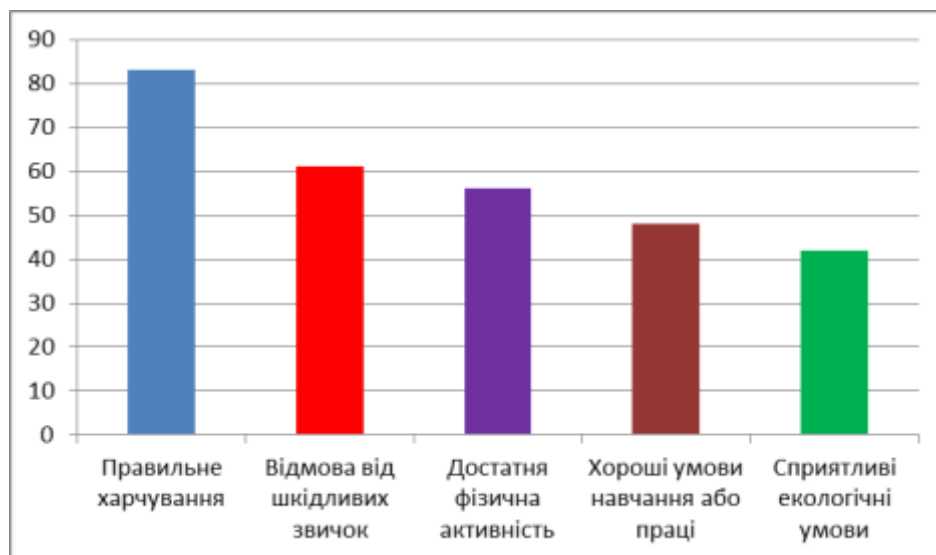


Рисунок 2 – Фактори, що сприятливо впливають на здоров'я учнів ПТНЗ

В якості основних способів збереження і зміцнення власного здоров'я учні вказують на дотримання правил особистої гігієни (92 %), обмеження прийому алкоголю (62 %), контроль ваги (61 %), обмеження куріння (42 %), контроль психічного стану (40 %) (рис. 3).

Разом з тим, як засіб збереження здоров'я, заняття активними видами спорту вибирає всього лише 16 % опитаних. ЗСЖ ведуть лише 28,2 % учнів ПТНЗ, а в ієрархії цінностей здоров'я займає восьму позицію з одинадцяти. 63 % респондентів вважають себе здоровими. До лікарів своєчасно звертається лише 28 % учнів ПТНЗ.

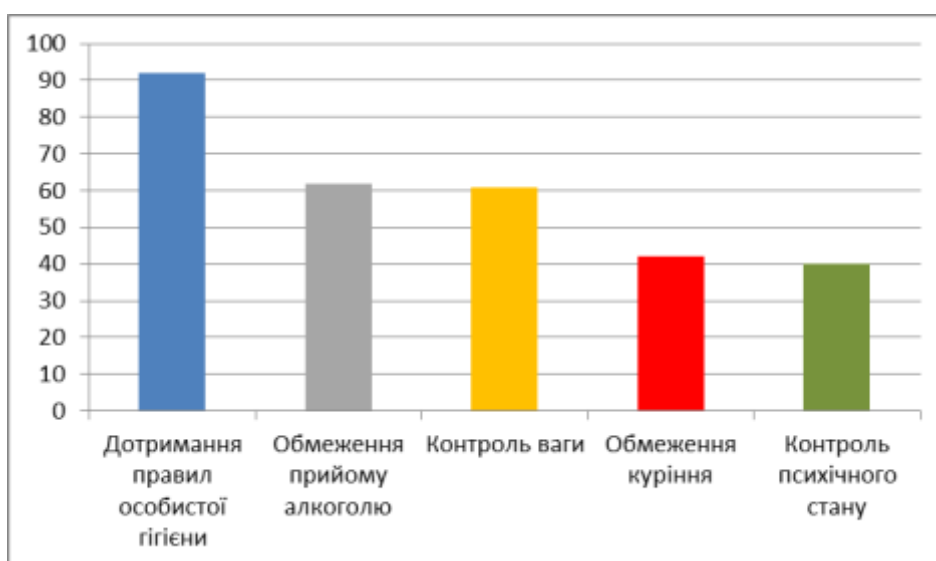


Рисунок 3 – Основні заходи щодо збереження власного здоров'я учнів ПТНЗ

Одним з найважливіших складових компонентів ЗСЖ є харчування. Аналіз анкет показав, що при організації власного здорового і безпечного харчування учні найчастіше керуються такими правилами: контроль за маркуванням та терміном придатності вживаних продуктів харчування; вживання натуральних (без харчових добавок і консервантів) продуктів харчування; дотримання помірності в споживанні їжі; використання йодованої солі; дотримання кратності прийомів їжі (не менше 3 разів на день). Звертає на себе увагу той факт, що близько 20 % підлітків «харчуються, як доведеться». Недостатня частота прийому їжі відзначається у кожного четвертого учня.

При оцінці структури і частоти споживання певних груп продуктів харчування виявлено, що більшість опитаних включають в свої раціони харчування морепродукти дуже рідко, овочі – щодня, фрукти – 3–4 рази в тиждень. З жирів для приготування їжі практично всі респонденти використовують рослинне масло. Для корекції харчування 90% опитаних використовують вітамінно-мінеральні комплекси, з них кілька разів на рік – 36% підлітків.

Незважаючи на розуміння ролі адекватного фізичного навантаження в підвищенні адаптаційних резервів і стійкості організму до дії несприятливих чинників навколишнього середовища, 86 % респондентів вказують на ведення «сидячого способу життя». Низька рухова активність у третини підлітків ПТНЗ (29,7 %). З метою компенсації нестачі рухової активності щодня працюють по дому 36 % учнів, здійснюють прогулянки на свіжому повітрі 21 %, займаються фізичними вправами і спортом – 8 % молодих людей. Ранкову зарядку роблять 39,2 % підлітків. Насто-рожує, що 35 % юнаків і дівчат повністю виключають фізичну культуру з режиму дня, замінюючи її переглядом телепередач і спілкуванням в інтернеті, вважаючи за краще пасивний спосіб життя. 17 % підлітків мають дефіцит сну.

Здоров'я для переважної більшості опитаних учнів є, безперечно, значущою цінністю (зокрема, більшість опитаних ніколи не пробували курити). Разом з тим, саморуйнівна поведінка досить широко поширена в аналізованому учнівському середовищі. На момент опитування відносять себе до курців третина респондентів, із них регулярно курить 40 %. Курили, але кинули 17 % підлітків. З тих, хто курить, близько 15 % хотіли б розлучитися з цією згубною звичкою. З алкогольних напоїв ніколи не вживали: пиво – 19 %, легкі вина – 5 %, міцні алкогольні напої – 40 %

молоді. Більшість опитаних підлітків вживають пиво, легкі вина, міцні спиртні напої кілька разів на рік. Серед тих, які вживають алкоголь, 32 % входять до «групи ризику», тобто вживають алкоголь часто. Найбільш масове залучення до алкоголю – «під прилучення» в учнів ПТНЗ доводиться на вік 14–15 років.

Робітнича професія пов'язана з високим фізично – емоційним навантаженням. Тому для майбутніх фахівців вельми важливим є формування витривалості організму, знання і володіння заходами профілактики перевтоми. Результати діагностичного тестування показали, що рівень витривалості вище середнього характерний для 89 % респондентів, нижче середнього – для 2 %. За даними анкет найбільш поширеними в учнівському середовищі способами підвищення витривалості організму і релаксації є пасивний відпочинок (сон), живе спілкування, самота і прогулянки на природі, перегляд телепередач і відео, відвідування театру. Лише 1/5 майбутніх робітників вдаються до активного відпочинку та фізичної праці, як до найефективнішого засобу профілактики втоми.

Добова динаміка функціональної активності організму є частиною процесу адаптації, перебіг якого багато в чому визначає СЗ. Неправильна організація індивідуального способу життя, зокрема режиму дня, може привести до надмірно високих навантажень на організм тоді, коли останній знаходиться в стані фізіологічно зумовленої низької працездатності. При систематичному повторенні подібної ситуації це може привести до розвитку хронічної перевтоми, а в подальшому до формування патології.

В ході дослідження були виявлені достовірні відмінності в функціональній активності основних органів і систем і життєдіяльності організму в цілому. Серед обстежених підлітків 52,7 % мають низькі показники неспецифічної резистентності, практично кожен другий характеризується наявністю хронічного захворювання. Серед них 28,4 % мають схильність до формування надлишку маси тіла, 24,3 % має схильність до дефіциту маси тіла. Лише 47,3 % учнів найменше страждають хронічними захворюваннями, мають середні показники неспецифічної резистентності, нормостенічну конституцію, достатній рівень розвитку м'язової сили, відповідні нормі і оптимальні показники витривалості серцево-судинної системи, хороші адаптаційні можливості і гармонійний фізичний розвиток (рис.4).

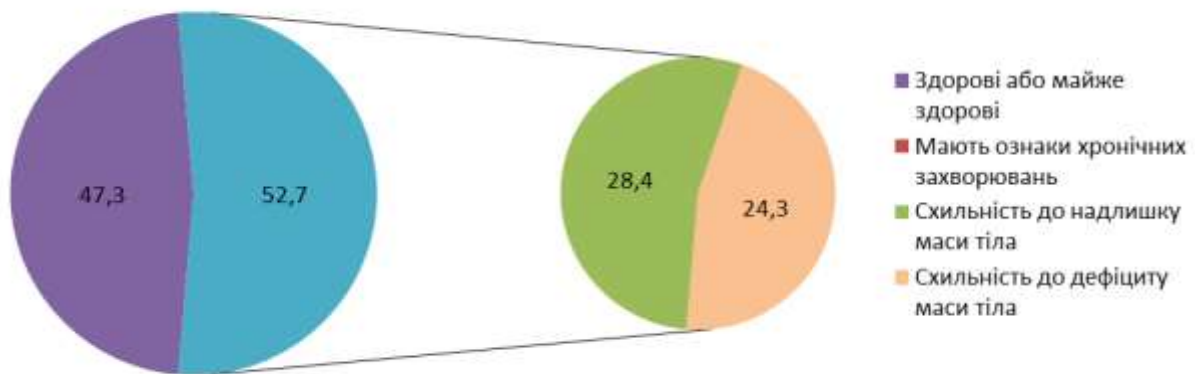


Рисунок 4 – Розподіл учнів ПТНЗ щодо наявності хронічних захворювань та рівню функціональної активності організму

Оцінка фізичного розвитку підлітків з використанням дентальних таблиць показала, що відхилення у фізичному розвитку в 1,3 рази частіше відзначається у хлопців (44,4 %) в порівнянні з дівчатами (17,1 %), з переважанням в 7,5 раз мікросоматотипа у дівчат ПТНЗ. Вищевикладене є предиктором низького рівня придатності юнаків до військової служби, трудового та репродуктивного потенціалу, формування хронічної патології.

Висновки

Проаналізовано особливості способу життя учнів ПТНЗ, фактори ризику та суб'єктивна оцінка ними свого здоров'я. Як показали результати дослідження, рейтинг здоров'я в ієрархії життєвих цінностей і пріоритетів майбутніх робітників не займає лідируючі позиції. У половини з них відсутній стійка мотивація до індивідуальної здоров'язберігаючої поведінки і, як наслідок, є ряд поведінкових факторів ризику, здатних чинити несприятливий вплив на їх СЗ. Провідними факторами «нездоров'я», поширеними в учнівському середовищі, є низький рівень рухової активності, нерационально організоване дозвілля, дефекти харчування і здоров'яруйнуюча поведінка. Все це веде до погіршення СЗ, зниження адаптаційних можливостей і неспецифічної резистентності організму і, як наслідок, – зростання хронічної патології. Ігнорування індивідуальних особливостей організму при організації режиму праці та відпочинку веде до формування низької витривалості організму, перетому і десинхронозу.

Зазначене вище свідчить про несприятливі тенденції в СЗ учнів установ початкової профе-

На тлі негативних тенденцій СЗ підлітків-учнів ПТНЗ встановлено невідповідність потреб в медико-соціальної допомозі та фактичної організації її в ЛПУ первинної ланки охорони здоров'я. Також проведені дослідження показали неспроможність медичного спрямування системи профорієнтації, факт низького ступеня участі медичних працівників у профорієнтаційній діяльності – лікарі ПТНЗ займалися нею в 7,4 % випадків.

сійної освіти, недостатню організацію профілактичної та медико-соціальної допомоги. У зв'язку з цим необхідний пошук шляхів вдосконалення системи медичного обслуговування учнів установ ПТНЗ, продовження наукових досліджень по вивченню формування здоров'я підлітків з метою виділення пріоритетних чинників ризику погіршення здоров'я і підвищення ефективності та адресності профілактичних заходів.

Заходи щодо оптимізації медико-соціальної допомоги підліткам повинні включати ряд напрямків – структурно-організаційні зміни медичного забезпечення учнів, розвиток, вдосконалення і впровадження в практику інформаційних технологій, посилення профілактичного та соціального спрямування в частині формування потреб в ЗСЖ.

Таким чином, все перераховане вище свідчить про необхідність більш чуйного ставлення підлітка до свого організму та організації режиму праці та відпочинку відповідно до внутрішнього стану, ведення моніторингу за СЗ і в цілому раціоналізації навчального процесу та активізації лікувально – профілактичної роботи у ПТНЗ.

Вищевикладене дозволить повноцінно організувати медичне обслуговування підлітків, об'єднати діяльність систем освіти, охорони здоров'я, адміністративних органів та інших

відомств, реалізувати перспективні напрямки в збереженні здоров'я учнів ПТНЗ – основного трудового та репродуктивного потенціалу суспільства.

References (список літератури)

1. Andreeva LI. *Professionalnoe samoopredelenie shkolnikov v usloviyah innovatsionnoy deyatel'nosti obsheobrazovatel'nogo uchrezhdeniya* [Professional self-determination of schoolboys in the conditions of innovative activity of educational institution]. Kharkiv: Health Publ., 2010. 245p.
2. Dementev IV. [The problem of professional self-determination of schoolboys in modern vocational guidance: the psychological and pedagogical aspects]. *Rus. Institute of Higher School*. 2009; 5 (12): 242–248.
3. Dobrovolsky LO. [Comparative characteristics of the state of occupational morbidity in Ukraine and in the world]. *Ukr. J. of Occup. Health Probl*. 2013; 2(18): 2–10.
4. Dus TE. *Podgotovka starsheklassnikov k osoznannomu vyboru professii v protsesse sotsialnoy raboty s molodezhyu* [Preparing high school students to make a conscious choice of profession in the process of social work with young people]. Vinnitsa: New book Publ., 2014. 255 p.
5. Grinshpun SS. [«Academy X»: preparing american students for life and work]. *Rus. Ped. J*. 2014;4(12):103 – 108.
6. Kolomoets MY. *Professiyni khvoroby*. [Occupational diseases]. Kyiv: Zdorov'ya, 2014. 525.
7. Kundiev YuI. *Professiynne zdorov'ya. Epidemiologichnyy analiz profesiynogo zdorov'ya v Ukraini* [Professional health in Ukraine. Epidemiological analysis of occupational health in Ukraine]. Kyiv: Avizena, 2009. 312.
8. Kuznetsov VV. [Foreign experience in the organization of interaction of the labor market and vocational training system]. *Public education*. 2007;1(1): 194 – 199.
9. Marius G. An ampirical investigation and validation of types of career orientation. *J. Clin. Med*. 2013;2(15):1–5.
10. McLaren M. *The role of meaning and purpose in the career development of adolescents: a qualitative study*. Colorado: Plenum Publishers, 2011. 77 p.
11. Nagorna AM. [Occupational health in Ukraine and ways to improve it]. *J. AMNU*. 2015; 13(3):434–455.
12. Reana AA. *Psihologiya podrostka* [The adolescent psychology]. St. Petersburg: Evroznak Publ., 2015. 480 p.
13. Sheh SA. Career guidance for yong people: The impact of the new duty on schools (literature reviewer). *Sixth Special Report of Session*. 2013;18 (9):1–16.
14. Yakuba YA. [Professional competence – the basis of competitive graduates]. *Education Policy*. 2013;19 (5): 41–44.
15. Zhizhin KS. [Information technology in the context of accelerating the training specialist]. *Applied Informatics*. 2014; 6 (12):19–21.

(received 06.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 06.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

P. P. Bidzilya,

*Zaporizhzhya State Medical University,
26 Mayakovsky ave.,
Zaporizhzhya, Ukraine 69035*

**CONTENT OF CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE
WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DEPENDING ON
THE LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION**

Today the prevalence of chronic heart failure (CHF) occurs with high mortality in patients despite improved methods of diagnosis and treatment. Probably, this is due to the involvement of new components to the pathogenetic process of CHF which are poorly influenced by conventional therapy. The main pathogenetic factors of CHF were considered the hemodynamic and humoral changes, however, in recent years in the development and progression of the disease proved the role of immune inflammation. Activation of immune-pathologic reactions promotes and contributes to the progression of CHF through an influence on myocardial remodeling, systolic and diastolic function of the left ventricle (LV). One of the most studied markers of immune-pathological changes is proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. In patients with CHF demonstrated an increase in blood activity of proinflammatory interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10), and the degree of changes directly correlated with disease severity. The traditional predictor of current CHF is LV ejection fraction (LVEF), which reflects myocardial contractility. The presence of low LVEF (systolic dysfunction) is associated with more severe CHF and worse survival of patients. There is an inverse correlation of LVEF and blood levels of proinflammatory IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory IL-10. Last decade, continued increase in the number of patients with overweight and obesity, volume reached worldwide non-infectious epidemic. Obesity is accompanied by structural and functional reorganization of the heart, excessive activation of the inflammatory cytokine cascade, humoral and metabolic disorders, which are the main pathogenic components in the development and progression of CHF.

Given the above, a small number of works that have studied the level of serum cytokines in CHF with overweight and obesity depending on LVEF, the chosen direction of research is relevant and timely

Purpose - to investigate the serum content of cytokines interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and their ratios in CHF patients with overweight and obesity depending on left ventricle ejection fraction (LVEF).

Materials and methods. Totally 116 patients were examined. The main study group included 104 patients with CHF II–III functional class with normal weight, overweight and obesity I–III degree. The comparison group consisted of 12 patients with chronic forms of ischemic heart disease, arterial hypertension, without overweight, and clinical and instrumental signs of CHF. In accordance with the purpose of the study and depending on LVEF (calculated by Simpson method), patients with CHF were divided into 2 subgroups: with reduced LVEF < 45 % (33

patients) and preserved LVEF ≥ 45 (71 patients). Calculating the body mass index defined normal, overweight and degree of obesity. By ELISA method in the serum was determined the levels of IL-6, IL-10 and TNF- α . With calculation method defined the ratios of cytokines IL-6/IL-10 and TNF- α /IL-10.

Results. It is established that in CHF with overweight and obesity the levels of proinflammatory IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10 were significantly higher than those without CHF. Maximal values of cytokines occurred in patients with reduced LVEF that significantly exceeded the indexes of the group with CHF without left ventricle systolic dysfunction. These changes were accompanied with significant negative correlation dependence between the levels of IL-6, IL-10, TNF- α and LVEF. The ratio IL-6/IL-10 in CHF was significantly lower than that of patients without CHF, but dependent on systolic function of the myocardium is not established.

Conclusion. In CHF patients with overweight and obesity, the presence of left ventricle systolic dysfunction associated with more severe immune-inflammation changes that occurred with significant predominance of the content of proinflammatory IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10.

Keywords: heart failure, cytokines, overweight, obesity, left ventricle ejection fraction.

Corresponding author: pbidzilya@mail.ru

Резюме

П. П. Бідзіля,

Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

ВМІСТ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Метою дослідження було визначення сироваткового вмісту цитокінів інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) та їх співвідношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Матеріали і методи дослідження. Загалом було обстежено 116 пацієнтів. До основної групи увійшли 104 хворих на ХСН II–III функціонального класу з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням I–III ступеня. Групу порівняння становили 12 пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця, артеріальною гіпертензією без зайвої ваги та клініко-інструментальних ознак ХСН. Відповідно мети дослідження та залежно від ФВЛШ (розраховувалась за методом Симпсона) хворі на ХСН були поділені на 2 підгрупи: зі зниженою ФВЛШ $< 45\%$ (33 хворих) та збереженою ФВЛШ ≥ 45 (71 пацієнт). Розраховуючи індекс маси тіла визначали нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння. Імуноферментним методом в сироватці крові визначали рівень IL-6, IL-10 та TNF- α . Розрахунковим методом обчислювали співвідношення цитокінів - IL-6/IL-10 та TNF- α /IL-10.

Результати дослідження. Встановлено, що при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням рівні прозапальних IL-6, TNF- α та протизапального IL-10 достовірно перевищують показники досліджуваних без ХСН. Максимальні значення цитокінів мали місце у

хворих з низькою ФВЛШ, що вірогідно переважали показники групи ХСН без систолічної дисфункції лівого шлуночка. Отримані зміни супроводжувались відповідною негативною кореляційною залежністю вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α з ФВЛШ. Співвідношення IL-6/IL-10 при ХСН виявилось достовірно меншим за показник пацієнтів без ХСН, проте залежності від систолічної функції міокарда не встановлено.

Ключові слова: серцева недостатність, цитокіни, надлишкова вага, ожиріння, фракція викиду лівого шлуночка.

Резюме

П. П. Бідзіля,

Запорожский государственный
медицинский университет, про-
спект Маяковского, 26, г. Киев,
Украина, 69035

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Целью исследования было определение сывороточного содержания цитокинов интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и их соотношений при ХСН с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 116 пациентов. В основную группу вошли 104 больных ХСН II–III функционального класса с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I–III степени. Группу сравнения составили 12 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией, без лишнего веса и клинико-инструментальных признаков ХСН. В соответствии с целью исследования и в зависимости от ФВЛЖ (рассчитывалась по методу Симпсона) больные ХСН были разделены на 2 подгруппы: со сниженной ФВЛЖ 45 % (33 больных), и сохраненной ФВЛЖ ≥ 45 (71 пациент). Рассчитывая индекс массы тела, определяли нормальную, избыточную массу тела и степень ожирения. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли уровень IL-6, IL-10 и TNF- α . Расчетным методом вычисляли соотношение цитокинов - IL-6/IL-10 и TNF- α /IL-10.

Результаты исследования. Установлено, что при ХСН с избыточной массой тела и ожирением уровни провоспалительных IL-6, TNF- α и противовоспалительного IL-10 достоверно превышают показатели без ХСН. Максимальные значения цитокинов имели место у больных с низкой ФВЛЖ, что достоверно превышали показатели группы ХСН без систолической дисфункции левого желудочка. Полученные изменения сопровождались соответствующей отрицательной корреляционной зависимостью уровня IL-6, IL-10 и TNF- α с ФВЛЖ. Соотношение IL-6/IL-10 при ХСН оказалось достоверно меньшим показателя пациентов без ХСН, однако зависимости от систолической функции миокарда не установлено.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитокіни, избыточный вес, ожирение, фракция выброса левого желудочка.

Автор, відповідальний за листування: pbidzilya@mail.ru

Вступ

Сьогодні триває поширення хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі збереженням високих показників смертності у хворих, що відбувається не дивлячись на покращення методів діагностики та лікування [1, 2]. Імовірно це зумовлено залученням до патогенетичного процесу ХСН нових складових, на які вплив традиційної терапії є обмеженим. Основними патогенетичними факторами ХСН донедавна вважались гемодинамічні та гуморальні зміни, проте останнім часом в розвитку та прогресуванні захворювання доведена роль імунного запалення [3, 4, 5]. Активація імунopatологічних реакцій промотує та сприяє прогресуванню ХСН через вплив на ремоделювання міокарда, погіршення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) [6]. Одним з найбільш досліджуваних маркерів імунopatологічних змін є прозапальні та протизапальні цитокіни [7]. У хворих на ХСН, продемонстровано збільшення в крові активності прозапальних інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), а ступінь прямо корелювала з важкістю захворювання [3, 8, 9]. Традиційним прогностичним маркером перебігу ХСН є фракція викиду ЛШ (ФВЛШ), яка відображає скоротливу здатність міокарда [10, 11]. Наявність низької ФВЛШ (систолічної дисфункції) асоціюється з важчим перебігом ХСН та гіршою виживаністю хворих [12]. Існує зворотна кореляційна залежність ФВЛШ та вмістом у крові прозапальних ІЛ-6 й фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та протизапального ІЛ-10 [13]. Останні десятиліття триває збільшення кількості пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, що сягнуло обсягів всесвітньої неінфекційної епідемії [14]. Ожиріння супроводжується структурно-функціональною перебудовою серця, надмірною активацією запального цитокінового каскаду, гуморальними та метаболічними порушеннями, які являються основними патогенетичними складовими розвитку та прогресування ХСН [15].

Враховуючи вищесказане, невелику кількість робіт, які б вивчали взаємозв'язок сироваткового вмісту цитокінів при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від ФВЛШ, обраний напрямок дослідження є актуальним та своєчасним.

Мета дослідження. Вивчити сироватковий вміст цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α та їх співвід-

ношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ.

Матеріали і методи. Було обстежено 116 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в центральній клінічній лікарні № 4 м. Запоріжжя. До основної групи увійшли 104 хворих на ХСН II–III функціонального класу (ФК) з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням I–III ступеня. Групу порівняння становили 12 пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ) без зайвої ваги та клініко-інструментальних ознак ХСН. Діагноз ХСН встановлювали відповідно Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [1]. ФК ХСН визначали за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Захворювання було спричинено хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги, постінфарктний та дифузний кардіосклероз), АГ, або їх поєднанням. Нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння встановлювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ).

Дослідження проводилось відповідно настанов Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), у роботу залучено пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Відповідно мети дослідження залежно від ФВЛШ представники основної групи були поділені на 2 підгрупи: ХСН зі зниженою ФВЛШ < 45 % (33 хворих) та ХСН зі збереженою ФВЛШ $\geq$ 45 (71 пацієнт).

Вміст ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реактивів на базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач, професор Абрамов А.В.) Рівень ІЛ-6 вимірювали за допомогою набору реактивів Human IL-6 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Вміст ІЛ-10 досліджували з використанням набору реактивів Human IL-10 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Концентрацію TNF- α визначали набором реактивів Human TNF- α ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Розрахунковим методом обчислювали

співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів: IL-6/IL-10 та TNF- α /IL-10. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison "SONOACE" 8000 SE. ФВ ЛШ визначали за методом Симпсона.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялась критерієм Шапіро–Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи непараметричної статистики (U-критерій Манна–Уїтні). Категоріальні значення порівнювали за допомогою χ^2 -тесту. Взає-

мозв'язки параметрів аналізувались із використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені у вигляді Ме (25, 75 %) (Медіана; 25; 75 перцентіль) та абсолютне значення (відсоток) (n (%)). Різниця вважалась за вірогідну при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження

Вміст IL-6, IL-10 TNF- α та їх співвідношення при ХСН з надлишковою масою тіла і ожирінням залежно від ФВЛШ представлено в таблиці 1. Вірогідних відмінностей за віком у досліджуваних не встановлено. При ХСН з низькою ФВЛШ переважали чоловіки, їх представництво було на 24,2 % вищим за показник групи зі збереженою систолічною функцією міокарда ($p < 0,05$).

Таблиця 1 - Вміст IL-6, IL-10 TNF- α та їх співвідношення при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ

Показник, одиниці вимірювань	Група порівняння ($n = 12$)	ХСН з ФВЛШ < 45 ($n = 33$)	ХСН з ФВЛШ ≥ 45 ($n = 71$)
Вік, років	66,5 (60,0; 70,5)	63,0 (55,0; 74,0)	68,0 (54,0; 74,0)
Жінки, n (%)	6 (50 %)	12 (36,4 %)	43 (60,6 %) ¹
Чоловіки, n (%)	6 (50 %)	21 (63,6 %)	28 (39,4 %) ¹
ФК ХСН	-	3,0 (3,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0) ¹
ІМТ, кг/м ²	24,3 (23,7; 24,6)	31,5 (26,5; 34,6)*	31,6 (26,4; 36,0)*
IL-6, пг/мл	1,93 (1,47; 2,16)	9,98 (6,74; 21,7)*	4,86 (3,30; 12,7)* ¹
IL-10, пг/мл	0,22 (0,16; 0,31)	2,54 (1,41; 8,65)*	1,26 (0,85; 2,33)* ¹
TNF- α , пг/мл	2,31 (1,98; 2,75)	25,1 (14,3; 49,9)*	12,2 (4,17; 27,0)* ¹
IL-6/IL-10	7,54 (5,73; 9,38)	3,18 (2,39; 6,47)*	3,76 (2,89; 4,73)*
TNF- α /IL-10	8,57 (7,07; 11,0)	8,0 (6,37; 11,9)	8,15 (3,97; 12,4)

Примітки: * - різниця показників вірогідна порівняно з групою порівняння, ¹ - між хворими з ХСН ($p < 0,05$).

Зниження ФВЛШ супроводжувалось достовірним вищим ФК ХСН. ІМТ у хворих основної групи був майже однаковим, та вірогідно перевищував показник групи порівняння. Вміст прозапального IL-6 за відсутності ХСН вірогідно поступався значенню хворих на ХСН зі зниженою (у 5,2 рази) та збереженою ФВЛШ (у 2,1 рази). При ХСН зі зниженою ФВЛШ рівень IL-6 був у 2 рази вищим аніж в групі без систолічної дисфункції міокарда ($p < 0,05$). Встановлено негативну кореляційну залежність сироваткового вмісту IL-6 та ФВЛШ ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Концентрація прозапального TNF- α також виявилась найбільшою при ХСН з низькою ФВЛШ, достовірно перевищувала показник групи порівняння (у 10,9 разів) та досліджуваних з ХСН зі збереженою ФВЛШ (у 2,1 рази).

Одночасно концентрація TNF- α при ХСН зі збереженою ФВЛШ був у 5,3 рази вищий за значення групи порівняння ($p < 0,05$). Відмічалась зворотна кореляція рівня TNF- α і ФВ ЛШ ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Вміст протизапального IL-10 в групі без ХСН достовірно поступався показникам хворих на ХСН зі зниженою (у 11,5 рази) та збереженою ФВЛШ (у 5,7 рази). В групі ХСН з систолічною дисфункцією рівень IL-10 вдвічі переважав значення хворих на ХСН зі збереженою ФВЛШ. Спостерігалось негативне кореляційне співвідношення концентрації IL-10 та ФВ ЛШ ($r = -0,46$, $p < 0,05$). При аналізі співвідношень прозапальних та протизапальних цитокінів вірогідна відмінність встановлено стосовно показника IL-6/IL-10, який в групі порівняння перевищував значення хворих на ХСН зі

низькою та збереженою ФВЛШ (у 2,4 та 2 рази, відповідно) ($p < 0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність співвідношення IL-6/IL-10 з ФВЛШ ($r = +0,20$, $p < 0,05$).

Обговорення результатів

Останнім часом в якості маркерів важкості перебігу ХСН все частіше використовують визначення рівня цитокінів у крові [1, 2, 5], враховуючи доведену роль імунного запалення в патогенезі захворювання [3, 4, 6]. Метою представленого дослідження було вивчення вмісту IL-6, IL-10, TNF- α та їх співвідношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ. Встановлено, що порівняно з пацієнтами групи порівняння, при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням переважав сироватковий вміст прозапальних IL-6 та TNF- α . В свою чергу зниження скоротливої здатності міокарда при ХСН з супутньою зайвою вагою характеризувалось глибшими проявами імуноза-

пальних змін і найвищою концентрацією IL-6 та TNF- α в сироватці крові. Вміст протизапального цитокіну IL-10 при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням також збільшувався, сягаючи максимальних значень за низької ФВЛШ. Щодо співвідношень прозапальних та протизапальних цитокінів, при ХСН відмічалось достовірне зниження показника IL-6/IL-10, проте залежності від систолічної здатності міокарда не встановлено. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, що засвідчили надмірну імунозапальну активацію при ХСН зі збільшення вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α в сироватці крові [3, 4, 7, 8] і їх негативною кореляцією з ФВЛШ [13].

Таким чином, при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням відбувається надмірна імунозапальна активація, яка виявляється вірогідним збільшенням вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α , що сягає максимальних проявів при систолічній дисфункції ЛШ.

Висновки

У хворих на ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка асоціюється з важкими імуноза-

пальними змінами, які виявляються вірогідним переважанням вмісту прозапальних IL-6, TNF- α та протизапального IL-10.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше дослідження особливостей взаємозв'язків цитокінів з вмістом адипонектину, резистину, структурно-функціональ-

ними показниками серця та компонентами ліпідного обміну при ХСН з надлишковою масою тіла і ожирінням залежно від ФВЛШ.

References (список літератури)

1. Voronkov LG et al. (2013). Rekomendacii po diagnostice i lecheniyu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti Asotsiatsii kardiologov Ukraini ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure (2012)]. *Ukrainian cardiological journal*, 1 (Add), 6–44.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 128: 240–327.
3. Voronkov LG et al. (2016). Kharakteristika imunopatolohichnykh reaktsiy u patsientiv iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zalezno vid naiavnosti insulinorezistentnosti [Characteristics of immunopathological reactions in patients with chronic heart failure depending on the presence of insulin resistance]. *Ukrainiskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4 (66): 35–40 [In Ukrainian].
4. Jabuk SKA., Al-Momem AS, Alsamarae IF. (2014). The Role of Interleukine-6 and Interleukin-1 in failing heart. *Journal of Babylon University*, 22 (3): 1165–1173.
5. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC et al. (2013). Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur. J. Heart. Fail.*, 15: 1350–1362.
6. Kovalyova OM, Kozhemiaka GV, Honchar OV (2016). Osteopontin, interleukin-15 and dysfunction of left ventricular myocardium in hypertensive patients with

- chronic heart failure. *Journal of V. N. Karazin` KhNU. Series «Medicine»*, 32: 19-23.
7. Sheremeta OM. (2013). Relationship Between Hemodynamic and Cytokines Disorders Depending of Endogenous Insulin Levels in Hypertensives with Heart Failure. *THE PHARMA INNOVATION – JOURNAL*, 2 (5): 81-85.
 8. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H et al. (2014). Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 Are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLoS ONE*, 9 (6): e99495.
 9. Belovol AN et al. (2013). Sostoianie provospalitelnoho tsytokinovoho zvena u bolnykh s nestabilnoi stenokardiiei I sakharnym diabetom 2-ho tipa v zavisimosti ot funktsionalnoho klasya khronicheskoi nedostatochnosti [The status of proinflammatory cytokine level in patients with unstable angina and 2-nd type diabetes mellitus based on offunctional class of chronic heart failure]. *Mezhdunarodnii meditsinskii zhurnal*, 2: 40-42 [In Russian]
 10. Ather S, Chan W, Bozkurt B et al. (2012). Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59: 998–1005.
 11. Suresh S, Palaniappan M, Praveen Kumar P et al. (2016). Prognostic Significance of Serum Uric Acid Levels in Congestive Cardiac Failure And Its Correlation With Ejection Fraction. *JOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15 (9): 78-82.
 12. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 33: 1750–1757.
 13. Paulus WJ, Tschöpe C. (2013). A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Am. Coll. Cardiol.*, 62: 263–71.
 14. Mitchenko AI et al. (2013). Chinniki sertsevo-sudinnoho riziku u khvorich z morbidnim ozhirinniam ta shliakhi ikh medikamentoznoi, nemedikamentoznoi i khirurhichnoi korrektsii [Factors of cardiovascular risk in patients with morbid obesity and ways of their drug, nonpharmacological and surgical correction]. *Heart and blood vessels*, 2, 98–105.
 15. Ebong IA. (2014). Mechanisms of heart failure in obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8: 540—e548.

(received 12.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 12.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

M. V. Kvasnitskyi,

State Scientific Institution "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of State Administration Department, 5 Verkhnia str., Kyiv, Ukraine 01014

EARLY RESULTS OF TREATMENT BY RADIOFREQUENCY DENERVATION OF THE FACET JOINTS IN PATIENTS WITH LOWER LUMBAR PAIN SYNDROME

Introduction. The high prevalence rate of degenerative-dystrophic spine injury and with low effectiveness of spondylarthrosis therapy makes research relevant to the treatment of low lumbar pain syndrome caused mainly by spondylarthrosis by an innovative minimally invasive method of high-frequency denervation of the facet joints.

Study purposes. To determine the effectiveness of the radiofrequency denervation of facet joints on the elimination of pain syndrome in patients with lower lumbar pain syndrome with spondylarthrosis predominated.

Materials and methods. The analysis of early and long-term results of treatment by the method of high-frequency denervation of facet joints was held with the help of Radionics apparatus 1RFG-1A/RFG-1B on 136 patients (73 men and 63 women aged from 44 to 81 years) with lower lumbar pain syndrome with the leading clinical manifestation of arthrosis of the articular joints. The control group consisted of 31 patients (15 women and 16 men aged from 42 to 83 years) with a lower lumbar pain with spondylarthrosis dominated, which were treated conservatively.

Study results. Immediately after the treatment, a reliable result of treatment of chronic low-lumbar pain syndrome was obtained both in the main and in the control group with all structural and morphological changes of the spine, both on the Oswestry disability scale and on the visual analogue scale of pain. At the same time, there is a clear and reliable difference between the control group and the control group immediately after the treatment, which proves the high efficiency of the method of high-frequency denervation of the facet joints. Three months after the treatment in both groups, its reliable result was obtained only in the main group during high-frequency denervation of the facet joints.

Conclusion. Both early and long-term treatment results attest to the efficacy and safety of high-frequency denervation of the facet joints in patients with lower lumbar pain syndrome with domination of spondylarthrosis.

Keywords: spondylarthrosis, radiofrequency denervation of the facet joints.

Corresponding author: kvas1954s@gmail.com

Резюме

М. В. Квасніцький,
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС,
відділення малоінвазивної хірургії,
вул. Верхня, 5, м. Київ,
Україна, 01014

**РАННІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З НИЖНЬОПОПЕРЕКОВИМ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ
МЕТОДОМ РАДІОЧАСТОТНОЇ ДЕНЕРВАЦІЇ ФАСЕТКОВИХ
СУГЛОБІВ**

Вступ. Висока частота розповсюдженості дегенеративно-дистрофічного ураження хребта, при малій ефективності консервативної терапії спондилоартрозу, робить актуальним дослідження стосовно лікування нижньопоперекового болю, зумовленого переважно спондилоартрозом, інноваційним мініінвазивним методом високочастотної денервації фасеткових суглобів.

Мета дослідження. Визначити ефективність впливу радіочастотної денервації фасеткових суглобів на ліквідацію больового синдрому у хворих із нижньопоперековим больовим синдромом і переважними проявами спондилоартрозу.

Матеріали і методи. Проведений аналіз ранніх результатів лікування методом радіочастотної денервації фасеткових суглобів за допомогою апарату RFG-1A/RFG-1B фірми Radionics 136 пацієнтів (73 чоловіків та 63 жінки у віці від 44 до 81 років) з нижньопоперековим больовим синдромом із домінуючим клінічним проявом – артрозом дуговідросткових суглобів. Оцінка больового синдрому проводилась тричі – в доопераційному, післяопераційному періодах (протягом тижня) та через три місяці після лікування. Використовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ) болю та опитувальник індексу непрацездатності Освестрі.

Контрольну групу склали 31 пацієнт (15 жінок та 16 чоловіків у віці від 42 до 83 років) з нижньопоперековим болем, обумовленим спондилоартрозом, які лікувались консервативно.

Результати дослідження. Достовірний позитивний результат лікування хронічного нижньопоперекового больового синдрому досягнуто в ранньому періоді, як в основній, так і контрольній групах при усіх структурно-морфологічних змінах хребта, як за шкалою непрацездатності Освестрі, так і за ВАШ. Разом з тим встановлено чітку достовірну різницю наслідків лікування між основною та контрольною групами, що свідчить про високу ефективність методу радіочастотної денервації фасеткових суглобів. Через три місяці після проведеного лікування, його достовірний позитивний результат встановлено лише в основній групі з проведенням високочастотної денервації фасеткових суглобів.

Висновок. Отримані результати лікування в ранньому періоді свідчать про ефективність та безпечність радіочастотної денервації фасеткових суглобів у хворих з нижньопоперековим больовим синдромом, обумовленим спондилоартрозом.

Ключові слова: спондилоартроз, радіочастотна денервація фасеткових суглобів.

Резюме

Н. В. Квасницький,
ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД, отделение малоинвазивной хирургии,
ул. Верхняя, 5, г. Киев, Украина,
01014

**РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С НИЖНЕПОЯСНИЧНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ
МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
ФАСЕТОЧНЫХ СУСТАВОВ**

Вступление. Высокая частота распространенности дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, при малой эффективности консервативной терапии спондилоартроза, делают актуальным исследование относительно лечения нижнепоясничного болевого синдрома, обусловленного преимущественно спондилоартрозом, инновационным миниинвазивным методом высокочастотной денервации фасеточных суставов.

Цель исследования. Определить эффективность влияния радиочастотной денервации фасеточных суставов на ликвидацию болевого синдрома у больных с нижнепоясничным болевым синдромом, у которых превалировали явления спондилоартроза.

Материалы и методы. Проведен анализ ранних результатов лечения методом высокочастотной денервации фасеточных суставов с помощью аппарата 1 RFG-1A/RFG-1B фирмы Radionics 136 пациентов (73 мужчин и 63 женщин в возрасте от 44 до 81 лет) с нижнепоясничным болевым синдромом и ведущим клиническим проявлением – артрозом дугоотростчатых суставов. Оценка болевого синдрома проводилась трижды – в дооперационном, послеоперационном периодах и через 3 месяца после лечения. Использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли и опросник индекса нетрудоспособности Освестри.

Контрольную группу составил 31 пациент (15 женщин и 16 мужчин в возрасте от 42 до 83 лет) с нижнепоясничной болью и доминирующими явлениями спондилоартроза, которые лечились консервативно.

Результаты исследования. Достоверный позитивный результат лечения хронического нижнепоясничного болевого синдрома в раннем периоде был получен, как в основной, так и в контрольной группах со всеми структурно-морфологическими изменениями позвоночника, как по шкале нетрудоспособности Освестри, так и по ВАШ. Вместе с тем, установлена четкая достоверная разница результатов лечения между группами, что свидетельствовала о высокой эффективности метода высокочастотной денервации фасеточных суставов. Через три месяца после проведенного лечения в обеих группах, его достоверный результат подтвержден только в основной группе при проведении высокочастотной денервации фасеточных суставов.

Вывод. Полученные ранние результаты лечения свидетельствуют об эффективности и безопасности высокочастотной денервации фасеточных суставов у больных с нижнепоясничным болевым синдромом, обусловленным спондилоартрозом.

Ключевые слова: спондилоартроз, радиочастотная денервация фасеточных суставов.

Автор, відповідальний за листування: kvas1954s@gmail.com

Вступ

Надання допомоги людям, що страждають від болю займає одне з центральних місць в сучасній медицині та потребує широкомасштабного мультидисциплінарного дослідження. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні болю, кількість пацієнтів із больовими синдромами збільшується кожного року. Вивчення епідеміології болю виявило, що у структурі больових синдромів перше місце займає біль у спині з ураженням 54–80 % населення [1; 2]. За даними ВООЗ 80 % дорослого населення мають біль у спині внаслідок дегенеративного ураження хребта. Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта є одними з найрозповсюдженіших в сучасному суспільстві та найчастіша причина непрацездатності в осіб молодших 45 років. Згідно багаторічної статистики, в розвинутих країнах світу ця патологія впевнено займає одну з ведучих позицій серед причин звернення за медичною допомогою, тимчасової непрацездатності та інвалідизації [3; 4]. Вважається, що гострий біль у спині у більшості пацієнтів регресує протягом 4–6 тижнів, але в 15–20 % випадків він набуває хронічного характеру [5].

Біль у спині, біль у нижній частині спини, неспецифічний біль спини, дорсопатія, остеохондроз поперекового відділу хребта – це все терміни, що позначають у різних аспектах дегенеративно-дистрофічне ураження хребта та його зв'язково-м'язового апарату. Так, під дорсопатією розуміють больовий синдром у ділянці тулуба та кінцівок, пов'язаний з дегенеративними захворюваннями хребта та м'язово-зв'язкового апарату хребта. В 1987 році G. Waddell розділив біль у спині на: неспецифічну патологію (90 %), специфічну патологію (2 %), радикулопатії (8 %). Виникнення неспецифічного скелетно-м'язового болю в спині пов'язано з дегенеративно-дистрофічними змінами хребта чи/з неблагоприємними статодинамічними навантаженнями на хребет.

Окрім диско-радикулярного конфлікту, неспецифічного скелетно-м'язового болю причиною болю в нижній частині спини може бути і спондилоартроз попереково-крижового відділу хребта. Серед окремих структур хребетно-рухового сегменту найбільш частою причиною хронічного болю спини, особливо в осіб похилого віку, є саме міжхребцеві або фасеткові суглоби, ураження яких і формує фасетковий синдром. Ураження фасеткових суглобів є причиною болю в нижній частині спини в 30–60 % випадків [6]. Спондилоартроз – це патологічні зміни дегенера-

тивного характеру в міжхребцевих суглобах, що призводить до їх деформації та розвитку стійкого больового синдрому. Ці зміни в дуговідросткових суглобах формуються і розвиваються виключно при наявності дегенеративних змін в міжхребцевих дисках через зниження висоти міжхребцевих проміжків та призводять до порушення біомеханіки в хребтових сегментах. Фасеткові суглоби (міжхребцеві суглоби, дуговідросткові суглоби, *articulationes zygapophysiales*) утворюються при з'єднанні нижнього суглобового відростка верхнього лежачого та верхнього суглобового відростка нижнього лежачого хребців та мають типову будову. Міжхребцеві суглоби – це синувіальні суглоби, чий поверхні вистелені гіаліновим хрящем та покриті суглобовою капсулою, що обмежує в цій порожнині синовіальну рідину [7]. Орієнтація суглобових поверхонь (порожнин) в поперековому відділі хребта наближається до сагітальної площини.

Біль в поперековому відділі хребта – ключова скарга, що може бути зумовлена дегенеративними змінами, як в міжхребцевих дисках, м'язах, багаточисельних фасціях та зв'язках, так і в міжхребцевих суглобах. Клінічно спондилоартроз проявляється болем у спині та обмеженням руху, часто біль віддає в ділянку тазу, ніг, але не нижче коліна. Біль носить дифузний характер у поперековій ділянці хребта або/і присутній склеротомний біль, що відповідає певному фасетковому суглобові при відсутності симптомів натягу. Біль з'являється або підсилюється в хребті та у відповідних склеротомах при нахилах у бік, вперед, назад на стороні ураженого фасеткового суглобу. Виникає або підсилюється біль у ділянці ураженого суглобу при глибокій пальпації у поєднанні з нахилами у «хворий» бік. Притаманні також біль і скованість у ділянці хребта зранку, при довготривалому сидінні, ході, статичному напруженні, при зміні положення тіла. У таких пацієнтів часто вимушене положення тіла, обмеження рухів в поперековому відділі хребта, особливо при зміні положення тіла, утруднення під час ходіння, виражене напруження паравертебральних м'язів поперекового відділу хребта. При переважному ураженні міжхребцевих суглобів патологічні зміни в рефлекторній та чутливій сферах нижніх кінцівок відсутні.

У лікуванні фасеткової артропатії використовуються традиційні методи лікування – нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори, фізіотерапевтичні методики, масаж та лікувальна фізкультура. Європейська спілка з клінічних і

економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) пропонує алгоритм ведення пацієнтів із остеоартрозом, в якому підкреслюється обережний підхід до застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ефективність повільно діючих засобів – хондроїтину сульфату натрію і глюкозаміну. Експерти вважають, що хондропротектори необхідно призначати вже на перших етапах лікування остеоартрозу, а нестероїдні протизапальні препарати – у випадку недостатньої симптом-модифікуючої дії хондроїтину сульфату натрію і глюкозаміну [8].

В останні роки з метою лікування фасеткового синдрому все ширше застосовується такий інноваційний метод лікування, як радіочастотна денервація фасеткового синдрому. Техніка радіочастотної денервації фасеткових суглобів вперше описана в 1975 році Shealy та неодноразово удосконалювалась. Радіочастотна деструкція – медична технологія в основі якої лежить вибіркова термокоагуляція певних нервових структур спеціальними електродами. Метод радіочастотної деструкції ґрунтується на ефекті виділення теплової енергії при проходженні через тканини струмів ультрависокої частоти. Один із напрямів клінічного застосування такого впливу – черезшкірна фасеткова денервація на поперековому рівні хребта при його дегенеративному ураженні. У 70 % пацієнтів дискогенний больовий синдром поєднується із фасетковим синдромом, у зв'язку з чим усунення диск-радікулярного конфлікту часто не вирішує проблему поперекового больового синдрому, тому застосування радіочастотної хірургії на поперековому рівні хребта відкриває нові можливості у вирішенні проблеми болю в нижній частині спини.

На думку багатьох авторів, як інтервенційна процедура, метод радіочастотної невротомії має дуже малий ризик розвитку ускладнень, включно з інфекційними та пошкодженням нервових волокон [9; 10]. Разом з тим єдності в оцінці ефективності радіочастотної денервації фасеткових суглобів немає [11; 12; 13].

Мета. Визначити ефективність впливу радіочастотної денервації фасеткових суглобів на ліквідацію больового синдрому у хворих із нижньопоперековим больовим синдромом, обумовленим спондилоартрозом.

Матеріали та методи дослідження. Методом радіочастотної денервації фасеткових суглобів за допомогою апарату RFG-1A/RFG-1B фірми Radionics нами прооперовано 136 пацієнтів (73 чоловіків та 63 жінки у віці від 44 до 81 років) з

нижньопоперековим больовим синдромом із ведучим клінічним проявом – артрозом дуговідросткових суглобів.

31 пацієнт (15 жінок та 16 чоловіків у віці від 42 до 83 років) контрольної групи лікувались терапевтичними методиками з використанням нестероїдних протизапальних препаратів; судинної, відновної та дегідратаційної терапії, фізіотерапії, лікувальної фізкультури, масажу, голкотерапії.

Пацієнти обох груп знаходились на лікуванні в ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС у період з 2012 по 2016 роки.

Клінічне обстеження пацієнтів включало: фізичне обстеження (загальносоматичне та детальне неврологічне), а також оцінку за стандартизованими опитувальниками і шкалами. Використовували візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ), опитувальник індексу непрацездатності Освестрі. В усіх випадках клініко-неврологічні прояви дегенеративного ураження хребта корелювали з даними візуалізуючих методів дослідження, які включали спондилографію, магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію поперекового відділу хребта. Проведено статистичну обробку результатів.

Порівнювались дві методики лікування дегенеративних захворювань хребта з переважним ураженням фасеткових суглобів, що супроводжуються хронічним нижньопоперековим больовим синдромом: радіочастотна денервація фасеткових суглобів (основна група) та класичне багатовекторне терапевтичне лікування (контрольна група).

Основою клінічного обстеження пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта була оцінка вираженості больового синдрому. Оскільки даний синдром є виключно суб'єктивним, то нами було застосовано спеціально розроблені шкали і опитувальники для оцінки болю. ВАШ (10-бальна) – простий, але демонстративний показник здоров'я і якості життя. Опитувальник індексу непрацездатності Освестрі використовувався для оцінки якості життя, пов'язаної саме із остеохондрозом, дозволяє мінімізувати вплив інших захворювань на результати дослідження та більш якісно оцінити вплив больового синдрому на повсякденну активність пацієнтів. Обстеження та оцінка за вказаними опитувальниками та шкалами проводилась тричі в обох групах пацієнтів: вперше безпосередньо перед проведенням радіочастотної денервації (чи перед початком консервативного лікування),

вдруге – по закінченню мініінвазивного лікування (чи консервативного) та через три місяці після лікування. Результати лікування проаналізовані шляхом оцінки динаміки регресу больового синдрому із застосуванням шкали болю ВАШ, а також оцінки функціонального стану за індексом Освестрі.

Радіочастотна денервація фасеткових суглобів виконувалася в положенні хворого на животі під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну (4 мл). Під контролем електронно-оптичного перетворювача (ЕОП) проводилася пункція навколо уражених міжхребцевих суглобів у характерних точках – точках-мішенях радіочастотної деструкції. Під контролем ЕОП голка вводилася в зовнішньо-бокову поверхню фасеткового суглобу, в ділянку анатомічної локалізації медіальної гілки заднього спінального нерву (первинної дорзальної гілки). Далі проводилася заміна мандрену голки на активний електрод, який з'єднувався з радіочастотним генератором, який продукував імпульсний струм високої частоти, який через електрод підводився в точки-мішені радіочастотної деструкції. Радіочастотна деструкція технологічно представляє собою високочастотний електричний струм від активного електроду до пасивної пластинки з руйнацією тканини навколо активного електроду. Електричний струм, що проходить через тканину, нагріває її. Інтенсивність нагріву тканини залежить від її електричного опору (імпедансу). В результаті теплового нагріву тканини проходить денатурація білків нервових структур (нервова тканина входить в стан парабіозу) в безпосередній близькості від електроду. Деструкція проводиться в температурному режимі 70 градусів Цельсія тривалістю до 1 хвилини. Для іден-

тифікації коректного положення голки, за допомогою радіочастотного генератора RFG-1A/RFG-1B фірми Radionics проводилася електростимуляція фасеткових нервів із частотою 50 Гц. Пацієнт, як правило, відчував поколювання в ділянці відповідного фасеткового суглобу. Далі частота знижувалася до 2 Гц та оцінювався стан м'язів кінцівок. Відсутність м'язових скорочень у кінцівках вказувала на коректне положення електроду.

Всім пацієнтам основної групи перед оперативним втручанням під контролем електронно-оптичного перетворювача виконувались периартикулярні блокади з 2 % розчином лідокаїну (до 6 мл) на рівнях ураження. Блокада виконувалася з діагностичною метою. Тимчасове зниження інтенсивності чи повний регрес больового синдрому в поперековому відділі хребта свідчив про те, що генератором болю є уражений суглоб.

Тривалість маніпуляції не перевищувала 30 хвилин. В половині випадків відмічені легкі нетривалі поколювання та пощипування під час проведення маніпуляції. Після мікротручання самопочуття пацієнтів було задовільним, жодного ускладнення не помічено. Після операції протягом години хворому рекомендувався ліжковий режим та через дві години пацієнт виписувався додому.

Клінічна характеристика основної та контрольної груп хворих наведена в таблиці №1. За клінічними проявами пацієнти основної та контрольної груп характеризувалися больовим синдромом у нижній частині спини та/чи відповідних склеротомах, симптомами напруження паравертебральних м'язів на цьому рівні, обмеженістю рухів при відсутності симптомів натягу та випадіння у неврологічному статусі. Давність захворювання – від трьох до 39 років.

Таблиця 1 – Клінічна характеристика основної та контрольної груп хворих

Клінічні ознаки та показники	Основна група, n=136	Контрольна група, n=31
Чоловіки	73 (53,7 ± 3,1 %)	16 (47,2 ± 4,2 %)
Жінки	63 (46,3 ± 3,1 %)	15 (52,8 ± 4,2 %)
Середній вік	66,2 ± 2,3	63,5 ± 2,9
Середня давність захворювання (роки)	16,4 ± 2,1	14,6 ± 2,8
Середня давність загострення (місяці)	2,8 ± 0,4	2,1 ± 0,7
Середня кількість уражених міжхребцевих суглобів	3,2 ± 0,3	2,8 ± 0,4
Середній розмір м/хребцевої протрузії (мм)	3,4 ± 0,7	3,6 ± 0,5
Спондилолітез	6 (4,4 %)	2 (6,4 %)
Стеноз спинномозкового каналу	4 (2,9 %)	2 (6,4 %)
Спондилоартроз	136 (100 %)	31 (100 %)

Діагностика причин больового синдрому нижньої частини спини вибудовувалась на клінічній картині захворювання, даних комп'ютерної та/чи магнітно-резонансної томографії хребта та діагностичних блокадах з введенням місцевих анестетиків в точки-мішені навколо фасеткових суглобів.

Достовірної різниці між досліджуваними групами не виявлено (табл. №1). Попередній відбір пацієнтів за статтю, віком, клінічним перебігом захворювання, за анатомо-морфологічними змінами хребта не проводився.

Розподіл пацієнтів за рівнем ураження міжхребцевих суглобів представлено в таблиці №2.

Таблиця 2 – Розподіл пацієнтів в основній та контрольній групах за рівнем домінуючого ураження хребетно-рухового сегменту

Рівень ураження хребетно-рухового сегменту	Основна група	Контрольна група
L3-L4	9 %	6 %
L4-L5	69 %	74 %
L5-S1	52 %	48 %

Результати дослідження та їх обговорення

Термін лікування методом радіочастотної денервації фасеткових суглобів склав 1 день. Тоді, як середні терміни лікування пацієнтів консервативним методом склав 28 днів.

До оперативного втручання усереднений показник больового синдрому за ВАШ склав 8,1 бали. Згідно результатів лікування в ранньому післяопераційному періоді, за шкалою ВАШ пацієнти розподілились на наступні групи: відмінні – біль відсутній (72 хворих), хороші – регрес болю до 2 балів включно (27 пацієнтів); задовільні – регрес болю до 4 балів (26 хворих), незадовільні – регрес болю до 6 балів та вище (11 пацієнтів). А через 3 місяці після проведеного лікування, за шкалою ВАШ хворі розподілились на наступні групи: відмінні – 54, хороші – 22; задовільні – 18 і незадовільні – 16 пацієнтів.

До оперативного втручання усереднений показник больового синдрому за шкалою Освестрі склав 42 бали. Згідно результатів лікування в ранньому післяопераційному періоді, за шкалою Освестрі пацієнти розподілились на наступні групи: відмінні – регрес болю до 5 балів (76

Статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням методів параметричного аналізу біометричних показників (за критерієм Т Стьюдента відмінності вважались достовірними при значенні $p \leq 0,05$, є тенденція – при $0,1 > p > 0,05$ і статистично не значимою вважалась різниця при $p > 0,1$). Проводився аналіз отриманих результатів із застосуванням критерію згоди Х2. Статистичний аналіз проводився на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel2000, Microsoft Access2000 в операційній системі Windows98.

хворих), хороші – регрес болю до 15 балів включно (29 пацієнтів); задовільні – регрес болю до 25 балів (22 хворих), незадовільні – регрес болю до 35 балів (9 пацієнтів). А через 3 місяці після проведеного лікування, за шкалою Освестрі пацієнти розподілились на наступні групи: відмінні – 58, хороші – 19, задовільні – 16, незадовільні – 17 хворих.

Оцінка усереднених показників больового синдрому та функціонального стану пацієнтів у основній та контрольній групах наведені в таблицях №3 та №4 відповідно. Встановлена чітка достовірна різниця в результатах лікування між основною та контрольною групою, як відразу ж після лікування, так і через 3 місяці після лікування, як за шкалою непрацездатності Освестрі, так і за ВАШ, на користь радіочастотної денервації фасеткових суглобів. Необхідно також відмітити наявність достовірного результату лікування в основній та контрольній групі відразу ж після лікування, але вже через 3 місяці достовірний результат лікування отриманий тільки в основній групі.

Таблиця 3 – Оцінка усереднених показників (за ВАШ) больового синдрому пацієнтів в основній та контрольній групах

Групи хворих	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
Основна	8,1 ± 0,16(n=136)	2,8* ± 0,22(n=136)	3,9 ± 0,24* (n=110)
Контрольна	7,9 ± 0,31 (n=31)	4,3 ± 0,18(n=31)	6,8 ± 0,18(n=30)

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність в результатах, як відразу ж після лікування, так і через 3 місяці після лікування між основною та контрольною групою за візуальною аналоговою шкалою.

Отже, відразу ж після проведеного лікування достовірний результат лікування хронічних нижньопоперекових больових синдромів отриманий, як в основній, так і контрольній групах. Разом з тим є чітка достовірна різниця між основною та контрольною групою уже відразу ж після проведеного лікування. Тоді як уже через три місяці після проведеного лікування в обох

групах, його достовірний результат встановлено лише в основній групі, що свідчить про високу ефективність методу радіочастотної денервації фасеткових суглобів.

Жодного ускладнення під час проведення втручання та після у наших спостереженнях не зафіксовано.

Таблиця 4 – Оцінка функціонального стану пацієнтів (за шкалою Освестрі) в основній та контрольній групах (у балах)

Групи хворих	До лікування	Після лікування	Через 3 місяці
Основна	44 ± 0,5 (n=136)	18 ± 0,6* (n=136)	28 ± 0,8* (n=110)
Контрольна	49 ± 0,4 (n=31)	29 ± 0,7 (n=31)	42 ± 0,6(n=30)

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність в результатах, як відразу ж після лікування, так і через 3 місяці після лікування між основною та контрольною групою за шкалою Освестрі.

Важливим елементом отримання позитивного результату лікування є адекватний відбір пацієнтів для проведення фасеткової денервації. При врахуванні чітких клінічних ознак спондилоартрозу, вираженості дегенеративних змін хребта, особливо фасеткових суглобів, відповідності цих змін клінічним проявам, використання інвазивних методів діагностики – периартикулярного введення місцевих анестетиків – дозволяє уточнити показання до використання методу індивідуально для кожного пацієнта.

Висновки

Отримані результати, як відразу ж після лікування, так і через 3 місяці після його проведення свідчать про ефективність радіочастотної денервації фасеткових суглобів у хворих з нижньопоперековим больовим синдромом, що обу-

До переваг радіочастотної денервації необхідно віднести – проведення маніпуляції під місцевою анестезією в амбулаторних умовах («хірургія одного дня»), безпечний метод лікування (контрольована термічна дія за рахунок постійного моніторингу нагрівання та електричного супротиву тканин на кінчику голки), швидкий клінічний результат, короткий відновний період після проведення денервації, відсутність ускладнень, можливість повторного проведення деструкції.

мовлений спондилоартрозом. Високочастотна денервація фасеткових суглобів ефективний та безпечний метод мініінвазивного лікування для пацієнтів із хронічним нижньопоперековим больовим синдромом, обумовленим спондилоартрозом.

References (список літератури)

1. Bot SD, van der Waal JM, Terwee CB. Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64: 118–123.
2. Cecchi F, Debolini P, Lova RM. Epidemiology of back pain in a representative cohort of Italian persons 65 years of age and older: the InCHIANTI study. *Spine.* 2006;31:1149–1155.

3. Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. [Pain: a practical guide for doctors]. Moscow, 2012. 512 s.
4. Gore M, Sadosky A, Stacey B. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine* 2012;37(11):668–77.
5. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur. Spine J.* 2003; 12: 149–165.
6. Brummett CM., Cohen SP. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain. Mosby, 2008.
7. Pavlovoj VN, Pavlova GG, Shostak NA, Sluckogo LI. [Joint: morphology, clinic, diagnosis, treatment]. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo Publ, 2011. 552 s.
8. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44 (3):253–263.
9. Geurts JW, Van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: A systematic review of randomized clinical trials. *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2001;26 (5):394–400.
10. Houra K, Ledi D, Kvesi D, Perovi D, Rado I, Kapural L. First guidelines of Croatian interest group in diagnosing and treating pain conditions of cervical and thoracic spine using minimally invasive procedures. *Lijec Vjesn.* 2014;136(9–10):245–252.
11. Van Zundert J, Van Boxem Koen, Joosten EA. Clinical trials in interventional pain management: Optimizing chances for success?. *Pain.* 2010;151:571–574.
12. Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron YM, Rossignol M. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine.* 2001;26:1411–1416.
13. Konovalov NA, Proshutinskij SD, Nazarenko AG, Korolishin VA. [Radiofrequency denervation of intervertebral joints in the treatment of painful facet syndrome]. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2011;2:51–55.

(received 20.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 20.05.2017, опубліковано 29.06.2017)



Abstract

A. V. Kustov,
Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov St, Sumy 40007, Ukraine

CONDITIONS AND FACTORS OF COMPLIANCE FORMATION

The study of the literary sources, the personal medical observations and the experience of teaching of the medical psychology for university students in which the compliance problem is reflected, allow to make the conclusion that for its planned solution there is no convenient conceptual model that would allow to take into account the main components of the formation of the patient's compliant behavior. This publication presents a model for studying of the compliance problem from the standpoint of a systems approach. Three main factors (patient, physician, family) are distinguished, in the interrelationship of which reveals the possibilities of diagnosing of the genesis and forms of the compliance distortions, as well as psycho-correctional or psychotherapeutic activities of the doctor. Taking into account that the behavior of a person, including a patient, is realized more often at the subconscious and unconscious level, the identified factors can serve as a guide for the purposeful integrated study of this urgent psychological problem in medicine. The factors and conditions that we have identified in the formation of compliance can form the basis for the development of the preventive and psychocorrectional program, including the diagnostic and therapeutic components. An important task is the creation of the general and specific recommendations for the implementation of the compliance stimulating behavior in patients aimed for activating the resource opportunities within the limits identified by us.

Keywords: compliance, patient and physician factors, family factor, family types, stigmatization, alexithymia.

Corresponding author: kus.49@mail.ru

Резюме

А. В. Кустов,
Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

УМОВИ І ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ КОМПЛІАЄНСА

Вивчення літературних джерел, особисті лікарські спостереження і досвід викладання медичної психології для студентів університету, в яких знаходить відображення проблема комплаєнса, дозволяють зробити висновок, що для її планомірного вирішення відсутня зручна концептуальна модель, яка дозволила б враховувати основні складові формування комплаєнтної поведінки хворого. У даній публікації представлена модель вивчення проблеми комплаєнса з позицій системного підходу. Виділено три основні чинники (хворого, лікаря, сім'ї), у взаємозв'язку яких розкриваються можливості діагностики генезису і форм спотворень комплаєнса, а також психокорекційної або психотерапевтичної діяльності лікаря.

Ключові слова: комплаєнс, фактори хворого і лікаря, фамільний фактор, види сім'ї, стигматизація, алекситимія.

Резюме**А. В. Кустов,***Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007***УСЛОВИЯ И ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЛАЕНСА**

Изучение литературных источников, личные врачебные наблюдения и опыт преподавания медицинской психологии для студентов университета, в которых находит отражение проблема комплаенса, позволяют сделать вывод, что для её планомерного решения отсутствует удобная концептуальная модель, которая позволила бы учитывать основные составляющие формирования комплаентного поведения больного. В данной публикации представлена модель изучения проблемы комплаенса с позиций системного подхода. Выделены три основных фактора (больного, врача, семьи), во взаимосвязи которых раскрываются возможности диагностики генезиса и форм искажений комплаенса, а также психокоррекционной или психотерапевтической деятельности врача.

Ключевые слова: комплаенс, факторы больного и врача, семейный фактор, виды семьи, стигматизация, алекситимия.

Автор, відповідальний за листування: kus.49@mail.ru

Вступление

Прием лекарственных препаратов и выполнение рекомендаций врача – естественное, казалось бы, непререкаемое правило и одно из обязательных условий проведения успешной терапии. Больной должен принимать лекарства и по мере их эффективного действия выздоравливать. Но в реальной практике это правило часто нарушается, что обусловлено комплексом психологических причин, которые требуют изучения и уточнений.

Эта проблема актуальна по целому ряду причин. Выяснение условий возникновения и снижения уровня комплаенса позволит своевременно и адекватно воздействовать на больного, чтобы заставить его активно, мотивировано, регулярно выполнять врачебные рекомендации, которые являются гарантией успеха терапии. Изучение данного вопроса является вкладом в понимание психологии больного, что расширяет границы проблем медицинской психологии и позволяет врачам, студентам медицинских университетов в практической работе учитывать психологические аспекты врачебной деятельности и повышать уровень своей психологической компетентности.

Согласно проведенным широкомасштабным исследованиям, больные, независимо от нозологической формы заболевания, почти в половине случаев не готовы к лечению. Было, например, выяснено, что при гипертонической болезни регулярно принимают лекарства 40 % больных, при сахарном диабете и эпилепсии – около

50 %, при гиперлипидемии – 62 % больных. После 6 месяцев приема 25 % больных гипертонией самостоятельно отменяют гипотензивные средства [1]. Некоторые исследования, рассматривая фактор комплаенса в структуре психической и неврологической патологии, подчеркивают такую же тенденцию [4, 5, 6], в отдельных работах комплаенс рассматривается как одно из условий оптимизации лечебного процесса [2, 7].

Выяснено, что врачи часто переоценивают уровень комплаенса своих пациентов. Так, исследование, проведенное в России в 2004 году с использованием микроэлектронной мониторинговой системы, вмонтированной в крышечку лекарственных препаратов, показало расхождение в оценках уровня предполагаемой комплаентности больных. С точки зрения врачей, как им казалось, больные принимают лекарства в 95 % случаев, на самом деле, как показало исследование, режим терапии соблюдали только 38 % пациентов. В связи с этим даже самые эффективные препараты конечно же не будут оказывать позитивного действия. Несоблюдение рекомендаций врача приводит либо к затягиванию, либо к прогрессированию, хронизации заболевания и его осложнениям. У больного, который в этих случаях является основной причиной недостаточно эффективной терапии, в свою очередь растет недоверие к врачу, уровню его квалификации, проводимому им лечению. Возникает своеобразный замкнутый круг, в основе которого лежит проблема комплаенса. Поэтому очень актуальным становится изучение

условий и факторов, которые могут быть активаторами или репрессорами установки больного к рациональному и длительному лечению.

Понятие комплаенс происходит от английского глагола to comply (согласие, соответствие) и имеет несколько значений. Оно используется в оценке деятельности учреждений банковско-финансовой сферы в рамках такого направления, как комплаенс – контроль, позволяющего проверять и оценивать соответствие действий учреждений профессиональным и этическим правилам и стандартам, что снижает риск их правовой и репутационной дискредитации. В медицине под комплаенсом понимается приверженность больного соблюдать рекомендации врача, его готовность к рациональному приему лекарств, выполнению лечебных процедур, соблюдению диеты, ограничению или исключению вредных привычек, изменению того образа жизни, который препятствует улучшению состояния здоровья.

Проблема комплаенса по-разному представлена при острой и хронической патологии. В последнем случае успех лечения возможен только при длительной терапии, требующей от больного большого терпения и склонности к регулярному и рациональному выполнению назначений врача. Низкий же уровень комплаенса и его не продуктивные формы проявляются в часто неосознанном самостоятельном подходе к изменению дозировок препаратов, неточностью их приема в течение суток, в прерывании лечения или полным отказом от него. Тоже самое касается выполнения рекомендаций по соблюдению режима, необходимости лабораторного и инструментального обследования. Последствия такого отношения к терапии понятны – нередко переход патологического процесса в хронический, возможность появления осложнений, и, как порочный круг, затягивание или невозможность осуществления оздоровительных мероприятий. Низкий уровень комплаенса постепенно приводит и к психологическим проблемам. Пациент и его родственники разочаровываются в самом лечении, квалификации и эффективности врача, утрачивают доверие к медицинскому учреждению, где осуществлялось лечение. Часто разочаровываются в самой медицине, прибегая к альтернативной помощи народных целителей, знахарей, экстрасенсов, колдунов и проч.

Цель сообщения состоит в том, чтобы выделить и ознакомить читателя с основными усло-

виями и причинами, влияющими на психику человека и заставляющими его по-разному реагировать на рекомендации и предложения врача, касающихся вопросов соблюдения правил участия в терапии. В своем сообщении мы обобщили имеющийся материал на эту тему и постарались выразить его схематично в форме концепции, которую можно развивать и наполнять её более конкретным содержанием.

Проблема комплаенса, несмотря на то, что это понятие еще недостаточно знакомо широкой аудитории, в медицине не нова. Она рассматривается в медицинской психологии при изучении психологии больного, в частности – его внутренней картины болезни или типов нозогнозий, при изучении мотивации отказа больных от приема лекарств, в исследованиях, касающихся соотношения характеристик личности с их отношением к болезни.

Обобщение изученного материала, касающегося этой проблемы, позволило выделить взаимосвязь трех составляющих («триады») формирования комплаенса, от которых зависит уровень и форма комплаентного поведения больного. Она включает характеристики личности, ее установки, систему отношений больного, отражающих уровень доверия к врачу в целом и к лечащему врачу и его рекомендациям – в частности (*фактор пациента*). Далее – личностные характеристики врача, уровень его психологической компетентности, способность к эмпатии и рефлексии, умение чувствовать больного и в доступной для него форме передавать необходимую информацию (*фактор врача*). И, наконец, *фамильный фактор*, зависящий от внутрисемейных отношений между близкими и родственниками больного, которые способны оказывать эмоциональную, информационную поддержку больного, нередко играя в этих процессах как позитивную, так и негативную роль. Ключевой фигурой в этой триаде, естественно, является врач, профессионализм которого должен заключаться не только в количестве и качестве его медицинских знаний и навыков, но и в психологической компетентности. Рассмотрим характеристики составляющих триады комплаенса подробнее.

Комплаентный фактор пациента

Оценка этого фактора возможна при изучении целого ряда характеристик личности, состояний и отношений пациента.

Состояние больного. К снижению уровня комплаенса могут вести следующие особенности больного.

– Когнитивные нарушения, из-за которых пациент забывает принимать препараты, не понимает, зачем ему нужно лечиться, не способен прогнозировать исход своего состояния при нерегулярном или отсутствующем лечении;

– Состояние, обусловленное седацией и заторможенностью из-за приема психотропных препаратов или средств с токсическими нейрогенными эффектами.

Личностные характеристики, к которым относятся различные характерологические и типологические комбинации качеств больного.

– *Ведущие личностные радикалы.* К снижению уровня комплаенса нередко ведет доминирование таких личностных радикалов, как *гипертимность* (конституционально обусловленное повышение настроения, приводящее к недооценке больным тяжести симптомов и своей болезни в целом и, следовательно, к гипоконплаентному поведению), *тревожность*, *подозрительность*, *ригидность мотивационных установок*, формирующих осторожное, недоверчивое отношение к врачу, назначаемым им лекарственным средствам и лечебным процедурам, нередко в форме фармакофобических и токсикоманофобических реакций.

– *Уровень рефлексии и алекситимии.* Алекситимия – неспособность индивида к фиксации в сознании имеющихся у него ощущений, соматических сигналов неблагополучия, а также слабое развитие механизма вербализации, т.е. способности описывать их в дифференцированной словесной форме, а также проявления эмоционального отношения к ним и к пониманию их потенциальной опасности. Неразвитость рефлексивных способностей и высокий уровень алекситимии, особенно на уровне сомато – висцеральных ощущений и переживаний, ведет к позднему обращению к врачам и несвоевременному началу терапии. В процессе лечения у этих пациентов, как правило, отмечается склонность к гипоконплаентному стилю поведения [3].

– *Стигматизирующие комплексы.* Стигматизация – это процесс демонстрации отношения к больному в форме открытых или латентных оскорблений, унижений или притеснений, дискриминирующих его личность. Стигматизация может касаться каких-то психических или физических характеристик, которые ограничивают возможности или активность больного. Прояв-

ляется в навешивании унижающих достоинство человека ярлыков (стигм), источники которых могут присутствовать в окружающей среде (в школе, на работе, во дворе, в семье), а также формироваться самими больными в форме разнообразных комплексов искаженного или гипертрофированного восприятия негативных свойств собственной личности. Аутостигматизация может выражаться в таких формах, как «Я – дурик, горбун, заика, карлик», у женщин в виде «комплекса гренадера» или, наоборот, липлута и пр. Наличие стигматизирующих комплексов часто приводит в невротической аутизации, крайней степени неуверенности в себе, тревожности, сопротивлению индивида к попыткам окружающих установить с ним доверительные отношения. Страх быть осмеянным ведет к формированию недоверия к людям, в том числе к врачам и, следовательно, – к негативному отношению к лечению и лечебным процедурам.

Отношение к болезни и лечению. Субъективное отношение больного к своему заболеванию и лечению выражается в комплексе его позиций, убеждений, переживаний, установок, которые представлены различными вариантами внутренней картины болезни (ВКБ) или нозогнозий. Многие из описанных видов ВКБ в той или иной мере ведут к искажению процесса комплаенса. К ним относятся гипо- и анозогнозический тип ВКБ, диснозогнозический вариант, патологические (депрессивный, ипохондрический, фобический, истерический и пр.) формы нозогнозий. К низкому уровню комплаенса может вести недооценка тяжести болезни, особенно в тех случаях, когда болезнь протекает с симптоматически «бедной» клинической картиной. «Подводные течения» лечебного процесса заслуживают особого внимания. Отношение к лечению зависит от многих причин: доверия к врачу, степени осведомленности больного о своей болезни, отношения к назначенным препаратам и режимным рекомендациям, их стоимости и субъективной переносимости.

Фактор полипрагмазии. Полипрагмазия – частое явление в работе практического врача, которое проявляется в одновременном назначении больному большого количества препаратов (в том числе лекарственных трав, биодобавок) и лечебных процедур. Особенно это опасно, когда врач назначает несколько однонаправленных препаратов, что ведет к образованию высокоаллергенных комплексов и приводит к неожидан-

ным реакциям, а иногда – к критическим состояниям. В одном из исследований (Латышева Т. В. и соавт.), анализ историй болезни с диагнозом острых токсико-аллергических реакций, проявляющихся тяжелыми генерализованными буллезными дерматозами и эпидермальным некролизом, показал, что у 71 % больных, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты в сочетании с сульфаниламидами, омечалась полипрагмазия. Они принимали более 3–4 препаратов одновременно. Полипрагмазия всегда ведет к снижению уровня комплаенса, особенно после подобных осложнений, т.к. приводит к формированию стойких и длительных фармакофобических состояний. Больные, которым назначают более 4 препаратов одновременно, как показывает практика, либо тайно от врача уменьшают дозы, либо отказываются их принимать.

Фармакофобия и наркомановия. Та и другая тенденции в поведении пациента достаточно часто встречаются в практике врача. Нередко они и являются барьером, определяющим сопротивление больного к приему лекарств. Фармакофобия – непродуктивный навязчивый страх больного перед приемом лекарств, особенно относящихся к группе психотропных. В основе этой формы страха лежит несколько причин: 1) страх отравиться химически активными веществами, особенно если имеет место полипрагмазия; страх перед побочными эффектами (заторможенностью, вялостью, мышечной релаксацией, сонливостью, влиянием на психические и сексуальные функции, при приеме нейролептиков – двигательных расстройств); 2) страх стать зависимым, «наркоманом». В представлении определенных групп больных (чаще у лиц с тревожно-мнительным, параноическим, эпилептоидным радикалами), как им кажется, даже при непродолжительном приеме лекарств возникает опасность привыкания к ним и возможность формирования «наркомании». В связи с этим врачи, не пугая, должны разъяснять больным и их родственникам, при приеме каких препаратов и при каких условиях есть риск формирования симптомов токсикомании.

Фактор экспектационного несоответствия. Многие люди, заболев, хотят вылечиться быстро и навсегда. Особенно это характерно для лиц молодого возраста и для больных с доминирующим гипертимическим личностным радикалом. Но получить быстрый и стойкий эффект часто не удается, и тогда, при несоответствии

реального и ожидаемого результата, у такого рода пациентов формируется установка недоверия. Больные разочаровываются в самой терапии, в квалификации врача, иногда в медицине. Часто они переключаются на поиск альтернативных способов и методов лечения, прибегая к услугам экстрасенсов, знахарей, народных целителей, колдунов и, как правило, идут по тупиковому пути. В связи с этим врачи, особенно при тенденции болезни к хроническому течению, должны ориентировать больных на ретардированную эффективность некоторых препаратов, когда позитивный результат наступает позже и сохраняется дольше и устойчивей.

Фармакоэкономический фактор. Работ, в которых подробно анализировалась бы зависимость уровня комплаенса от стоимости лекарственной терапии и медицинских условий в целом практически нет. Этот аспект затрагивается, как правило, вскользь. Тем не менее, в связи с затянувшимся бумом активности фармакологического сектора экономики, многие люди столкнулись с дилеммой, где нужно выбирать «либо новое, но дорогое, либо старое, но менее эффективное». Стоит ли доверять тому препарату, который стоит дорого? Можно ли сделать адекватную замену более дешевым фармакологическим аналогом? Больные, особенно из группы с ограниченными финансовыми возможностями, ничего не зная об эффективности генериков, механизмах действия, однозначно выбирает более дешевые лекарства. Реальная практика показывает, что между стоимостью препаратов и уровнем комплаенса существует обратно-пропорциональная зависимость. В одном из исследований сообщалось, что в 40 % случаев больные сами переключались на прием более дешевых аналогов, даже зная, что они могут быть малоэффективными.

Особенности семейной составляющей комплаенса

Семья – важнейшее условие социализации личности и удовлетворения множества актуальных и базовых потребностей. В процессе своего развития семья, как ни одна другая социальная система, выполняет множество разнообразных функций: репродуктивную, сексуально-эротическую, социализации, статусную функцию (в качестве наследия человек приобщается к статусу членов семьи-врача, педагога, рабочего, профессора, пр.). А также тех, которые ближе к проблеме отношения к болезни и комплаенса – эмоциональной и психотерапевтической,

выражающихся в удовлетворении потребности индивида в любви, симпатии, поддержке, сохранении глубоких и доверительных отношений. *Защитная функция семьи нередко проявляется в возможности сделать* физическую, психологическую и финансово – экономическую жизнь членов семьи более безопасной, т.к. согласно деонтическим правилам, члены семьи должны оказывать материальную поддержку друг другу.

Существует несколько подходов к классификации стилей функционирования семей. С точки зрения медицинской психологии, требующей установления взаимосвязи между типом внутрисемейных отношений и отношениями заболевшего к своей болезни и предлагаемым методам терапии, мы выделяем четыре типа семей, имеющих специфический стиль взаимоотношений и психологических характеристик.

Рациональный тип. В таких семьях поддерживается благоприятный психологический климат, основанный на взаимном уважении и поддержке. Каждый член семьи чувствует «плечо» родственника, что выражается в проявлениях заботы, внимания, активном участии членов семьи в разрешении возникающих проблем. В случае болезни одного из членов семьи, все дружно стараются создать ему условия для оптимальной адаптации к болезни. Помогают в консультировании необходимыми специалистами, обеспечивают экономическую поддержку в приобретении лекарств, стараются формировать образ позитивного развития болезни, вселяют уверенность в улучшении состояния и выздоровлении. В таких семьях, как правило, существует доверительное отношение к людям, в т.ч. к врачам, которое они внушают и своему больному родственнику. Вопросы лечения обсуждаются больным совместно с его родственниками и лечащим врачом. Характерна тенденция активного сотрудничества с медицинским персоналом. Своим авторитетом и доброжелательностью родственники помогают больному оптимально пройти все этапы болезни. Они же активно контролируют процесс комплаенса и корректируют его, если он по каким-то причинам искажается.

Индифферентный тип. В рамках данного типа семьи характерны пассивность и равнодушное отношение родственников друг к другу. В таких семьях дети ощущают себя либо эмоционально отверженными, либо растущими без надзора, хотя часто наказываются за излишнее

выражение чувств, т.к. в традициях и правилах сложившихся отношений существует редко озвучиваемое табу на внешнее выражение своих чувств и эмоциональных состояний. С детства даже в тяжелых ситуациях они живут по правилу «не выносить сор из избы». Вопросы здоровья, успехов, личной жизни мало интересуют членов такой семьи, они формально относятся к возникающим проблемам, стараются «не лезть в душу» и чужую жизнь. Даже если даются какие-то советы, их выполнение не считается обязательным. Ответственность за лечение перекладывается на самого больного. Его состояния, переживания активно не обсуждаются, не вырабатывается рациональная позиция преодоления болезни, редко оказывается экономическая помощь в процессе лечения. Родственники либо формально посещают врача, чтобы обсудить перспективы лечения больных, либо не делают этого вообще, не сопровождают их в лечебные учреждения, чтобы поддержать психологически. Такое равнодушие очень часто ведет к искажению процесса комплаенса, особенно после выписки больного из стационара. Члены семьи редко и формально выполняют функцию «контролеров комплаенса». В таких семьях больные редко посещают врача и, как правило, также равнодушно относятся к вопросам своего лечения.

Гиперпротективный тип. Отношения в семье искажаются в связи с доминирующей ролью матери в семье. Отец, как правило, занимает пассивную и подчиняющуюся позицию, отдавая инициативу в решении всех вопросов жене. Со стороны матери, которая отличается авторитарным и конфликтным поведением, характерна устойчивая тенденция к опеке и гиперконтролю над всеми членами семьи. Поведение гиперпротективной матери постепенно патологизирует почти всех членов семьи, особенно детей, запускает механизмы, ведущие к невротизации, формированию психологической зависимости, искажению самооценки, инфантилизации, подавлению стремления к самостоятельным решениям и действиям, амбивалентности решений и поступков. В тех случаях, когда есть генетическая предрасположенность к эндогенным заболеваниям, гиперпротективное поведение матери является своеобразным стилевым триггером («спусковым крючком»), запускающим механизмы развития шизофрении и аффективных заболеваний. Поведение гиперпротективной матери очень часто мешает адекватному

процессу лечения ее детей и других родственников. Из-за личностной деформации и склонности к паралогическим суждениям, они нередко, там, где в этом есть прямая необходимость, отказываются госпитализировать своих близких. Или вначале дав согласие на госпитализацию, очень скоро настаивают на их выписке и своими инициативами часто ломают режим лечения. Больные, как правило, пассивно подчиняются всем требованиям своей гиперконтролирующей родственницы. Отношение к врачу, к предлагаемому им лечению у больных во многом зависит также от оценки этих вопросов их авторитарной матерью или женой. В таких семьях могут встречаться и патологические формы комплаенса – уход в мистические псевдотерапевтические системы, использование неадекватных способов лечения, например, уринотерапии, экзорцистских техник, лечение порчи, сглаза, околдовывания и пр.

Враждебный тип. Встречается как отдельный вариант взаимоотношений в семье, нередко сочетается с индифферентным стилем. Враждебные, недоброжелательные отношения в детском или подростковом возрасте часто возникают из-за обид по поводу явной или скрытой конкуренции за внимание кого-то из родителей, зависти из-за того, что в отношениях выделяются «любимчики» и «изгои». В более позднем возрасте враждебность вызвана «несправедливым» распределением наследства в пользу кого-то из членов семьи. Нередко враждебный тип отношений возникает из-за психопатических форм поведения кого-то из членов семьи, его авторитарности, жадности или психического заболевания. Результатом враждебного стиля отношений является отсутствие эмоциональной психологической поддержки между членами семьи, равнодушие к нуждам каждого из них, отказ от всякого участия, в том числе материальной помощи в тех случаях, когда состояние родственника требует длительного и даже непродолжительного лечения. Однако для формирования адекватных форм комплаенса это не худший вариант, т.к. каждый член семьи рано осознает, что все возникающие проблемы он должен решать самостоятельно и поэтому на помощь и поддержку близких не рассчитывает.

Врачебная составляющая комплаенса

Профессия врача, включающая необходимость выполнения широчайшего спектра функций, требует развития множества разнообразных способностей и качеств. Врач должен уметь

не только диагностировать болезни и лечить их, но, как писал П.Б. Ганнушкин, – не забывать также о роли психолога – эмпирика, к выполнению которой должен постоянно стремиться. Другими словами, врач любой специальности должен постоянно заботиться о повышении своей психологической компетентности и общей культуры. А этому времени в стенах медицинских университетов и институтов, как известно, уделяется мало.

Несмотря на многообразие профессиональных функций, врач должен четко осознавать, что контроль над процессом комплаенса у больных – одна из важнейших задач в связи с тем, что многие его усилия нивелируются, если пациент нарушает режим приема лекарств и выполнения медицинских рекомендаций. В диаде «врач – больной» больной человек является ведомым, врач же всегда остается ведущим и, следовательно, ответственным за лечебный процесс во всех его ракурсах. Однако в силу разных причин, врач может выполнять не только комплаенсстимулирующую, но и комплаенсрепрессивную функцию. Врачебная составляющая формирования комплаенса включает в себя множество профессиональных качеств и психологических характеристик.

Коммуникативная компетентность врача. Умение рационально взаимодействовать с больными и их родственниками, грамотно информировать их о болезни и методах лечения, которые используются в настоящее время и, возможно, будут реализовываться в будущем, и при этом вызывать доверие и уважение – важная характеристики успешности врачебной деятельности. Она является результирующей многих умений и качеств врача.

Формирование рабочего «альянса». Установление и укрепление доверительных отношений с больным – важнейшая задача первых шагов знакомства с ним. Врач, который это понимает, потом легко решает свои клинические задачи. Доверяющий врачу пациент более свободно сообщает о себе необходимые сведения (например, сексуальный, алкогольный анамнез, информацию интимного содержания, которая нередко необходима для понимания психогенеза некоторых симптомов болезни, его отношения к лечению). Он охотней сотрудничает с врачом и выполняет его рекомендации, советуется по многим вопросам здоровья и жизни вообще. Для формирования такого союза необходимы *способность врача к эмпатии* – сочувствию, сопе-

реживанию и сопониманию больному, доброжелательное отношение к больному, *умение слушать*, что позволяет более точно понимать его мысли, желания и опасения. Даже при возникающих шероховатостях отношений между врачом и пациентом, например, из-за занятости, невнимательности, даже раздражительности врача, больной готов простить ему все, если до этого рабочий альянс был сформирован.

Культура речи. Основным источником передачи важной информации для больного является устная речь. В связи с этим небрежное отношение к языку может быть причиной нечеткого информирования больного. Чтобы этого не произошло важно соблюдать такое требование, как *точность и ясность речи*. Этому нередко вредит частое *употребление медицинских терминов*, содержание которых многим больным не понятны и поэтому могут вызвать разнообразные тревожные мысли и переживания о болезни и перспективах лечения. Поэтому употребляемые термины должны разъясняться больному на понятном для него языке. Нередко вредят имиджу врача и делают его сообщения неубедительными употребляемые им *слова-паразиты*. Больной, слушая разъяснения врача в такой форме, может подумать, что врач не уверен в своих рекомендациях. Убедительней звучит информация, которую врач подает больному в *краткой и понятной ему форме*. Многословие или речевая избыточность часто указывают на нечеткость или неопределенность представлений врача о предмете своих сообщений или аргументов. Большую роль в формировании и укреплении доверия к врачу играет *соблюдение им правил речевого этикета*.

Психологическая ориентированность. Психологические знания нужны всем. Психологическая грамотность – залог успеха решения многих проблем. У врачей психологические знания требуются для поддержания устойчивых, рациональных и позитивных отношений с больными и их родственниками, умения склонить к своей точке зрения, убедить в необходимости выполнения требуемых рекомендаций, способности дипломатично погасить возникшую конфликтную ситуацию и пр. Кто-то делает это подилетантски, исходя из своего опыта, но лучше, если в основе этих действий будут лежать хотя бы минимальные знания медицинской и общей психологии.

Оценка врачом варианта ВКБ больного. ВКБ – внутренняя картина болезни, интегриро-

ванный личностью комплекс ощущений, переживаний, знаний и мотиваций, связанных с болезнью. **Ощущения** (сенсорно-перцептивный уровень ВКБ) – чувственные сигналы болезненных состояний, заставляющие больного *осознавать* наличие физического или психического неблагополучия. **Знания** (когнитивный уровень ВКБ) – информация, позволяющая больному *объяснять* все, что связано с болезненным состоянием в настоящее время и в будущем. **Переживания болезни** – комплекс, состоящий из эмоций, чувств, настроения, которые сопровождают и *аранжируют* формирующееся или уже сформированное отношение к болезни и лечению. **Мотивационный уровень ВКБ** – комплекс *личностных аргументов* (обоснований, убеждений), влияющий на *выбор* той или иной тактики и стратегии поведения по отношению к болезни и предлагаемому лечению. Болезнь может привести к изменениям поведения в форме: реиерархизации целей – изменению ранжирования целей, стереотипов поведения и образа жизни; сужения диапазона программы жизни; доминирования эгоцентрических установок; изменения ответственности за свое здоровье; трансформации «Я» и фиксации новых комплексов. Из уже описанных типов ВКБ неблагополучными в плане формирования позитивного комплаенса являются такие, как гипонозогнозический, анозогнозический, диснозогнозический, а также патологические варианты.

Выявление алекситимического комплекса у пациента. Известно, что высокий уровень алекситимии встречается в группе больных с психосоматическими расстройствами, неврозами, страдающих от наркозависимости, поэтому одной из важных психологических задач практического врача заключается в своевременном обнаружении пациентов с алекситимическим комплексом. Это категория пациентов, которые, несмотря на образование и статус, с трудом описывают свои ощущения, у них зачатую трудно собрать анамнестические сведения, и они же являются *группой риска по низкому уровню показателя комплаенса*. Для них характерны следующие психологические особенности: слабая способность к описанию и дифференциации своих ощущений, чувств и продуктов мыслительной деятельности. Они с трудом определяют локализацию ощущения, не могут четко дифференцировать свои переживания (тревогу, страх, опасения, связанные с болезнью), не ищут ответов, касающихся их причин и

происхождения, поэтому очень часто обращаются к врачу в позднем периоде болезни. Их речь лишена метафорических оборотов, эмоционально насыщенных слов, слабо развита ее образность и фантазийность. Функция прогнозирования развита плохо, поэтому представить исход болезненного состояния или последствия нерегулярного лечения больному сложно.

Рациональные подходы к назначению лекарств. По данным С. Н. Мосолова, около 50 % неэффективной терапии в психиатрической вра-

чебной практике связано с ее неадекватным применением (несвоевременным началом лечения, несоблюдением принципа соотношения показаний и противопоказаний, шаблонным подходом к терапии низкими дозами, частой сменой назначаемых препаратов без соблюдения правил необходимой продолжительности приема и этапов лечения). Такие же проблемы, разумеется, существуют в работе врача соматического профиля.

Выводы

Проблема комплаенса мультифакториальна и требует системного подхода, рассматривающего проблемы больного, в том числе изучение природы и причин изменчивости уровня комплаентности, как совокупность трех основных составляющих: психологических и личностных характеристик больного, профессиональной и психологической компетентности врача, а также рациональных форм взаимодействия больного в системе внутрисемейных отношений. Учитывая, что поведение человека, в том числе больного, реализуется чаще на уровне подсознания и бессознательного, выделенные факторы могут служить ориентиром на пути целенаправленного комплексного изучения этой актуальной психологической проблемы в медицине.

Выделенные нами факторы и условия в формировании комплаенса могут стать основой для разработки профилактической и психокоррекционной программы, включающую диагностическую и терапевтическую составляющие. Важной задачей является создание общих и специфических рекомендаций осуществления комплаенса стимулирующего поведения у больных, направленных на активацию ресурсных возможностей в пределах выделенных нами факторов. Особая роль должна быть отведена подготовке врача, деятельность которого в идеальной форме можно охарактеризовать красивой и справедливой мыслью, высказанной римским писателем и поэтом Петронием Гаем Арбитром более 2 тысяч лет назад: «Врач – не что иное, как утешение для души».

References (список литературы)

1. Gurevich KG. [Compliance of patients receiving lipid-lowering therapy] *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2004; 1(1): 67–72.
2. Lutova NB. [Compliance and psychopathological symptomatology] *Obozrenie psichiatrii i med. psichologii im. VM. Behtereva*. 2012; 3 (2): 59–64.
3. Shestopalova LF. [Features of compliance of patients with alcohol dependence] *Addiktologii v sovremennom nauchnom progressе: Mezhdunar. nauchn.- prakt. konf.* – Kursk, 2012, pp. 152–156.
4. Shestopalova LF. [Level and typological features of compliance of patients with mental and neurological disorders] *VIsnik Harkivskogo natsionalnogo unIversitetu* Im. VN. KarazIna. Ser. «Psichologiya». 2014; 55 (110): 130–135.
5. Danilov DS. [Compliance in medicine and methods of its optimization (clinical, psychological and psychotherapeutic aspects)] *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2008; 10(1): 13–20.
6. Chaplin R. New can clinicians help patients to take their psychotropic medication. / R. Chaplin // *Advances in psychiatry treatment*. – Vol. 13. – 2007, pp. 347 – 349.
7. Kustov AV., Alyeksyeyeva YuA. [Alexithymia: nature and functions]. *Aktual'ni problemy psykholohiyi*. 2008; 10 (8): 303–311.

(received 24.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 24.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

Abstract

A. V. Melnik,
*National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogov str.,
Vinnytsya, Ukraine, 21018*

IMPACT OF BIOFLAVONOIDS ON HEART BIOCHEMICAL INDICES IN MALE AND FEMALE RATS WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Introduction. Hyperhomocysteinemia (HHC) is a recognized independent risk factor for cardiovascular disease. One of the biochemical mechanisms of cardiotoxic action of excess homocysteine is the development of oxidative stress. Today, such drugs as bioflavonoids (genistein, quercetin, etc.) are increasingly used for cardioprotection which exhibit antioxidant and anti-inflammatory properties. Along with this, it is shown that genistein also reveals hypohomocystinemic effect on acute methionine HHC. However, bioflavonoids' ability to adjust the disruption of free radical processes in the myocardium of male and female rats under conditions of HHC remains unexplored.

The aim of the study was to explore the effect of bioflavonoids quercetin and genistein which induce hyperhomocysteinemia damage to cardiomyocytes and changes in the state of antioxidant systems of the heart in male and female rats.

Materials and methods. Experiments were performed on 80 white laboratory male and female rats (220–280 g). For hyperhomocysteinemia model of rats, D, L-homocysteine thiolactone (intragastral 100 mg/kg a day, 28 days,) in 1 % starch solution was used. Some animals in addition to homocysteine thiolactone was treated with genistein (2.5 mg / kg body weight i.g.) or quercetin (25 mg / kg body weight i.g.) for 28 days.

In myocardium, NADPH-oxidase activity, superoxide dismutase, content of malondialdehyde, protein carbonyl groups was determined. In blood serum, content of homocysteine, aspartate aminotransferase activity and creatine phosphokinase was evaluated. Statistical processing of the results was performed using the program Statistica SPSS 17.0.

Results and discussion. Applied pharmacotherapy prevented decrease in activity of superoxide dismutase and glutathione deficit under the conditions of HHC in male and female rats, the mentioned action is more expressive under genistein. In addition, the introduction of bioflavonoids inhibits the growth of oxidized glutathione, activation of NADPH-oxidase and processes of free radical oxidation of lipids and proteins in male and female rats, but the effectiveness of genistein was higher than of quercetin. Under these conditions, genistein showed more expressive, membrane-stabilizing effect on cardiomyocytes in males and females than quercetin.

Conclusion. It was established that under the conditions of HHC applying of genistein only constrains effectively the development of oxidative stress in male and female rats.

Keywords: hyperhomocysteinemia, oxidative stress, myocardium, genistein, quercetin, sex.

Corresponding author: anderneting@gmail.com

Резюме**А. В. Мельник,***Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018***ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СЕРЦЯ У САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**

Гіпергомоцистеїнемія супроводжується розвитком оксидативного стресу в серцево-судинній системі. Залишається невивченим здатність різних біофлавоноїдів коригувати процеси вільнорадикального окиснення в серці за даної патології. Тому, метою роботи було дослідити вплив біофлавоноїдів геністеїну й кверцетину на індуковані гіпергомоцистеїнемією пошкодження кардіоміоцитів та зміни стану про-антиоксидантної системи в серці у самців та самок щурів. Встановлено, що за умов гіпергомоцистеїнемії застосування геністеїну стримує формування дефіциту відновленого глутатіону, зменшення активності супероксиддисмутази, а також попереджує зростання рівня окисненого глутатіону, гіперактивацію НАДФН-оксидази та процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів в міокарді у самців та самок щурів. За цих умов ефективність впливу кверцетину на вказані процеси поступалась геністеїну.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, міокард, геністеїн, кверцетин, стаття.

Резюме**А. В. Мельник,***Вінницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Вінниця, Україна, 21018***ВЛИЯНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Гипергомоцистеинемия сопровождается развитием оксидативного стресса в сердечно-сосудистой системе. Остается неизученным способность различных биофлавоноидов корректировать процессы свободнорадикального окисления в сердце при данной патологии. Поэтому, целью работы было исследовать влияние биофлавоноидов генистеина и кверцетина на индуцированные гипергомоцистеинемией повреждения кардиомиоцитов и изменения состояния про-антиоксидантной системы в сердце у самцов и самок крыс. Установлено, что при гипергомоцистеинемии применения генистеина сдерживает формирование дефицита восстановленного глутатиона, уменьшение активности супероксиддисмутази, а также предупреждает повышение уровня окисленного глутатиона, гиперактивацию НАДФН-оксидазы и процессов свободнорадикального окисления липидов и протеинов в миокарде у самцов и самок крыс. В этих условиях эффективность влияния кверцетина на указанные процессы уступала генистеину.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, миокард, генистеин, кверцетин, пол.

Автор, відповідальний за листування: anderneting@gmail.com

Вступ

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є визнаним незалежним фактором ризику серцево-судинної патології [1]. Одним із біохімічних механізмів кардіотоксичної дії надлишку гомоцистеїну є розвиток оксидативного стресу [1]. За умов гіпергомоцистеїнемії в міокарді розвивається про-антиоксидантний дисбаланс, що асоціюється з

посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів. На сьогодні з метою кардіопротекції все ширше використовують препарати біофлавоноїдів (геністеїн, кверцетин та ін.), які виявляють антиоксидантні та проти-запальні властивості [2, 3]. Поряд з цим, показано, що геністеїн виявляє також гіпогомоцистеїнемічну дію за умов експериментальної метіо-

нінової ГГЦ [4]. Проте, залишається невивченим здатність біофлавоноїдів коригувати порушення вільнорадикальних процесів в міокарді у самців та самок щурів за умов ГГЦ.

Мета дослідження – дослідити вплив біофлавоноїдів геністеїну й кверцетину на ГГЦ-індуковані пошкодження кардіоміоцитів та зміни стану про-антиоксидантної системи в серці у самців та самок щурів.

Матеріали і методи. Досліди проведені на 80 білих лабораторних щурах обох статей масою 220–280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природнім світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували *ad libitum*. Тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів. Дослідження проведено за загальними етичними принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Модель гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) створювали шляхом введення тіолактону D, L-гомоцистеїну (Sigma, США) внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг маси на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу протягом 28 днів [5]. Частина тварин отримувала тіолактон гоомоцистеїну разом з геністеїном (2,5 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу) [4], а частина – з кверцетином (25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу) протягом 28 днів. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропופоловим наркозом [6]. Тварини були розподілені на групи: 1 і 2 групи (Контроль) – самці (n = 10) та самки щурів (n = 10), які протягом 28 днів отримували 1 % розчин крохмалю в/шл 1 мл на 100 г маси щура 1 раз на добу; 3 і 4 групи (ГГЦ) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким моделювали ГГЦ; 5 та 6 групи (ГГЦ + Геністеїн) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким протягом всього терміну моделювання ГГЦ вводили геністеїн; 7 та 8 групи (ГГЦ + Кверцетин) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким протягом всього терміну моделювання ГГЦ вводили кверцетин.

Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1), супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1), вміст мало-

нового діальдегіду (МДА), карбонільних груп білків (КГП) та глутатіону визначали спектрофотометричним методом як описано раніше [7]. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та креатинфосфокінази (КФК) визначали за наборами ТОВ Філісіт-Діагностика, Спайн Лаб (Україна). Вміст гоомоцистеїну в сироватці крові визначали за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Введення тіолактону гоомоцистеїну протягом 28 днів супроводжується зростанням вмісту гоомоцистеїну у самців та самок відповідно в 2,1 та 1,8 рази ($p < 0,05$), порівняно з контролем. Застосування геністеїну за цих умов справляло гіпогомоцистеїнемічний ефект: рівень гоомоцистеїну у самців та самок був меншим відповідно на 50,3 та 37,1 % ($p < 0,05$), відносно групи «ГГЦ». Натомість, введення кверцетину не викликало вірогідного зменшення рівня гоомоцистеїну в крові.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю стримувала дисбаланс про-антиоксидантних ензимів в міокарді щурів обох статей за ГГЦ (табл. 1). Встановлено, що станом на 28 добу введення тіолактону гоомоцистеїну активність НАДФН-оксидази є більшою у самців та самок відповідно на 52,7 та 33,3 %, тоді як активність супероксиддисмутази меншою відповідно на 33,2 та 23,7 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем. Натомість, в групі «ГГЦ + геністеїн» активність НАДФН-оксидази вірогідно менша у самців та самок відповідно на 31,9 та 22,7 % ($p < 0,05$), тоді як активність супероксиддисмутази більша відповідно на 43,8 та 27,9 % ($p < 0,05$), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». В групі тварин, які отримували кверцетин, активність супероксиддисмутази була більшою у самців та самок відповідно на 31,9 та 29,7 % ($p < 0,05$), в той час як активність НАДФН-оксидази була меншою відповідно на 23,9 та 24,5 % ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими тваринами.

Таблиця 1 – Вплив геністеїну та кверцетину на активність про- та антиоксидантних ензимів в міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	Стать	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв·мг протеїну	Супероксид-дисмутаза, ум.од./мг протеїна
Контроль	Самці	$1,23 \pm 0,07$	$3,66 \pm 0,14$
	Самки	$0,82 \pm 0,04$	$4,55 \pm 0,16$
ГГЦ	Самці	$1,88 \pm 0,09^*$	$2,45 \pm 0,10^*$
	Самки	$1,10 \pm 0,11^*$	$3,47 \pm 0,12^*$
ГГЦ + Геністеїн	Самці	$1,28 \pm 0,14\#$	$3,52 \pm 0,14\#$
	Самки	$0,85 \pm 0,03\#$	$4,44 \pm 0,13\#$
ГГЦ + Кверцетин	Самці	$1,43 \pm 0,10\#$	$3,23 \pm 0,09^*\#$
	Самки	$0,83 \pm 0,01\#$	$4,50 \pm 0,15\#$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю;

– статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Фармакотерапія попереджувала ГГЦ-індукований оксидативний стрес в міокарді, однак істотно відрізнялась за ефективністю залежно від обраного препарату (табл. 2). ГГЦ супроводжувалась вірогідним зростанням в міокарді вмісту МДА (на 89,3 % у самців проти 68,3 % у самок, $p < 0,05$) та КГП (на 102 % у самців проти 78,6 % у самок, $p < 0,05$), порівняно з відповідним контролем. За цих умов найбільша антиоксидантна активність в міокарді була характерна для геністеїну, причому його дія більш виразна у самців щурів. Встановлено, що

в міокарді самців, які отримували геністеїн, рівень МДА та КГП був відповідно на 45,5 та 45,8 % менший ($p < 0,05$), а у самок – на 35,8 та 35,2 % ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими тваринами. Застосування кверцетину мало вірогідно меншу антиоксидантну дію в міокарді, причому у тварин обох статей вона була практично співставною. Виявилось, що в групі «ГГЦ + кверцетин» у самців вміст МДА та КГП був відповідно на 38,9 та 34,4 % меншим ($p < 0,05$), а у самок – на 36,1 та 32,8 % ($p < 0,05$), ніж у нелікованих тварин.

Таблиця 2 – Вплив геністеїну та кверцетину на вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	Стать	МДА, мкмоль/г тканини	КГП, нмоль/мг протеїну
Контроль	Самці	$10,0 \pm 0,35$	$0,95 \pm 0,04$
	Самки	$7,25 \pm 0,27$	$0,70 \pm 0,03$
ГГЦ	Самці	$18,9 \pm 0,27^*$	$1,92 \pm 0,09^*$
	Самки	$12,2 \pm 0,24^*$	$1,25 \pm 0,12^*$
ГГЦ + Геністеїн	Самці	$10,3 \pm 0,27\#$	$1,04 \pm 0,08\#$
	Самки	$7,84 \pm 0,30\#$	$0,81 \pm 0,07\#$
ГГЦ + Кверцетин	Самці	$11,6 \pm 0,26^*\#$	$1,26 \pm 0,10^*\#$
	Самки	$7,80 \pm 0,18\#$	$0,84 \pm 0,09\#$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю;

– статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Введення обраних коректорів в різній мірі стримує порушення фракційного розподілу глутатіону в міокарді щурів обох статей, індукованих тривалою ГГЦ (табл. 3). Так, в групі ГГЦ відмічається вірогідне зростання рівня окисненого глутатіону та зменшення вмісту його відновленої форми. За умов ГГЦ геністеїн значно випереджає кверцетин за здатністю відновлювати баланс між різними формами глутатіону в

міокарді у самців та самок щурів. В групі тварин «ГГЦ + Геністеїн» вміст відновленого глутатіону більший відповідно на 57,1 та 30,5 % ($p < 0,05$), а рівень окисненої форми глутатіону менший відповідно на 19,8 та 13,1 % ($p < 0,05$) у самців та самок, ніж в групі «ГГЦ». За цих умов співвідношення між відновленою та окисненою формою глутатіону у самців та самок виявляється більшим відповідно на 100 та 47,5 %, по-

рівняно з групою нелікованих тварин. В групі тварин «ГГЦ + Кверцетин» вміст відновленого глутатіону відповідно на 26,6 та 24,5 % більший ($p < 0,05$), а рівень окисненої форми глутатіону відповідно на 14,7 та 14,0 % менший ($p < 0,05$) у самців та самок, ніж в групі «ГГЦ». За цих умов співвідношення між відновленою та окисненою формою глутатіону виявляється більшим відпо-

відно на 48,7 та 42,1 % у самців та самок, порівняно з групою нелікованих тварин. Використання кверцетину у самців не спричиняє повного відновлення нормального розподілу окремих фракцій глутатіону, про що доказово свідчить наявність статистично вірогідних відмінностей з показниками системи глутатіону в групі контролю.

Таблиця 3 – Вплив геністеїну та кверцетину на вміст глутатіону та його фракцій у міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	Стать	GSH, нмоль/мг протеїну	GSSG, нмоль/мг протеїну	GSH/GSSG
Контроль	Самці	$2,97 \pm 0,09$	$0,095 \pm 0,003$	$31,4 \pm 1,35$
	Самки	$3,56 \pm 0,13$	$0,070 \pm 0,004$	$51,9 \pm 2,91$
ГГЦ	Самці	$1,84 \pm 0,07^*$	$0,126 \pm 0,005^*$	$14,7 \pm 0,39^*$
	Самки	$2,65 \pm 0,10^*$	$0,084 \pm 0,005^*$	$32,2 \pm 1,73^*$
ГГЦ + Геністеїн	Самці	$2,89 \pm 0,07\#$	$0,101 \pm 0,006\#$	$29,3 \pm 1,61\#$
	Самки	$3,46 \pm 0,11\#$	$0,073 \pm 0,002\#$	$47,5 \pm 1,46\#$
ГГЦ + Кверцетин	Самці	$2,33 \pm 0,08^{*\#}$	$0,108 \pm 0,004^{*\#}$	$21,8 \pm 0,80^{*\#}$
	Самки	$3,30 \pm 0,12\#$	$0,072 \pm 0,001\#$	$45,7 \pm 1,71\#$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю;

– статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Застосування геністеїну та кверцетину в різній мірі попереджувало розвиток цитолізу кардіоміоцитів у щурів обох статей на тлі ГГЦ (табл. 4). 28-денне застосування тіолактону гомоцистеїну викликає вірогідне зростання в крові активності АСТ та КФК у самців та самок щурів. За цих умов у геністеїна відмічалась більш виразна здатність стабілізувати мембрани кардіоміоцитів, при чому у самців його ефективність була більшою. Встановлено, що в крові самців, лікованих геністеїном, активність АСТ та КФК була меншою відповідно на 26,5 та 23,3 %

($p < 0,05$), а у самок – на 16,6 та 14,5 % ($p < 0,05$), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». Застосування кверцетину в меншій мірі стримує розвиток цитолізу кардіоміоцитів: активність АСТ та КФК у самців була меншою відповідно на 15,9 та 14,6 % ($p < 0,05$), а у самок – на 14,0 та 12,4 % ($p < 0,05$), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». За цих умов активність АСТ та КФК в крові була статистично достовірно більшою, порівняно з показниками в контрольній групі тварин.

Таблиця 4 – Вплив геністеїну та кверцетину на активність маркерних ферментів цитолізу кардіоміоцитів в сироватці крові щурів обох статей за умов ГГЦ ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	Стать	АСТ, мкмоль/хв·л	КФК, Од./л
Контроль	Самці	$37,0 \pm 0,90$	$77,2 \pm 4,26$
	Самки	$36,1 \pm 0,71$	$73,1 \pm 3,65$
ГГЦ	Самці	$51,5 \pm 0,96^*$	$110 \pm 3,67^*$
	Самки	$45,1 \pm 0,65^*$	$96,0 \pm 3,83^*$
ГГЦ + Геністеїн	Самці	$37,8 \pm 0,78\#$	$84,4 \pm 3,36\#$
	Самки	$37,6 \pm 0,65\#$	$82,1 \pm 3,60\#$
ГГЦ + Кверцетин	Самці	$43,3 \pm 0,81^{*\#}$	$94,0 \pm 2,47^{*\#}$
	Самки	$38,8 \pm 0,61^{*\#}$	$84,1 \pm 3,34^{*\#}$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю;

– статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Таким чином, застосована фармакотерапія з різною ефективністю коригувала індуковані ГГЦ зміни процесів вільнорадикального окиснення та цитолізу кардіоміоцитів у щурів обох статей. Застосування геністеїну попереджує індуковане ГГЦ зменшення запасів відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази та надмірну активацію НАДФН-оксидази, процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів в міокарді, що супроводжується стабілізацією мембран кардіоміоцитів у самців та самок щурів. Зауважимо, що за впливом на окремі показники фармакотерапевтична дія геністеїну була вищою у самців. За умов ГГЦ ефективність кверцетину значно поступалась геністеїну.

Висока антиоксидантна активність поліфенольних сполук кверцетину та геністеїну під-

тверджується даними літератури [2, 3, 6]. Виникає питання, щодо можливих причин більш високої антиоксидантної активності геністеїну, порівняно з кверцетином. Нами, показано, що із досліджуваних поліфенолів лише геністеїн виявляє гіпогомостеїнемічну активність. Між тим, високі концентрації гомостеїну викликають розвиток оксидативного стресу [1]. Тому, здатність геністеїну зменшувати рівень гомостеїну в крові є однією із причиною більш виразної антиоксидантної дії цього біофлавоноїда, порівняно з кверцетином. Ще однією із можливих причин різної антиоксидантної активності цих біофлавоноїдів є наявність у геністеїну естрогеноподібної дії, адже естрогени є потужними антиоксидантами [8].

Висновки

1. Застосована фармакотерапія попереджує зменшення активності супероксиддисмутази та формування дефіциту відновленого глутатіону в міокарді за умов ГГЦ у самців та самок щурів, причому вказана дія більш виразна у геністеїну.

2. Введення біофлавоноїдів стримує індуковане ГГЦ зростання окисненого глутатіону,

активацію НАДФН-оксидази та процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів в міокарді у самців та самок щурів. За цих умов ефективність геністеїну випереджає таку у кверцетину.

3. За умов ГГЦ геністеїн виявляв більш виразну мембраностабілізуючу дію щодо кардіоміоцитів у самців та самок, ніж кверцетин.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження в цьому напрямку дозволять розробити ефективні підходи щодо корекції

патологічних змін в серці у особин різної статі за умов порушення обміну сірковмісних амінокислот.

References (список літератури)

1. Lai WK, Kan MY. [Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction]. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1-12.
2. Wenzel U, Fuchs D, Daniel H. [Protective effects of soy-isoflavones in cardiovascular disease: identification of molecular targets]. *Hamostaseologie.* 2008;28(1-2):85-88.
3. Han S, Wu H, Li W, Gao P. [Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury]. *Mol Cell Biochem.* 2015;403(1-2):43-49.
4. Zhen P, Zhao Q, Hou D, Liu T, Jiang D, Duan J, Lu L, Wang W. [Genistein attenuates vascular endothelial impairment in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats]. *J Biomed Biotechnol.* 2012; Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/730462>
5. Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. [Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats]. *Exp. Biol. Med.* 2007;232(1):81-87.
6. Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. [Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats]. *Biomed Pharmacother.* 2017;86:570-582.
7. Zaichko NV, Olhovskiy AS, Melnik AV, Yurchenko PA, Grigoreva AS, Konahovich NF. [Effect of the polymicro-



- element drug "esmin" on aging changes of hydrogen sulfide content and markers of pro-antioxidant system in the myocardium of rats]. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2014;86(3):69-76
8. Miller AA, De Silva TM, Jackman KA, Sobey CG. [Effect of gender and sex hormones on vascular oxidative stress]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(10):1037-1043.

(received 23.02.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 23.02.2017, опубліковано 29.06.2017)

Наукове видання

Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень

Науковий журнал

E-mail: JCandEMR@gmail.com
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Олешко О. М.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Олешко О.М.

Підписано до друку 26.06.2017. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 13,14. Обл.-вид. арк. 13,70.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.